

1. A propos d'un dosage colorimétrique de l'ion fluor

par D. Monnier, R. Vaucher et P. Wenger.

(28 X 49)

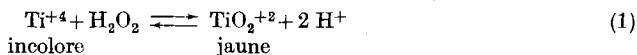
Introduction.

Nous avons indiqué¹⁾ une méthode de dosage de l'ion fluor en présence de phosphates, basée sur la formation du complexe titane-fluor. Bien que le réactif titane-eau oxygénée ait été déjà proposé²⁾, l'étude n'en a pas été, à notre connaissance, systématiquement entreprise. Nous nous sommes donc efforcés de rechercher le rôle des divers facteurs intervenant dans l'analyse et d'apporter quelque clarté dans le mécanisme des principaux équilibres. Nous avons aussi étudié le rôle des ions PO_4^{-3} ; en effet, s'ils ne gênent pas en milieu modérément acide lorsque le rapport $\text{PO}_4^{-3}/\text{F}^{-1}$ est plus petit que 100, pour des teneurs plus grandes en ion PO_4^{-3} , l'analyse n'est possible qu'en milieu très acide. Dans ces conditions malheureusement, la sensibilité est diminuée de telle sorte que la méthode perd de son intérêt pour le dosage de petites quantités de fluor. Nous proposons sous III une méthode qui permet d'effectuer ce dosage en présence d'un grand excès d'ions PO_4^{-3} , sans distillation préalable.

I. Dosage colorimétrique de l'ion fluor.

1. Principe de la méthode et conditions de travail.

L'ion Ti^{+4} donne, en présence d'eau oxygénée, une coloration jaune. Cette réaction est interprétée différemment dans la littérature³⁾. Dans nos conditions de travail, nous pensons que l'équation:



correspond le mieux aux phénomènes observés (v. p. 8). Cette réaction est certainement accompagnée de phénomènes d'hydrolyse. En présence de fluor, il y a formation de complexe avec le titane:



de telle sorte que l'équilibre (1) est déplacé vers la gauche. Il y a donc affaiblissement de la coloration.

2. Préparation et étude des réactifs.

a) *Réactif au chlorure de titane (IV) (réactif I).* On introduit dans un ballon jaugé d'un litre, 0,0366 ion-g de titane (chlorure de titane *Merck*), 100 cm³ d'eau distillée, 60 cm³

¹⁾ Helv. **31**, 929 (1948).

²⁾ *Steiger*, Am. Soc. **30**, 219 (1908).

³⁾ *Billy*, C. r. **172**, 1411 (1921); *Schenk*, Helv. **19**, 639 (1936); *Rivenq*, Bl. **12**, 290 (1945); *Schwarz*, Z. anorg. Ch. **210**, 303 (1933).

de perhydrol, 100 cm³ d'acide sulfurique ($d = 1,84$) et on complète au litre par de l'eau distillée et bouillie. Cette liqueur, diluée dix fois, constitue le réactif I, dont 3 cm³ renferment 527 γ de titane.

b) *Réactif au sulfate de titane* (réactif II). Préparation identique à la précédente en partant du sulfate de titane. La solution renferme la même quantité d'ions titane.

c) *Conditions de travail*. Les mesures colorimétriques ont été effectuées à l'absorptiomètre *Spekker-Hilger* à cellules photoélectriques avec les filtres *Ilford* 601 et H 503 et la cuve de 4 cm d'épaisseur. Dans les tableaux, nous donnons toujours la densité optique D, lue directement sur le tambour.

d) *Influence de la température sur les réactifs*. Jusqu'à 40°, la coloration des réactifs n'est pas altérée. Pour des températures supérieures, il y a diminution de la coloration, qui s'explique par l'endothermicité de la réaction (1)¹⁾. Si l'eau oxygénée est en excès et n'a pas été décomposée par la chaleur, la coloration reprend son intensité après refroidissement.

e) *Influence du pH sur la coloration des réactifs*. A concentration constante en titane, la coloration du réactif varie avec le pH. Une étude quantitative du phénomène a été faite. Dans un ballon jaugé de 50 cm³, on introduit 3 cm³ de réactif I, 1 cm³ de perhydrol et des quantités croissantes d'acide chlorhydrique n. On complète au trait de jauge avec de l'eau distillée puis on mesure D au colorimètre.

cm ³ HCl ajoutés .	0	0,5	1	2	3	4	5	6
pH	1,74	1,59	1,48	1,33	1,22	1,14	1,08	1,03
D	0,539	0,550	0,559	0,569	0,576	0,582	0,586	0,589

cm ³ HCl ajoutés .	7	8	9	10	11	12	16	20
pH	0,98	0,94	0,90	0,87	0,83	0,81	0,72	0,65
D	0,591	0,592	0,593	0,594	0,595	0,595	0,595	0,596

A l'augmentation de la concentration des ions hydrogène, correspond une augmentation de la coloration. Cette variation n'est pas régulière; forte au début, elle s'atténue de plus en plus au fur et à mesure de la diminution du pH. Pour un grand excès d'acide, on observe même un affaiblissement de la couleur. Dans les conditions de nos essais, elle est moins sensible aux variations de pH pour les fortes acidités. Des résultats identiques ont été obtenus avec le réactif II.

f) *Influence de l'eau oxygénée sur la coloration*. Il faut au moins 0,5 cm³ de perhydrol pour que 3 cm³ de réactif dans 50 cm³ de solution donnent une coloration maximum. Nous travaillerons donc toujours avec un fort excès d'eau oxygénée, soit 1 cm³ de perhydrol dans un volume de 50 cm³ renfermant 3 cm³ de réactif.

3. Etude de l'action du fluor sur les réactifs I et II: courbe d'étalonnage.

Comme il a été dit, le fluor se combine au titane, ce qui a pour effet de déplacer l'équilibre (1) de droite à gauche. Le complexe ainsi formé est relativement stable.

a) *Solution étalon d'ions fluor*. On dissout 1,947 g de fluorure d'ammonium dans un ballon d'un litre. Cette solution est diluée 100 fois. 1 cm³ de cette liqueur renferme 10 γ d'ions fluor.

b) *Variation de la sensibilité de la réaction en fonction du pH*. Une série d'essais ont été entrepris sur des solutions renfermant 3 cm³ de réactif et des quantités croissantes de

¹⁾ *Riveng*, Bl. 12, 290 (1945).

fluor, dans un volume total de 50 cm³ à divers pH. L'examen des courbes (fig. 1) nous montre que, lorsque le pH ne dépasse pas 0,9, la sensibilité de la méthode représentée par l'extinction moléculaire ϵ n'est pas modifiée (elle est en moyenne de 180). Par contre, pour des pH plus petits, elle diminue rapidement lorsque la concentration des ions fluor augmente. La loi de *Lambert-Beer* s'applique de moins en moins bien au phénomène.

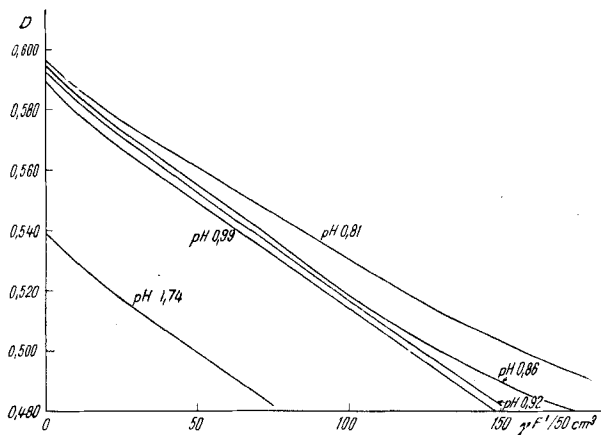


Fig. 1.

4. Etablissement de la courbe d'étalonnage et sensibilité de la méthode.

L'étude des résultats donnés aux paragraphes 2e et 3b nous conduit à travailler à un pH aussi bas que possible, afin que la coloration ne soit pas trop affectée par les petites variations de pH et pour supprimer, ou du moins diminuer, l'effet gênant des phosphates. Pourtant, il n'est pas possible de travailler en milieu trop acide puisqu'on diminue la sensibilité et qu'on s'éloigne des conditions de validité de la loi de *Lambert-Beer*. Nous effectuerons donc toutes nos mesures au pH 0,9. La courbe d'étalonnage est donnée à la fig. 2 (courbe I). Pour de plus amples détails, en ce qui concerne la sensibilité de cette méthode ou la préparation des solutions, consulter notre article précédent (loc. cit.).

II. Etude des ions gênants.

1. Introduction.

Les ions gênants le dosage du fluor peuvent être classés en 4 groupes :

Les ions qui réagissent avec l'eau oxygénée pour donner des composés colorés (chrome, molybdène, vanadium,...).

Les ions ou groupements formant avec le titane des composés peu dissociés ou des complexes (SO_4^{-2} , PO_4^{-3} ,...).

Les éléments qui réagissent avec le fluor et donnent des composés plus stables que le complexe titane-fluor (aluminium, zirconium,...).

Les ions ayant une coloration propre (Fe^{+3}).

Nous avons étudié les ions suivants : SO_4^{-2} , PO_4^{-3} , Al^{+3} et Fe^{+3} .

2. L'ion sulfurique SO_4^{-2} .

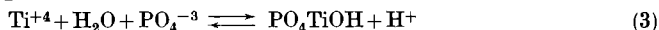
Dans un ballon, jaugé de 50 cm³, on introduit 3 cm³ de réactif I (527 γ de titane), 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique 1,2-n. et 1 cm³ de perhydrol. On complète au trait de jauge avec de l'eau distillée après avoir ajouté des quantités variables d'ions sulfuriques.

SO_4^{-2} g/50 cm ³ . .	0	0,15	0,2	0,3	0,7
D	0,593	0,593	0,591	0,587	0,575

L'ion sulfurique gêne quand, dans les conditions de l'expérience, il est en quantité supérieure à 0,15 g, c'est-à-dire pour un rapport $\text{Ti}^{+4}/\text{SO}_4^{-2}$ de 1/300 environ. Ce phénomène est probablement dû à la formation de complexes entre l'ion SO_4^{-2} et le titane Ti^{+4} .

3. L'ion phosphorique PO_4^{-3} .

La présence d'ions PO_4^{-3} en grand excès gêne le dosage du fluor, probablement par formation de composés peu dissociés. A côté de (1), nous admettons l'équilibre:



Une forte concentration en ions PO_4^{-3} a pour effet de déplacer l'équilibre (3) vers la droite et par conséquent l'équilibre (1) vers la gauche. Il en résulte une diminution de l'intensité de la coloration. L'équilibre (3), hypothétique, permet en outre d'expliquer le fait que l'augmentation de l'acidité diminue l'effet gênant des phosphates. Des observations identiques ont été faites avec les réactifs I et II.

a) *Etude de la variation de l'intensité de la coloration du réactif I en fonction de la concentration des ions PO_4^{-3} .* Nous avons procédé comme pour l'ion SO_4^{-2} .

PO_4^{-3} mg/50 cm ³ .	0	5	7,5	10	50	100	150
D	0,593	0,591	0,584	0,578	0,542	0,518	0,507

Dans les conditions des essais, 5 mg d'ions PO_4^{-3} ne gênent pas, ce qui correspond à un rapport $\text{PO}_4^{-3}/\text{F}^{-1}$ de 100 environ. Nous restons en effet dans les limites de précision de l'absorptiomètre, soit 0,002.

b) *Etude de la variation de l'intensité de la coloration du réactif I en présence d'une quantité constante d'ions PO_4^{-3} à différents pH.* Les solutions ont été préparées comme précédemment; elles renferment toutes 0,1 g d'ions PO_4^{-3} .

cm ³ HCl 1,2-n. . .	7,5	9	12	15
D	0,518	0,522	0,528	0,535
D (sans PO_4^{-3}) . .	0,593	0,595	0,595	0,595

En présence d'ions PO_4^{-3} , le réactif est plus sensible aux variations de pH. Néanmoins, le dosage s'effectue sans difficulté.

4. L'ion aluminium Al^{+3} .

Cet ion gêne en petite quantité déjà, car il forme avec le fluor un complexe d'une grande stabilité.

Dans un ballon jaugé de 50 cm³, on introduit 3 cm³ de réactif I, 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique 1,2-n., 50 γ de fluor et des quantités variables d'ions aluminium. On observe d'abord une décoloration due à la formation du complexe titane-fluor, puis une augmentation progressive de l'intensité de la coloration au fur et à mesure de l'addition des ions aluminium, le complexe aluminium-fluor étant plus stable que tous les composés présents.

Si on examine la courbe d'étalonnage I (fig. 2), on remarque que la valeur $D = 0,593$ correspond à la solution de réactif pur (3 cm³ de réactif I dans 50 cm³ de solution). Lorsque la solution renferme en outre 50 γ de fluor, $D = 0,553$.

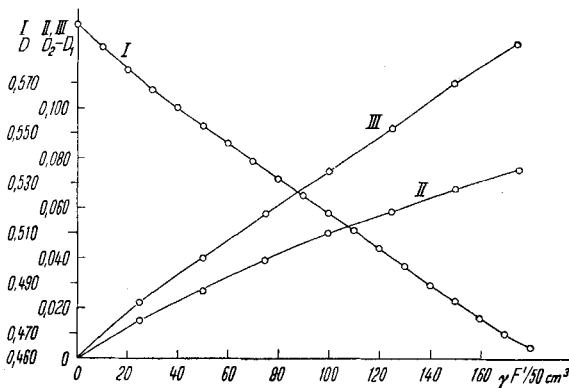
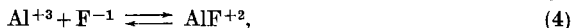


Fig. 2.

Enfin si on ajoute par exemple 10 γ d'ions aluminium, D prend la valeur 0,558, ce qui correspond à 43 γ d'ions fluor (fig. 2, courbe I). 7 γ de fluor ont donc été complexés par 10 γ d'aluminium. Si on exprime ces valeurs en ion-g, on constate qu'un ion aluminium correspond à un ion fluor. Nous avons répété ces mesures en introduisant des quantités croissantes d'aluminium et nous obtenons toujours ce même rapport. Nous pouvons donc supposer que nous sommes en présence de l'équilibre:



presqu'entièrement déplacé vers la droite. Ceci est vrai, bien entendu, pour de fortes dilutions. Il est nécessaire donc d'éliminer complètement l'aluminium. Cette séparation peut se faire par l'oxine en milieu alcalin.

Nous avons aussi donné dans le tableau précédent les valeurs de D en l'absence de phosphates, pour mettre en évidence le phénomène de sensibilisation au pH.

5. L'ion fer (Fe^{+3}).

Dans les conditions de pH et de dilution où nous travaillons, la stabilité du complexe fer-fluor est faible par rapport aux complexes que nous venons d'étudier, aussi le fer ne gêne-t-il pas le dosage, pour autant qu'il ne soit pas en trop grande quantité. L'ion fer Fe^{+3} peut en effet provoquer des erreurs par sa coloration propre. Dans ce cas, il faut l'éliminer ou utiliser la solution à analyser elle-même (sans réactif) comme élément de comparaison.

III. Dosage de l'ion fluor en présence d'un grand excès de phosphates (PO_4^{-3}).

Le dosage du fluor en présence de phosphates n'est possible que lorsque le rapport $\text{PO}_4^{-3}/\text{F}^{-1}$ ne dépasse pas 100 (v. p. 4). Si les phosphates sont en très grand excès, la méthode doit être quelque peu modifiée, sans pour cela qu'une distillation préalable soit nécessaire. On utilisera le fait que l'aluminium forme un complexe AlF^{+2} plus stable que le complexe TiF_6^{-2} . Quand on ajoute, à une solution renfermant le réactif I et une quantité inconnue de fluor, un excès d'ion aluminium, le complexe TiF_6^{-2} est détruit au profit du complexe

AlF^{+2} et le réactif reprend sa coloration initiale par suite de la libération du titane (le pK de AlF^{+2} est en effet beaucoup plus petit que le pK du TiF_6^{-2}). Cette variation de coloration avant et après l'addition d'aluminium permet de calculer la concentration des ions fluor. Comme il s'agit ici d'une différence, il n'est pas nécessaire de filtrer, même si la solution présente un léger trouble, ce qui arrive souvent. Cette filtration provoque parfois des erreurs dues probablement à des phénomènes d'adsorption du réactif sur le papier.

L'analyse s'effectue de la manière suivante: On introduit dans un ballon jaugé de 50 cm^3 , 3 cm^3 de réactif I, $7,5 \text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique 1,2-n. et 1 cm^3 de perhydrol; on complète au trait de jauge après avoir ajouté la solution à doser renfermant le fluor. On transvase la liqueur dans une cuve de 4 cm d'épaisseur (volume 31 cm^3) et on mesure D_1 ; on ajoute alors 5 gouttes d'une solution saturée de chlorure d'aluminium, on agite et fait une seconde lecture D_2 après quelques minutes. ($D_2 - D_1$) permet le calcul de la concentration de fluor. Il faut évidemment tenir compte du fait que la présence de phosphates diminue la sensibilité du réactif et que la courbe d'étalonnage telle qu'elle a été établie (fig. 2, courbe I) n'est plus utilisable. Nous allons donc établir une courbe pour le dosage de fluor en présence d'un grand excès de phosphates.

1. *Affaiblissement de la sensibilité de la réaction en présence de quantités variables de phosphates.* Introduisons, dans la solution de réactif I, 175γ de fluor et des quantités croissantes de phosphates:

$\text{PO}_4^{-3} \text{ mg}/50 \text{ cm}^3$	0	5	15	75	85	90	100	115	150
$D_2 - D_1$	0,125	0,125	0,122	0,118	0,082	0,077	0,075	0,072	0,063

La sensibilité de la réaction diminue dès qu'il y a plus de 5 mg de PO_4^{-3} dans la solution. Forte au début, cette variation est faible après l'addition de 90 mg de phosphates. C'est pourquoi nous avons établi une courbe d'étalonnage avec des solutions renfermant toutes 100 mg de phosphates et des quantités croissantes de fluor (fig. 2, courbe II). Nous avons aussi donné les valeurs de $D_2 - D_1$ pour des solutions ne renfermant pas de phosphates, ce qui permet d'apprécier l'effet de ces derniers sur la sensibilité (fig. 2, courbe III). Elle est réduite de 35% environ. Nous avons signalé (loc. cit.) qu'il était possible, en faisant appel à la première courbe d'étalonnage (I), de doser le fluor à 4γ près. La diminution de la sensibilité abaisse cette précision à 7γ environ. Au cours d'expériences ultérieures, cette erreur a été diminuée de moitié.

Remarque. Lorsqu'on introduit les ions aluminium dans la solution titane-fluor, la réaction n'est pas immédiate. La coloration maximum est atteinte après un temps qui dépend de la teneur en phosphates:

$\text{PO}_4^{-3} \text{ mg}/50 \text{ cm}^3$	0	0,01	0,025	0,05	0,075	0,09	0,1	0,11	0,15
Temps en minutes	60	13	8	5	3	2	2	2	1

Les solutions ont été préparées de la même façon que précédemment. Dans les conditions choisies pour le dosage, la stabilité de la coloration est atteinte après 2 minutes.

2. *Dosage du fluor en présence d'un grand excès de phosphates.* Le dosage du fluor basé sur la courbe II (fig. 2) doit être précédé d'une détermination semi-quantitative de la teneur de l'échantillon en phosphates (avec une précision de $\pm 10\%$). On ajoute à la solution à doser une quantité de phosphates telle que la concentration totale soit de 100 mg pour 50 cm^3 de liquide. On obtient alors la quantité de fluor cherchée en déterminant D avant et après l'addition d'un excès d'aluminium ($D_2 - D_1$) et en se reportant à la courbe d'étalonnage (II, fig. 2).

IV. *Applications.*

1. *Dosage de l'ion fluor dans les eaux naturelles.* Les phosphates ne s'y trouvent pas en quantité telle qu'ils puissent gêner. Il en est de même des autres substances sauf pourtant de l'aluminium qui, à l'état de traces déjà, provoque des erreurs appréciables. Il faut donc l'éliminer.

Marche de l'analyse. On évapore à sec un litre d'eau. Le résidu est repris par 20 cm³ d'eau distillée et 5 cm³ d'acide chlorhydrique 1,2-n. On ajoute 1 cm³ de solution d'oxine à 5% dans de l'acide acétique n. et on alcalinise par l'ammoniaque (tournesol). Le précipité jaune se forme (le volume total de la solution ne doit pas dépasser 40 cm³). On transvase solution et précipité dans une ampoule à décanter de 100 cm³. Le becher est rincé avec 40 cm³ de chloroforme, ce dernier est introduit dans l'ampoule. On agite énergiquement, le chloroforme renfermant l'aluminium est éliminé, l'extraction est répétée avec 5 cm³ de chloroforme. La solution aqueuse renferme le fluor. Elle est partagée en deux portions égales; l'une d'elles est introduite dans un ballon de 50 cm³ avec 3 cm³ de réactif I, 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique 1,2-n. et 1 cm³ de perhydrol, puis on complète au volume par de l'eau distillée. L'autre partie est traitée de la même façon, mais en remplaçant le réactif par 3 cm³ d'eau distillée. Chaque solution est versée dans une cuve de 4 cm d'épaisseur, la dernière servant de cuve de comparaison. La densité optique résultante est de 0,556, ce qui correspond, sur la courbe d'étalonnage I de la fig. 2, à 46 γ de fluor soit 92 γ par litre d'eau (concentration 9,10⁻² mg/l).

2. *Dosage du fluor dans les dents.*

Nous avons donné, dans un article précédent, une méthode de dosage du fluor dans les dents. Au cours de recherches systématiques, nous avons constaté que les valeurs obtenues étaient généralement trop fortes car la présence de phosphates ne pouvait, dans ces conditions, être négligée. Nous avons alors mis en œuvre la méthode proposée à la p. 5, dans laquelle la courbe d'étalonnage a été établie avec une quantité constante d'ions PO₄⁻³ égale à 100 mg dans 50 cm³ (fig. 2 courbe II). Il faut donc que nous nous trouvions dans ces conditions (à $\pm 10\%$ près) et, par conséquent, il est nécessaire de connaître la teneur en phosphates. On peut la considérer comme constante d'une dent à l'autre, pour autant que l'on ait affaire à la même partie: dentine, émail ou dent entière. La teneur moyenne en phosphore donnée par la littérature est la suivante: dentine 13,5%, émail 17,2% et dent entière 14,7%. Dans le tableau suivant, nous donnons la quantité de cm³ d'une solution neutralisée de phosphate disodique (renfermant 1 g de PO₄⁻³ pour 100 cm³) qu'il faut ajouter à ces divers échantillons pour se trouver dans les conditions du dosage.

Email

Prise en g	0,2	0,15	0,1	0,075	0,05
cm ³ solution phosphate . .	0	2,2	4,7	6,1	6,9

Dentine

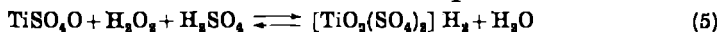
Prise en g	0,2	0,15	0,1	0,075	0,05
cm ³ solution phosphate . .	1,1	3,3	5,6	6,6	7,8

Dent entière

Prise en g	0,2	0,15	0,1	0,075	0,05
cm ³ solution phosphate . .	1	3,2	5,5	6,8	7,8

V. Remarques sur les réactions et équilibres mis en jeu dans le dosage du fluor.

Il semble établi, depuis les travaux de *Schenk* et de *Rivenq* (loc. cit.) que, dans cette réaction, le rapport $\text{Ti}/\text{H}_2\text{O}_2 = 1$. Sur l'équilibre lui-même, les avis sont partagés. *Schwarz* (loc. cit.) suppose que l'anion SO_4^{-2} ou Cl^{-1} entre dans la constitution du complexe formé:



En présence de l'ion Cl^{-1} , on aurait $[\text{TiO}_2\text{Cl}_4]^{-2}$. Différents auteurs admettent cette manière de voir. Pourtant, dans les conditions où nous travaillons, les considérations suivantes nous font penser que l'anion n'entre pas dans le complexe et que nous avons plutôt l'équilibre (1). A la place de Ti^{+4} , nous pourrions donner les composés résultant de l'hydrolyse.

Si on prépare, au même pH (1,74), deux solutions renfermant la même quantité de titane, l'une composée de chlorure de titane et d'acide chlorhydrique, l'autre de sulfate de titane et d'acide sulfurique, nous obtenons une intensité de coloration identique. Il faudrait donc admettre que les deux complexes eussent même coloration et même constante de dissociation. Nous supposons plutôt que dans les deux cas nous sommes en présence du même composé.

Partant de 50 cm³ d'une solution renfermant de l'eau oxygénée en excès, du chlorure de titane et de l'acide chlorhydrique, aux concentrations: $\text{Ti}^{+4} = 2,2 \cdot 10^{-4}$ ion g/l et Cl^{-1} total = $1,2 \cdot 10^{-3}$ ion g/l, nous avons ajouté du nitrate d'argent et après chaque addition, la conductibilité spécifique X a été mesurée.

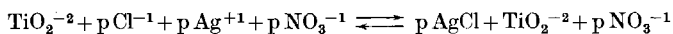
AgNO_3 0,1-n. . .	0	0,3	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1
Concentration en mol/l . . .	0	$6 \cdot 10^{-4}$	$12 \cdot 10^{-4}$	$16 \cdot 10^{-4}$	$18 \cdot 10^{-4}$	$20 \cdot 10^{-4}$	$22 \cdot 10^{-4}$
$X \cdot 10^{-4}$	8,21	8,19	8,16	8,47	8,67	8,84	9,02

Si l'on reporte les conductibilités spécifiques en ordonnées et les concentrations en nitrate d'argent sur les abscisses, on obtient une droite brisée dont la cassure se produit pour une concentration en nitrate d'argent égale à $1,2 \cdot 10^{-3}$, ce qui correspond bien à la quantité totale de chlorure en solution. La première pente a une valeur moyenne

$$\frac{(X_2 - X_1) \cdot 10^3}{C_2 - C_1} = 4,2$$

C_1 et C_2 sont les concentrations de nitrate d'argent, X_1 et X_2 les conductibilités spécifiques correspondantes.

Ces résultats nous permettent de penser que le chlore n'entre pas dans le composé oxygéné du titane et que nous avons bien une réaction du type:



En effet, la pente théorique de cette réaction est donnée par l'expression:

$$\frac{(X_2 - X_1) \cdot 10^3}{(C_2 - C_1)} = \lambda \text{Cl}^{-1} - \lambda \text{NO}_3^{-1} = 3,6$$

λCl^{-1} et λNO_3^{-1} étant les conductibilités équivalentes. Cette valeur se rapproche sensiblement de celle donnée plus haut (4,2). Il est évident qu'outre la réaction (1), il y a d'autres équilibres dus à l'hydrolyse des ions Ti^{+4} et TiO_2^{-2} . La pente de la 2e partie de la courbe correspond à l'excès de nitrate ajouté.

Si on effectue des mesures sur une solution identique à la précédente, mais sans addition d'eau oxygénée, on obtient une droite brisée, parallèle à la première mais marquant une conductibilité beaucoup plus faible.

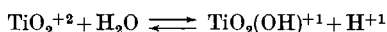
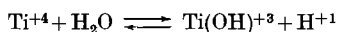
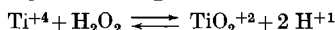
Dans la réaction (1) que nous proposons, il y a libération d'ions hydrogène, phénomène qu'on peut mettre en évidence, soit par des mesures de conductibilité, soit par des déterminations de pH, avant et après l'addition d'eau oxygénée. C'est ainsi que la conductibilité a passé de $6,67 \cdot 10^{-4}$ à $8,22 \cdot 10^{-4}$ lors de l'addition du perhydrol.

Considérant que la variation de la conductibilité due à la transformation du titane en peroxyde peut être négligée devant celle des ions hydrogène, nous pouvons, en première approximation, appliquer la formule qui donne la variation des ions H^{+1} (ΔH^{+1}).

$$\frac{(X_2 - X_1) \cdot 10^3}{\Delta \text{H}^{+1}} = \lambda \text{H}^{+1} = 315 \qquad \frac{(8,22 - 6,67) \cdot 10^{-4}}{\Delta \text{H}^{+1}} = 315$$

$\Delta \text{H}^{+1} = 4,8 \cdot 10^{-4}$. La valeur théorique, donnée par l'équation (1) est: $[\text{H}^{+1}] = 2 [\text{Ti}^{+4}]$ soit $5,96 \cdot 10^{-4}$. Les calculs effectués sur les variations de pH donnent une valeur moyenne de $6 \cdot 10^{-4}$ avec une erreur de $\pm 3 \cdot 10^{-4}$.

Nous avons remarqué (p. 2) que la diminution de pH d'une solution de peroxyde de titane est accompagnée tout d'abord d'une augmentation de l'intensité de la coloration puis d'un affaiblissement sensible dans les milieux très acides. Ce phénomène peut s'expliquer qualitativement au moyen des équilibres suivants:



L'augmentation des ions H^{+1} déplace les 3 équilibres ci-dessus de droite à gauche dans une mesure qui dépend des constantes d'équilibre.

RÉSUMÉ.

Une méthode de dosage de l'ion fluor a été établie. Elle est basée sur l'emploi du réactif titane-eau oxygénée. L'effet des ions gênants PO_4^{-3} , SO_4^{-2} , Fe^{+3} , Al^{+3} a été étudié. Une légère modification de la méthode permet d'effectuer ce dosage en présence d'un grand excès de phosphates sans distillation préalable. Une étude succincte des équilibres a été entreprise.

Genève, Laboratoire de chimie analytique
et de microchimie de l'Université.

2. Über die Quellung von vernetzten Pektinstoffen verschiedenen Veresterungsgrades

von H. Deuel und G. Huber.

(3. XI. 49.)

Einleitung.

Die Quellung hochmolekularer Verbindungen beruht auf intermolekularer oder intermizellarer Einlagerung von Lösungsmittel und lässt sich als Ausweitung eines dreidimensionalen Netzwerkes betrachten¹⁾. Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Quellungsgrad die Verbindungsstücke zwischen zwei Vernetzungspunkten stärker gestreckt sind. Geschwindigkeit und Ausmass der Quellung sind von der Konstitution des Quellungsmittels und der hochmolekularen Verbindung abhängig.

Im folgenden werden Quellungsversuche an vernetzten Pektinstoffen verschiedenen Veresterungsgrades in Wasser ausgeführt. Es soll dabei der Einfluss von Seitenketten auf die Streckung von Fadenmolekeln untersucht werden. In der Literatur finden sich bisher wenig Angaben über die Quellung von Pektinen²⁾.

Versuche.

Apfelpektin wurde mit Formaldehyd³⁾ durch Acetalbildung (Methylenbrücken) zu einem lockeren, dreidimensionalen Gerüst vernetzt. Daraus wurde völlig verestertes Oxypropylpektin hergestellt. Aus einem Teil davon wurde unverestertes Natriumpektat gewonnen.

¹⁾ C. E. H. Bawn, The Chemistry of High Polymers, London (1948), S. 136.

²⁾ R. F. Stuewer, J. Physical Chem. **42**, 305 (1938); F. Blank & H. Deuel, Viertelj. Naturforsch. Ges. Zürich **88**, 161 (1943).

³⁾ H. Deuel, Helv. **30**, 1269 (1947).

RÉSUMÉ.

Une méthode de dosage de l'ion fluor a été établie. Elle est basée sur l'emploi du réactif titane-eau oxygénée. L'effet des ions gênants PO_4^{-3} , SO_4^{-2} , Fe^{+3} , Al^{+3} a été étudié. Une légère modification de la méthode permet d'effectuer ce dosage en présence d'un grand excès de phosphates sans distillation préalable. Une étude succincte des équilibres a été entreprise.

Genève, Laboratoire de chimie analytique
et de microchimie de l'Université.

2. Über die Quellung von vernetzten Pektinstoffen verschiedenen Veresterungsgrades

von H. Deuel und G. Huber.

(3. XI. 49.)

Einleitung.

Die Quellung hochmolekularer Verbindungen beruht auf intermolekularer oder intermizellarer Einlagerung von Lösungsmittel und lässt sich als Ausweitung eines dreidimensionalen Netzwerkes betrachten¹⁾. Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Quellungsgrad die Verbindungsstücke zwischen zwei Vernetzungspunkten stärker gestreckt sind. Geschwindigkeit und Ausmass der Quellung sind von der Konstitution des Quellungsmittels und der hochmolekularen Verbindung abhängig.

Im folgenden werden Quellungsversuche an vernetzten Pektinstoffen verschiedenen Veresterungsgrades in Wasser ausgeführt. Es soll dabei der Einfluss von Seitenketten auf die Streckung von Fadenmolekeln untersucht werden. In der Literatur finden sich bisher wenig Angaben über die Quellung von Pektinen²⁾.

Versuche.

Apfelpektin wurde mit Formaldehyd³⁾ durch Acetalbildung (Methylenbrücken) zu einem lockeren, dreidimensionalen Gerüst vernetzt. Daraus wurde völlig verestertes Oxypropylpektin hergestellt. Aus einem Teil davon wurde unverestertes Natriumpektat gewonnen.

¹⁾ C. E. H. Bawn, The Chemistry of High Polymers, London (1948), S. 136.

²⁾ R. F. Stuewer, J. Physical Chem. **42**, 305 (1938); F. Blank & H. Deuel, Viertelj. Naturforsch. Ges. Zürich **88**, 161 (1943).

³⁾ H. Deuel, Helv. **30**, 1269 (1947).

50 g Pektin (Veresterungsgrad mit Methanol 40%) wurden mit 500 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung und 500 cm³ 18-proz. Salzsäure intensiv vermischt. Die Lösung wurde 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das entstandene Hauptvalenzgel wurde nun mit Alkohol ausgefällt, mit Wasser bis zur Salzsäure- und Formaldehyd-Freiheit ausgewaschen und mit Natronlauge verseift. Aus dem entstandenen Natriumpektat wurde durch Salzsäure-Alkohol-Behandlung formaldehyd-vernetzte Pektinsäure gewonnen.

Nach nochmaligem Waschen mit Wasser wurde diese noch feuchte, formaldehyd-vernetzte Pektinsäure durch Behandlung mit reinem Propylenoxyd bei Zimmertemperatur während 4 Tagen verestert¹⁾. Nach gründlichem Waschen mit Alkohol und Äther wurde im Vakuum bei 45° getrocknet. Durch Verseifen mit Natronlauge wurde ein Teil des Esters in unverestertes Natriumpektat übergeführt, das wie oben gewaschen und getrocknet wurde. Mit diesen Präparaten wurden folgende Quellungsbestimmungen bei Zimmertemperatur in Reagensgläsern durchgeführt.

Quellung von formaldehyd-vernetztem Oxypropylpektin
und Natriumpektat.

Vernetzter Pektinstoff	Quellungsvolumen in cm ³ pro Milliäq. Polyuronsäure	
	in Wasser	in Phosphatpuffer (0,2-n.), pH = 6,9
Oxypropylpektin .	19,6	18,2
Na-pektat	6,0	5,4

Das vernetzte Oxypropylpektin quillt bedeutend stärker als das entsprechende Natriumpektat. In reinem Wasser quellen beide Substanzen mehr als in neutraler Pufferlösung.

Durch partielle und vollständige Verseifung des vernetzten Oxypropylpekts mit entsprechenden Mengen Natronlauge wurden Präparate mit verschiedenem Veresterungsgrad hergestellt. Hier wurde nicht speziell gewaschen oder getrocknet. Mit diesen Pektinstoffen wurden nachstehende Quellungsversuche angestellt.

Quellung von formaldehyd-vernetzten Pektinstoffen verschiedenen
Veresterungsgrades.

Estergruppen in % der Gesamtcaboxyle	100	80	60	40	20	0
Quellungsvolumen in cm ³ pro Mil- liäq. Polyuronsäure (in Wasser)	19,6	16,4	15,4	14,4	11,8	6,0

Zwischen Veresterungsgrad und Quellung besteht eine funktionelle Beziehung. Bei schrittweiser Verseifung des 100-proz. Esters nimmt das Quellungsvolumen zunächst langsam und dann stärker ab.

Diskussion.

Die Viskosität wässriger Pektinlösungen ist um so grösser, je höher verestert das Pektin vorliegt²⁾. Die gleiche Beobachtung wurde

¹⁾ H. Deuel, Helv. **30**, 1523 (1947).

²⁾ H. Deuel, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **53**, 219 (1943); H. Deuel & F. Weber, Helv. **28**, 1089 (1945).

an Alginsäure¹⁾ gemacht. Die Erklärung dieser Erscheinung kann kaum in einer Zusammenlagerung der Fademolekeln gesucht werden, weil zunehmender Methoxylgehalt ihren Abstand nach röntgenographischen Untersuchungen²⁾ erhöht. Es wurde deshalb angenommen, dass die Fadenmolekeln mit steigender Veresterung gestreckt werden.

Die vorliegenden Quellungsversuche mit vernetzten Pektinstoffen unterstützen diese Annahme. Die bedeutend erhöhte Wassereinlagerung in das durch Hauptvalenzbindungen erhaltene dreidimensionale Netz bei zunehmender Veresterung hat eine Umordnung der Molekeln zur Voraussetzung. Wegen der Vernetzung der Molekeln untereinander ist eine Umordnung jedoch nicht beliebig möglich. Bei der Konfigurationsänderung muss es sich daher um eine Ausdehnung der Ketten in ihrer Längsachse, also eine Streckung, handeln. Die Streckung wird durch Hinderung der freien Drehbarkeit der glykosidischen Bindungen bei Gegenwart von Seitengruppen hervorgerufen. Das stark dissoziierte Natriumsalz ist sicher nicht weniger hydrophil als der Ester. Untersuchungen über die Wasserdampfadsorption von Pektinpulvern zeigen denn auch, dass mit zunehmendem Veresterungsgrad nicht mehr Wasser adsorbiert wird³⁾. Die Streckung der Fadenmolekeln durch die Estergruppen kommt dadurch besonders deutlich zum Ausdruck, dass selbst das Natriumpektat, das wegen Häufung negativer Ladungen längs der Fadenmolekel nicht stark geknäuelte sein kann, bedeutend schwächer als der Ester quillt. Die Streckung von Hauptvalenzgelen durch elektrische Aufladung wurde einwandfrei festgestellt⁴⁾.

Neben der Quellung und Viskosität sind noch viele andere Eigenschaften der Pektine vom Veresterungsgrad abhängig. Bei konstantem Molekulargewicht nehmen Wasserlöslichkeit⁵⁾, Gelierfähigkeit⁶⁾ und Strömungsdoppelbrechung⁷⁾ mit dem Veresterungsgrad zu. Die Abhängigkeit dieser Eigenschaften vom Veresterungsgrad ist viel leichter verständlich, wenn man auch sie auf verschiedene Streckung der Fadenmolekeln zurückführt.

Dagegen sind andere Eigenschaften der Pektine, wie Enzymangreifbarkeit⁸⁾, Verseifungsgeschwindigkeit, Dissoziation⁹⁾ und Elek-

¹⁾ H. Deuel & H. Neukom, J. Polymer Sc., im Druck.

²⁾ K. J. Palmer, R. C. Merrill, H. S. Owens & M. Ballantyne, J. Physical Colloid Chem. **51**, 710 (1947).

³⁾ H. Deuel, Helv. **30**, 1269 (1947); K. J. Palmer & Mitarb., 1947, loc. cit.

⁴⁾ W. Kuhn, Exper. **5**, 318 (1949); A. Katchalsky, Exper. **5**, 319 (1949).

⁵⁾ H. Pallmann & H. Deuel, Chimia **1**, 51 (1947).

⁶⁾ H. S. Owens & W. D. Maclay, J. Colloid Sc. **1**, 313 (1946).

⁷⁾ W. Pilnik, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **56**, 208 (1946).

⁸⁾ H. Pallmann, J. Matus, H. Deuel & F. Weber, R. **65**, 633 (1946); J. Matus, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **58**, 319 (1948).

⁹⁾ H. Deuel, 1943, loc. cit.

trolytfällbarkeit¹⁾), die ebenfalls stark vom Veresterungsgrad abhängen, nicht ohne weiteres als Folge verschiedener Knäuelungszustände der Fadenmolekeln zu erklären.

Der Einfluss von Seitengruppen auf die Streckung von Fadenmolekeln dürfte noch bei anderen Verbindungen nachweisbar sein.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Aus formaldehyd-vernetztem Oxypropylester der Pektinsäure werden durch alkalische Verseifung Natriumsalze verschiedenen Veresterungsgrades gewonnen. Die Quellung dieser Präparate in Wasser nimmt mit steigendem Veresterungsgrad deutlich zu. Diese Erscheinung wird auf eine Streckung der Fadenmolekeln bei Einführung von Estergruppen zurückgeführt.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

3. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux.

I. Exaltation de la pigmentation par le fer et par le manganèse

par Gilbert Turian.

(7 XI 49)

A la suite des travaux de *Willstätter & Mieg* sur les carotènes et le lycopène, on considère les caroténoïdes comme des dérivés de l'isoprène C_5H_8 fortement deshydrogénés. Selon l'hypothèse biochimique généralement adoptée, l'isoprène, unité fondamentale de tous les polyterpènes, donne naissance à un diterpène aliphatique, à vrai dire inconnu, le protophytol, lequel par un processus de dimérisation conduit à une molécule en C_{40} présentant un plan de symétrie médian. Une deshydrogénation créatrice de doubles liaisons conjuguées transforme alors le tétraterpène incolore (= propigment) en pigment polyénique. Cette hypothèse a reçu une première confirmation à la suite de la récente identification de polyènes incolores naturels par *Zechmeister* et coll. (phytofluène, $C_{40}H_{64} \pm 2H$, par ex.).

Comme l'indique *Zechmeister*, il faut donc admettre au cours de la caroténogénèse l'existence d'une étape essentielle consistant en un processus de deshydrogénation enzymatique.

¹⁾ *H. Pallmann & H. Deuel*, loc. cit.

trolytfällbarkeit¹⁾), die ebenfalls stark vom Veresterungsgrad abhängen, nicht ohne weiteres als Folge verschiedener Knäuelungszustände der Fadenmolekeln zu erklären.

Der Einfluss von Seitengruppen auf die Streckung von Fadenmolekeln dürfte noch bei anderen Verbindungen nachweisbar sein.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Aus formaldehyd-vernetztem Oxypropylester der Pektinsäure werden durch alkalische Verseifung Natriumsalze verschiedenen Veresterungsgrades gewonnen. Die Quellung dieser Präparate in Wasser nimmt mit steigendem Veresterungsgrad deutlich zu. Diese Erscheinung wird auf eine Streckung der Fadenmolekeln bei Einführung von Estergruppen zurückgeführt.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

3. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux.

I. Exaltation de la pigmentation par le fer et par le manganèse

par Gilbert Turian.

(7 XI 49)

A la suite des travaux de *Willstätter & Mieg* sur les carotènes et le lycopène, on considère les caroténoïdes comme des dérivés de l'isoprène C_5H_8 fortement deshydrogénés. Selon l'hypothèse biochimique généralement adoptée, l'isoprène, unité fondamentale de tous les polyterpènes, donne naissance à un diterpène aliphatique, à vrai dire inconnu, le protophytol, lequel par un processus de dimérisation conduit à une molécule en C_{40} présentant un plan de symétrie médian. Une deshydrogénation créatrice de doubles liaisons conjuguées transforme alors le tétraterpène incolore (= propigment) en pigment polyénique. Cette hypothèse a reçu une première confirmation à la suite de la récente identification de polyènes incolores naturels par *Zechmeister* et coll. (phytofluène, $C_{40}H_{64} \pm 2H$, par ex.).

Comme l'indique *Zechmeister*, il faut donc admettre au cours de la caroténogénèse l'existence d'une étape essentielle consistant en un processus de deshydrogénation enzymatique.

¹⁾ *H. Pallmann & H. Deuel*, loc. cit.

Il nous a paru dès lors nécessaire de fournir une preuve expérimentale des phénomènes d'oxydo-réduction intervenant au cours de la caroténogenèse.

Nous avons étudié les conditions de production des pigments caroténoïdes du Bacille de la fièvre (Mycobacterium phlei) cultivé sur un milieu standard (milieu de *Ingraham & Steenbock* glyciné à 1%, sans citrate de fer), en l'absence puis en présence de différents métaux choisis selon leur pouvoir d'oxydo-réductibilité. Nous distinguerons donc les métaux à valence variable, $\text{Fe}^{+2/+3}$, $\text{Mn}^{+2/+3}$, $\text{Cu}^{+1/+2}$, des métaux considérés classiquement comme des éléments à valence fixe, à savoir Zn^{+2} et Al^{+3} .

Le milieu standard est préalablement «purifié», c'est-à-dire carencé en métaux lourds par la méthode H_2S -norite; nous avons pris soin de n'ajouter le citrate de sodium (0,05%) qu'après l'opération de purification; les divers métaux étudiés sont introduits sous forme de sulfates dans le milieu carencé. Le pH est ensuite ajusté à la valeur 7,2.

Les cultures sont maintenues à 37°, en lumière diffuse. Après dévitalisation, elles sont filtrées, séchées (48—72 heures à 37°), pesées et enfin soumises à l'extraction acétonique (solvant renouvelé 3 fois); l'acétone diluée avec de l'eau alcaline (KOH 2%) est agitée plusieurs fois avec de l'éther de pétrole qui extrait les caroténoïdes; la phase hydro-acétonique alcaline est teintée en rouge bordeaux plus ou moins intense par un pigment salifiable. La solution éthéro-pétrolique, amenée à 50 cm³, est complétée à 55 cm³ par de l'acétone qui clarifie le léger trouble lipidique. Les déterminations quantitatives sont effectuées au colorimètre de *Zeiss-Pulfrich* (filtre violet) par comparaison de la solution éthéro-pétrolique des caroténoïdes avec une solution étalon d'azobenzène (14,5 mg dans 100 cm³ d'alcool à 96%), représentant arbitrairement 100 unités.

Le tableau ci-dessous groupe nos premiers résultats, exprimés en unités comparatives.

Métaux ajoutés au milieu standard ¹⁾ purifié (en mg/100 cm ³)	Age culture (jours)	pH filtrat	Récolte (mg/100 cm ³)	Unités caroténoïdes (valeurs absolues)	Unit. carot. par g Bact. sèches
Témoin	6	6,4	279	6,8	24,4
Témoin	9	6,2	550	8,2	14,9
Zn^{+2} , 0,5	9	6,8	322 ²⁾	5,5	17,1
Zn^{+2} , 1,0	9	6,0	251	6,8	27,1
Al^{+3} , 1,0	6	6,2	179	4,0	22,35
Al^{+3} , 1,0	9	6,0	240	5,8	24,20
Al^{+3} , 1,0	12	5,4	196	4,0	20,40
Cu^{+2} , 0,25	9	6,0	109	12,6	116,0
Fe^{+2} , 1,0	9	6,8	1365	86,5	63,4
Fe^{+2} , 1,0	12	7,0	1148	66,0	57,5
Fe^{+3} , 1,0	9	7,0	1350	85,2	63,1
Fe^{+2} , 2,0	9	6,6	1355	83,0	61,6
Mn^{+2} , 1,0	9	6,4	500	40,0	80,0

Trois observations et une remarque doivent précéder l'interprétation des expériences résumées dans ce tableau:

1. La croissance des voiles bactériens se déroule en deux temps: du 1er au 4e jour, formation progressive d'un voile mince et parsemé de fragments jaune pâle; cette première étape s'observe quelle que soit la variante du milieu standard utilisée.

¹⁾ Milieu de *Ingraham & Steenbock*, glyciné à 1%, sans citrate de fer [Biochem. J. 29, 2553 (1935)].

²⁾ Cultures sur 50 cm³ de milieu.

La seconde étape débute en général entre le 4^e et le 6^e jour de culture; les voiles se plissent fortement et leur épaisseur s'accroît jusqu'au 9^e jour (optimum de croissance). Il est évident que l'activité plasmogène du Bacille de la fléole correspond principalement à la seconde phase.

2. La pigmentation surgit dans tous les cas dès le début; elle accompagne donc la 1^e étape; la chromogénèse ne se poursuit que si le milieu contient un sel de fer ou de manganèse; en présence de Zn^{+2} (0,5 mg/100 cm³ dans nos expériences) ou en milieu standard, le voile initial jaunâtre (1^e phase) disparaît parmi les nouveaux amas bactériens presque incolores; ces derniers déterminent la teinte générale blanc crème du voile final.

Le synchronisme des métabolismes de chromogénèse et de plasmogénèse peut donc être aboli, au cours de la 2^e étape, suivant la composition minérale du milieu.

3. Les filtrats de cultures prospères accusent un pH voisin de la neutralité (équilibre entre la production d'ammoniaque à partir de l'asparagine et celle d'acides organiques élaborés à partir du glycérol principalement). Par contre, les filtrats des cultures chétives présentent une réaction acide (pH 5,8—6,0). *Sandor & Rougebief* ont montré jusqu'à quel point l'acidité du milieu limite la croissance du Bacille de *Grasberger*.

La relation entre la présence de certains métaux et l'acidification des milieux, bien que probable, n'est pas encore éclaircie. L'acidification occasionnelle du milieu standard montre que d'autres facteurs que la présence de Zn, d'Al ou de Cu peuvent abaisser le pH.

La dernière colonne du tableau réunit les teneurs en caroténoïdes, exprimées en unités arbitraires rapportées à l'unité de poids. Certaines de ces valeurs seraient paradoxales si l'on ne tenait pas compte du fait signalé plus haut: les activités plasmogène et chromogène ne sont pas nécessairement liées au cours de la 2^e étape du développement. Dans le cas du cuivre, par exemple, la chromogénèse se poursuit alors que la plasmogénèse est entravée; en conséquence, le rapport U.C./g Bact. sèches sera exagéré. Cette remarque est valable pour toutes les cultures dont le filtrat accuse un pH ≤ 6 .

Deux conclusions se dégagent de ces études:

A) *Seuls les métaux typiquement oxydo-réductibles exaltent la caroténogénèse chez Mycobacterium phlei.*

Ce fait, traduit par les valeurs de la dernière colonne du tableau, ressort déjà à l'examen visuel des voiles bactériens: jaune d'or en présence de fer, jaune de chrome clair en présence de manganèse, blanc crème (comme sur le milieu témoin) en présence de zinc ou d'aluminium.

B) *L'exaltation de la caroténogénèse n'est pas nécessairement corrélative d'une activation de la croissance.*

Le bref tableau ci-dessous le montre clairement; les actions respectives du fer et du manganèse sur le Bacille de la fléole y sont comparées en prenant comme référence la culture sur milieu standard purifié.

Métal (1 mg/100 cm ³)	Action plasmogène	Action chromogène	
		Caroté- noïdes	Pigment jaune salifiable
Fe	+	+	+
Mn	0	+	traces

La stimulation de la biosynthèse des caroténoïdes par le manganèse est particulièrement intéressante. Cet élément éminemment oxydo-réductible produit, dans ce cas, une modification du métabolisme strictement limitée à la chromogénèse.

Cette action spécifique du manganèse, comme d'ailleurs l'action plus complexe du fer, plaident en faveur de l'intervention d'un processus d'oxydo-réduction au cours de la biosynthèse des caroténoïdes, acte fondamental du métabolisme végétal.

Nous poursuivons nos recherches sous la direction de Monsieur le Professeur *Chodat* à qui nous adressons nos sincères remerciements pour ses judicieux conseils et sa grande bienveillance.

RÉSUMÉ.

La production des pigments caroténoïdes par le Bacille de la fléole, cultivé en milieu de *Ingraham & Steenbock* modifié, est nettement exaltée en présence de fer ou de manganèse; le cuivre active aussi cette biosynthèse mais, en sa présence, le Bacille végète et acidifie le milieu.

Les activités plasmogène et chromogène ne sont pas nécessairement liées; en effet, l'action chromogène du manganèse s'exerce sans qu'il y ait activation correspondante de la croissance du germe.

Institut de Botanique générale de l'Université, Genève.

4. Beitrag zum Problem der Decarboxylierung.

5. Mitteilung¹⁾

von **H. Schenkel** und **R. Mory**.

(7. XI. 49.)

Decarboxylierung der Thiazollessigsäuren.

Es wurde die Decarboxylierung der drei Thiazolmono-essigsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln anhand des eintretenden Gewichtsverlustes verfolgt²⁾. In Tabelle I sind die Messresultate zusammengestellt.

Thiazol-4- und -5-essigsäure zersetzen sich vollständig in konz. H_2SO_4 bei der niedrigsten Decarboxylierungstemperatur, 4-Derivat bei 225°, 5-Derivat bei 200°.

¹⁾ 4. Mitt. Helv. **31**, 924 (1948).

²⁾ H. Schenkel & A. Klein, Helv. **28**, 1211 (1945); **29**, 436 (1946).

La stimulation de la biosynthèse des caroténoïdes par le manganèse est particulièrement intéressante. Cet élément éminemment oxydo-réductible produit, dans ce cas, une modification du métabolisme strictement limitée à la chromogénèse.

Cette action spécifique du manganèse, comme d'ailleurs l'action plus complexe du fer, plaident en faveur de l'intervention d'un processus d'oxydo-réduction au cours de la biosynthèse des caroténoïdes, acte fondamental du métabolisme végétal.

Nous poursuivons nos recherches sous la direction de Monsieur le Professeur *Chodat* à qui nous adressons nos sincères remerciements pour ses judicieux conseils et sa grande bienveillance.

RÉSUMÉ.

La production des pigments caroténoïdes par le Bacille de la fléole, cultivé en milieu de *Ingraham & Steenbock* modifié, est nettement exaltée en présence de fer ou de manganèse; le cuivre active aussi cette biosynthèse mais, en sa présence, le Bacille végète et acidifie le milieu.

Les activités plasmogène et chromogène ne sont pas nécessairement liées; en effet, l'action chromogène du manganèse s'exerce sans qu'il y ait activation correspondante de la croissance du germe.

Institut de Botanique générale de l'Université, Genève.

4. Beitrag zum Problem der Decarboxylierung.

5. Mitteilung ¹⁾

von **H. Schenkel** und **R. Mory**.

(7. XI. 49.)

Decarboxylierung der Thiazollessigsäuren.

Es wurde die Decarboxylierung der drei Thiazolmono-essigsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln anhand des eintretenden Gewichtsverlustes verfolgt²⁾. In Tabelle I sind die Messresultate zusammengestellt.

Thiazol-4- und -5-essigsäure zersetzen sich vollständig in konz. H₂SO₄ bei der niedrigsten Decarboxylierungstemperatur, 4-Derivat bei 225°, 5-Derivat bei 200°.

¹⁾ 4. Mitt. Helv. **31**, 924 (1948).

²⁾ H. Schenkel & A. Klein, Helv. **28**, 1211 (1945); **29**, 436 (1946).

Tabelle I.

Thiazol-x-essigsäure	Lösungsmittel	M*)	t°C	k · 10 ²
2	Chinolin	9,8	51,0	0,611
		16,5	56,6	0,725
		10,3	58,6	0,755
		17,0	64,0	0,930
		19,5	67,1	1,060
	Pyridin	38,4	40,0	0,180
		38,1	45,4	0,286
		39,0	50,0	0,450
		39,8	56,0	0,674
		39,0	60,5	0,890
	Tributylphosphat	21,9	72,8	0,435
		22,1	77,9	0,478
		22,5	86,8	0,595
		24,4	94,2	0,643
		23,2	99,3	0,734
	H ₂ SO ₄ 100%	30,5	153,8	0,260
		30,4	163,1	0,515
		31,8	164,5	0,565
		33,2	170,1	0,864
		34,4	170,4	0,780
		31,0	176,7	1,284
4	geschmolzen		188,3	0,381
			199,7	0,603
			210,5	0,945
			218,0	1,360
	Pyren	6,9	202,8	0,155
		7,1	216,6	0,261
		5,3	229,6	0,422
		7,1	230,0	0,452
	β-Naphtochinolin	6,2	229,0	0,246
		6,2	238,3	0,432
		6,2	244,4	0,578
		6,0	252,4	1,035
	Stearinsäure	5,0	236,6	0,307
		5,0	244,8	0,411
		5,0	253,3	0,655
		5,0	257,1	0,787
5	geschmolzen		206,0	0,405
			215,0	0,698
			221,0	1,156
			229,5	1,858
	Pyren	8,5	198,8	0,128
		8,5	209,0	0,279
		8,5	221,1	0,699
		8,6	230,0	1,258
	β-Naphtochinolin	7,3	215,2	0,465
		7,4	222,3	0,663
		7,6	230,0	0,968
		7,5	237,6	1,614

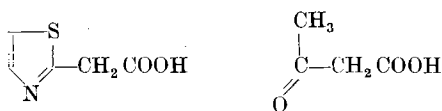
*) Molverhältnis.

In Tabelle II sind die aus den Messwerten ermittelten Grössen A und E der *Arrhenius*'schen Gleichung $k = A \cdot e^{-E/RT}$, das Temperaturintervall t , in welchem diese Grössen bestimmt wurden, sowie die Temperaturen $t_k = 0,00631$, bei denen sich die drei Säuren mit der gleichen Geschwindigkeit, $k = 0,00631$, zersetzen, zu finden.

Tabelle II.

	$t^{\circ}\text{C}$	E cal	A	$t_k = 0,00631$
Thiazol-2-essigsäure in				
Chinolin	51 – 67	7630	31,6	52,5
Pyridin	40 – 60	16900	$4,52 \cdot 10^7$	55,1
Tributylphosphat	73 – 99	5200	0,32	91,2
konz. H_2SO_4	154 – 177	26700	$4,54 \cdot 10^9$	166,3
Thiazol-4-essigsäure in				
geschmolzen	188 – 218	18300	$6,67 \cdot 10^4$	200,7
Pyren	203 – 230	18500	$1,80 \cdot 10^4$	240,1
β -Naphthochinolin	229 – 252	29200	$4,71 \cdot 10^8$	245,7
Stearinsäure	237 – 257	26000	$1,61 \cdot 10^7$	252,6
Thiazol-5-essigsäure in				
geschmolzen	206 – 230	30900	$1,92 \cdot 10^{10}$	212,7
Pyren	199 – 230	34100	$3,06 \cdot 10^{11}$	220,3
β -Naphthochinolin	215 – 230	24000	$9,86 \cdot 10^8$	221,5

Weitaus am leichtesten decarboxyliert die Thiazol-2-essigsäure. Nach der klassischen Strukturformel dieser Säure liegt hier eine der Acetessigsäure analoge Verbindung vor



Der für die β -Ketosäuren entwickelte spezielle Mechanismus der CO_2 -Abspaltung¹⁾ gibt auch bei der Thiazol-2-essigsäure eine befriedigende Erklärung für deren besonders leichte Decarboxylierbarkeit. Dass diese ihre Ursache nicht in einer strukturellen Besonderheit der Carboxylgruppe in 2-Stellung hat, geht aus dem Vergleich der Dissoziationskonstanten der drei Säuren hervor, welche alle drei von gleicher Grössenordnung sind. ($K \cdot 10^5$ der Thiazol-2-, -4-, -5- und Phenyl-essigsäure: 13, 8, 13 und 5,6; der Thiazol-4-, -5-Carbonsäure und der Benzoesäure: 33, 105, und 6,6.)

Ferner spricht auch die Tatsache, dass die Thiazol-2-essigsäure in konz. H_2SO_4 besonders langsam decarboxyliert dafür, dass das freie Elektronenpaar am Stickstoff wesentlich an der Reaktion beteiligt ist.

¹⁾ H. Schenkel & M. Schenkel-Rudin, Helv. 31, 514 (1948).

Beim Vergleich der Decarboxylierungsgeschwindigkeiten der Thiazol-4- und -5-essigsäure finden wir die gleiche Reihenfolge wie bei den Carbonsäuren. Die stärkere Thiazol-5-essigsäure decarboxyliert rascher als die schwächere 4-Säure (ausgenommen in geschmolzenem Zustand). Auch diese beiden Säuren werden deshalb wohl wie die Carbonsäuren nach einem S_E1 -Mechanismus zerfallen.

Zum gleichen Ergebnis führt auch ein Vergleich der Säuren des Thiazols mit denen des Benzols, von denen die ersteren die stärkeren sind. Das α -Kohlenstoffatom hat somit bei den Säuren des Thiazols eine grössere Elektronenaffinität als bei denen des Benzols. Eine leichtere Decarboxylierbarkeit bei stärker positiviertem α -Kohlenstoffatom, wie dies hier der Fall ist, ist nur beim unimolekularen, elektrophilen Substitutionsmechanismus (S_E1) zu erwarten.

Die C_4 -N-Bindung des Thiazols besitzt ebenfalls einen gewissen Anteil Doppelbindung. Es ist also nicht überraschend, dass der Zerfallsmechanismus der Thiazol-4-essigsäure Ähnlichkeiten mit dem der 2-Säure aufweist, z.B. in der Abhängigkeit der Aktivierungsenergie der Decarboxylierung von der Basizität des Lösungsmittels. Die Aktivierungsenergie der Thiazol-2- und -4-essigsäure ist um so grösser, je basischer das Lösungsmittel, während bei der Thiazol-5-essigsäure gerade das Umgekehrte der Fall ist (s. Tabelle II). Weitere Schlüsse auf den Reaktionsmechanismus lassen sich aus diesem wenig typischen Lösungsmiteleinfluss nicht ziehen.

Der Versuch, die quantenmechanischen Strukturberechnungen des Thiazols und der Methylthiazole¹⁾ zur Deutung der Messresultate heranzuziehen, führte zu keinem Ergebnis. Weder die Gleichgewichtskonstanten der Dissoziation noch die Geschwindigkeitskonstanten der Decarboxylierung lassen sich mit den errechneten Zahlen in einfachen Zusammenhang bringen. Grund hiezu könnte wohl sein, dass diese Zahlen mit zu grossen Fehlern behaftet sind. Jedoch ist auch zu berücksichtigen, dass wir noch eine recht mangelhafte Kenntnis des Zusammenhanges zwischen Elektronenverteilung und Reaktivität besitzen. Rein empirisch wurde ein solcher gefunden zwischen π -Elektronendichte und Acidität bzw. Basizität bei aromatischen Carbonsäuren²⁾ bzw. N-Heterocyclen³⁾. In beiden Fällen ist die Verbindung um so stärker sauer (schwächer basisch), je höher sich die π -Elektronendichte am α -C-atom oder die Ladung am N-atom berechnet. Bei den untersuchten Säuren des Thiazols konnte ein solcher Zusammenhang nicht gefunden werden.

¹⁾ A. Pullmann & J. Metzger, Bl. **1948**, 1021; J. Metzger & A. Pullmann, Bl. **1948**, 1166.

²⁾ H. Schenkel, Exper. **4**, 383 (1948).

³⁾ J. Ploquin, C. r. **226**, 2140 (1948), wo der Zusammenhang allerdings in umgekehrtem Sinne gedeutet wird.

Zusammenfassung.

Die Decarboxylierungsgeschwindigkeit der drei Thiazolmono-essigsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln nimmt ab in der Reihenfolge Thiazol-2-essigsäure, Thiazol-5-essigsäure, Thiazol-4-essigsäure. Sie nimmt zu mit zunehmender Basizität des Lösungsmittels. Der Mechanismus dieser Reaktion wird diskutiert. Die besonders leichte Decarboxylierbarkeit der Thiazol-2-essigsäure wird auf ihre, den β -Ketocarbonsäuren analoge Struktur zurückgeführt.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel.

5. Über Cyclopentan-1,3-dione und isomere Enol-lactone.

3. Mitteilung^{1)c}).

Butanoliden- γ -essigsäure (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigsäure

von Rob. Richter.

(12. XI. 49.)

Im Zusammenhang mit den Arbeiten über den Butanoliden- γ -essigester (VIII bzw. IX)^c) sollte auch die Butanoliden- γ -essigsäure (X) hergestellt werden. Während VIII mit KOH oder Wasser V^c), mit HCl VII^c), VII mit Pyridin und Essigsäureanhydrid²) unter teilweiser Decarboxylierung nur dunkle Harze lieferte, wurde aus β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (I) mit H₂SO₄ in geringer Menge eine kristallisierte Säure „A₃“ der Zusammensetzung C₆H₆O₄³) erhalten.

Diese Substanz sublimiert im Hochvakuum von 70° an und schmilzt unzersetzt⁴) bei 150°. Sie reduziert KMnO₄ bei 20° rasch, SeO₂ in siedendem Dioxan jedoch nicht. Mit Wasser oder konz. HCl liefert sie β -Keto-adipinsäure (VII), bei der katalytischen Hydrierung mit Pt(O₂) in Eisessig bei 19° und leichtem Überdruck Adipinsäure (XI). Indessen konnte in Dioxan mit Diazomethan der Methylester VIII nicht erhalten werden⁵).

¹) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

²) Vgl. hierzu die Synthesen von VIII und IX aus V bzw. VI^c).

³) Lactonsäuren mit dieser Summenformel sind in der Literatur mehrfach erwähnt. Rupe^d) wies einer von Limpricht^d) hergestellten Substanz (Smp. etwa 125°) Formel XII zu, Ruhemann^e) indessen dem vermutlich gleichen Stoff (Smp. 122—125°) Formel XIII. Diese wurde jedoch von Farmer^f) für seine Substanz (Smp. 93°) und von R. Kraye & Mitarbeiter^g) für die ihrige (Smp. 110—112°) beansprucht.

⁴) Vgl. hierzu die thermische Zersetzung der β -Keto-adipinsäure (VII^a) und der von Limpricht, sowie Rupe^d) hergestellten Lactonsäure (XII oder XIII).

⁵) Ebenfalls abnorme Reaktionen mit Diazomethan teilten u.a. mit: H. Fischer & H.-J. Hofmann, Hoppe-S. Z. **245**, 139 (1937); O. Th. Schmidt, H. Zeiser & H. Dippold, B. **70**, 2402 (1937); B. A. Orkin^h).

Zusammenfassung.

Die Decarboxylierungsgeschwindigkeit der drei Thiazolmono-essigsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln nimmt ab in der Reihenfolge Thiazol-2-essigsäure, Thiazol-5-essigsäure, Thiazol-4-essigsäure. Sie nimmt zu mit zunehmender Basizität des Lösungsmittels. Der Mechanismus dieser Reaktion wird diskutiert. Die besonders leichte Decarboxylierbarkeit der Thiazol-2-essigsäure wird auf ihre, den β -Ketocarbonsäuren analoge Struktur zurückgeführt.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel.

5. Über Cyclopentan-1,3-dione und isomere Enol-lactone.

3. Mitteilung^{1)c)}.

Butanoliden- γ -essigsäure (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigsäure

von Rob. Richter.

(12. XI. 49.)

Im Zusammenhang mit den Arbeiten über den Butanoliden- γ -essigester (VIII bzw. IX)^{c)} sollte auch die Butanoliden- γ -essigsäure (X) hergestellt werden. Während VIII mit KOH oder Wasser V^{c)}, mit HCl VII^{c)}, VII mit Pyridin und Essigsäureanhydrid²⁾ unter teilweiser Decarboxylierung nur dunkle Harze lieferte, wurde aus β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (I) mit H₂SO₄ in geringer Menge eine kristallisierte Säure „A₃“ der Zusammensetzung C₆H₆O₄³⁾ erhalten.

Diese Substanz sublimiert im Hochvakuum von 70° an und schmilzt unzersetzt⁴⁾ bei 150°. Sie reduziert KMnO₄ bei 20° rasch, SeO₂ in siedendem Dioxan jedoch nicht. Mit Wasser oder konz. HCl liefert sie β -Keto-adipinsäure (VII), bei der katalytischen Hydrierung mit Pt(O₂) in Eisessig bei 19° und leichtem Überdruck Adipinsäure (XI). Indessen konnte in Dioxan mit Diazomethan der Methylester VIII nicht erhalten werden⁵⁾.

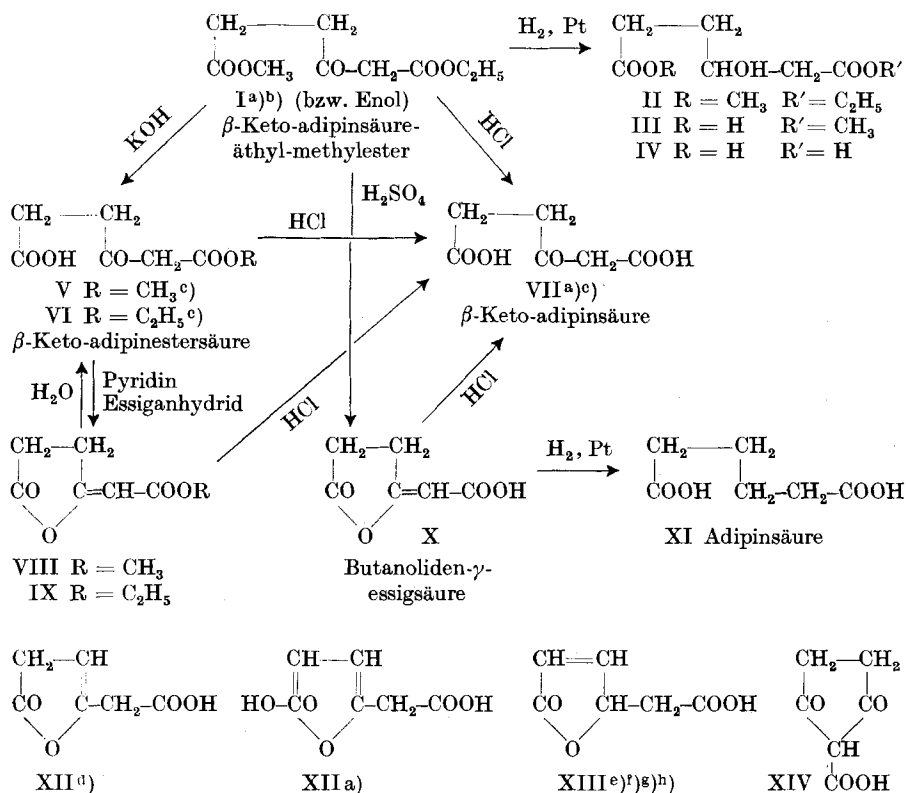
¹⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

²⁾ Vgl. hierzu die Synthesen von VIII und IX aus V bzw. VI^{c)}.

³⁾ Lactonsäuren mit dieser Summenformel sind in der Literatur mehrfach erwähnt. *Rupe*^{d)} wies einer von *Limpricht*^{d)} hergestellten Substanz (Smp. etwa 125°) Formel XII zu, *Ruhemann*^{e)} indessen dem vermutlich gleichen Stoff (Smp. 122—125°) Formel XIII. Diese wurde jedoch von *Farmer*^{f)} für seine Substanz (Smp. 93°) und von *R. Kraye* & Mitarbeitern^{g)} für die ihrige (Smp. 110—112°) beansprucht.

⁴⁾ Vgl. hierzu die thermische Zersetzung der β -Keto-adipinsäure (VII)^{a)} und der von *Limpricht*, sowie *Rupe*^{d)} hergestellten Lactonsäure (XII oder XIII).

⁵⁾ Ebenfalls abnorme Reaktionen mit Diazomethan teilten u.a. mit: *H. Fischer* & *H.-J. Hofmann*, *Hoppe-S. Z.* **245**, 139 (1937); *O. Th. Schmidt*, *H. Zeiser* & *H. Dippold*, *B.* **70**, 2402 (1937); *B. A. Orkin*^{h)}.



Wegen dieser Eigenschaften und der Farbreaktionen mit methanolischem KOH (schwach gelb), FeCl_3 (allmählich rosa) und alkalischer Silberdiamminsalzlösung (allmählich schwach gelb), die denjenigen der Ester VIII und IX analog sind, ist, besonders beim Vergleich mit der Literatur ¹⁾²⁾³⁾, „A₃“ die Struktur X zuzuweisen, während die Formeln XII, bzw. XIIa, XIII und XIV abzulehnen sind.

¹⁾ Über die Eigenschaften der Cyclopentan-1,3-dione siehe 1. Mitteilung, *Rob. Richter*, *Helv.* **32**, 1123 (1949).

²⁾ Die Literatur der ungesättigten Lactone ist in der 2. Mitteilung^{c)} zusammengestellt.

³⁾ Private Mitteilung^{h)} über die Eigenschaften von XIII.

^{a)} *J. C. Bardhan*, *Soc.* **1936**, 1848.

^{b)} *P. Ruggli & A. Maeder*, *Helv.* **25**, 936, 948 (1942).

^{c)} 2. Mitteilung, *Rob. Richter*, *Helv.* **32**, 2318 (1949).

^{d)} *H. Rupe*, *A.* **256**, 22 (1890); vgl. *H. Limpricht*, *A.* **165**, 274 (1873).

^{e)} *S. Ruhemann*, *Soc.* **57**, 941 (1890).

^{f)} *E. H. Farmer*, *Soc.* **123**, 2539, 2548 (1923).

^{g)} *O. Kraye, R. Mendez, E. Moisset de Espanés & R. P. Linstead* (mitbearbeitet von *B. A. Orkin*), *J. Pharmacolog. and Exp. Therap.* **74**, 372 (1942).

^{h)} Private Mitteilung von Herrn Dr. *B. A. Orkin*, Philadelphia.

Die katalytische Hydrierung von I in Äthanol mit $\text{Pt}(\text{O}_2)$ bei 70° und 100 atm lieferte wohl β -Oxy-adipinsäure-äthyl-methylester (II). Der langsame Verlauf und der Stillstand nach Aufnahme von 1 Mol H_2 beweisen, dass die Hydrierung von X und VIII^c) zu Adipinsäure (XI), bzw. deren Halbestere nicht über die Stufe IV bzw. III verläuft¹⁾.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein danke ich für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Butanoliden- γ -essigsäure (X).

Zu 20 g reinem Schwefelsäure-monohydrat wurden innert $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 0° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 5,00 g β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (I)^b) (Sdp. 0,05 mm $97-98^\circ$; *Claisen*-Kolben) zugetropft und das homogene Gemisch nach 17stündigem Rühren bei $20-22^\circ$ langsam auf 100 g fein zerstoßenes Eis gegossen. Aus der mit 75 g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ gesättigten Mischung schied sich ein farbloses Öl aus, das in 1mal 50 cm³ und 5mal 30 cm³ Äther aufgenommen wurde. Der mit wenig gesättigter $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung gewaschene und mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherauszug wurde auf 20 cm³ eingengt und bei 30° allmählich mit 20 cm³ warmem Petroläther versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei -15° wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht²⁾, mit Äther-Petroläther 1:1 gewaschen und über CaCl_2 24 Stunden getrocknet; 90 mg ($2\frac{1}{2}\%$ d. Th.); Smp. $139-141^\circ$. Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton-Tetrachlorkohlenstoff 1:3 umkristallisiert und im Rohr bei $105-110^\circ$ Blocktemperatur und 0,03 mm sublimiert; derbe, glänzende Prismen; Smp. 150° .

4,421 mg Subst. gaben 8,24 mg CO_2 und 1,62 mg H_2O

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (142,109) Ber. C 50,71 H 4,26% Gef. C 50,86 H 4,10%

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Dioxan oder Eisessig, leicht in Aceton, ziemlich leicht in Äthanol, ziemlich schwer in Essigester oder Äther, schwer in Wasser, Benzol oder Chloroform und unlöslich in Petroläther. Gesättigte Sodalösung löst langsam unter CO_2 -Entwicklung. Eine wässrige Suspension färbt sich mit 1-proz. wässrigem FeCl_3 erst innert 24 Stunden schwach rosa.

Hydrierung: 5,0 mg Butanoliden- γ -essigsäure (X) (Smp. 150°) in 2 cm³ reinstem, homologenfreiem Eisessig wurden in Gegenwart von 2 mg $\text{Pt}(\text{O}_2)$ ³⁾ unter geringem Überdruck bei 19° während 3 Stunden hydriert. Das Filtrat, im Vakuum bei max. 60° eingedampft, hinterliess 5,0 mg mit Öl durchsetzte Kristalle, die im Rohr bei $0,03$ mm erhitzt wurden. Bei $70-90^\circ$ Blocktemperatur destillierte wenig dickflüssiges Öl, das nicht untersucht wurde; bei 90° begann die Sublimation von Kristallen, die noch 2mal bei $110-120^\circ$ und $0,01$ mm sublimiert wurden; Prismen; Smp. $151-152^\circ$; Mischprobe mit Adipinsäure (Smp. $151-152^\circ$) ebenso; Mischprobe mit Ausgangsmaterial (Smp. 150°) stark erniedrigt.

Neutrale Hydrolyse: 5 mg X (Rohprodukt), mit 0,2 cm³ Wasser 3 Stunden bei $40-45^\circ$ erwärmt und im Vakuum bei 20° über CaCl_2 stehengelassen, lieferten Kristalle (VII), die durch Waschen mit Äther vom anhaftenden Öl befreit wurden; Smp. $108-111^\circ$ (Gasentwicklung).

Saure Hydrolyse: 10 mg X (Rohprodukt) wurden mit 0,1 cm³ reiner, 38-proz. HCl zerrieben (keine Lösung) und im Vakuum bei 20° über KOH 24 Stunden stehen gelassen. Die zurückgebliebenen, kristallinen Blättchen (11 mg) (Smp. $126-127^\circ$)⁴⁾, 3mal aus Essigester-Petroläther 2:1 umkristallisiert und 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet, schmolzen bei $110-111^\circ$ ⁴⁾ (Gasentwicklung).

¹⁾ Siehe auch W. A. Jacobs & A. B. Scott, J. Biol. Chem. **87**, 601 (1930); **93**, 139 (1931).

²⁾ Das aus der Mutterlauge anfallende Öl (0,32 g) wurde nicht untersucht.

³⁾ R. Adams & R. L. Shriner, Am. Soc. **45**, 2171 (1923).

⁴⁾ Über den Smp. der β -Keto-adipinsäure (VII) siehe 2. Mitteilung^c).

3,219 mg Subst. gaben 5,310 mg CO₂ und 1,411 mg H₂O

C₆H₈O₅ (160,125) Ber. C 45,00 H 5,04% Gef. C 45,01 H 4,91%

Versuche der Lactonisierung von VII zu X mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid lieferten nur dunkles Harz.

Hydrierung des β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylesters (I).

3,00 g I vom Sdp. 0,05 mm 97–98⁰^b) wurden in 50 cm³ Äthanol nach Zusatz von 150 mg Pt(O₂)¹) im Schüttelautoklaven unter einem Anfangsdruck von 100 atm bei 65–70⁰ 17 Stunden hydriert²). Das Filtrat, im Vakuum eingedampft, hinterliess 2,82 g farbloses Öl³), das mit FeCl₃ keine Färbung mehr gab. Von 2,77 g dieses Öls destillierten unter 0,03 mm (Claisen-Kolben) nach wenig Vorlauf wohl 2,01 g (67% Ausbeute) 3-Oxy-adipinsäure-1-äthyl-6-methylester (II) bei 68–83⁰ als dünnflüssiges Öl. Zur Analyse wurde 3mal destilliert; Sdp. 0,03 mm 85–86⁰.

4,485 mg Subst. gaben 8,74 mg CO₂ und 3,17 mg H₂O

C₉H₁₆O₅ (204,220) Ber. C 52,93 H 7,90% Gef. C 53,18 H 7,91%

Das Öl ist leicht löslich in Äthanol oder Aceton, ziemlich leicht in Äther oder Benzol und schwer in Petroläther oder Wasser. Mit p-Nitrobenzoylchlorid oder 3,5-Dinitrobenzoylchlorid wurden bei 20⁰ nur dunkle Harze und mit Phenylisocyanat ein undestillierbares Öl erhalten.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Aus β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester wird die Butanoliden- γ -essigsäure (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigsäure) hergestellt und ihre Struktur bewiesen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

6. Über das Verhalten von Tbc-Kulturen gegenüber mit ³⁵S indiziertem Sulfat

von H. Noll, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(9. IX. 49.)

Wir haben in früheren Mitteilungen über das Verhalten von Tuberkelbazillen bei unterschiedlichen Kultur-Bedingungen gegenüber einem mit ³⁵S indizierten 2-(p-Aminophenyl)-thiazol (APT) be-

¹) R. Adams & R. L. Shriner, loc. cit.

²) 1 g in 25 cm³ reinstem Eisessig nahm unter Zusatz von 50 mg Pt(O₂)⁴) bei 14⁰ und leichtem Überdruck innert 4 Stunden nur 3 cm³ H₂ auf; in Gegenwart von 1 cm³ äthanolischer HCl und 4 Tropfen 1-proz. äthanolischem FeCl₃, 23 cm³ H₂ (= 0,4 Atome H).

³) Ca. 4% Verlust ist durch die Apparatur bedingt.

⁴) Über den Smp. der β -Keto-adipinsäure (VII) siehe 2. Mitteilung^c).

3,219 mg Subst. gaben 5,310 mg CO₂ und 1,411 mg H₂O

C₆H₈O₅ (160,125) Ber. C 45,00 H 5,04% Gef. C 45,01 H 4,91%

Versuche der Lactonisierung von VII zu X mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid lieferten nur dunkles Harz.

Hydrierung des β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylesters (I).

3,00 g I vom Sdp. 0,05 mm 97–98⁰^b) wurden in 50 cm³ Äthanol nach Zusatz von 150 mg Pt(O₂)¹) im Schüttelautoklaven unter einem Anfangsdruck von 100 atm bei 65–70⁰ 17 Stunden hydriert²). Das Filtrat, im Vakuum eingedampft, hinterliess 2,82 g farbloses Öl³), das mit FeCl₃ keine Färbung mehr gab. Von 2,77 g dieses Öls destillierten unter 0,03 mm (Claisen-Kolben) nach wenig Vorlauf wohl 2,01 g (67% Ausbeute) 3-Oxy-adipinsäure-1-äthyl-6-methylester (II) bei 68–83⁰ als dünnflüssiges Öl. Zur Analyse wurde 3mal destilliert; Sdp. 0,03 mm 85–86⁰.

4,485 mg Subst. gaben 8,74 mg CO₂ und 3,17 mg H₂O

C₉H₁₆O₅ (204,220) Ber. C 52,93 H 7,90% Gef. C 53,18 H 7,91%

Das Öl ist leicht löslich in Äthanol oder Aceton, ziemlich leicht in Äther oder Benzol und schwer in Petroläther oder Wasser. Mit p-Nitrobenzoylchlorid oder 3,5-Dinitrobenzoylchlorid wurden bei 20⁰ nur dunkle Harze und mit Phenylisocyanat ein undestillierbares Öl erhalten.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Aus β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester wird die Butanoliden- γ -essigsäure (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigsäure) hergestellt und ihre Struktur bewiesen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

6. Über das Verhalten von Tbc-Kulturen gegenüber mit ³⁵S indiziertem Sulfat

von H. Noll, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(9. IX. 49.)

Wir haben in früheren Mitteilungen über das Verhalten von Tuberkelbazillen bei unterschiedlichen Kultur-Bedingungen gegenüber einem mit ³⁵S indizierten 2-(p-Aminophenyl)-thiazol (APT) be-

¹) R. Adams & R. L. Shriner, loc. cit.

²) 1 g in 25 cm³ reinstem Eisessig nahm unter Zusatz von 50 mg Pt(O₂)⁴) bei 14⁰ und leichtem Überdruck innert 4 Stunden nur 3 cm³ H₂ auf; in Gegenwart von 1 cm³ äthanolischer HCl und 4 Tropfen 1-proz. äthanolischem FeCl₃, 23 cm³ H₂ (= 0,4 Atome H).

³) Ca. 4% Verlust ist durch die Apparatur bedingt.

⁴) Über den Smp. der β -Keto-adipinsäure (VII) siehe 2. Mitteilung^c).

richtet¹⁾. Im folgenden untersuchen wir das Verhalten von Tbc-Kulturen unter verschiedenartigen Bedingungen in Nährlösungen, die mit ^{35}S indizierte Sulfat-Ionen enthalten.

I. Oberflächenkulturen in *Sauton*-Nährlösungen mit $^{35}\text{SO}_4$.

Wachsende Oberflächenkulturen von BCG auf normaler *Sauton*-Nährlösung mit $^{35}\text{SO}_4$ nehmen, wie wir fanden, ^{35}S auf. Die daraus isolierten und wie üblich gewaschenen Bakterien wurden nach der früher angeführten Methode auf ihre Aktivität geprüft²⁾; aus den gefundenen Werten³⁾ ergibt sich in zwei Versuchen die nach 19 Tagen aufgenommene Menge Schwefel zu 1,29 bzw. 1,16 γ/mg Bakterien-Trockengewicht.

Der von den Bakterien gebundene ^{35}S ist durch Alkohol nicht auswaschbar.

II. Oberflächen- und Tiefenkulturen in *Sauton*-Nährlösung in Gegenwart von gewöhnlichem APT und $^{35}\text{SO}_4$.

In *Sauton*-Nährlösungen, die 10^{-4} Mol/l gewöhnliches APT und $^{35}\text{SO}_4$ enthielten, wurden sowohl Oberflächen- als auch Tiefenkulturen gesetzt. Durch die Gegenwart von APT wird in beiden Kulturformen das Wachstum verhindert. Durch den Stoffwechsel der ruhenden Bakterien jedoch wird, wie wir fanden, aus der $^{35}\text{SO}_4$ -haltigen Nährlösung ^{35}S aufgenommen. Die Untersuchung der isolierten Bakterien ergab folgende Werte (Tab. I).

Tabelle I.

Kultur	Oberfl.	Oberfl.	Tiefe	Tiefe	Oberfl.	Tiefe
Dauer (Tage) . .	10	10	10	10	33	33
Aufgenommen S in γ/mg Bakterien Trockengewicht	0,409	0,422	0,064	0,061	0,581	0,210

Die aus der Tiefe isolierten Bakterien weisen also im Vergleich zu den der Oberfläche entnommenen einen sehr viel geringeren Austausch mit der Nährlösung auf. Mit zunehmender Versuchsdauer vermindert sich dieser Unterschied.

III. Tiefenkultur in *Sauton*-Nährlösung mit Zusatz von 10% Serum in Gegenwart von gewöhnlichem APT und $^{35}\text{SO}_4$.

Eine Inokulation in einer *Sauton*-Nährlösung, die 10% Serum enthält, in die Tiefe führt trotz der Gegenwart von 10^{-4} Mol APT/l zu einer wachsenden Kultur, die aus der Nährlösung ^{35}S aufnimmt. Nach 33 Tagen wurde in den isolierten Bakterien der aufgenommene Schwefel durch Aktivitätsbestimmung ermittelt und zu 1,13 γ/mg Bakterien-Trockengewicht gefunden.

Zusammenfassung.

Das Verhalten von BCG-Kulturen in Nährlösungen, die mit ^{35}S indiziertes Sulfat enthalten, wird unter verschiedenen Bedingungen ermittelt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie,
und Staatliches Seruminstitut Kopenhagen (Dir. J. Ørskov).

¹⁾ H. Noll, E. Sorkin & H. Erlenmeyer, Helv. **32**, 609 (1949); H. Erlenmeyer, H. Meyer, H. Noll & E. Sorkin, Helv. **32**, 1209 (1949); H. Erlenmeyer, H. Noll & E. Sorkin, Helv. **32**, 1674 (1949).

²⁾ Nähere Angaben s. Diss. H. Noll, Basel 1950.

³⁾ Sie wurden bei diesen und den folgenden Versuchen mit einer Genauigkeit von $\pm 5\%$ ermittelt.

7. Die Bestimmung von Uran in Gesteinen.

Geochemische Untersuchungen I

von H. Erlenmeyer, W. Oppliger, K. Stier und M. Blumer.

(16. XI. 49.)

Geht man von der mittleren Urankonzentration in der Erdrinde aus, die von *Th. Ernst*¹⁾ zu 0,0004% angegeben wird, so ist Voraussetzung für geochemische Untersuchungen, die mit einer grossen Zahl von Gesteinsanalysen verbunden sind, das Vorhandensein einer geeigneten Uranbestimmungs- und, soweit es nötig ist, einer brauchbaren Uranabtrennungsmethode.

Was die Bestimmungsmethode betrifft, so muss einmal verlangt werden, dass Uran noch in einer Konzentration von ca. 1 γ in einem Gramm Gestein mit einer für solche Untersuchungen erwünschten Genauigkeit von ca. $\pm 10\%$ zu ermitteln ist. Weiterhin wird bei der Bewertung der Methode die für eine Analyse einzusetzende Materialmenge und der mit dem Arbeitsgang verbundene Aufwand, besonders auch an Zeit, zu berücksichtigen sein.

I. Die fluorometrische Uran-Bestimmung²⁾.

Von den zahlreichen beschriebenen Bestimmungsmethoden des Urans kommt, wie wir uns durch eigene Versuche überzeugt haben, für derartige Untersuchungen in erster Linie die auf Grund der Beobachtung von *E. L. Nichols & M. K. Slattery*³⁾ über die durch Uran verursachte Fluoreszenz von NaF-Schmelzen entwickelte Methode in Betracht.

Eine qualitative Bestimmungsmethode des Urans, die dieses Phänomen verwendet, haben *J. Papish & L. E. Hoag*⁴⁾ angegeben. Quantitative Bestimmungen haben mit einem solchen Verfahren *T. Hernegger & B. Karlik*⁵⁾ durchgeführt. Die Urankonzentration im Meerwasser wurde von *T. Hernegger & B. Karlik* und in Gesteinen von *J. Hoffmann*⁶⁾ fluorometrisch ermittelt.

Wir haben in Anlehnung an die Angaben dieser Autoren folgende Arbeitsweise verwendet.

¹⁾ Siehe *J. d'Ans & E. Lax*, Taschenbuch für Chemiker, S. 1267, Berlin 1949; *S. I. Tomkeieff*, Science Progress **34**, 696 (1946).

²⁾ Einzelheiten siehe Diss. *W. Oppliger* und Diss. *K. Stier*, Basel 1948.

³⁾ *J. Opt. Soc. Amer.* **12**, 449 (1926); **19**, 175 (1929).

⁴⁾ *J. Proc. Natl. Acad. Sci.* **13**, 726 (1927).

⁵⁾ *S. B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. IIa* **144**, 217 (1935); *IIb* **148**, 103 (1938); *F. Hernegger & J. Lahner*: *Anz. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl.* **2**, 15 (1933).

⁶⁾ Sprechsaal f. Keramik, Glas, Emaille (Wien) **73**, 153 (1940); *S. B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. IIa* **148**, 189 (1939).

Die auf Uran zu untersuchende Lösung wird auf 2—5 cm³ eingeeengt, mit einer gewogenen Menge von Natriumfluorid¹⁾ zu einem Brei verrieben, mit einigen Tropfen HF versetzt und das Gemisch sorgfältig zur Trockne eingedampft. Diese Masse wird kurz mit voller Flamme erhitzt, bis sich die Krusten von der Tiegelwand ablösen. Nach dem Erkalten fällt der entstandene Kuchen leicht aus dem Tiegel. Eventuell im Tiegel bleibende Reste werden sorgfältig herausgekratzt und zusammen mit dem Hauptteil in einer Achat-schale fein verrieben.

Von dem resultierenden Pulver, das zur Hauptsache aus Natriumfluorid besteht, werden nun in Platinösen Perlen erschmolzen.

Die Herstellung der Perlen erfordert einige Sorgfalt, insbesondere, wenn die Auswertung durch Vergleich mit Standard-Perlen rein visuell, d. h. ohne Instrumente erfolgt.

Wichtig ist, dass die Perlen stets in allen Dimensionen die gleiche Grösse aufweisen, da sonst bei gleicher Intensität aber unterschiedlicher Grösse verschiedene Lichteindrücke verursacht werden. Man muss daher stets die Perlen in gleichmässiger Form in Platinösen von konstantem Durchmesser herstellen. Sehr flache, linsenförmige Perlen täuschen kleinere Werte vor.

Bei Vergleichsversuchen fanden wir z. B., dass gegenüber dem Wert von $5 \cdot 10^{-6}$ g Uran in 1 g NaF für eine normale Perle, eine flache Perle aus dem gleichen Material nur einen Gehalt von $3 \cdot 10^{-6}$ g Uran in 1 g NaF erkennen lässt.

Weiterhin muss die Dauer des Erhitzens standardisiert und mit der Stoppuhr kontrolliert werden. Bei zu kurzer Dauer werden die Werte zu klein, während bei zu langem Erhitzen zu hohe Werte resultieren. Die fertigen Perlen müssen vollkommen weiss sein.

Für die Herstellung der für die fluorometrische Auswertung notwendigen Vergleichsperlen mit bekanntem Urangehalt wird aus Lösungen mit Urankonzentrationen zwischen $1 \cdot 10^{-6}$ und $100 \cdot 10^{-6}$ g Uran/cm³ ein gemessenes Volumen mit einer gewogenen Menge von Natriumfluorid (zumeist 1 g²⁾) im Platintiegel zu einem Brei verrührt. Zu diesem Brei fügt man einige Tropfen Fluorwasserstoffsäure und dampft vorsichtig zur Trockne ein. Das trockene, feinpulverisierte Gemisch wird als Eichsubstanz aufbewahrt. Die Vergleichsperlen werden unter Berücksichtigung der angegebenen Vorsichtsmassnahmen aus diesen Präparaten in Platinösen erschmolzen, und zwar wurde jeweils eine Serie von Perlen hergestellt mit den folgenden Uranmengen, angegeben in γ U in 1 g NaF: 0,1; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 20 und 50.

Es ist zu beachten, dass die Leuchtintensität solcher Perlen in den ersten zwölf Stunden abnimmt und erst dann einen praktisch konstanten Wert erreicht, der für die Eichung und die Vergleichsmessungen benutzt wird. Nach unseren Erfahrungen liegt der Wert von frisch bereiteten Perlen um ca. 10% höher als der Eichwert nach zwölf Stunden.

Solche geeichte Vergleichsperlen können ca. eine Woche lang für Messungen benutzt werden. Nach dieser Zeit tritt eine allmähliche Abnahme der Intensität ein.

¹⁾ Zu beachten ist, dass das Konzentrationsverhältnis U:NaF stets unter 1:2000 liegen muss.

²⁾ Bei Verwendung kleinerer NaF-Mengen wird die Erfassungsgrenze entsprechend verbessert

Zu erwähnen ist, dass für derartige fluorometrische Messungen die Reinheit der verwendeten Reagenzien von besonderer Bedeutung ist, wobei die Beschaffung geeigneter reiner Natriumfluorid- und Flußsäurepräparate Schwierigkeiten bereitet.

Die wöchentlich frisch hergestellten Vergleichsperlen werden nun mit den aus dem zu untersuchenden Material gewonnenen Perlen unter der Fluoreszenzlampe verglichen und auf diese Weise der unbekannte Urangehalt des Materials ermittelt.

Begnügt man sich mit dem einfachen visuellen Vergleich der Perlen, so kann man mit dieser Methode noch 10^{-9} g Uran sicher qualitativ nachweisen. Die quantitative Bestimmung kann bis zu 10^{-6} g Uran mit einer Genauigkeit von $\pm 5\%$ durchgeführt werden und wird dann bei geringeren Mengen entsprechend unsicherer.

Die angeführten Grenzwerte geben die kleinste Uranmenge an, die aus einer Gesteinsprobe isoliert, in 1 g NaF aufgenommen, qualitativ bzw. quantitativ durch das beschriebene Verfahren fluorometrisch ermittelt werden kann.

Das Problem, die Urankonzentration in einer grossen Zahl von Gesteinen zu ermitteln, bringt nunmehr die Frage mit sich, in welchem Umfang diese fluorometrische Bestimmungsmethode des Urans empfindlich gegen störende Ionen ist, da damit die Möglichkeit verbunden ist, auf die vollständige Abtrennung gewisser Ionen bei der analytischen Isolierung des Urans aus dem Gestein zu verzichten. Diese Frage zu lösen war wichtig, da eine Abscheidung des Urans in einem vollständigen analytischen Trennungsgang, wie dies *Hoffmann*¹⁾ bei seinen Untersuchungen durchgeführt hat, sehr zeitraubend ist.

In der Erwartung, dass nicht alle in Betracht kommenden Ionen die quantitative fluorometrische Bestimmung des Urans entscheidend stören, unternahmen wir es, in systematischen Untersuchungen den Umfang solcher Störungen der Fluoreszenz quantitativ zu ermitteln.

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die qualitativen Angaben von *J. Papish* und *L. E. Hoag*²⁾ und *A. Northup*³⁾ über die Störung der durch Uran bedingten NaF-Fluoreszenz.

Wir haben nun eine Reihe von fluorometrischen Uranbestimmungen — bei bekannter Urankonzentration — in Gegenwart einer grösseren Zahl von Fremdionen, die einzeln in verschiedenen Konzentrationen vorhanden waren, durchgeführt und hierbei die Schwächung und evtl. Verfärbung der Fluoreszenz ermittelt⁴⁾. Die dabei eingesetzte Uranmenge betrug zwischen $1 \cdot 10^{-6}$ und $10 \cdot 10^{-6}$ g, die mit den auf Störung zu untersuchenden Verbindungen in 1 g NaF aufgenommen wurde. Die Versuchsergebnisse sind der Tabelle I zu entnehmen.

¹⁾ Sprechsaal f. Keramik, Glas, Emaille (Wien) **73**, 153 (1940); S. B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. IIa **148**, 189 (1939).

²⁾ J. Proc. Natl. Acad. Sci. **13**, 726 (1927).

³⁾ Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **17**, 664 (1947).

⁴⁾ Die Störung durch Anionen, die durch den Analysengang entfernt werden, wurde nicht geprüft.

Tabelle I.

Zusatz	Menge mg/g NaF	Uran γ/g NaF	Farbe der Perlen ¹⁾		Schwächung d. Fluoreszenz
			Tageslicht	UV.-Lampe	
MgO	5	2	w	normal	0
	10	2	w	normal	0
	15	2	w	normal	20%
	20	2	w	normal	40%
	25	2	w	normal	60%
	30	2	w	normal	75%
CaF ₂	5	6	w	gr-j	8%
	10	6	w	gr	25%
	20	6	w	gr	33%
	30	6	w	gr	50%
SrCO ₃	5	5	w	normal	0
	10	5	w	normal	5%
	20	5	w	normal	10%
	30	5	w	gr-j	20%
BaO	6	5	w	normal	0
	10	5	w	normal	5%
	20	5	w	normal	10%
	30	5	w	gr-w	20%
TiO ₂	6	4	w	normal	0
	10	6	w	normal	5%
	30	8	w	normal	18%
ZrO ₂ ²⁾	5	7	w	normal	0
	10	7	w	normal	0
	20	7	w	normal	0
	30	7	w	normal	ca. 5%
CeO ₂	2	6	w	normal	30%
	6	6	br-j	w-n	75%
	10	6	br	v	100%
	20	6	br	v	100%
ThO ₂ ³⁾	3,5	3	w	normal	0
	6	3	w	normal	5%
	10	6	w	normal	10%
	16	6	w	normal	35%
	32	6	w	normal	55%

¹⁾ Über die Abkürzungen siehe „Tabellen der Reagenzien für anorganische Analyse“, erster Bericht der „Internationalen Kommission für neue analytische Reaktionen und Reagenzien“ der „Union internationale de Chimie“, S. XVIII, Leipzig 1938.

²⁾ Das Zirkonoxyd löst sich nur schlecht in der Perle, so dass die festen Teilchen ein wenig Licht absorbieren.

³⁾ Die relativ starke Störung durch Thorium ist für die praktische Anwendung der Methode in Mineralanalysen nicht so bedeutungsvoll, da Thoriumkonzentrationen von einigen Prozenten ausserordentlich selten sind. In Uranvorkommen von 10⁻⁶ g/g ist die Thoriumkonzentration meist von derselben Grössenordnung.

Tabelle I (Fortsetzung).

Zusatz	Menge mg/g NaF	Uran γ /g NaF	Farbe der Perlen ¹⁾		Schwächung d. Fluoreszenz
			Tageslicht	UV.-Lampe	
Fe ₂ O ₃	0,3	5 ²⁾	j-br	normal	15%
	1,2	5	br	w-n	60%
	2,5	5	br	w-n	75%
	5,0	5	r-br	v	95%
	7,0	5	r-br	v	100%
CuO	0,5	5	r-w	normal	10%
	1	10	r	schwach w-n	20%
	6	10	n	v	90%
V ₂ O ₅ ³⁾	0,2	5	j	normal	5%
	1	5	j-br	normal	10%
	5	5	br	v	30%
	10	5	br	v	85%
Ta ₂ O ₅	Bis zu einem Zusatz von 3 g Ta ₂ O ₅ /100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenzintensität festgestellt werden.				
Nb ₂ O ₅	Bis zu einem Zusatz von 3 g Nb ₂ O ₅ /100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenz festgestellt werden.				
Ni, Co, Cr, Mn	hemmen die Fluoreszenz unter gleichen Versuchsbedingungen ebenso stark wie Kupfer. Störungen dieser Elemente treten jedoch selten auf, da das Uran verhältnismässig leicht von diesen Elementen abgetrennt werden kann.				
HgO, ZnO, (NH ₄) ₂ [PtCl ₆]	Bis zu einem Zusatz von 3 g HgO, ZnO, (NH ₄) ₂ [PtCl ₆] pro 100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenzintensität festgestellt werden.				
Al ₂ O ₃	Bis zu einem Zusatz von 3 g Al ₂ O ₃ /100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenzintensität festgestellt werden.				

II. Verfahren zur Anreicherung des Urans.

Nachdem den beschriebenen Versuchen zu entnehmen war, dass nur einige Ionen eine empfindliche Störung der fluorometrischen Uranbestimmung veranlassen, war es notwendig, unter Berücksichtigung dieser Gegebenheit ein für Serienbestimmung geeignetes verein-

¹⁾ Vgl. Anm. 1, S. 28.

²⁾ Bei Parallelversuchen mit je 10 γ U auf 1 g NaF wurden die gleichen Schwächungen gefunden.

³⁾ Die Störung durch Vanadium fällt nicht so stark ins Gewicht; denn kleine Mengen (bis 0,3%) werden durch Adsorption vom Eisenoxydhydrat fast vollständig zurückgehalten⁴⁾.

⁴⁾ Die grösste Vanadium-Konzentration, die bisher in schweizerischen Gesteinen festgestellt wurde, beträgt ca. 0,25%.

fachtes Abtrennungsverfahren des Urans auszuarbeiten, mit dessen Hilfe es möglich war, die Konzentration dieser störenden Elemente so weit herabzudrücken, dass die verbleibende Verminderung der Fluoreszenz nicht mehr als 5% beträgt. Auf diese Weise sollte es gelingen, auch in Serienversuchen auf nicht zu umständlichem Wege aus Gesteinen ein für Uranbestimmungen geeignetes Material zu isolieren.

Auf Grund der Störungsversuche sind an das beim Abtrennungsgang resultierende, das Uran enthaltende Material, im wesentlichen folgende Forderungen zu stellen:

1. Nicht vorhanden sein dürfen in nachweisbarer Menge gefärbte Oxyde, d.h. insbesondere solche von Eisen, Kobalt, Nickel, Mangan, Chrom, Cer und Vanadium.

2. Die Menge der übrigen ungefärbten und schwächer störenden Oxyde, d.h. CaO , MgO , Al_2O_3 , SiO_2 u. a., darf nicht zu gross sein. Den Ergebnissen der Störungsversuche entsprechend bedingt die Menge dieser Oxyde die Grösse der NaF -Menge, in der das Uranhaltige Material aufgenommen werden muss¹⁾. Bei Verwendung von 1 g NaF darf daher das Gewicht dieser farblosen „Verunreinigungen“ nicht mehr als 5 mg betragen.

Wir beschreiben im folgenden das auf Grund zahlreicher Vorversuche von uns ausgearbeitete und bei unseren Gesteinsanalysen benutzte Abtrennungsverfahren unter Angabe von Beleganalysen. Die Isolierung des Urans umfasst drei Stufen: 1. Der Aufschluss des Gesteins. 2. Eine Ammoniak-Abtrennung. 3. Eine Ammoniumcarbonat-Trennung²⁾.

Der Aufschluss.

Je nach der Art der Gesteinsproben wurde sauer oder alkalisch aufgeschlossen.

a) Basische Gesteine: Die eingewogene Substanz (ca. 1 g) wurde in einem 100 cm³-Schliffkölbchen 12 Stunden mit 30 cm³ konz. Salzsäure erwärmt. Die Temperatur wurde so gewählt, dass die Flüssigkeit gerade nicht zum Sieden kam.

Zur Kontrolle des Aufschlusses muss der Rückstand, falls er nicht vollkommen farblos geworden ist, ebenfalls auf Uran geprüft werden. Dies lässt sich einfach ausführen durch Entfernen des SiO_2 mit Fluorwasserstoffsäure und anschliessender Fluoreszenzprobe des Abrauchrückstandes.

b) Saure Gesteine: Die Analysesubstanz wird im Platintiegel mit der 3–5fachen Menge Soda 30 Minuten lang geschmolzen. Der erkaltete Schmelzkuchen wird in warmem Wasser gelöst. Zur Abtrennung des SiO_2 wird die mit HCl angesäuerte Lösung unter bisweiligem Zusatz von konz. Salzsäure zur Staubtrockene eingedampft³⁾. Der Rückstand wird mit etwas konz. Salzsäure aufgenommen und die Lösung nach dem Verdünnen mit Wasser abfiltriert. Der nicht lösliche Anteil auf dem Filter kann fluorometrisch auf noch vorhandenes Uran geprüft werden.

¹⁾ Durch Vorversuche ist festzustellen, ob dabei die untere zulässige Grenzkonzentration — U in NaF — nicht unterschritten wird.

²⁾ Siehe auch die von T. *Hernegger* & B. *Karlik* l. c. zur Bestimmung der Uran-Konzentration im Meerwasser benutzte Arbeitsweise.

³⁾ Für die Abtrennung des SiO_2 kommt die Fällung mit Gelatine nicht in Betracht, da durch diese bei der Ammoniumcarbonat-Lösung Störungen verursacht werden, die zu einer Verunreinigung des Endproduktes durch Fe^{++} führen.

Das bei beiden Aufschlussmethoden gewonnene Filtrat wurde zur Oxydation des Fe^{+2} unter Zusatz von etwas Salpetersäure eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und in einem Masskolben auf 100 cm³ verdünnt. Aliquote Teile dieser Lösung wurden zu den weiteren Operationen verwendet.

Die Fällung mit Ammoniak.

Versetzt man die beim Aufschluss gewonnene, neben anderen Ionen auch das Uran enthaltende Lösung mit carbonatfreiem Ammoniak, so wird das Uran praktisch vollständig durch das aus dem — zumeist in hinreichender Konzentration vorhandenen — Fe^{+++} gebildete Eisenoxydhydrat mitgerissen¹⁾.

In der Lösung verbleiben, soweit sie nicht vom Niederschlag gebunden werden, K^+ , Na^+ , Ca^{++} , die Amminkomplexe (Cu , Ni , Co) und auch — bedingt durch die Anwesenheit der aus der sauren Ausgangslösung sich bildenden Ammoniumsalze — Mg^{++} .

Das im Niederschlag gebundene Uran haftet sehr fest, so dass der Niederschlag ohne Verluste gewaschen werden kann.

Die Ammoniumcarbonat-Trennung.

Die Abtrennung des Urans, insbesondere vom Fe^{+++} , mit Hilfe von Ammoniumcarbonat wird ermöglicht durch die Fähigkeit des Urans, verhältnismässig leicht lösliche Carbonato-Komplexe zu bilden. Das Besondere ist nun, dass in dieser Form das Uran von dem bei Zusatz von Ammoniumcarbonat ausfallenden Eisenoxydhydrat-Niederschlag nicht mitgerissen wird, sondern in Lösung bleibt.

Diese Carbonat-Trennung ist die schwierigste Stufe in der Isolierung des Urans. Sie verlangt daher eine genaue Einhaltung der Versuchsbedingungen. Am besten hat sich, wie wir fanden, die folgende Vorschrift bewährt:

Der Niederschlag der Ammoniakfällung wird in möglichst wenig verdünnter Salzsäure gelöst und mit Wasser auf 80–100 cm³ verdünnt. Da sich die Hydroxyde in der Kälte nur langsam lösen, erwärmt man kurz zum Sieden und lässt dann die Lösung wieder auf ca. 50° abkühlen. Nun neutralisiert man durch sorgfältiges Zugabe von festem Ammoniumcarbonat. Ist der Neutralpunkt erreicht, so versetzt man rascher mit einem grossen Überschuss (ca. 10 g) Ammoniumcarbonat und erwärmt die Lösung während 30 Minuten auf 85–90°. Die Temperatur ist öfters mit einem Thermometer zu kontrollieren. Bei zu tiefer Temperatur gibt das im Ammoniumcarbonat enthaltene Carbaminat zu Störungen Anlass, während bei zu hoher Temperatur die Konzentration der CO_3 -Ionen stark absinkt.

Nach dem Erwärmen lässt man absitzen, filtriert heiss und wäscht aus. Die Lösung wird alsdann nach der Neutralisation mit Salzsäure in einer grossen Platinschale²⁾ eingedampft. Den Rückstand, im wesentlichen einige Gramm Ammoniumsalze, führt man in einen gewogenen Platintiegel über und vertreibt die Ammoniumsalze durch vorsichtiges Erhitzen. Nach kurzem Glühen wird der Rückstand gewogen und ist dann zu der fluorometrischen Uranbestimmung bereit.

Zu diesem Zweck fügt man zu dem Material im Platintiegel 1 g NaF, feuchtet das Gemisch mit Wasser und einigen Tropfen Fluorwasserstoffsäure an, verdampft anschliessend zur Trockne und erhitzt den Rückstand kurze Zeit auf Rotglut. Die resultierende Mischung wird aus dem Tiegel herausgenommen und in einer Achatschale fein verrieben; daraus werden nach der früher angegebenen Methode in Platinösen Perlen zur fluorometrischen Messung hergestellt.

Die Güte der Abtrennung des Urans kann aus der Beschaffenheit des Rückstandes beurteilt werden. Wie bereits erwähnt, muss das verbleibende Material farblos sein und darf, da 5 mg in 1 g NaF aufgenommen werden müssen, nicht zu gross sein; denn bei zu grossen NaF-Mengen würden sonst die fluorometrischen U-Bestimmungen zu ungenau.

¹⁾ Bei extrem Eisen-armen Gesteinen muss Fe^{+++} zugefügt werden.

²⁾ Bei der Verwendung einer Porzellanschale muss diese anschliessend mit konz. HCl ausgespült werden, um das am Porzellan haftende Uran abzulösen. Die Spülflüssigkeit wird nach dem Vertreiben der Ammoniumsalze gleichfalls in den Platintiegel übergeführt und zur Trockne eingedampft.

Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so müssen die Trennungen mit dem Rückstand wiederholt werden.

Ausgehend von den Gesteinen lässt sich nach unserer Erfahrung bei sorgfältiger Arbeitsweise mit den angegebenen Verfahren zur Anreicherung und mit der anschliessenden fluorometrischen Bestimmung der Urangehalt bis zu Mengen von 10^{-6} g U (aufgenommen in 1 g NaF) mit einer Genauigkeit von ca. $\pm 10\%$ ermitteln. Bei einem ungünstigeren Verhältnis U:NaF werden die Werte entsprechend unsicherer.

III. Beleganalysen.

Im folgenden sind einige Beleganalysen angeführt, die über die Zuverlässigkeit der angegebenen Methoden zur Anreicherung und Bestimmung des Urans orientieren.

Versuch 1, Tab. II.

Zu Lösungen von Aufschlüssen von je 200 mg Uran-armer (d.h. $< 10^{-7}$ g U/g Gestein) Gesteine wurden die in der Tabelle angeführten Mengen von Uran in Form gelöster Salze zugefügt, die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt, das resultierende Material in 1 g NaF aufgenommen und U fluorometrisch bestimmt.

Tabelle II.

Uran-Zusatz in μg NaF	10,8	5,0	5,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5
Uran gefund. in μg NaF	11,1	4,5	5,0	2,0	1,8	2,0	0,7	0,9	1,0	0,5	0,5
Uran gefunden in % . .	103	90	100	100	90	100	70	90	100	100	100

Versuch 2.

a) Zu einer wässrigen Lösung von 260 mg FeCl_3 und 2 g NaCl wurde $7 \cdot 10^{-6}$ g Uran in Form eines Salzes zugefügt; dann wurde die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt und in dem resultierenden Material nach Aufnahme in 1 g NaF das Uran fluorometrisch bestimmt:

U gefunden $7 \cdot 10^{-6}$ g, d.i. 100%.

b) Ein Gestein von der folgenden Zusammensetzung:

Fe 8,5% Ca 4% Al 15% Na 3% V 0,25%
 SiO_2 52,4% Mg 5% K 4% TiO_2 2% U 0,008%

wurde jeweils zur Abtrennung des angegebenen Urans aufgeschlossen und anschliessend die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt. Das bei der Ammoniumcarbonat-Trennung ausfallende Fe_2O_3 , H_2O wurde jeweils mit bekannten Mengen von U versetzt, die Anreicherung erneut durchgeführt und im resultierenden Material das Uran bestimmt.

Gesteins-Einwaage .	1,0488 g	0,4945 g	0,4945 g
U-Zusätze	$25 \cdot 10^{-6}$ g	$25 \cdot 10^{-6}$ g	$30 \cdot 10^{-6}$ g
U gefunden	$24 \cdot 10^{-6}$ g	$24 \cdot 10^{-6}$ g	$28,5 \cdot 10^{-6}$ g
d. i.	96%	96%	95%

c) Zur Aufschlusslösung von 1 g eines eisenhaltigen Tones, dessen Urangehalt zu $< 10^{-7}$ g/g Ton bestimmt worden war, wurden $5 \cdot 10^{-6}$ g Uran zugefügt. Es wurde die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt und im resultierenden Material nach Aufnahme in 1 g NaF das U bestimmt.

U gefunden $4,5 \cdot 10^{-6}$ g, d.i. 90%.

d) Zur Aufschlusslösung von 1 g eines Tones mit einem Urangehalt von $7,5 \cdot 10^{-6}$ g/g Gestein wurden $12,5 \cdot 10^{-6}$ g U gegeben, die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt und wie angegeben das U bestimmt.

U berechnet $20 \cdot 10^{-6}$ g, gefunden $18,5 \cdot 10^{-6}$ g, d.i. 92,5%.

IV. Uran-Bestimmungen in Gesteinen.

Zur Erläuterung der bei der Bestimmung des Urangehalts im Gestein befolgten Arbeitsweise seien die Zahlenwerte von zwei Beispielen ausführlich angegeben. Die Ergebnisse aller anderen Bestimmungen sind in Tabelle III zu finden. Die Angaben beziehen sich, soweit nichts anderes vermerkt ist, auf die lufttrockenen, ungeglühten Gesteine und sind stets aus mehreren Bestimmungen abgeleitet¹⁾.

Analyse Nr. 58.

Grenzbitumen Serpiano, Schicht S X; Schicht-Mächtigkeit: 40 cm; Eisengehalt: 8,75%; Glühverlust: 28%, d.i. Rückstand 72% (Faktor: 0,72).

Einwaage, geglühte Substanz: 0,952 g; Aufschluss: Soda.

	I	II
Verarbeitet	50 cm ³	25 cm ³
Rückstand	2,5 mg	6,0 mg
Farbe des Rückstandes	weiss	weiss
Aufgenommen in NaF	1 g	2 g
Farbe der Perlen	weiss	weiss
Intensität (ausgedrückt in γ U/g NaF) .	15	4
U in 100 cm ³ Aufschlusslösung	15 · 2 = 30	4 · 2 · 4 = 32

$$\text{Uran im Gestein: } \frac{30 \cdot 22}{0,952 \cdot 100} = 22,7 \text{ g/t} \quad \frac{32 \cdot 72}{0,952 \cdot 100} = 24,2 \text{ g/t.}$$

Analyse Nr. 90.

Dolomit, Zwischenschicht des Grenzbitumens Serpiano; Glühverlust: 17%, d.i. 83% Rückstand (Faktor: 0,83).

Analyse	I	II
Einwaage	1,466 g	2,145 g
Aufschluss	Soda	Soda
Verarbeitet	30 cm ³	25 cm ³
Rückstand	5 mg	2,5 mg
Farbe des Rückstandes	weiss	weiss
Aufgenommen in NaF	1 g	1 g
Farbe der Perlen	weiss	weiss
Intensität (ausgedrückt in γ U/g NaF).	2,5	3
U in 100 cm ³ Aufschlusslösung	2,5 · 3,3 = 8,3	3 · 4 = 12

$$\text{Uran im Gestein: } \frac{8,3 \cdot 83}{1,466 \cdot 100} = 4,7 \text{ g/t} \quad \frac{12 \cdot 83}{2,145 \cdot 100} = 4,6 \text{ g/t}$$

¹⁾ Siehe Diss. K. Stier, Basel 1948.

Tabelle III.

	Urangehalt in g pro Tonne
Kohlige Produkte und Bitumina:	
Walliser Anthrazit, Karbon Chandolin	3,0 (Asche)
Karbonschiefer Grube Grône I	4,5 (Asche)
Posidonien-Schiefer, Lias Frick	2
Bituminöser Schiefer, Autunien Bohrung Wintersingen	9
Bituminöser Schiefer, Biancone Breggia-Tal	9
Süßwasserkalk mit bit. Kohle, Chattien Palézieux	15
Grenzbitumen Serpiano ¹⁾ Schicht: S II	20
	S III 21
	S V 20
	S IX 25
	S X 24
	S XI 17
	S XII 35
	S XIII 39
	S XIV 24
	S XVa 54
	S XVb 23
	S XVI 36
	S XVII 33
	SS 12
	S XVIII 47
	S XIX 17
	technischer Schwefelrückstand 23
Grenzbitumen Gal. Ravetta Schicht: R I	60
	R II 75
	R III 72
	R IV 96
Grenzbitumen ob Albio Schicht: A I	21
	A III 18
	A IV 21
Fossilführende Bank im Dolomit von Serpiano	8
Dolomit, Zwischenschicht des Grenzbitumens von Serpiano	5
Chloroformextrakt des Grenzbitumens von Serpiano kein U nachweisbar	—
Posidonien-schiefer Mont Terri, Lias, Schurf 7 Probe a	12
	Probe b 10
	Probe c 10
Eisenerze:	
Oolithisches Chamosit-Eisenerz, Callovien Erzegg	0,5
Oolithisches Eisenerz, Callovien Ribiboden Windgälle	0,5

¹⁾ Über die Bezeichnung der Schichtfolgen siehe Diss. *M. Blumer*, Basel 1949.

Tabelle III (Fortsetzung).

	Urangehalt in g pro Tonne
Oolithisches Eisenerz, Callovien	Erzgrube Herznach
	Stufe I 1,5
	Stufe II 1
geschlämmt Stufe II	1
	Stufe III 1,5
	Stufe IV 1,5
Oolithisches Eisenerz, Murchisonaeschiechten . .	Steinbrücklein
	bei Liestal 1,5
Bohnerz, Eocän	Kohlholz ob Lausen 1
Bauxite und Rotschlamm:	
Französischer Bauxit (Nr. 1)	4
Französischer Bauxit (Nr. 3)	2,5
Istrischer Bauxit (Nr. 2)	7
Istrischer Bauxit (Nr. 2) neue Probe	4
Weisser Bauxit (Nr. 4)	1,5
Griechischer Bauxit (Nr. 5)	4
Rotschlamm I	15
Rotschlamm II	22
Mineralien der Mürtschenalp:	
Erzführende schwarze Schicht im weissen Verrucano	180
Verrucano-Breccie	Lager am Silberspitz 26
Feinkörniger roter Verrucano	Unt. Bärenboden 4,5
Weisser Quarzit im Verrucano	Nordseite M' alp 4,5
Dolomit Verrucano	Hauptgrube 3,5
Verschiedene Gesteine und Rheinwasser:	
Radiolarit	0,5
Molybdänglanz, Baltschiedertal	5,5
Biotitgranit, Aiguilles Rouges	2,5
Gneiss, Vergelettotal	4
Granit, nahe einem Pegmatitgang, Bergell	7
Pegmatit, Brissago	0,1
Pegmatit, magmatisch	0,1
Pegmatit mit Muscovit, Bergell	7,5
Pegmatit mit Muscovit, Bergell	5
Pegmatit mit Biotit, Bergell	6
Pegmatit mit chloritischen Flecken, Bergell	11
Pegmatit, Bergell	17
Pegmatit, Bergell	25
Rheinwasser	0,2·10 ⁻⁶ g U/Liter
Sediment des Rheinwassers (0,6 g geglühtes Sediment aus 10 Litern Wasser)	0,3

V. Eine Bestimmungsmethode für Uran in Gesteinen mit mehr als 0,05% U.

Abschliessend sei vermerkt, dass wir uns in mehreren Versuchen überzeugt haben, dass die beschriebene Methode auch geeignet ist, den Urangehalt in Gesteinen mit mehr als 0,05% U zu bestimmen. In solchen Fällen wird die Aufschlusslösung direkt entsprechend der Uran-Konzentration verdünnt, so dass 1 cm³ der resultierenden Lösung ca. 5·10⁻⁶ g Uran enthält. Eine Abtrennung des U erübrigt sich bei einer solchen Verdünnung der für eine Störung der Fluoreszenz in Betracht kommenden Ionen. Die Bestimmung des Urans kann alsdann ausgehend von 1 cm³ der Lösung fluorometrisch mit einer Genauigkeit von ca. ± 10% durchgeführt werden.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. *L. Vonderschmitt* (Geologische Anstalt der Universität Basel) und Herrn Prof. *P. Huber* (Physikalische Anstalt der Universität Basel) für die Unterstützung der Untersuchungen verbindlichst danken.

Zusammenfassung.

Es wird über Erfahrungen mit einer fluorometrischen Methode zur Bestimmung von Uran berichtet und eine für Serienbestimmungen geeignete Arbeitsweise zur Abtrennung und Anreicherung von Uran angegeben. Mit Hilfe dieser Methoden wurde die Urankonzentration in einer Reihe von Gesteinen ermittelt.

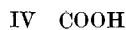
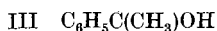
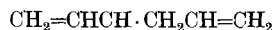
Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

8. Konstitution des Mono-bromierungsproduktes des Diallyls

von *P. Karrer* und *S. Perl*.

(30. XI. 49.)

Für das Mono-bromierungsprodukt des Diallyls (I)¹⁾ mit Bromsuccinimid hatten wir Formel II als die wahrscheinlichste gehalten²⁾, da es beim Umsatz mit Benzophenon und Magnesium das Carbinol III lieferte, dessen Konstitution sich aus seinem Abbau ergeben hatte²⁾. Später haben *L. Bateman*, *J. I. Cunneen* & *H. P. Koch*³⁾ aus demselben Bromid mit Magnesium und CO₂ die Carbonsäure IV erhalten, deren Bildung völlig derjenigen des Carbinols III entspricht.



¹⁾ *P. Karrer* & *W. Ringli*, *Helv.* **30**, 863, 1771 (1947).

²⁾ *P. Karrer* & *P. Schneider*, *Helv.* **31**, 395 (1948).

³⁾ *Nature* **164**, 242 (1949).

V. Eine Bestimmungsmethode für Uran in Gesteinen mit mehr als 0,05% U.

Abschliessend sei vermerkt, dass wir uns in mehreren Versuchen überzeugt haben, dass die beschriebene Methode auch geeignet ist, den Urangehalt in Gesteinen mit mehr als 0,05% U zu bestimmen. In solchen Fällen wird die Aufschlusslösung direkt entsprechend der Uran-Konzentration verdünnt, so dass 1 cm³ der resultierenden Lösung ca. 5·10⁻⁶ g Uran enthält. Eine Abtrennung des U erübrigt sich bei einer solchen Verdünnung der für eine Störung der Fluoreszenz in Betracht kommenden Ionen. Die Bestimmung des Urans kann alsdann ausgehend von 1 cm³ der Lösung fluorometrisch mit einer Genauigkeit von ca. ± 10% durchgeführt werden.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. *L. Vonderschmitt* (Geologische Anstalt der Universität Basel) und Herrn Prof. *P. Huber* (Physikalische Anstalt der Universität Basel) für die Unterstützung der Untersuchungen verbindlichst danken.

Zusammenfassung.

Es wird über Erfahrungen mit einer fluorometrischen Methode zur Bestimmung von Uran berichtet und eine für Serienbestimmungen geeignete Arbeitsweise zur Abtrennung und Anreicherung von Uran angegeben. Mit Hilfe dieser Methoden wurde die Urankonzentration in einer Reihe von Gesteinen ermittelt.

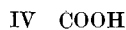
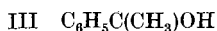
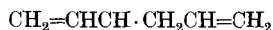
Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

8. Konstitution des Mono-bromierungsproduktes des Diallyls

von *P. Karrer* und *S. Perl*.

(30. XI. 49.)

Für das Mono-bromierungsprodukt des Diallyls (I)¹⁾ mit Bromsuccinimid hatten wir Formel II als die wahrscheinlichste gehalten²⁾, da es beim Umsatz mit Benzophenon und Magnesium das Carbinol III lieferte, dessen Konstitution sich aus seinem Abbau ergeben hatte²⁾. Später haben *L. Bateman*, *J. I. Cunneen* & *H. P. Koch*³⁾ aus demselben Bromid mit Magnesium und CO₂ die Carbonsäure IV erhalten, deren Bildung völlig derjenigen des Carbinols III entspricht.



¹⁾ *P. Karrer* & *W. Ringli*, *Helv.* **30**, 863, 1771 (1947).

²⁾ *P. Karrer* & *P. Schneider*, *Helv.* **31**, 395 (1948).

³⁾ *Nature* **164**, 242 (1949).

Die englischen Autoren geben aber dem Hauptanteil des Mono-bromierungsproduktes aus Diallyl nicht die Konstitution II, sondern V, und zwar auf Grund des Ultrarotspektrums. Ca. 90% von V sollen darin enthalten sein. "With the aid of infra-red and ultraviolet spectrographic technique, this structural problem is readily resolved."

Schon vor der Veröffentlichung der Mitteilung von *Bateman, Cunneen & Koch* hatten wir die Formel dieses Mono-bromids nochmals überprüft, und zwar durch Abbau mit Ozon. Wir fanden, dass das Bromid beim Ozonabbau Formaldehyd und Acetaldehyd liefert, und zwar in annähernd gleichen Mengen. Infolgedessen besteht es überwiegend aus der Verbindung VI, dem 3-Brom-hexadien-(1,4), nicht aus V¹⁾. Die Auffassung von *Bateman et al.*, die sie aus dem Ultrarotspektrum ableiteten, ist nicht richtig.



Bei der Synthese der Umsetzungsprodukte III und IV findet demnach Wanderung einer Doppelbindung statt.

Bei dieser Gelegenheit müssen wir noch ein früheres Versehen, das wir bedauern, berichtigen. Der von uns kürzlich beschriebene²⁾ Mucondialdehyd ist nicht neu, sondern schon von *F. G. Fischer & K. Löwenberg*³⁾ auf anderem Wege hergestellt worden. Wir danken Herrn Prof. *F. G. Fischer* für diesen Hinweis. In einigen Punkten weichen die früheren Angaben allerdings von unseren Beobachtungen ab; während die Substanz früher als grün beschrieben wurde, ist unser Mucondialdehyd eine hellgelbe Substanz, wie das Octadien-(3,5)-dion-(2,7), mit dem sie dasselbe chromophore System teilt.

Experimenteller Teil.

Ozonabbau des 3-Brom-hexadiens-(1,4) (VI).

1,770 g des Bromids wurden in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Kühlung während 8 Stunden mit Ozon behandelt, wobei sich das Ozonid als viskoses Öl abschied. Hierauf destillierte man den Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum vorsichtig ab, fügte 100 cm³ Wasser hinzu und kochte das Reaktionsgemisch unter gleichzeitiger Einleitung der gasförmigen Reaktionsprodukte in eine Dimedonlösung während ca. 2 Stunden.

Die Formaldehyd-Bestimmung führten wir nach der Methode von *John H. Yoe & Lewis C. Reid*⁴⁾ aus, bei welcher die Bestimmung mit einer durch Natriumacetat und Salzsäure auf pH 4,6 gepufferten Dimedonlösung geschieht. Man filtriert nach 12stündigem Stehen die Fällung durch einen Glasfiltertiegel, wäscht mit Wasser nach und trocknet bei 60° bis zur Gewichtskonstanz.

Aus 1,770 g 3-Brom-hexadien-(1,4) erhielten wir bei der beschriebenen Verarbeitung 1,90 g einer Mischung von Aldehyd-dimedonverbindungen, die im Rohzustand bei 130 bis 140° schmolz. Die Hälfte dieser Menge (0,95 g) haben wir aus Alkohol umkristallisiert und dabei die Formaldehyd-dimedonverbindung vom Smp. 186° rein erhalten.

¹⁾ Kleine Mengen von V können immerhin darin vorkommen.

²⁾ *Helv.* **32**, 1013 (1949).

³⁾ *B.* **66**, 665 (1933).

⁴⁾ *J. Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.* **13**, 238 (1941). *C.* **1942**, II, 2568.

Die andere Hälfte des Rohproduktes (0,95 g) wurde nach *D. Vorländer*¹⁾ auf die Acetaldehyd-dimedonverbindung aufgearbeitet. Man erwärmte das Rohprodukt mit der 4–5fachen Menge Eisessig, versetzte mit eiskaltem Wasser und filtrierte nach 12 Stunden den Niederschlag ab. Er wurde hierauf mit kalter Sodalösung geschüttelt, wobei die Formaldehydverbindung in Lösung geht und aus dem alkalischen Filtrat mit Essigsäure gefällt werden kann, während die Acetaldehydverbindung durch das Erhitzen mit Eisessig in ein Anhydrid verwandelt wird, das in kalter Sodalösung unlöslich ist. In dieser Weise erhielten wir 0,431 g des Anhydrids der Acetaldehyd-dimedonverbindung vom Smp. 174°.

Zusammenfassung.

Für den Hauptanteil des Mono-bromierungsproduktes des Diallyls mit Bromsuccinimid wird die Konstitution des 3-Bromhexadiens-(1,4) durch Ozonabbau bewiesen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

9. Beitrag zur Konstitution des Vitamins A₂

von P. Karrer und P. Schneider.

(30. XI. 49.)

Vor kurzem ist es *E. M. Shantz*²⁾ gelungen, ein kristallisiertes Derivat des Vitamins A₂ herzustellen, den Phenylazobenzoessäure-ester. Wir haben seine Versuche wiederholt und können sie im wesentlichen bestätigen. Nur den Schmelzpunkt des Vitamin-A₂-Phenylazobenzoates fanden wir höher; die beste Fraktion schmolz bei 94–95°, eine zweite bei 81–82° (*E. M. Shantz* gibt 76–77° an); es ist möglich, dass weitere Kristallisationen noch etwas höher schmelzende Präparate ergeben würden. Die geringen Ausbeuten an der Verbindung verboten zunächst weitere Umkristallisationen.

C₃₃H₃₈O₂N₂ (494,3) Ber. C 80,12 H 7,74%

C₃₃H₃₆O₂N₂ (492,3) Ber. C 80,44 H 7,37% Gef. C 80,09 H 7,23%

Sowohl das Vitamin-A₂-Phenylazobenzoat wie das daraus durch Verseifung erhaltene Vitamin A₂ haben wir mit Ozon abgebaut; hierbei wurde kein Aceton erhalten, während mit denselben Mengen Pseudojonon und Pseudojonylidenäthylalkohol Aceton unter denselben Abbaubedingungen ohne Schwierigkeit als p-Nitrophenylhydrazon gewonnen werden konnte. Daraus ergibt sich, dass die von uns s. Z.³⁾ vorgeschlagene Formel I für Vitamin A₂ vermutlich nicht zutreffend ist.

¹⁾ Z. Analyt. Chem. **77**, 321 (1932).

²⁾ Science **108**, 417 (1948).

³⁾ P. Karrer, A. Geiger & E. Bretscher, Helv. **24**, 161 E (1941); P. Karrer & E. Bretscher, Helv. **26**, 1758 (1943).

Die andere Hälfte des Rohproduktes (0,95 g) wurde nach *D. Vorländer*¹⁾ auf die Acetaldehyd-dimedonverbindung aufgearbeitet. Man erwärmte das Rohprodukt mit der 4–5fachen Menge Eisessig, versetzte mit eiskaltem Wasser und filtrierte nach 12 Stunden den Niederschlag ab. Er wurde hierauf mit kalter Sodalösung geschüttelt, wobei die Formaldehydverbindung in Lösung geht und aus dem alkalischen Filtrat mit Essigsäure gefällt werden kann, während die Acetaldehydverbindung durch das Erhitzen mit Eisessig in ein Anhydrid verwandelt wird, das in kalter Sodalösung unlöslich ist. In dieser Weise erhielten wir 0,431 g des Anhydrids der Acetaldehyd-dimedonverbindung vom Smp. 174°.

Zusammenfassung.

Für den Hauptanteil des Mono-bromierungsproduktes des Diallyls mit Bromsuccinimid wird die Konstitution des 3-Bromhexadiens-(1,4) durch Ozonabbau bewiesen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

9. Beitrag zur Konstitution des Vitamins A₂

von P. Karrer und P. Schneider.

(30. XI. 49.)

Vor kurzem ist es *E. M. Shantz*²⁾ gelungen, ein kristallisiertes Derivat des Vitamins A₂ herzustellen, den Phenylazobenzoessäure-ester. Wir haben seine Versuche wiederholt und können sie im wesentlichen bestätigen. Nur den Schmelzpunkt des Vitamin-A₂-Phenylazobenzoates fanden wir höher; die beste Fraktion schmolz bei 94–95°, eine zweite bei 81–82° (*E. M. Shantz* gibt 76–77° an); es ist möglich, dass weitere Kristallisationen noch etwas höher schmelzende Präparate ergeben würden. Die geringen Ausbeuten an der Verbindung verboten zunächst weitere Umkristallisationen.

C₃₃H₃₈O₂N₂ (494,3) Ber. C 80,12 H 7,74%

C₃₃H₃₆O₂N₂ (492,3) Ber. C 80,44 H 7,37% Gef. C 80,09 H 7,23%

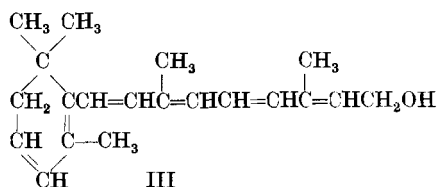
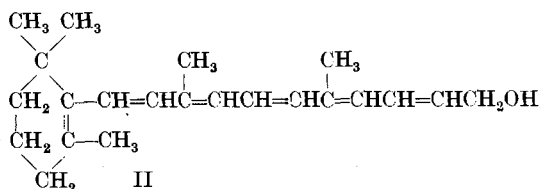
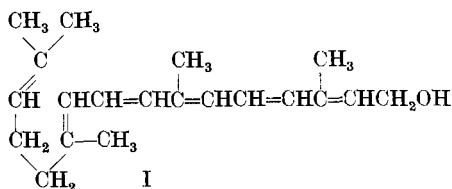
Sowohl das Vitamin-A₂-Phenylazobenzoat wie das daraus durch Verseifung erhaltene Vitamin A₂ haben wir mit Ozon abgebaut; hierbei wurde kein Aceton erhalten, während mit denselben Mengen Pseudojonon und Pseudojonylidenäthylalkohol Aceton unter denselben Abbaubedingungen ohne Schwierigkeit als p-Nitrophenylhydrazon gewonnen werden konnte. Daraus ergibt sich, dass die von uns s. Z.³⁾ vorgeschlagene Formel I für Vitamin A₂ vermutlich nicht zutreffend ist.

¹⁾ Z. Analyt. Chem. **77**, 321 (1932).

²⁾ Science **108**, 417 (1948).

³⁾ P. Karrer, A. Geiger & E. Bretscher, Helv. **24**, 161 E (1941); P. Karrer & E. Bretscher, Helv. **26**, 1758 (1943).

Gegen die Formel II¹⁾ und III²⁾, die für Vitamin A₂ noch vorgeschlagen worden sind, gibt es ebenfalls zahlreiche Einwände³⁾, so dass die Frage der Konstitution der Verbindung noch offen steht.



Zürich, Chemisches Institut der Universität.

10. Beitrag zur Entstehung und Trennung der 2-Amino-6-oxy-8- und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridine. Methylpteridinrot

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(30. XI. 49.)

H. S. Forrest & J. Walker haben in ihrer letzten Abhandlung⁴⁾ über „den Einfluss des Hydrazins auf die Kondensation gewisser α -Ketole und verwandter Verbindungen mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin“ einige Befunde mitgeteilt, die mit den von uns früher veröffentlichten⁵⁾ nicht übereinstimmen. Wir haben daher unsere früheren Ergebnisse nachgeprüft.

¹⁾ Gillam, Heilbron, Jones & Lederer, Biochem. J. **32**, 405 (1938).

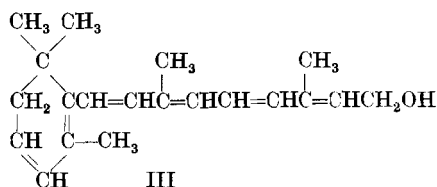
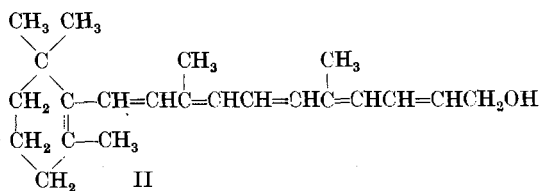
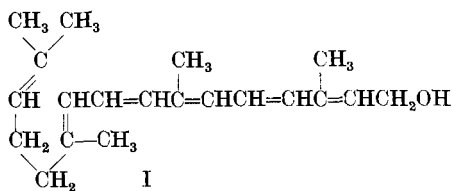
²⁾ E. LeB. Gray, J. Biol. Ch. **131**, 317 (1939); **134**, 397 (1940).

³⁾ Vgl. die Abhandlungen, Anmerkung 2, 3 (S. 38) und 2 (S. 39).

⁴⁾ Soc. **1949**, 2077.

⁵⁾ Helv. **32**, 431 (1949).

Gegen die Formel II¹⁾ und III²⁾, die für Vitamin A₂ noch vorgeschlagen worden sind, gibt es ebenfalls zahlreiche Einwände³⁾, so dass die Frage der Konstitution der Verbindung noch offen steht.



Zürich, Chemisches Institut der Universität.

10. Beitrag zur Entstehung und Trennung der 2-Amino-6-oxy-8- und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridine. Methylpteridinrot

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(30. XI. 49.)

H. S. Forrest & J. Walker haben in ihrer letzten Abhandlung⁴⁾ über „den Einfluss des Hydrazins auf die Kondensation gewisser α -Ketole und verwandter Verbindungen mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin“ einige Befunde mitgeteilt, die mit den von uns früher veröffentlichten⁵⁾ nicht übereinstimmen. Wir haben daher unsere früheren Ergebnisse nachgeprüft.

¹⁾ Gillam, Heilbron, Jones & Lederer, Biochem. J. **32**, 405 (1938).

²⁾ E. LeB. Gray, J. Biol. Ch. **131**, 317 (1939); **134**, 397 (1940).

³⁾ Vgl. die Abhandlungen, Anmerkung 2, 3 (S. 38) und 2 (S. 39).

⁴⁾ Soc. **1949**, 2077.

⁵⁾ Helv. **32**, 431 (1949).

Die wesentlichen Differenzen waren folgende: aus 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und Acetol wollen *Forrest & Walker* mit und ohne Hydrazin-Zusatz nur 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin (2-Amino-4-oxy-7-methylpteridin) erhalten haben, nach einer Vorbehandlung des Acetols mit Hydrazin dagegen ein Gemisch von 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin. Wir hatten s. Z. mitgeteilt, dass sich durch Kondensation von Acetol mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter Hydrazinzusatz 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin bildete.

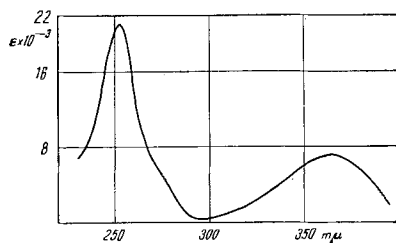
Die zweite Differenz betrifft die Konstitution des Umsetzungsproduktes von Dioxyacetol mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin, wobei *Forrest & Walker* 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin neben wenig des 8-Methylpteridin-Isomeren erhielten, während wir ein Reaktionsprodukt gewannen, in dem das 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin enthalten war, von dem wir aber sagten, dass wir es nicht näher untersuchten.

Forrest & Walker haben anscheinend wenig Versuche gemacht, ihre Reaktionsprodukte zu fraktionieren und waren daher kaum in der Lage, deren Einheitlichkeit genau zu beurteilen. Wir hatten für die Fraktionierung und Reinigung dieser Methylpteridine und ähnlicher Pteridinderivate die Herstellung ihrer Acetylverbindungen empfohlen¹⁾. Diese Reinigungsmethode wurde auch jetzt wieder angewendet. Dabei mussten wir die Erfahrung machen, dass die Trennung der isomeren 2-Amino-6-oxy-9- und 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridine noch erheblich schwieriger ist, als wir früher annahmen, und dass es manchmal zu ihrer Reindarstellung viel häufigerer Kristallisationen ihrer Acetylverbindungen bedarf, als wir sie s. Z. ausführten. Das von uns früher¹⁾ beschriebene Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridin (Smp. 295° Zersetzung) war einheitlich, aber das Präparat von Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin enthielt noch etwas von dem 9-Methyl-Isomeren. Der Zersetzungspunkt der reinen Substanz liegt bei 315°.

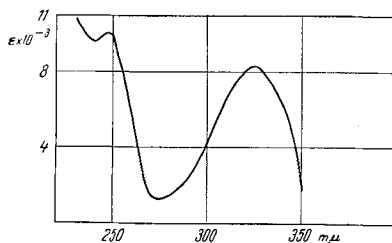
Die Nachuntersuchung der Kondensation von Acetol mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin unter Hydrazinzusatz in der früher¹⁾ beschriebenen Weise führte zu einer Mischung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin. Ihre beiden Acetylderivate wurden rein hergestellt und aus ihnen die entacetylierten Pteridine regeneriert. Deren Abbau führte zu den beiden isomeren Pteridin-8- bzw. Pteridin-9-carbonsäuren. Die Reinheit aller dieser Verbindungen wurde durch Aufnahme der Absorptionsspektren (Fig. 1 und 2) sowie durch die Farbreaktionen (siehe nachstehend) bewiesen.

¹⁾ Helv. **32**, 431 (1949).

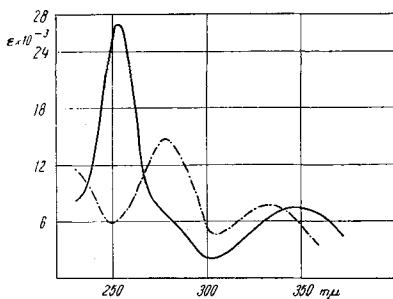
Auch bei der Kondensation von Dioxyaceton mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin (letzteres als Hydrogensulfitverbindung angewandt) entstand eine Mischung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin; beide Isomere wurden rein dargestellt und zu den betreffenden 8- bzw. 9-Pteridin-carbonsäuren abgebaut. —



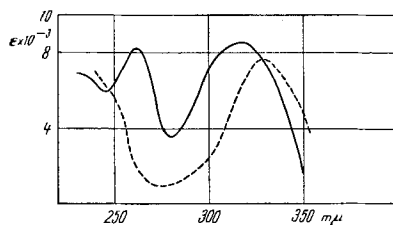
2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin
in 0,1-n. NaOH



2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin
in 0,1-n. HCl



Mono-acetyl-2-amino-6-oxy-8-
methylpteridin
—— in 0,01-n. NaOH
---- in 0,01-n. HCl



—— 2-Amino-6-oxy-pteridin-
carbonsäure-8 in 0,1-n. HCl
---- 2-Amino-6-oxy-pteridin-
carbonsäure-9 in 0,1-n. HCl

Fig. 2.

Verwendete man statt der Hydrogensulfitverbindung des Triamino-oxy-pyrimidins die freie Base selbst zur Kondensation, so entstand eine Mischung der beiden Methylpteridinisomeren, in der das 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin überwog. Ob die eine oder andere Methylpteridinverbindung bei den verschiedenen Kondensationen in grösserer Menge auftritt, hängt stark von geringfügigen Änderungen der Reaktionsbedingungen ab.

Wir hatten in unserer früheren Mitteilung¹⁾ zwei Farbreaktionen beschrieben, die eine: Rotfärbung beim Erhitzen mit 20-proz. H_2SO_4 , die andere: Blaufärbung beim Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure, die als charakteristisch für das 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin bzw. dessen Acetylverbindung angesehen wurden; wir betonten gleich-

¹⁾ Helv. **32**, 431 (1949).

zeitig, dass beide Farbreaktionen mit dem isomeren 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin negativ ausfallen. Letzteres ist zutreffend; ferner ist es richtig, dass Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin mit Ameisensäure einen blauen Farbstoff ergibt. Dagegen müssen wir unsere Angabe, dass 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und seine Acetylverbindung beim Erhitzen mit 20-proz. H_2SO_4 in einen roten Farbstoff, das Methylpteridinrot, übergeht, dahin korrigieren, dass dieser Farbstoff nur bei Anwesenheit beider Methylpteridin-Isomeren, also des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridins, entsteht.

Der Umstand, dass unsere früheren Präparate von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin immer noch geringe Mengen der isomeren 9-Methylverbindung enthalten hatten, war die Ursache des früheren Irrtums.

Wir können heute noch hinzufügen, dass ein Gemisch der beiden Acetylverbindungen des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridins beim Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure eine schmutzig blaurote bis gelbrote Lösung entstehen lässt. Diese Färbung ist ganz verschieden von derjenigen, die durch das reine Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin und Ameisensäure verursacht wird und rein blau aussieht.

Die genannten Farbreaktionen sind wertvoll zur Beurteilung der Reinheit der beiden isomeren Methylpteridine bzw. ihrer Acetyl-derivate, wie auch aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

Wir möchten hier nochmals betonen, dass das von uns kürzlich¹⁾ rein hergestellte Methylpteridinrot ein Kondensationsprodukt ist, das zu seiner Bildung der Mischung der beiden isomeren Methylpteridine bedarf. Über seine Konstitution soll in einer nächsten Mitteilung berichtet werden.

Farbenreaktionen der Acetylpteridine.
Erhitzen auf 100° während der angegebenen Zeiten.

Isomere	Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin (A)	Gemisch von A + B	Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridin (B)
H_2SO_4 (20-proz.)	1h: keine Färbung	nach 3 Min.: starke Rotfärbung	1h: keine Färbung
Ameisensäure (85-proz.)	5 Min.: rosa, 45 Min.: klar blau	30 Min.: blaurot bis gelbrot, bleibt	3h: keine Färbung

Die Proben, bei denen keine Färbung auftrat, wurden ca. 5–6 Stunden erhitzt und beobachtet; einzig das 8-Isomere in verdünntem H_2SO_4 zeigte dabei eine ganz schwache Grünfärbung. (Die Blaufärbung des 8-Isomeren mit Ameisensäure scheint eine Acylierung des Pterins vorauszusetzen. Das reine, freie Pterin gab auch nach 5 Stunden keine

¹⁾ Helv. 32, 1689 (1949).

Färbung, nach dem Lösen in reinem Essigsäureanhydrid und Entfernen des Lösungsmittels trat jedoch bei erneuter Behandlung mit Ameisensäure sofort Blaufärbung ein. Unacetylierte Pteringemische aus Glycerinaldehyd, Acetol, Chloraceton usw. zeigen hingegen beim Behandeln mit Ameisensäure bald Blaurotfärbung. Das nicht acetylierte, reine 8-Isomere mit dem nicht acetylierten 9-Isomeren gemischt, zeigt auch keine Blaufärbung, eine Rosafärbung tritt auf bei Verwendung des Gemisches auf unacetyliertem Isomeren und acetyliertem 9-Isomeren.)

Die Rotfärbung mit Schwefelsäure (Methylpteridinrotbildung) tritt auch beim Gemisch der freien Pterine auf.

Experimenteller Teil.

1. Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Acetol und Hydrazin nach unserer Vorschrift¹⁾.

Aus 5 g des rohen Kondensationsproduktes wurde in der üblichen Weise¹⁾ durch Kochen mit Essigsäureanhydrid das Acetylderivat (6 g) hergestellt. Dieses haben wir zuerst mit 200 cm³ und dann mit 100 cm³ Alkohol ausgekocht. Aus den Alkoholauszügen kristallisierten in beiden Fällen Gemische mit unscharfen Zersetzungspunkten von 260–290°.

Den bei dieser Behandlung ungelöst gebliebenen Anteil des rohen Acetylierungsproduktes haben wir mit 30 cm³ siedendem Wasser ausgezogen und aus dem Wasserauszug ein in feinen Nadeln kristallisierendes Gemisch vom Smp. 260–270° (unter Zersetzung) erhalten.

Etwa 500 mg bisher ungelöst gebliebener Substanz bestanden aus bereits ziemlich reinem Monoacetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin (Monoacetyl-2-amino-4-oxy-6-methylpteridin). Nach zwei Kristallisationen aus Wasser (Tierkohlebehandlung) war die Verbindung rein. Lange, fast farblose Stäbchen (aus Wasser) oder kurze Balken mit dreieckigem Querschnitt und abgeschrägten Enden (aus Alkohol), vom Smp. 315° (unter starker Zersetzung). Analyse nach dem Trocknen im Hochvakuum während 15' bei 150–160°:

$C_9H_9O_2N_5$	Ber. C 49,32	H 4,14	N 31,96%
(219,22)	Gef. „ 49,42	„ 4,19	„ 32,07%

Aus den Gemischen vom Smp. 260–290° liessen sich nach häufigem, verlustreichem Umkristallisieren aus viel Wasser weitere Mengen dieser Substanz in den Spitzenfraktionen isolieren.

Aus dem Gemisch vom Smp. 260–270° erhielten wir nach einer zweiten Kristallisation aus 25 cm³ Wasser 955 mg feine, nadelförmige Kristalle, die auch ein Gemisch darstellten. Diese wurden oftmals aus Alkohol umkristallisiert und aus den Spitzenfraktionen schliesslich 130 mg farblose, dicke, sechseckige Plättchen vom Smp. 295° (unter Zersetzung) erhalten, die, aus Wasser umkristallisiert, Stäbchen des von uns früher (loc. cit.) beschriebenen Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridins (Acetyl-2-amino-4-oxy-7-methylpteridin) lieferten. Durch Kristallisation aus Alkohol entstanden wieder die Plättchen. Trocknen während 15' bei 150°/0,01 mm Hg.

$C_9H_9O_2N_5$	Ber. C 49,32	H 4,14	N 31,96%
(219,22)	Gef. „ 49,10	„ 4,26	„ 32,24%

Das Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin verseiften wir in der üblichen Weise mit verdünnter Natronlauge während einer Stunde bei 90° und erhielten nach dem Ansäuern der heissen, verdünnten Lösung auf pH 5 das freie Pteridinderivat in Form von zu Büscheln vereinigten, hellgelben Nadeln. Das Absorptionsspektrum wurde in 0,1-n. NaOH und in 0,1-n. HCl bestimmt. Es ist identisch mit dem von J. H. Mowat et al.²⁾ für 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin (2-Amino-4-oxy-6-methylpteridin) angegebenen (Fig. 1).

Zur weiteren Bestätigung ihrer Konstitution wurden die beiden isomeren Acetylpteridine zu den entsprechenden Carbonsäuren oxydativ abgebaut. Wir lösten 50 mg

¹⁾ Helv. **32**, 431 (1949).

²⁾ Am. Soc. **70**, 14 (1948).

Acetylverbindung in 1 cm³ 2-n. NaOH, versetzten die Lösung mit einem Überschuss an Kaliumpermanganat (in ca. 8 cm³ Wasser gelöst), erwärmten die Mischung während mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde im siedenden Wasserbade und zerstörten dann den Überschuss des Oxydationsmittels mit Alkohol. Nach dem Filtrieren wurde mit siedendem Wasser auf 50 cm³ aufgefüllt und die Lösung siedend mit Essigsäure angesäuert. Nach einigen Stunden konnte die Säure in reiner Form abfiltriert werden. Wir führten die Säuren meistens in ihre Na-Salze über und bestimmten die Fluoreszenzfarbe in sehr verdünnter Lauge sowie die charakteristische UV.-Absorption in 0,1-n. NaOH und in 0,1-n. HCl¹⁾.

Unser Acetylpteridin vom Smp. 315° (unter Zersetzung) lieferte 2-Amino-6-oxy-pteridin-8-carbonsäure mit blauer Fluoreszenz; Maximum der kurzwelligen Bande in NaOH 263—264 m μ , das charakteristische Spektrum in HCl vgl. Figur 2.

Das Acetylpteridin vom Smp. 295° (unter Zersetzung) lieferte 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure mit grüner Fluoreszenz, Maximum der kurzwelligen Bande in NaOH bei 257—258 m μ ; charakteristisches Spektrum in HCl, Figur 2.

Zur Bestätigung der Eigenschaften des Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridins stellten wir es auch durch Acetylierung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin, das wir aus Methylglyoxal nach der Vorschrift von *J. Walker*²⁾ gewonnen hatten, her. Die Verbindungen stimmten im Spektrum, in der Analyse, in der Kristallform und der Löslichkeit, im Schmelzpunkt sowie im Produkt des oxydativen Abbaus überein.

2. Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Dioxyaceton.

18 g der Hydrogensulfitverbindung des 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidins lösten wir in siedendem Wasser (350 cm³), das 10 cm³ Eisessig enthielt. Wir hielten die Lösung während fünf Minuten im Sieden, wobei SO₂ entwickelt wurde und filtrierten sie dann. Nach dem Abkühlen auf 80° gaben wir 7 g Dioxyaceton hinzu und filtrierten nach $\frac{3}{4}$ Stunden das Kondensationsprodukt (5 g) heiss ab. Eine kleine Probe der Substanz kristallisierten wir aus angesäuertem Wasser um und erhielten gelbe, plättchenförmige Kristalle, deren Spektrum in alkalischer Lösung bestimmt wurde. Die langwellige Bande wies ein Maximum bei 360—361 m μ auf, was auf ein Gemisch der 8- und 9-isomeren Methylpteridine hinweist (9-Isomeres: λ max = 357 m μ , 8-Isomeres: λ max = 365 m μ).

4,7 g des Rohproduktes kochten wir bis zur Auflösung in 90 cm³ Essigsäureanhydrid und liessen die Lösung über Nacht kristallisieren. Es schieden sich 2,2 g Kristalle aus, die aus 50 cm³ Wasser umkristallisiert wurden, wobei viel unlösliches Material abgetrennt werden konnte. Die Lösung schied fast reines Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin kristallisiert aus, das wir noch einmal aus Wasser umkristallisierten: 380 mg reine Substanz. Trocknen während 15 Minuten bei 150°/0,01 mm Hg.

C ₉ H ₉ O ₂ N ₅	Ber. C 49,32	H 4,14	N 31,96%
(219,22)	Gef. „ 49,16	„ 4,25	„ 32,24%

Der Abbau lieferte 2-Amino-6-oxy-pteridin-8-carbonsäure. Aus den Mutterlaugen wurden beim Einengen Gemische erhalten.

Das Essigsäureanhydrid-Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene gebracht und der Rückstand aus Wasser und aus Alkohol umkristallisiert. Wir erhielten auf diese Weise 400 mg reines Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridin, sechseckige Plättchen vom Smp. 295° (unter Zersetzung), das beim Abbau 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure ergab.

Bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin (freie Base), Dioxyaceton, Essigsäure und Borsäure in Wasser von 80° erhielten wir ein Gemisch (erkennbar an den Farbreaktionen) der beiden Isomeren, das offenbar reicher an dem 9-Isomeren war als das bei der oben beschriebenen Kondensation erhaltene Produkt (Maximum der langwelligen Bande in NaOH qualitativ bestimmt bei 359 m μ). Beim Umkristallisieren des Acetylderivates erhielten wir Spitzenfraktionen, die mit Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridin identisch waren (Analyse, Schmelzpunkt, Abbau). Aus den Mutterlaugen konnten wir nur Gemische, aber kein reines Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin isolieren.

¹⁾ Helv. **32**, 1041 (1949). *H. S. Forrest & J. Walker*, Soc. **1949**, 2077.

²⁾ Soc. **1949**, 2077.

Zusammenfassung.

Bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Acetol unter Hydrazinzusatz bilden sich 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin, die über die Acetylverbindungen getrennt wurden. Ebenfalls Mischungen dieser beiden isomeren Methylpteridine entstehen bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Dioxyaceton (ohne Hydrazinzusatz).

Die reinen Acetylderivate des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridins, sowie ihre Unterscheidung durch Farbreaktionen (mit H_2SO_4 und Ameisensäure) werden beschrieben.

Methylpteridinrot entsteht aus der Mischung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin beim Erhitzen mit 20-proz. H_2SO_4 .

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

II. Analysen schweizerischer Sediment-Gesteine. Geochemische Untersuchungen II

von Max Blumer und H. Erlenmeyer.

(10. XII. 49.)

Über die Verteilung und Anreicherung der Ionen in den rein anorganischen Sedimentgesteinen sind durch die grundlegenden Arbeiten von V. M. Goldschmidt¹⁾ wichtige Anhaltspunkte gewonnen worden. Weniger erforscht sind hingegen die Gesetzmässigkeiten, die bei der Anreicherung von Ionen in Gesteinen mit organischen Bestandteilen wirksam waren. Insbesondere ist in den Bitumina die Anreicherung gewisser Spurenelemente nicht mehr aus den für die anorganischen Anreicherungsmechanismen grundlegenden Ionenpotentialen abzuleiten. Auffallend ist in diesen Gesteinen die hohe Konzentration von Vanadium, Nickel, Molybdän und Uran, ein Befund, der nur durch die Annahme eines besonderen Anreicherungsmechanismus zu verstehen ist.

Im folgenden berichten wir über Analysen einer grösseren Zahl von Gesteinen mit organischen Bestandteilen, die unter besonderer Berücksichtigung einiger seltener Elemente durchgeführt wurden. Die Auswahl der Gesteine erfolgte hierbei mit der Absicht, Unterlagen für ein eingehendes Studium der für die Anreicherung von

¹⁾ V. M. Goldschmidt, Metallwirtschaft **10**, 265 (1931); Soc. **1937**, 655.

Zusammenfassung.

Bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Acetol unter Hydrazinzusatz bilden sich 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin, die über die Acetylverbindungen getrennt wurden. Ebenfalls Mischungen dieser beiden isomeren Methylpteridine entstehen bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Dioxyaceton (ohne Hydrazinzusatz).

Die reinen Acetylderivate des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridins, sowie ihre Unterscheidung durch Farbreaktionen (mit H_2SO_4 und Ameisensäure) werden beschrieben.

Methylpteridinrot entsteht aus der Mischung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin beim Erhitzen mit 20-proz. H_2SO_4 .

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

II. Analysen schweizerischer Sediment-Gesteine. Geochemische Untersuchungen II

von Max Blumer und H. Erlenmeyer.

(10. XII. 49.)

Über die Verteilung und Anreicherung der Ionen in den rein anorganischen Sedimentgesteinen sind durch die grundlegenden Arbeiten von V. M. Goldschmidt¹⁾ wichtige Anhaltspunkte gewonnen worden. Weniger erforscht sind hingegen die Gesetzmässigkeiten, die bei der Anreicherung von Ionen in Gesteinen mit organischen Bestandteilen wirksam waren. Insbesondere ist in den Bitumina die Anreicherung gewisser Spurenelemente nicht mehr aus den für die anorganischen Anreicherungsmechanismen grundlegenden Ionenpotentialen abzuleiten. Auffallend ist in diesen Gesteinen die hohe Konzentration von Vanadium, Nickel, Molybdän und Uran, ein Befund, der nur durch die Annahme eines besonderen Anreicherungsmechanismus zu verstehen ist.

Im folgenden berichten wir über Analysen einer grösseren Zahl von Gesteinen mit organischen Bestandteilen, die unter besonderer Berücksichtigung einiger seltener Elemente durchgeführt wurden. Die Auswahl der Gesteine erfolgte hierbei mit der Absicht, Unterlagen für ein eingehendes Studium der für die Anreicherung von

¹⁾ V. M. Goldschmidt, Metallwirtschaft **10**, 265 (1931); Soc. **1937**, 655.

Ionen in Gesteinen mit organischen Bestandteilen massgebenden Faktoren zu gewinnen¹⁾.

Bei diesen Gesteinsanalysen wurden von den Hauptbestandteilen die Elemente Si, Fe und Ca ermittelt. Von den selteneren Elementen bestimmten wir Mn, Ni, Mo, P, V und Ti.

Von den analytischen Bestimmungsmethoden kommen für solche geochemischen Untersuchungen in erster Linie Verfahren in Betracht, die es erlauben, mit genügender Genauigkeit (d. h. ± 5 —10%) und Empfindlichkeit das Ion auch in Gegenwart anderer Ionen zu bestimmen, da auf diese Weise Abtrennungsoperationen, die zumeist durch Mitfällen und Adsorption zu Verlusten führen, vermieden werden können. Da diese Forderungen insbesondere von den kolorimetrischen Bestimmungen mit Hilfe von spezifisch wirkenden Reagenzien erfüllt werden, haben wir zumeist kolorimetrische Verfahren verwendet.

Die Messungen wurden hierbei mit Hilfe eines Einzellen-Sperrschicht-Filterkolorimeters durchgeführt. Die als Lichtquelle verwendete Niedervoltlampe wurde durch einen Transformator und Röhrengleichrichter aus dem Lichtnetz gespiesen, die Brennspannung wurde über zwei Messakkumulatoren gepuffert. Mit Hilfe des Instrumentes konnte bei Verwendung von geeichten Reagenzgläsern ein Unterschied in der Durchlässigkeit zweier Lösungen von 0,2% eben noch festgestellt werden.

A. Vorbereitung der Analysenproben und Aufschlüsse.

Die lufttrockenen Gesteine werden in zentimetergrosse Stücke zerschlagen und eine Probe von 50—100 g entnommen. Diese wird zuerst im *Plattner*-Mörser und dann in der Achatreibschale zerkleinert, bis sie vollständig ein Sieb von 0,08 mm Maschenweite passiert. Vor dem Einwiegen wird die zur Analyse bestimmte Menge bei 110° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

1. Glühen der Proben.

a) Bestimmung des Glühverlustes. Die Proben werden geblüht, wenn es sich um bituminöse und kohlige Gesteine handelt, um auf diese Weise den Gehalt an organischer Substanz näherungsweise zu ermitteln. Das Gesteinspulver wird bei möglichst niedriger Temperatur über freier Flamme im schräggestellten Porzellantiegel abgeröstet. Dabei wird auch der Pyrit in FeS und teilweise in Fe₂O₃ übergeführt. Wenn die Temperatur von 500° nicht wesentlich überschritten wird, bleibt CaCO₃ erhalten.

Die so gewonnenen Werte für den Glühverlust sind gut reproduzierbar, entsprechen aber infolge des unkontrollierbaren Verlustes an Wasser und Schwefel nur angenähert dem Gehalt an organischer Substanz.

Beleganalysen: Drei Bitumenproben von Serpiano wurden wie oben beschrieben abgeröstet.

Probe S IX	Glühverlust (zwei Bestimmungen)	28,4; 28,3%
Probe S X	Glühverlust (zwei Bestimmungen)	31,6; 31,9%
Probe S XI	Glühverlust (zwei Bestimmungen)	21,5; 21,6%

¹⁾ Einzelheiten siehe Diss. *M. Blumer*, Basel 1949. Über eine geochemische Deutung der Resultate wird später berichtet werden.

b) Glühen tonhaltiger Gesteine. Ton, Bauxit und ähnliche silikathaltige Gesteine werden vor dem Aufschluss ebenfalls einige Zeit auf 500° erwärmt, wodurch beim anschliessenden Aufschluss eine Verbesserung der Löslichkeit in HCl erzielt wird.

2. Aufschliessen der Gesteinsproben.

Da es bei Serienanalysen, deren Ergebnisse Unterlagen für vergleichende Betrachtungen abgeben sollen, erwünscht ist, dass alle Gesteine in der gleichen Weise behandelt werden, benutzten wir ein kombiniertes Aufschlussverfahren. Nach der Behandlung des Materials mit Salzsäure fügt man der Vorschrift von *L. Weiss & H. Sieger*¹⁾ folgend Gelatine hinzu. Die sich abscheidende Kieselsäure und der in Salzsäure unlösliche Rückstand werden von der salzsauren Aufschlusslösung durch Filtration abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Die nach dem Veraschen des Filters erfolgende Behandlung des isolierten Materials mit HF wurde im Zusammenhang mit der SiO₂-Bestimmung quantitativ durchgeführt. Der Rückstand wird mit Soda aufgeschlossen, die Sodaschmelze in Wasser aufgenommen, die Lösung mit HCl neutralisiert und mit der Lösung des Salzsäureaufschlusses vereinigt. Durch eine solche Arbeitsweise gelingt es, alle Typen von Gesteinen in vergleichbarer Weise zu lösen. Die resultierende Lösung wird im Masskolben auf 100 cm³ verdünnt. Zu den nachstehend beschriebenen Bestimmungen wurden aliquote Teile verwendet.

B. Verfahren zur Bestimmung der Hauptbestandteile.

1. Bestimmung des SiO₂.

Die geringe Menge von SiO₂, die beim Aufschliessen der Gesteinsprobe mit HCl in Lösung geht, wird durch den angegebenen Zusatz von Gelatine wieder ausgeschieden. Das durch Filtration isolierte Material enthält somit die gesamte Kieselsäure und wird wie beschrieben mit HF behandelt und die dem SiO₂-Gehalt entsprechende Gewichtsabnahme ermittelt.

Beleganalysen: Zur Überprüfung der Methode stand ein Standard-Eisenerz (Iron Ore A 175) des „Bureau of Analysed Samples“, Middlesbrough, Yorkshire, zur Verfügung, in welchem die Kieselsäure wie oben beschrieben bestimmt wurde²⁾.

Iron Ore A 175: Berechnet als Mittelwert aus 14 Analysenangaben: **8,13%** SiO₂; Streuung zwischen 7,95 und 8,35%.

Gefunden: 8,06, 8,00, 8,06; Mittelwert: **8,04%** SiO₂.

2. Die Eisenbestimmung.

In einem aliquoten Teil der salzsauren Aufschlusslösung wurde das Fe(III) mit SnCl₂ reduziert und, nach der Entfernung des Überschusses an Reduktionsmittel mit HgCl₂, volumetrisch unter Verwendung von Halbmikrobüretten mit Dichromat oder Cer(IV)-sulfat bestimmt. Im ersten Fall wurde der Endpunkt potentiometrisch oder optisch (Indikator: Diphenylaminsulfosäure), im zweiten Fall immer potentiometrisch ermittelt.

¹⁾ *L. Weiss & H. Sieger*, Z. anal. Ch. **119**, 245 (1940); *L. Weiss*, Z. angew. Ch. **54**, 38 (1941).

²⁾ Gegenüber den Resultaten, die mit klassischen Methoden gefunden wurden, liegen die Werte etwas zu tief; eine Beobachtung, die auch von anderen Autoren gemacht wurde (siehe *Th. Hügi*, Schweiz. min. petr. Mitt. **25**, 534 (1946)).

Beleganalysen: In 4 aliquoten Teilen einer Aufschlusslösung zu je 5 cm³ entsprechend je 50 mg Standard-Eisenerz wurde das Eisen bestimmt.

Iron Ore A 175: Berechnet als Mittelwert aus 14 Analysenangaben: **58,20%** Fe; Streuung zwischen 58,09 und 58,30%.

Gefunden: 57,9, 58,2, 58,1, 58,2; Mittelwert: **58,1%** Fe.

3. Die Calciumbestimmung.

Calcium wurde nach der Fällung und Umfällung als Oxalat nach den Angaben von *I. M. Kolthoff & E. B. Sandell*¹⁾ manganometrisch titriert. Die Störung durch Phosphat, Al(III) und geringe Mengen von Fe(III) wurden durch Zugabe von Citrat²⁾ ausgeschaltet. Bei Anwesenheit von grossen Eisenmengen ist diese Methode nicht ohne vorherige Abtrennung eines grossen Teils des Eisens durchführbar, da die grosse, zur Komplexbindung von Fe(III) zugegebene Citratmenge auch Ca(II) schwach komplex bindet und dadurch die Fällung verzögert oder bei Anwesenheit von sehr wenig Ca(II) verhindert. Zum Zwecke der Abtrennung des Eisens wurde für diese Fälle eine Schnellextraktionsmethode ausgearbeitet. Sie beruht darauf, dass die zur Extraktion von Eisen(III)-chlorid mit Äther günstigste Säurekonzentration gerade gleich ist der Konzentration des azeotropen Gemisches HCl-H₂O bei normalem Druck.

Man braucht demnach nur einen aliquoten Teil der salzsauren Probelösung weitgehend in einem Becherglas einzudampfen, wodurch automatisch die zur Extraktion günstigste Säurekonzentration eingestellt wird. Dann kühlt man rasch ab und überschichtet mit Äther, der zuvor mit 6-n. HCl gesättigt worden ist. Nach kurzem Rühren wird der Äther von der dickflüssigen Lösung, aus der das Aluminium als AlCl₃, 6 H₂O auskristallisiert ist, dekantiert. Mit zwei weiteren Portionen Äther wird die Extraktion wiederholt, wobei man besonders darauf achtet, dass die Wände des Becherglases gut gewaschen werden. Nachher wird der in der salzsauren Phase gelöste Äther verjagt und im gleichen Becherglas das Ca(II) wie oben gefällt und umgefällt.

Für Fälle, wo diese Trennung notwendig ist, gilt, dass bei Anwesenheit von wenig Al kein Zusatz von Citronensäure nötig ist, da der Überschuss an Fällungsmittel, d. h. Oxalsäure, die Mitfällung des Al(III) und der geringen in der Lösung verbliebenen Menge Fe(III) verhindert.

Beleganalysen: Zu den Analysen wurden aliquote Teile einer Aufschlusslösung zu je 10 cm³ entsprechend 100 mg Erz verwendet. Die Ca-Bestimmung wurde nach der Abtrennung des Eisens mit der beschriebenen Schnellextraktionsmethode vorgenommen.

Iron Ore A 175: Berechnet als Mittelwert aus 14 Analysenangaben: **1,47%** Ca; Streuung zwischen 1,43 und 1,57%, abgesehen von einem einzelnen Wert mit 1,14% Ca.

Gefunden: 1,40, 1,39, 1,53; Mittelwert **1,44%** Ca.

¹⁾ *I. M. Kolthoff & E. B. Sandell*, Textbook of Quantitative Inorganic Analysis, New York 1945.

²⁾ *R. Fresenius & G. Jander*, Handbuch der analytischen Chemie, III, 2a, Berlin 1940, S. 235.

C. Bestimmung von Nebenbestandteilen.

1. Die Manganbestimmung.

Mangan wurde kolorimetrisch als Permanganat bestimmt¹⁾. Die Oxydation wurde in einem aliquoten Teil der Aufschlusslösung, nach Entfernung der Chloride durch mehrmaliges Eindampfen unter Zusatz von Salpetersäure, mit Perjodat oder Natriumwismutat ausgeführt. Bei Verwendung von Wismutat wurde der Überschuss an Oxydationsmittel durch Zentrifugieren entfernt.

2. Die Nickelbestimmung.

Nickel wurde als Nickelkomplex des Diacetyldioxim ohne Extraktion kolorimetrisch bestimmt²⁾.

Die Bestimmung wird durch die Anwesenheit von Fe(III) gestört. An Stelle des zumeist verwendeten Citrats benützten wir Natriumtartrat, um Fe(III) in Lösung zu halten. Bei Anwesenheit von wenig Eisen kann im Kolorimeter mit einem Grünfilter Nickel direkt bestimmt werden. Bei Anwesenheit von grösseren Eisenmengen neben wenig Nickel empfiehlt es sich, das Kolorimeter für eine gleich behandelte Probelösung, die aber kein Diacetyldioxim enthält, auf 100 % Durchlässigkeit einzustellen. Man misst dann in der Messküvette nur den Anteil der Lichtabsorption, der dem Nickelkomplex zukommt.

In Gegenwart grösserer Mengen Ca(II) entsteht eine Fällung von Calciumtartrat; da dieses leicht übersättigte Lösungen bildet, kann aber die Bestimmung bei schnellem Arbeiten ohne Störung durchgeführt werden.

3. Die Molybdänbestimmung.

Zur Molybdänbestimmung wurde die Zinn(II)-chlorid-Kaliumrhodanid-Methode verwendet³⁾. Auf eine Abtrennung durch Extraktion mit nicht-wässrigen Lösungsmitteln wurde verzichtet.

Die Ergebnisse der Bestimmung werden durch die Gegenwart von Eisen beeinflusst. *Dick & Bingley*⁴⁾ erklären diese Störung damit, dass sich in Abwesenheit von Eisen ein Komplex $\text{Mo}_2[\text{MoO}(\text{CNS})_5]_3$ bildet, während bei Anwesenheit von viel Eisen ein $\text{Fe}[\text{MoO}(\text{CNS})_5]$ mit abweichender Extinktion entsteht.

Der Fehler einer analytischen Mo-Bestimmung ist demnach am grössten, wenn man mit Eisen-freien Vergleichslösungen und Eisenhaltigen Analysenproben arbeitet. Durch Zugabe einer genügend grossen Menge Eisen zu beiden Proben kann aber der Fehler ausgeschaltet werden.

¹⁾ E. B. Sandell, *Colorimetric Determination of Traces of Metals*, New York 1944, S. 312.

²⁾ E. B. Sandell, l. c., S. 339.

³⁾ E. B. Sandell, l. c., S. 330.

⁴⁾ A. T. Dick & J. B. Bingley, *Nature* **158**, 516 (1946).

Zur Überprüfung dieser Verhältnisse wurden einige ergänzende Untersuchungen durchgeführt.

Sechs Lösungen, enthaltend je 100 mg Mo(VI), wurden mit steigenden Mengen von Fe(III) versetzt und die Farbreaktion nach der Arbeitsvorschrift von *Sandell*¹⁾ durchgeführt. Alle Lösungen wurden vor der Messung auf 20 cm³ gebracht.

In Tabelle I sind die Messresultate zusammengestellt. Die Farbintensitäten wurden mit Hilfe einer Eichkurve²⁾ in γ Molybdän umgerechnet:

Molybdän, eingesetzt (γ) . . .	100	100	100	100	100	100	100
Eisen, zugegeben (mg)	—	1	2	5	12	20	50
Molybdän, gefunden (γ) . . .	61	88	89	101	100	103	100

Die Ergebnisse bestätigen die Feststellung von *Dick & Bingley*, dass die Farbintensität der Lösungen mit steigendem Eisengehalt rasch zunimmt und dass bei grösseren Eisenmengen eine Sättigung eintritt.

Aus der Tabelle geht hervor, dass schon bei 5 mg Fe(III) neben 0,1 mg Mo(VI) der konstant bleibende Sättigungswert zur Beobachtung gelangt. Für ein Gestein mit 0,03% Molybdän entspricht das einem Eisengehalt von nur 1,5%. In allen von uns untersuchten Gesteinen war das Fe/Mo-Verhältnis zumindest 50:1, so dass sich ein Zusatz von Eisen erübrigte.

4. Die Phosphorbestimmung.

Phosphor wurde kolorimetrisch als „Phosphor-Vanadium-Molybdat-Komplex“ bestimmt³⁾. Bei Phosphatkonzentrationen, wie sie in Gesteinen vorkommen, ist diese Methode auf Grund der grösseren Stabilität der Färbung und der geringeren Beeinflussbarkeit durch fremde Ionen der Molybdänblau-Methode überlegen. Von den Ionen, die nach *Kitson & Mellon*⁴⁾ die Bestimmung von Phosphor nach dieser Methode stören, sind bei Gesteinsanalysen Cl' und Fe(III) in genügend grosser Menge vorhanden, um die Resultate zu beeinträchtigen. Chloride, vom Aufschluss herrührend, können durch zweimaliges Abrauchen mit Salpetersäure quantitativ entfernt werden. Das Fe/P-Verhältnis soll nach *Kitson & Mellon* nicht höher als 100:1 liegen. Dementsprechend haben wir bei unseren Analysen, solange das Fe/P-Verhältnis kleiner war, Phosphor direkt kolorimetriert; lag es höher, so wurde die Hauptmenge des Eisens abgetrennt. Die hierbei befolgte Arbeitsweise, die auch noch für die Bestimmungen von V und Ti gilt, wird zusammen mit Beleganalysen an einer späteren Stelle (Kapitel D und E) beschrieben.

¹⁾ *E. B. Sandell*, I. c., S. 333.

²⁾ Alle zur Eichung verwendeten Lösungen enthielten 12 mg Fe(III)/20 cm³ neben steigenden Mo(VI)-Mengen.

³⁾ *B. Lange*, Kolorimetrische Analyse, Berlin 1941.

⁴⁾ *R. E. Kitson & M. G. Mellon*, Ind. and Eng. Chem., Anal. Ed. **16**, 379, 466 (1944).

5. Die Vanadiumbestimmung.

Vanadium wurde als „Vanadium-Phosphor-Wolframat“-Komplex kolorimetrisch bestimmt¹⁾. Diese Methode ist einigen Störungen ausgesetzt, deren Eliminierung im folgenden kurz beschrieben wird.

In Gegenwart von Ammoniumsalzen entsteht ein schwer löslicher Niederschlag. Wenn vorhergegangene Trennungsoperationen NH_4^+ in die Lösung gebracht haben, muss man die Ammoniumsalze durch mehrmaliges Eindampfen mit Salpetersäure entfernen. Fe(III) stört, wenn in 20 cm³ Lösung mehr als 2 mg vorhanden sind. Es entsteht alsdann eine braune Färbung, die aber durch Kochen zum Verschwinden gebracht werden kann²⁾. Nach unseren Erfahrungen erfüllt längeres Stehenlassen (10–12 Stunden) den gleichen Zweck. Die Eichkurve muss in solchen Fällen unter den gleichen Bedingungen aufgenommen werden. Die durch Mengen von über 20 mg Eisen verursachte Färbung verbleibt auch nach längerem Stehenlassen. Deshalb wurde bei Gesteinen mit höherem Fe-Gehalt die später zu beschreibende Abtrennung (Kapitel D und E) durchgeführt.

Titan verursacht in höheren Konzentrationen einen schwer löslichen Niederschlag. Während durch Erwärmen diese Fällung beschleunigt wird, konnten wir feststellen, dass die Lösungen in der Kälte auch bei höherem Titan-Gehalt oft mehr als einen Tag lang klar bleiben.

6. Die Titanbestimmung.

Titan wurde kolorimetrisch als Peroxo-Komplex bestimmt. Die durch fremde Ionen möglichen Störungen lassen sich ausschalten.

Um die bei der Anwesenheit von Sulfat entstehende Schwächung der Farbe zu vermeiden, muss zur Messung eine salpetersaure Lösung benutzt werden. Die Störung durch Phosphate wird erst bei sehr hohen Phosphor-Konzentrationen wirksam. *Sandell*³⁾ hat festgestellt, dass 1 cm³ 85-proz. Phosphorsäure die Farbintensität, die eine Lösung von 50 mg Titan(IV) in 50 cm³ verursacht, auf 78% reduziert. Von der geringen Phosphor-Menge in den von uns untersuchten Gesteinen (< 1%) war auf Grund dieser Prüfungen keine Störung zu befürchten.

Eisen stört infolge der Lichtabsorption des Eisen(III)-Ions. Wir konnten feststellen, dass bei einer Durchführung der Bestimmung in salpetersaurer Lösung ein Fehler von über 2% erst entsteht, wenn das Eisen-Titan-Verhältnis den Wert von 10 überschreitet. Dementsprechend wurde in solchen Fällen das Eisen nach der später zu beschreibenden Methode (Kapitel D und E) abgetrennt.

¹⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 439.

²⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 440.

³⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 420.

Vanadium bildet einen Peroxo-Komplex, dessen Farbintensität dem Titan-Komplex vergleichbar ist. Zur Ermittlung der Störung wurde die Ti und V enthaltende Probe — eventuell nach vorheriger Abtrennung des Eisens — nach der Vorschrift von *Sandell*¹⁾ mit H_2O_2 versetzt und unter Verwendung eines Grünfilters kolorimetriert. Hierbei wurde die durch das Gemisch von Ti und V verursachte Extinktion ermittelt. Da nun die Menge des V aus der früher angegebenen Bestimmung bekannt war, wurde mit Hilfe einer Eichkurve die durch die angegebenen Reagenzien mit dieser bekannten V-Menge unter den Bedingungen der Ti-Bestimmung erzeugte Extinktion ermittelt. Die hierbei gefundenen Werte wurden von der Gesamtextinktion subtrahiert und das Resultat alsdann mit Hilfe einer Ti-Eichkurve ausgewertet. Wie wir fanden, lässt sich mit dieser Arbeitsweise die durch die Anwesenheit von Vanadium verursachte Störung in Rechnung stellen, wenn auch nicht die Genauigkeit einer direkten Ti-Bestimmung zu erreichen ist.

D. Methoden zur Anreicherung von Phosphor, Vanadium und Titan.

Wie im Vorstehenden, bei den Diskussionen der für die Bestimmung von Phosphor, Vanadium und Titan verwendeten Verfahren, erwähnt wurde, stellt sich bei der Analyse besonders Fe(III)-reicher Gesteine die Aufgabe, die angegebenen Ionen abzutrennen bzw. anzureichern.

Wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, werden durch den aus Al(III) neben wenig Fe(III) mit Ammoniak sich bildenden Niederschlag diese Ionen aufgenommen. Man fügt hierbei zur Lösung Ammoniak bis zum beginnenden Umschlag von Bromkresolgrün, zentrifugiert und dekantiert sofort vom Niederschlag, der nun neben Al(III) und Fe(III) die gesamte Menge des Phosphors, Vanadiums und Titans enthält. Man löst den Niederschlag in HCl und entfernt Cl' durch mehrmaliges Abrauchen mit HNO_3 . Die resultierenden Lösungen werden alsdann nach den angegebenen Methoden kolorimetriert.

Beleganalysen zur Anreicherung und Bestimmung von Phosphor, Vanadium und Titan.

Anreicherung und Bestimmung von Phosphat.

mg P eingesetzt	mg Al zugefügt	mg Ammonium- chlorid	P gefunden in %
0,080	2,5	300	86
0,080	5,0	300	95
0,080	10,0	300	94
0,20	2,5	300	94
0,20	5,0	300	95
0,20	10,0	300	97

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass Phosphat bereits in Anwesenheit von kleinen Mengen Al(III) angenähert quantitativ in den Niederschlag geht.

¹⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 423.

Anreicherung und Bestimmung von Vanadium.

Das als Vanadat vorhandene Vanadium wird zuerst in schwach saurer Lösung mit Natriumsulfit reduziert und anschliessend die angegebene Fällung mit Ammoniak vorgenommen.

mg V(V) eingesetzt	mg Al(III) zugefügt	mg NH ₄ Cl	V gefunden in %
0,035	2,5	300	94
0,035	10,0	300	100
0,070	5,0	300	88
0,070	10,0	300	97

Aus der Tabelle geht hervor, dass Vanadium in Gegenwart entsprechender Mengen von Al(III) in den Niederschlag geht.

Anreicherung und Bestimmung von Titan.

mg Ti(IV) eingesetzt	mg Al(III) zugefügt	mg NH ₄ Cl	Ti gefunden in %
0,5	2,5	300	59
0,5	5,0	300	64
0,5	10,0	300	84
1,0	2,5	300	53
1,0	5,0	300	71
1,0	10,0	300	91

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass sich die Resultate wohl mit steigendem Zusatz von Al(III) verbessern, ohne dass aber ein für quantitative Bestimmungen brauchbares Ergebnis zu gewinnen ist.

In einer weiteren Versuchsreihe prüften wir die Anreicherung durch einen aus Al(III) in Gegenwart von wenig Fe(III) entstehenden Niederschlag. Es wurde Eisen als NH₄Fe(SO₄)₂ · 12 H₂O zugefügt und mit Na₂SO₃ reduziert, so dass nur geringe Mengen von Fe(III) zugegen sind.

mg Ti(IV) eingesetzt	mg Al(III) zugefügt	mg NH ₄ Cl	mg Fe(III)	Ti gefunden in %
0,5	2,5	300	2,0	102
0,5	5,0	300	2,0	104
0,5	10,0	300	2,0	105
1,0	2,5	300	5,0	104
1,0	5,0	300	5,0	100
1,0	10,0	300	5,0	103

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die zu ermittelnden Werte gut reproduzierbar sind und nur wenig — und dies innerhalb der zu verlangenden Genauigkeit — zu hoch liegen.

E. Abtrennung des Phosphors, Vanadiums und Titans vom Eisen.

Wie bei den Bestimmungsmethoden für P, V und Ti angegeben wurde, darf in den zur Messung kommenden Lösungen die Konzen-

Tabelle der Analysenresultate.

Nr.	Gestein	SiO ₂	Fe	Ca	P	Ti	V	Mn	Ni	Mo	Glüh- verlust
1	Dalle nacrée, Montgremay .	2,24	0,74	36,4	0,029	0,01	0,003	0,044	0,0002	— ¹⁾	—
2	Kalkoolith, Wildegg . . .	0,41	0,38	37,7	0,013	0,002	0,007	0,033	—	—	—
3	Kalkoolith, Wildegg . . .	0,27	1,31	37,8	0,018	0,006	0,005	0,039	0,001	—	—
4	Dolomit, Val Porina . . .	0,078	0,23	21,6	0,007	0,003	0,002	0,011	0,0007	—	—
5	Dolomit, Serpiano	3,60	0,44	20,8	0,024	0,033	0,016	0,033	0,0073	0,0007	0,6
6	Spätiger Kalk, Nd. Schöntal	3,75	1,29	36,0	0,25	0,043	0,012	0,10	0,0095	0,001	1,6
7	Encrinus, Liesbergthüle .	26,2	0,39	28,8	0,035	0,003	0,010	0,004	0,0037	0,003	2,3
8	Bit. Dolomit, Serpiano . .	2,31	0,47	20,6	0,051	0,019	0,033	0,014	0,010	0,0007	2,5
9	Spatkalk, Bözen	7,37	2,8	28,8	0,12	0,063	0,024	0,094	0,0006	—	—
10	Spatkalk, Bözen	6,39	13,62	21,4	0,18	0,055	0,046	0,12	0,0001	—	—
11	Ool. Eisenerz, Herznach . .	10,8	37,8	6,15	0,34	0,10	0,091	0,061	0,051	—	—
12	Ovulite aus 11	4,26	50,0	1,33	0,53	0,15	0,133	0,078	0,084	—	—
13	Grundmasse von 11	20,4	19,9	13,2	0,07	0,03	0,030	0,036	0,030	—	—
14	Oolith-Erz, Liestal	13,0	16,0	21,8	0,75	0,12	0,052	0,062	0,0002	—	—
15	Chamositerz, Erzegg	20,0	25,2	9,45	0,71	0,26	0,094	0,042	0,011	—	—
16	Glaukonit, Surbrunnen . . .	43,5	9,72	8,48	0,21	0,17	0,044	0,024	0,0001	—	—
17	Bohnerz, Delsberg	22,6	28,8	0,34	0,075	0,42	0,080	0,08	0,055	—	—
18	Bohnen von 17	12,3	41,0	0,10	0,088	0,47	0,12	0,12	0,074	—	—
19	Ton von 17	39,2	9,2	0,64	0,054	0,34	0,016	0,011	0,013	—	—
20	Bohnerz Kohlholz	28,8	40,2	0,57	0,072	0,42	0,085	0,016	0,053	—	—
21	Manganerz, Muttetenz . . .	29,4	3,28	3,52	0,15	0,16	0,048	31,8	0,22	0,036	10,3
22	Brackwasserkohle, Schlafegg	0,82	0,65	14,4	0,006	0,008	0,007	0,016	0,0024	0,0009	60,2
23	Verwerfungskohle, Schlafegg	3,80	0,35	21,2	0,007	0,014	0,004	0,008	0,0036	0,001	39,4
24	Kohle, Neuwelt	5,50	0,68	0,1	0,011	0,048	0,018	0,001	0,0019	0,003	88,2
25	Ölsand, Dardagny	49,4	8,65	6,47	0,037	0,23	0,028	0,039	0,0004	—	9,7
26	Bit. Kohle, Palézieux . . .	0,72	5,24	2,59	0,016	0,007	0,008	0,026	0,013	0,005	82,7
27	Bitumen, Arogno	4,4	0,80	1,64	0,13	0,031	0,008	0,003	0,0003	0,016	85,1
28	Gagat, Herznach	0,41	18,5	3,32	0,025	0,031	0,026	0,0063	0,29	0,075	50,2
29	Gagat, Herznach	0,56	5,53	0,80	0,049	0,020	0,003	0,003	0,10	0,0009	88,7
30	Pyrit aus 29	0,05	39,8	1,42	0,054	0,007	0,016	0,007	0,26	0,010	30,9

31	Gagat, Grellingen	0,12	3,96	2,15	0,008	0,043	0,105	0,011	0,074	0,005	86,3
32	Gagat, Charnmille	0,19	5,05	3,04	0,008	0,002	0,013	0,001	0,0035	0,002	84,8
33	Gagat, Binningen	0,03	0,97	1,79	0,005	0,001	0,008	0,001	0,038	0,004	92,0
34	Asphaltkalk, Val de Travers	0,04	0,18	36,1	0,013	0,011	0,006	0,006	0,0039	0,005	7,6
35	Bon Banc, Val de Travers	0,01	0,17	36,5	0,033	0,003	0,01	0,0095	0,010	0,0015	11,1
36	Asphalt, Trinidad	24,4	1,45	0,1	0,044	0,089	0,046	0,0085	0,0089	0,0015	61,4
37	Manjak, Trinidad	3,52	0,053	0,1	0,009	0,01	0,075	0,001	0,021	0,0007	87,0
38	Mergel, Wildegg	6,87	1,22	32,0	0,022	0,045	0,014	0,056	0,0002	—	—
39	Tonmergel, Liesberg	45,6	3,83	8,23	0,041	0,43	0,028	0,037	0,0004	—	—
40	Ton, Reichenstein	43,7	5,53	3,71	0,18	0,36	0,056	0,099	0,0001	—	—
41	Bit. Mergel, Mt. Terri	28,6	2,68	15,6	0,087	0,095	0,028	0,037	0,0002	—	19,3
42	Bit. Mergel, Breggia	46,1	3,43	5,15	0,077	0,23	0,044	0,12	0,023	0,0095	19,8
43	Bit. Ton, Wintersingen	44,3	5,20	0,1	0,12	0,51	0,016	0,063	0,0092	0,0008	14,0
Profil vom Monte S. Giorgio											
44	S II	32,1	7,44	0,73	0,061	0,38	0,36	0,014	0,030	0,016	38,0
45	S III	38,0	9,02	0,1	0,057	0,17	0,29	0,016	0,004	0,034	34,7
46	S V	34,4	10,4	0,1	0,087	0,33	0,26	0,017	0,028	0,022	26,1
47	S IX	42,1	5,28	0,31	0,084	0,17	0,33	0,012	0,0016	0,036	28,4
48	S X	30,6	7,24	0,56	0,092	0,21	0,28	0,011	0,0014	0,031	31,8
49	S XI	41,8	5,46	0,53	0,14	0,44	0,24	0,015	0,0015	0,025	21,6
50	S XII	33,5	3,26	1,64	0,22	0,16	0,28	0,016	0,023	0,034	37,8
51	S XIII	35,8	3,97	0,63	0,096	0,29	0,24	0,014	0,025	0,045	34,5
52	S XIV	26,0	3,08	0,93	0,18	0,20	0,33	0,015	0,024	0,035	43,7
53	S XV a	15,1	2,70	11,4	0,50	0,06	0,33	0,017	0,026	0,025	38,4
54	S XV b	13,6	2,22	8,65	0,19	0,11	0,31	0,010	0,018	0,021	28,7
55	S XVI	22,0	3,29	3,82	0,17	0,16	0,35	0,0065	0,035	0,026	45,3
56	S XVII	13,7	1,95	10,1	0,12	0,11	0,26	0,012	0,023	0,016	42,1
57	S S	19,0	2,02	8,95	0,11	0,16	0,20	0,024	0,015	0,011	33,9
58	S XVIII	19,6	3,18	0,52	0,53	0,20	0,27	0,014	0,028	0,037	56,5
59	S XIX	28,2	3,00	2,42	0,10	0,19	0,27	0,023	0,022	0,019	40,6
60	A IX	37,2	4,20	0,11	0,10	0,43	0,31	0,011	0,011	0,034	27,9
61	A XVIII	23,2	3,34	0,87	0,14	0,18	0,33	0,012	0,022	0,015	53,9

¹⁾ Wenn der betreffende Bestandteil nicht bestimmt wurde, ist dies mit einem Strich angegeben.

tration des Eisens im Verhältnis zur Konzentration des zu bestimmenden Ions bestimmte Werte nicht überschreiten. Bei der Analyse eisenreicher Gesteine entsteht somit die Notwendigkeit, diese Ionen vom Eisen abzutrennen bzw. sie anzureichern. Wir benutzten für diese Operation ein Verfahren, das in ähnlicher Weise bei Stahlanalysen zur Abtrennung von Eisen angewandt wird¹⁾, und bei dem die im vorausgegangenen Abschnitt beschriebene sammelnde Wirkung des aus Al(III) mit Ammoniak sich bildenden Niederschlags benutzt wird.

Man versetzt zu diesem Zweck die Fe(III) enthaltende salzsaure Aufschlusslösung mit einer ausreichenden Menge von Ammoniumchlorid, um die Fällung der zweiwertigen Metallionen zu verhindern. Zu Lösungen, die nicht schon genügend Al(III) enthalten, wird weiterhin eine 5 mg Al(III) enthaltende Alaunlösung gegeben. Alsdann wird bei ca. 70° das Fe(III) durch Zusatz von Natriumsulfit reduziert und die abgekühlte Lösung in ein grosses Zentrifugenglas übergeführt. Bei der nun folgenden Fällung mit NH₃, die wie bei den Anreicherungsverfahren beschrieben durchgeführt wird, bleibt Fe(II) in Lösung, während der Niederschlag neben Al(III) und wenig Fe(III) das Ti, P und V quantitativ enthält. Die weitere Verarbeitung des Niederschlags entspricht der bei der Anreicherungs-methode angegebenen Arbeitsweise.

F. Tabelle der Analysenresultate.

Die Tabelle S. 54/55 enthält: Analysennummer, Gesteinstyp, Fundort und die Analysenergebnisse in Gewichtsprozenten der Substanz.

Zu den Gesteinsproben aus dem Profil des Monte S. Giorgio ist zu bemerken, dass die mit S bezeichneten Proben aus dem Bergwerk Serpiano stammen, während die mit A bezeichneten Proben bei einer Schürfung ob Albio gesammelt wurden. Die in der Profilskizze in den Beiträgen zur Geologie der Schweiz²⁾ eingezeichneten und nicht numerierten Bitumenschichten entsprechen von unten nach oben den folgenden Nummern und Bezeichnungen in unserer Tabelle: S I, S II, S III³⁾, S V (grigio), S IX (argiletto), S X, S XI, S XII, S XIII, S XIV, S XVa (quinto), S XVb (matto), S XVI (ondolatorio), S XVII (grosso), S S (sasso), S XVIII (prima qualità), S XIX (nuovo).

Wir möchten auch an dieser Stelle den *Schweizerischen Jura-Bergwerken AG.* (Dr. H. Fehlmann, Ing. Ad. Frei), der *Gesellschaft der Ludwig von Roll'schen Eisenwerke AG.*, und insbesondere Prof. Dr. L. Vonderschmitt (Geolog.-paläontolog. Anstalt der Universität Basel) für die Überlassung von Gesteinen bestens danken. Herrn Prof. Dr. Vonderschmitt sind wir für das Interesse, das er unseren Untersuchungen entgegengebracht hat, und für die Gelegenheit zu zahlreichen wertvollen Diskussionen zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung.

Es werden für geochemische Untersuchungen geeignete analytische Methoden zur Bestimmung von Si, Fe, Ca, Mn, Ni, Mo, P, V und Ti angegeben. Die Analysenergebnisse von 61 Gesteinen werden zusammengestellt. Insbesondere betrifft die Untersuchung Gesteine mit organischen Bestandteilen, darunter das Profil der Bitumenlagerstätte vom Monte S. Giorgio.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ Siehe z. B. *Gmelin's Handbuch*, 8. Aufl., System-Nr. 59, Teil FII, Lfg. 1. Berlin 1938.

²⁾ *E. Rickenbach*, Beitr. Geol. Schweiz, Geotechn. Serie, Lfg. 26, 1 (1947).

³⁾ Die im Profil der Beitr. Geol. Schweiz, I. c., zwischen S III und S V (grigio) eingezeichnete Schicht wurde nicht analysiert.

12. Beitrag zur Kenntnis des Polypeptidteils von Mutterkornalkaloiden (Spaltung der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin)

16. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, Th. Petrzilka und B. Becker.

(14. XII. 49.)

Während die Konstitution des Ergobasins, des am einfachsten gebauten natürlichen Mutterkornalkaloids, durch Abbau und Partialsynthese vollständig aufgeklärt werden konnte, sind von den Mutterkornalkaloiden vom Polypeptid-Typus wohl die einzelnen Bausteine bekannt, dagegen konnte über ihre Verknüpfung und die Struktur der Polypeptid-Seitenkette nichts Sicheres ausgesagt werden. Die vorliegende Arbeit stellt einen experimentellen Beitrag zur Lösung der noch offenen Fragen dar.

Eine systematische Übersicht der Spaltprodukte der Mutterkornalkaloide findet sich in der 8. Mitteilung dieser Reihe²⁾, wo auch die früheren Arbeiten auf diesem Gebiet referiert sind.

Über die Anordnung und die Art der Verknüpfung der Bausteine in der Molekel gaben schon die nachstehend kurz referierten Untersuchungen gewisse Anhaltspunkte. W. A. Jacobs und Mitarbeiter³⁾ wiesen nach, dass die Ketosäure nicht als solche in den Alkaloiden vorkommt. Als Vorstufe dieses Abbauproduktes ziehen sie die entsprechende, substituierte α -Oxy- α -aminosäure in Betracht. In den Alkaloiden sind weder freie Aminogruppen noch freie Carboxylgruppen nachweisbar.

Die Isolierung von L-Leucyl-D-prolin-lactam als thermisches Spaltprodukt aus Ergosin⁴⁾ und aus Ergokryptin²⁾, von L-Valyl-D-prolin-lactam aus Ergocornin²⁾ und von L-Phenyl-alanyl-D-prolin-lactam aus Ergotamin⁵⁾ zeigt, dass im Peptidrest die von Alkaloid zu Alkaloid verschiedene L-Aminosäure mit dem Prolin säureamidartig verknüpft ist.

Das Mol Ammoniak, das bei der energischen alkalischen Hydrolyse der Alkaloide freigesetzt wird, dürfte aus einer labilen Säureamid-Gruppierung, an der die Carboxylgruppe der Lysergsäure beteiligt ist, stammen; denn unter milderen Bedingungen der Hydrolyse wird zum Teil Isolysergsäure-amid (Ergin) erhalten⁶⁾.

¹⁾ 15. Mitteilung, Helv. **32**, 1947 (1949).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & B. Becker, Helv. **26**, 1602 (1943).

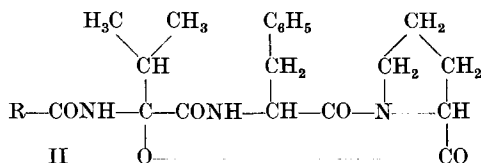
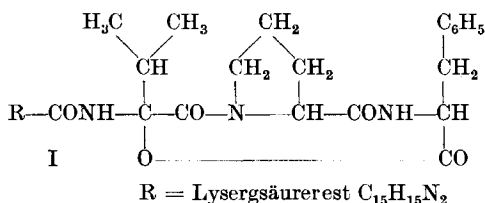
³⁾ J. Biol. Chem. **122**, 419 (1938).

⁴⁾ S. Smith & G. M. Timmis, Soc. **1937**, 396.

⁵⁾ A. Stoll, Helv. **28**, 1283 (1945).

⁶⁾ S. Smith & G. M. Timmis, Soc. **1932**, 763, 1543; **1934**, 674.

Im wesentlichen auf Grund dieser Befunde wurden von *W. A. Jacobs & L. C. Craig*¹⁾ (I) und von *G. Barger*²⁾ (II) die folgenden provisorischen Strukturformeln für den Peptidrest vorgeschlagen.



In diesen Formulierungen waren drei Punkte experimentell noch nicht gesichert, nämlich die Reihenfolge der Aminosäuren in der Peptidkette, das Vorhandensein eines Lactonringes und das einer α -Oxy- α -aminosäure-Gruppierung. Die vorliegende Untersuchung über die Aufspaltung der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin ermöglicht nun eine definitive Aussage über die beiden erstgenannten Punkte.

Beim Erhitzen der Mutterkornalkaloide oder ihrer Dihydroderivate mit Hydrazin wird die säureamidartige Verknüpfung zwischen Lysergsäureteil und Peptidrest aufgespalten, so dass, wie wir früher schon beschrieben haben³⁾, der Lysergsäure- bzw. der Dihydro-lysergsäure-Rest nahezu quantitativ in Form des Hydrazids anfällt. Dagegen bleiben die säureamidartigen Bindungen innerhalb des Peptidrestes zum Teil unversehrt, so dass es gelingt, diesen als Ganzes, als tripeptidartige Verbindung, zu fassen⁴⁾. Allerdings wird durch das Hydrazin der eine der drei Bausteine, der bei der sauren oder alkalischen Hydrolyse in die Ketosäure umgewandelt wird, zur Fettsäure reduziert. Es wurden so erhalten:

aus Dihydro-ergotamin: Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin

aus Dihydro-ergocristin: Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin

und: Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin-hydrazid

aus Dihydro-ergokryptin: Isovaleryl-L-leucyl-L-prolin

aus Ergocornin: Isovaleryl-L-valyl-L-prolin

¹⁾ J. Biol. Chem. **122**, 419 (1938).

²⁾ Handbuch der exp. Pharmacol., Ergänzt. Werk, 6. Bd., S. 84, 221 (1938).

³⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 922 (1943); **26**, 2070 (1943).

⁴⁾ Vorläufige Mitteilungen siehe A. Stoll, Exp. **1**, 250 (1945); Exposé Annuel de Biochimie Médicale par M. Polonovski, VII^e série, p. 7 (1947).

Damit ist eine säureamidartige Verknüpfung der Carboxylgruppe des Vorläufers der Ketosäure mit der Aminogruppe der variablen Aminosäure, die ihrerseits mit ihrer Carboxylgruppe säureamidartig am Prolin eingreift, als Strukturelement der Peptidseitenkette der Mutterkornalkaloide nachgewiesen.

Neben den angeführten dreigliedrigen Spaltstücken entstehen bei der Hydrazinbehandlung auch noch eine Anzahl kleinerer Spaltstücke bzw. ihre Hydrazide, wie Isovaleryl-L-valin-hydrazid und Isovaleryl-L-leucin-hydrazid, die keine neuen Einblicke in die Struktur des Peptidteiles vermitteln. Weiter wurde bei der Hydrazinspaltung von Dihydro-ergotamin eine erhebliche Menge von teilweise racemisiertem Phenylalanyl-prolin-lactam gefunden, während die Ausbeute an dreigliedriger Peptidsäure hier bedeutend geringer war als bei den Alkaloiden der Ergotoxingruppe, die andererseits nur Spuren der entsprechenden Lactame lieferten. Das deutet darauf hin, dass der Brenztraubensäure-Rest bzw. seine Vorstufe im Alkaloid beim Kochen mit Hydrazin bedeutend leichter abgespalten wird als die entsprechende Vorstufe der Dimethyl-brenztraubensäure.

In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Eigenschaften der neuen Spaltprodukte der Mutterkornalkaloide zusammengestellt.

Tabelle 1.

Die Acyl-dipeptide aus der Hydrazinspaltung der Mutterkornalkaloide.

	Smp. (korr.)	$[\alpha]_D^{20}$ (Alkohol)	Kristallisation
Aus der Ergotamingruppe: Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin $C_{17}H_{22}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergotamin)	179–180°	– 32°	aus Alkohol-Äther in Würfeln u. Polyedern
Aus der Ergotoxingruppe: Isovaleryl-L-valyl-L-prolin $C_{15}H_{20}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergocornin)	166–168°	– 110°	aus Wasser lange Nadeln
Isovaleryl-L-leucyl-L-prolin $C_{16}H_{28}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergokryptin)	124–126°	– 95°	aus Wasser lange Prismen
Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin $C_{19}H_{26}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergocristin)	118–119°	– 38°	aus Methylenchlorid-Äther massive, unregelmässige Platten

Die Struktur der neuen Spaltprodukte konnte durch Abbau und Synthese gesichert werden. Während sie gegen Alkali recht beständig sind, lassen sie sich mit konz. Salzsäure in L-Prolin und in die acylierte Aminosäure spalten.

Die Säure $C_{15}H_{20}O_4N_2$ aus Ergocornin lieferte beim Erwärmen mit konz. Salzsäure Isovaleryl-L-valin und L-Prolin. Ersteres wurde durch die Analyse und durch den Vergleich mit der synthetischen,

aus Isovaleryl-chlorid und L-Valin bereiteten Verbindung identifiziert. Das L-Prolin charakterisierten wir als Cadmiumchlorid-Doppelsalz.

Den endgültigen Beweis für die Struktur der dreigliedrigen Peptidsäure aus Ergocornin lieferte die Synthese. Durch Kondensation von synthetischem Isovaleryl-L-valin-azid mit L-Prolin-methylester wurde Isovaleryl-L-valyl-L-prolin-methylester erhalten, aus dem durch Verseifung Isovaleryl-L-valyl-L-prolin entstand, das mit dem Spaltprodukt aus Ergocornin identisch war. Auf analoge Weise haben wir Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin synthetisiert, das mit dem Spaltprodukt aus Dihydro-ergotamin identifiziert wurde.

Die Isolierung und Identifizierung der Acyl-Dipeptide erlaubt, ausser der Fixierung der Reihenfolge der einzelnen Bausteine im Peptidrest, noch eine Aussage über den Bindungszustand des Prolin-Carboxyls. Das Auftreten des freien Carboxyls des Prolins bei der Spaltung mit wasserfreiem Hydrazin schliesst eine säureamidartige Verknüpfung dieser Gruppe aus, weil bei der Aufspaltung eines Carbonsäure-amids mit Hydrazin ausschliesslich das entsprechende Hydrazid entstehen müsste, während das dreigliedrige Spaltstück nur zum Teil in Form des Hydrazids auftritt. Das Carboxyl des Prolinrestes im Alkaloidmolekül muss also lactonartig gebunden vorliegen.

Das Ergebnis der Spaltung mit Hydrazin, das die Reihenfolge der Bausteine im Peptidteil festlegt und den Nachweis der lactonartigen Verknüpfung des Prolin-Carboxyls erbringt, erlaubt die hypothetische Strukturformel I auszuschliessen. Die Formel II ist mit allen bisherigen Befunden vereinbar, doch ist die α -Oxy- α -aminosäure-Gruppierung experimentell nicht nachgewiesen.

Ein Befund, den wir vorläufig noch nicht deuten können, ist das Auftreten der L-Form des Prolins in den dreigliedrigen Peptidsäuren, während bei der thermischen Spaltung und bei der sauren Hydrolyse D-Prolin gefunden wird. Die naheliegende Erklärung, es könnte der Prolinrest durch das Hydrazin racemisiert und dann nur die das L-Prolin enthaltende Komponente des partiellen Racemates isoliert worden sein, konnte auf folgende Weise ausgeschlossen werden. Es wurde einerseits durch Kupplung von Isovaleryl-L-valin-azid mit DL-Prolin ein Gemisch der beiden isomeren Säuren hergestellt und dieses mit der bei der Spaltung mit Hydrazin von Dihydro-ergocornin anfallenden sauren Fraktion verglichen. Aus dem synthetischen Gemisch konnte Isovaleryl-L-valyl-L-prolin durch Kristallisation abgetrennt und aus der Mutterlauge das Isomere mit dem D-Prolin in amorpher Form isoliert werden. Dagegen liess sich aus der Mutterlauge, die nach der Abtrennung des Isovaleryl-L-valyl-L-prolins aus der sauren Fraktion des Dihydro-ergocornins verbleibt, kein Isovaleryl-L-valyl-D-prolin isolieren; die Fraktion war eindeutig verschieden von der des Modellversuchs. Das Auftreten der L-Form des Prolins bei der Spaltung

mit Hydrazin und der D-Form dieser Aminosäure bei der thermischen Spaltung sowie bei der sauren und alkalischen Hydrolyse lässt an eine *Walden'sche* Umkehrung denken.

Wir hoffen, bald über weitere Versuche zur Aufklärung der Struktur des Peptidteils von Mutterkornalkaloiden berichten zu können.

Experimenteller Teil.

1. Spaltung von Dihydro-ergocornin mit Hydrazin. Isovaleryl-L-valin-hydrazid. Isovaleryl-L-valyl-L-prolin.

3,0 g Dihydro-ergocornin wurden mit 7 cm³ wasserfreiem Hydrazin 1½ Stunden im Ölbad von 140° am Rückfluss gekocht. Nach wenigen Minuten war die Substanz gelöst und es konnte lebhaft Gasentwicklung beobachtet werden.

Zu der noch heissen Lösung tropfte man 7 cm³ Wasser, wobei Kristallisation eintrat. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abgenutscht und mit wenig Wasser nachgewaschen (1,53 g). Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man daraus 0,91 g reines Dihydro-lysergsäure-hydrazid¹⁾.

Der Rückstand der methanolischen Mutterlauge wurde in Chloroform-Methanol 9:1 gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd filtriert. Der nach dem Verdampfen des Filtrates verbleibende Rückstand kristallisierte aus Methanol in haarfeinen Nadeln. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel wurde reines Isovaleryl-L-valin-hydrazid vom Smp. 218–220° erhalten. Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C ₁₀ H ₂₁ O ₂ N ₃	Ber. C 55,77	H 9,83	N 19,53%
	Gef. „ 56,02	„ 9,40	„ 19,73%

$$[\alpha]_D^{20} = -53^\circ (c = 0,4 \text{ in Pyridin})$$

Die Substanz war mit der synthetischen Verbindung (siehe unter 6c) identisch.

Die wässrige Hydrazin-Mutterlauge verdampfte man im Vakuum zur Trockne, löste den Rückstand in absolutem Chloroform, filtrierte von wenig Ungelöstem ab und chromatographierte an einer Säule von 70 g Aluminiumoxyd. Man eluierte mit Chloroform, dem steigende Mengen Methanol zugesetzt wurden. Es liessen sich so insgesamt 875 mg Substanz eluieren, von der jedoch nur die Fraktionen, die mit Chloroform + 1½–2% Methanol ausgewaschen worden waren und die aus Dihydro-lysergsäure-hydrazid bestanden, kristallisiert werden konnten.

Die Säule wurde nun zuerst mit reinem Methanol und dann mit Methanol, das 5% Eisessig enthielt, vollständig ausgewaschen. Den Eindampfrückstand des Eluates, der zum Teil aus anorganischem Material bestand, löste man in Chloroform und Wasser und schüttelte die Chloroformlösung nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Der alkalische Auszug wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die nach dem Verdampfen des Chloroformauszuges verbleibenden sauren Anteile wogen 350 mg. Sie wurden in 30 cm³ heissem Wasser gelöst, woraus nach Kratzen mit dem Glasstab feine Nadeln erschienen. Nach beendeter Kristallisation nutschte man ab und wusch mit wenig kaltem Wasser nach. Das rohe Kristallisat wurde in 25 cm³ heissem Wasser gelöst, mit wenig Tierkohle entfärbt und das Filtrat über freier Flamme auf 10 cm³ eingengt, worauf sich beim Abkühlen lange Nadeln vom Smp. 161–163° abschieden. Für die Analyse wurde das Isovaleryl-L-valyl-L-prolin nochmals auf die gleiche Weise umkristallisiert, wodurch sich der Smp. auf 166–168° erhöhte.

C ₁₅ H ₂₆ O ₄ N ₂	Ber. C 60,36	H 8,79	N 9,39%
	Gef. „ 60,79	„ 8,71	„ 9,22%

$$[\alpha]_D^{20} = -110^\circ (c = 0,4 \text{ in Alkohol})$$

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

Die Säure löst sich leicht in verdünntem Alkali, Eisessig, Chloroform, Aceton, Alkohol und Methanol, mässig in heissem und schwer in kaltem Wasser. Auch in Äther und Petroläther ist sie schwerlöslich.

Die Verbindung ist identisch mit dem unter 6e) beschriebenen synthetischen Isovaleryl-L-valyl-L-prolin.

2. Die Spaltung von Dihydro-ergokryptin. Isovaleryl-L-leucin-hydrazid. Isovaleryl-L-leucyl-L-prolin.

3,0 g Dihydro-ergokryptin wurden auf gleiche Weise wie das Dihydro-ergocornin (Abschnitt 1) mit Hydrazin behandelt und aufgearbeitet.

Der Rückstand der Methanol-Mutterlauge vom Umkristallisieren des abgeschiedenen rohen Dihydro-lysergsäure-hydrazids wurde wie die entsprechende Fraktion des vorigen Versuches chromatographiert. Es liessen sich so 110 mg kristallisiertes Isovaleryl-L-leucin-hydrazid gewinnen, das durch Sublimation und Umkristallisieren aus Essigester gereinigt wurde. Feine Nadeln vom Smp. 153°. Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$$\begin{array}{rcl} \text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 & \text{Ber. C } 57,59 & \text{H } 10,11 \quad \text{N } 18,34\% \\ & \text{Gef. } , 57,79 & , 10,09 \quad , 18,57\% \end{array}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48^{\circ} (c = 0,1 \text{ in Pyridin})$$

Die Verbindung stimmte in allen Eigenschaften mit dem durch Kupplung von Isovaleryl-chlorid mit L-Leucin, Veresterung des so erhaltenen Isovaleryl-L-leucins mit Diazomethan und Spaltung des Esters mit Hydrazin gewonnenen Isovaleryl-L-leucin-hydrazids überein. Eine Mischprobe der beiden Präparate ergab keine Depression des Schmelzpunktes.

Die nach Abtrennung des rohen Dihydro-lysergsäure-hydrazids verbleibende wässrige Hydrazinlösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die Chloroformlösung dieses Rückstandes schüttelte man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus. Die alkalischen Auszüge wurden mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt, das nach dem Eindampfen einen farblosen Rückstand von 525 mg hinterliess. Beim Umkristallisieren aus heissem Wasser erhielt man schön ausgebildete, schlanke Prismen des Isovaleryl-L-leucyl-L-prolins vom Smp. 124–126°. Seine Löslichkeitseigenschaften sind denen der entsprechenden Verbindung aus Ergocornin sehr ähnlich.

Für die Analyse wurde die Peptidsäure im Hochvakuum bei 80° getrocknet, wobei kein Gewichtsverlust eintrat.

$$\begin{array}{rcl} \text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2 & \text{Ber. C } 61,49 & \text{H } 9,04 \quad \text{N } 8,97\% \\ & \text{Gef. } , 61,58 & , 9,16 \quad , 9,24\% \end{array}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95^{\circ} (c = 0,2 \text{ in Alkohol})$$

3. Die Spaltung von Dihydro-ergocristin. Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin-hydrazid. Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin.

3,0 g Dihydro-ergocristin wurden 40 Minuten mit 7 cm³ wasserfreiem Hydrazin unter Rückfluss gekocht. Durch Zusatz von 5 cm³ Wasser zur heissen Lösung wurde das Dihydro-lysergsäure-hydrazid zur Kristallisation gebracht und nach kurzem Stehen abgenutscht. Aus dem Filtrat schieden sich beim Stehen unter gelindem Vakuum 310 mg rohes Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin-hydrazid in Blättchen ab. Zur Reinigung wurde das Hydrazid aus Methanol unter Verdünnen mit Wasser umkristallisiert. Es wurde so in unregelmässigen, meist zu Büscheln angeordneten Blättchen erhalten, die — nach vorherigem Sintern bei 84–87° — bei 145° scharf schmelzen.

Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$$\begin{array}{rcl} \text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_4 & \text{Ber. C } 63,29 & \text{H } 7,83 \quad \text{N } 15,55\% \\ & \text{Gef. } , 63,46 & , 7,83 \quad , 15,59\% \end{array}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42^{\circ} (c = 0,2 \text{ in Alkohol})$$

Die Verbindung ist in Alkohol, Methanol, Eisessig und verdünnter Salzsäure leicht löslich, mässig in kaltem Wasser, Essigester und warmem Äther.

Die nach Abtrennung des Hydrazids verbleibende wässrige Hydrazin-Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Man löste den Rückstand (1,54 g) in Chloroform und schüttelte die Lösung dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, säuerte die vereinigten alkalischen Auszüge mit Salzsäure an und schüttelte nach Sättigung mit Kochsalz mit Chloroform aus. Als Eindampfrückstand des Chloroformauszuges verblieben 465 mg saure Anteile. ($[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$, in Alkohol.) Da sie nur schlecht kristallisierten, wurden sie mit Diazomethan verestert und der Ester an einer Aluminiumoxydsäule nach dem Durchlaufverfahren gereinigt. Durch Elution mit Benzol und Äther erhielt man 280 mg Substanz, welche im Hochvakuum bei 150° glatt destilliert werden konnte. Der destillierte Ester wies eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol) auf.

Durch Verseifen mit Natronlauge bei Zimmertemperatur liessen sich aus dem Ester 250 mg Säure gewinnen, die beim Aufnehmen mit Methylenchlorid und Verdünnen mit Äther kristallisierte. Es wurden so 215 mg, das sind 13% der Theorie, Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin in massiven, unregelmässigen Platten erhalten. Für die Analyse wurde noch zweimal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf $118-119^\circ$ stieg und dann im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$C_{19}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 65,85	H 7,57	N 8,09%
	Gef. „ 66,14; 66,63	„ 6,90; 7,72	„ 8,30%
$[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol)			

Durch Verestern dieser Säure mit Diazomethan und Spaltung mit Hydrazin wurde die mit dem vorstehend beschriebenen Hydrazid übereinstimmende Verbindung erhalten.

4. Die Spaltung von Dihydro-ergotamin. Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin. Phenylalanyl-prolin-lactam.

3,0 g Dihydro-ergotamin wurden, wie beim Dihydro-ergocristin beschrieben, mit Hydrazin behandelt; der nach der Abtrennung des Dihydro-lysergsäure-hydrazids und Eindampfen des Filtrates gewonnene Rückstand (1,6 g) wurde in Chloroform aufgenommen und diese Lösung nacheinander mit Hydrogencarbonat-Lösung, verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Die aus dem alkalischen Auszug isolierten sauren Anteile (190 mg) wurden mit Diazomethan verestert und an einer Säule von 10 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Äther eluierbaren Anteile (110 mg) lieferten bei der Destillation im Hochvakuum bei 150° 60 mg öligen Ester, der mit Natronlauge bei Zimmertemperatur verseift wurde. Man erhielt so 40 mg amorphe Säure, die aus der konzentrierten Lösung in Alkohol beim vorsichtigen Verdünnen mit Äther kristallisiert werden konnte. Das Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin wurde so in Würfelchen und Polyedern vom Smp. 168° erhalten.

Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

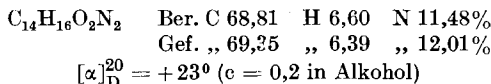
$C_{17}H_{22}O_4N_2$	Ber. C 64,11	H 6,95	N 8,81%
	Gef. „ 64,48	„ 7,12	„ 8,72%
$[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,15$ in Alkohol)			

Die Säure stimmte mit dem synthetischen Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin (s. Abschnitt 9) in allen Eigenschaften überein und gab mit der synthetischen Säure vom Smp. 180° keine Depression des Schmelzpunktes.

Die mit Natriumhydrogencarbonat, verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelte Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen 950 mg Neutralkörper, die zum grossen Teil aus Phenylalanyl-prolin-lactam bestanden. Sie wurden an einer Säule aus Al_2O_3 mit Chloroform chromatographiert. Eine erste, ölige Fraktion von 150 mg liess sich nach Destillation im Hochvakuum bei 150° aus Methylenchlorid-Äther kristallisieren; diese Lactamfraktion schmolz dann bei $117-123^\circ$ und zeigte ein $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol). Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{14}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 68,81	H 6,60	N 11,48%
	Gef. „ 68,81	„ 6,54	„ 11,72%

Eine nachfolgende Fraktion des Phenylalanyl-prolin-lactams aus dem Chromatogramm zeigte nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther einen Smp. von 146—148° (300 mg). Dieses Lactam löste sich leicht in Chloroform, Alkohol und Wasser, schwer dagegen in Äther.

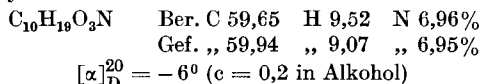


Die gefundenen Werte liegen teilweise ausserhalb der Fehlergrenze, doch wurde auf eine weitere Reinigung der Substanz verzichtet und diese direkt der Hydrolyse mit konz. Salzsäure unterworfen. Aus dem Hydrolysat konnte ein Phenylalaninpräparat mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11^\circ$ ($c = 0,2$ in Wasser) und eine amorphe Prolin-Fraktion mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17^\circ$ ($c = 0,2$ in Wasser) und daraus mit Cadmiumchlorid das charakteristische Doppelsalz vom Smp. 242—244° gewonnen werden. Aus den Drehwerten ergibt sich, dass sowohl das Phenylalanin, als auch das Prolin teilweise racemisiert vorlagen, was die Abweichung sowohl in der optischen Drehung wie im Schmelzpunkt gegenüber der ersten Lactamfraktion erklärt.

Die Ausbeute an isomeren Diketopiperazinen betrug in diesem Versuch 380 mg, das sind 30% der Theorie.

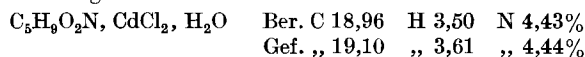
5. Die Spaltung von Isovaleryl-L-valyl-L-prolin mit konz. Salzsäure. Isovaleryl-L-valin.

345 mg Isovaleryl-L-valyl-L-prolin, Smp. 160°, wurden mit 3,5 cm³ konz. HCl eine Stunde auf dem Wasserbad hydrolysiert. Der kristallisierte Eindampfrückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und abgenutscht. Ausbeute an rohem Isovaleryl-L-valin 210 mg, das sind 90% der Theorie. Es wurde aus Dioxan-Wasser unter Klärung mit wenig Tierkohle umkristallisiert und dann in glänzenden Blättchen vom Smp. 188—190° erhalten. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 140° sublimiert.



Die Verbindung stimmte in allen Eigenschaften mit dem synthetischen Präparat (s. Abschnitt 6a) überein und ergab bei der Mischprobe keine Depression des Schmelzpunktes.

Aus der sauren, wässrigen Mutterlauge des Isovaleryl-L-valins erhielt man nach dem Entchloren mit Silbercarbonat als amorphen Rückstand 155 mg rohes Prolin ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75^\circ$, $c = 0,15$ in Wasser). Zur Charakterisierung wurde diese Aminosäure in das Cadmiumchlorid-Doppelsalz¹⁾ übergeführt. Die prismatischen Nadeln schmolzen bei 198—200° und gaben mit dem aus käuflichem L-Prolin hergestellten Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes bei der Mischprobe. Für die Analyse wurde das Doppelsalz bei 20° im Exsikkator getrocknet.



6. Synthese von Isovaleryl-L-valyl-L-prolin.

a) Kupplung von Isovaleryl-chlorid mit L-Valin.

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1,17 g L-Valin in 10 cm³ 1-n. Natronlauge tropfte man unter energischem Rühren 2,4 cm³ Isovaleryl-chlorid (*Schering*) und gleichzeitig soviel 2-n. Natronlauge, dass die Lösung auf Phenolphthalein immer alkalisch reagierte. Man rührte noch eine Stunde bei 0° und säuerte dann vorsichtig mit 2-n. Salzsäure bis kongosauer an, wobei das Isovaleryl-L-valin auskristallisierte. Nach 30 Minuten wurde

¹⁾ A. Winterstein, Klein's Handbuch der Pflanzenanalyse 4, 70 (J. Springer, Wien 1933).

abgenutscht und mit Eiswasser nachgewaschen. Das rohe Kristallisat vom Smp. 174–178° wog 1,48 g, entsprechend einer Ausbeute von 74% der Theorie. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus der doppelten Menge heissem Methanol unter Verdünnen mit der vierfachen Menge Wasser wurde das reine Isovaleryl-L-valin in glänzenden Schuppen vom Smp. 186–188° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

b) Isovaleryl-L-valin-methylester.

950 mg Isovaleryl-L-valin löste man in 10 cm³ Methanol, sättigte bei 0° mit trockenem HCl, liess über Nacht stehen, engte im Vakuum stark ein, löste alsdann in Äther und schüttelte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, um unverändertes Ausgangsmaterial zu entfernen. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Verdampfen 860 mg des Esters als klares, viskoses Öl.

c) Isovaleryl-L-valin-hydrazid.

860 mg des unter b) dargestellten Esters wurden in 3 cm³ wasserfreiem Hydrazin gelöst, wobei das Hydrazid schon nach wenigen Minuten auskristallisierte. Das nach dem Abdampfen des überschüssigen Hydrazins im Vakuum verbleibende, rohe Hydrazid war für die weitere Verwendung rein genug.

Für den Vergleich mit dem aus Dihydro-ergocornin erhaltenen Spaltprodukt (s. Abschnitt 1) wurde eine Probe des synthetischen Hydrazids aus Methanol umkristallisiert, woraus es sich in feinen Nadeln vom Smp. 214–216° abschied. $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

d) Isovaleryl-L-valyl-L-prolin-methylester.

Eine auf 0° gekühlte Lösung von 900 mg Isovaleryl-L-valin-hydrazid in 1,1 Mol 0,5-n. Salzsäure versetzte man unter energischem Rühren mit 1-n. Natriumnitrit-Lösung bis Kaliumjodid-Stärkepapier eben gebläut wurde, überdeckte mit Äther, schüttelte unter Kühlung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknete die ätherische Phase mit Natriumsulfat und kuppelte mit einer Lösung von 500 mg L-Prolin-methylester in 5 cm³ Äther.

Nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank filtrierte man von einer geringen Menge feiner Nadeln ab, versetzte mit 1 cm³ Pyridin und schüttelte nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die getrocknete ätherische Lösung hinterliess 680 mg gelbliches, viskoses Öl, entsprechend einer Ausbeute von 55% der Theorie.

Der Ester wurde im Hochvakuum bei 140–150° destilliert. Dabei gingen, neben einer geringen Menge Sublimat, das schon bei 70° flüchtig war, 670 mg wasserklare, viskose Substanz über. $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

e) Verseifung des Isovaleryl-L-valyl-L-prolin-methylesters.

400 mg des Esters löste man in 1 cm³ Methanol, versetzte mit 0,5 cm³ einer 25-proz. Lösung von Kalilauge in Methanol, liess eine Stunde bei 20° stehen, filtrierte von wenig Ungelöstem ab, verdünnte mit Wasser und verdampfte die Hauptmenge des Methanols im Vakuum. Dann säuerte man mit konz. HCl bis kongosauer an, sättigte mit Kochsalz, schüttelte mit Chloroform und verdampfte die getrocknete Chloroformlösung im Vakuum. Der Rückstand (360 mg) kristallisierte aus Äther in gut ausgebildeten, viereckigen Blättchen mit einem Smp. 164–165°. Aus Wasser kristallisierte die Säure in Nadeln vom unveränderten Smp. 164–165°. $[\alpha]_D^{20} = -110^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

Eine Mischprobe mit der aus Dihydro-ergocornin isolierten Säure (vgl. Abschnitt 1) ergab keine Depression des Schmelzpunktes. Die beiden Präparate stimmten auch in den übrigen Eigenschaften, wie Kristallform, Löslichkeit usw. vollkommen überein.

7. Isovaleryl-L-valyl-DL-prolin.

Das Azid aus 2,15 g Isovaleryl-L-valin-hydrazid wurde, wie unter 6d) beschrieben, mit 1,17 g DL-Prolinmethylester gekuppelt und das Kondensationsprodukt durch Destilla-

tion im Hochvakuum gereinigt. Das klare, viskose Destillat wog 1,58 g und zeigte ein $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol). Aus dem Ester erhielt man bei der Verseifung 1,37 g Isovaleryl-L-valyl-DL-prolin.

Aus dem partiellen Racemat kristallisierten auf Zusatz von Äther 0,32 g Isovaleryl-L-valyl-L-prolin vom Smp. $140-150^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol). Nach wochenlangem Stehen konnte noch eine zweite Fraktion Kristalle vom gleichen Reinheitsgrad gewonnen werden (60 mg).

Die zur Trockene gebrachte Mutterlauge bildete eine voluminöse Masse (860 mg), die sich nicht kristallisieren liess. Sie zeigte ein $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

8. Isovaleryl-L-valyl-D-prolin.

Das Azid aus 300 mg Isovaleryl-L-valin-hydrazid wurde, wie unter 6d) beschrieben, mit 230 mg D-Prolinmethylester gekuppelt. Das Kondensationsprodukt (300 mg) reinigte man durch Destillation im Hochvakuum, wobei ein klares, viskoses Öl mit der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol) erhalten wurde.

Durch Verseifung des Esters (vgl. Abschnitt 6e) wurde Isovaleryl-L-valyl-D-prolin erhalten, das eine voluminöse Masse bildete, die nicht kristallisiert werden konnte.

9. Synthese von Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin.

a) Propionyl-L-phenylalanin.

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1,65 g L-Phenylalanin in 20 cm³ 1-n. Natronlauge gab man viermal je 0,5 cm³ Propionsäure-anhydrid und schüttelte jedesmal so lange kräftig durch, bis sich das Anhydrid gelöst hatte. Man liess noch 1 Stunde im Eiswasser stehen und machte dann mit starker Salzsäure kongosauer, wobei 1,80 g Propionyl-L-phenylalanin, entsprechend 81 % der Theorie, auskristallisierten. Beim Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhielt man schön ausgebildete Prismen vom Smp. $136-137^\circ$.

Für die Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$C_{12}H_{15}O_3N$	Ber. C 65,14	H 6,83	N 6,33%
	Gef. „ 65,34; 64,46	„ 5,96; 6,55	„ 6,33%
$[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol)			

b) Propionyl-L-phenylalanin-hydrazid.

1,65 g Propionyl-L-phenylalanin wurden mit ätherischer Diazomethanolösung verestert. Man löste den öligen Ester (1,8 g) in 10 cm³ wasserfreiem Hydrazin, liess $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen, entfernte das Hydrazin im Vakuum und trocknete den Rückstand im Hochvakuum bei 80° . Das so erhaltene Hydrazid war für die weitere Verwendung rein genug.

Propionyl-L-phenylalanin-hydrazid hat die Tendenz, aus allen Lösungsmitteln gallertig auszufallen. Für die Analyse wurde deshalb eine Probe im Hochvakuum bei $140-150^\circ$ sublimiert. Das Sublimat schmolz bei $170-171^\circ$.

$C_{12}H_{17}O_2N_3$	Ber. N 17,86%	Gef. N 18,08%
$[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol)		

c) Kupplung mit L-Prolin-methylester und Verseifung zu Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin.

1,6 g Propionyl-L-phenylalanin-hydrazid löste man in 14 cm³ Eisessig und 14 cm³ 1-n. Salzsäure und tropfte zur eisgekühlten und gut gerührten Lösung 1-n. Natriumnitrit-Lösung bis zur Blaufärbung von Kaliumjodid-Stärkepapier. Das ausgefallene Azid wurde in Essigester aufgenommen, die Essigesterlösung mit Wasser und Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit 1,09 g L-Prolin-methylester gekuppelt. Das Kupplungsprodukt (2,88 g) destillierte man im Hochvakuum bei $150-160^\circ$ und erhielt 1,88 g gelbes, viskoses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

Der destillierte Ester lieferte bei der Verseifung mit Natronlauge bei Zimmertemperatur 1,62 g amorphe Säure, aus der beim Versetzen mit Alkohol 1,12 g Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin in prächtigen, stark lichtbrechenden Würfeln und Polyedern vom Smp. 180° auskristallisierten. $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

Abgesehen vom etwas grösseren Reinheitsgrad erwies sich das synthetische Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin in allen Eigenschaften als identisch mit dem aus Dihydroergotamin gewonnenen Spaltprodukt (vgl. Abschnitt 4).

Zusammenfassung.

Es wird die Spaltung der Mutterkornalkaloide vom Polypeptid-Typus mit Hydrazin beschrieben. Neben kleineren Spaltstücken wird die vollständige Peptidseitenkette als dreigliedriges saures Spaltstück erhalten, wobei das bei der totalen Hydrolyse mit Säuren und Alkalien als Ketosäure auftretende Glied nun in reduzierter Form erhalten wird. Aus Dihydroergotamin isolierte man Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin und aus den anderen Alkaloiden die entsprechend aufgebauten Peptidsäuren, deren Konstitution durch Synthese bewiesen werden konnte.

Damit ist die Reihenfolge der Bausteine in der Peptidseitenkette der Mutterkornalkaloide festgelegt und eine lactonartige Verknüpfung des Prolin-Carboxyls nachgewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

13. Die Synthese der rac. Dihydro-nor-lysergsäuren.

17. Mitteilung über Mutterkornalkaloide ¹⁾

von A. Stoll und J. Rutschmann.

(17. XII. 49.)

A. Die Synthese.

Als Dihydro-nor-lysergsäuren bezeichnen wir Verbindungen, die an Stelle der Methylgruppe am Stickstoffatom 6 der Dihydro-lysergsäure (I) Wasserstoff tragen (siehe Formel II).

Im Jahre 1945 gelang *F. C. Uhle & W. A. Jacobs* die Synthese von rac. Dihydro-lysergsäure²⁾. Ihr synthetisches Präparat war identisch mit der durch Reduktion von natürlicher rac. Lysergsäure gewonnenen rac. Dihydro-lysergsäure. Da die Molekel drei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist, war anzunehmen, dass sowohl die synthetische wie die zum Vergleich aus natürlicher Lysergsäure her-

¹⁾ 16. Mitteilung, *Helv.* **33**, 57 (1950).

²⁾ *J. Org. Chem.* **10**, 176 (1945).

Der destillierte Ester lieferte bei der Verseifung mit Natronlauge bei Zimmertemperatur 1,62 g amorphe Säure, aus der beim Versetzen mit Alkohol 1,12 g Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin in prächtigen, stark lichtbrechenden Würfeln und Polyedern vom Smp. 180° auskristallisierten. $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

Abgesehen vom etwas grösseren Reinheitsgrad erwies sich das synthetische Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin in allen Eigenschaften als identisch mit dem aus Dihydroergotamin gewonnenen Spaltprodukt (vgl. Abschnitt 4).

Zusammenfassung.

Es wird die Spaltung der Mutterkornalkaloide vom Polypeptid-Typus mit Hydrazin beschrieben. Neben kleineren Spaltstücken wird die vollständige Peptidseitenkette als dreigliedriges saures Spaltstück erhalten, wobei das bei der totalen Hydrolyse mit Säuren und Alkalien als Ketosäure auftretende Glied nun in reduzierter Form erhalten wird. Aus Dihydroergotamin isolierte man Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin und aus den anderen Alkaloiden die entsprechend aufgebauten Peptidsäuren, deren Konstitution durch Synthese bewiesen werden konnte.

Damit ist die Reihenfolge der Bausteine in der Peptidseitenkette der Mutterkornalkaloide festgelegt und eine lactonartige Verknüpfung des Prolin-Carboxyls nachgewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

13. Die Synthese der rac. Dihydro-nor-lysergsäuren.

17. Mitteilung über Mutterkornalkaloide ¹⁾

von A. Stoll und J. Rutschmann.

(17. XII. 49.)

A. Die Synthese.

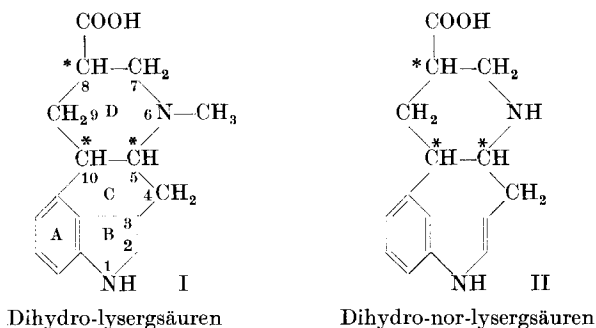
Als Dihydro-nor-lysergsäuren bezeichnen wir Verbindungen, die an Stelle der Methylgruppe am Stickstoffatom 6 der Dihydro-lysergsäure (I) Wasserstoff tragen (siehe Formel II).

Im Jahre 1945 gelang F. C. Uhle & W. A. Jacobs die Synthese von rac. Dihydro-lysergsäure²⁾. Ihr synthetisches Präparat war identisch mit der durch Reduktion von natürlicher rac. Lysergsäure gewonnenen rac. Dihydro-lysergsäure. Da die Molekel drei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist, war anzunehmen, dass sowohl die synthetische wie die zum Vergleich aus natürlicher Lysergsäure her-

¹⁾ 16. Mitteilung, Helv. **33**, 57 (1950).

²⁾ J. Org. Chem. **10**, 176 (1945).

gestellte rac. Dihydro-lysergsäure Gemische von Stereoisomeren waren. Die für die Identifizierung wünschenswerte Zerlegung in sterisch einheitliche Racemate konnte von den amerikanischen Autoren nicht durchgeführt werden, weil nur wenige Milligramme der synthetischen Säure zur Verfügung standen.



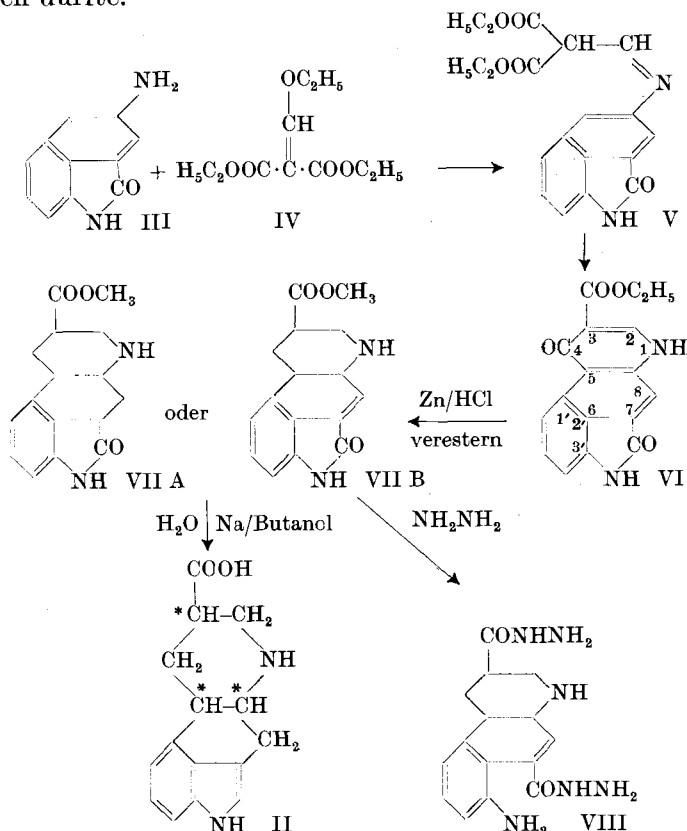
Nachstehend beschreiben wir eine Synthese der rac. Dihydro-nor-lysergsäure. Sie gibt bessere Ausbeuten als die erwähnte Dihydro-lysergsäure-Synthese, so dass es möglich war, eine genügend grosse Menge des synthetischen Produktes bereitzustellen, um damit die Auflösung des Stereoisomerengemisches in drei einheitliche Racemate durchzuführen. Die drei stereoisomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäuren liessen sich, wie im Abschnitt B näher ausgeführt wird, sterisch den drei bekannten isomeren Dihydro-lysergsäuren natürlicher Herkunft zuordnen.

Bei der Synthese der Dihydro-nor-lysergsäure gingen wir vom 3'-Amino-3-carbäthoxy-5,6-benzochinolon(4)-7-carbonsäure-Lactam (VI) aus, das bereits *R. G. Gould & W. A. Jacobs*¹⁾ durch Kondensation von 3-Amino-naphtostyryl (III) mit Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester (IV) und Ringschluss des so erhaltenen N-(Naphtostyryl-3)- β -amino- α -carbäthoxy-acrylsäure-esters (V) hergestellt haben.

Die Verbindung VI ist in grösserer Menge bequem zugänglich und enthält bereits das vollständige Gerüst der Lysergsäure. Während *R. G. Gould & W. A. Jacobs*¹⁾ bei der Reduktion von VI mit amalgamiertem Zink in Eisessig nur Hydrierung in 2-3-Stellung erzielen konnten, gelang es uns, durch Reduktion nach *Clemmensen* in siedendem Eisessig mit amalgamiertem Zink und Salzsäure den Ring D bis zur Piperidin-Stufe (VII) zu reduzieren. Das an der Carboxylgruppe verseifte Reduktionsprodukt wurde für die Isolierung in den Methyl-ester übergeführt. Da die Verbindung nicht kristallisierte, konnte nicht entschieden werden, wie weit der Ring C reduziert worden war; es dürfte ihr entweder die Struktur VII A oder VII B zukommen.

¹⁾ Am. Soc. **61**, 2891 (1939).

Mit dieser Formulierung steht in Übereinstimmung, dass die Substanz VII A bzw. B zum Unterschied vom gelben γ -Chinolon VI farblos ist, also das chromophore System des Naphtostyryls nicht mehr besitzt. Weiter liess sich durch Behandeln mit Hydrazin ein kristallisiertes Dihydrazid herstellen, das nach der Analyse die Struktur VIII aufweisen dürfte.



Durch Behandlung von VII mit Natrium in Butanol konnte die Molekel weiter reduziert werden. Bei Einhaltung bestimmter Bedingungen trat, wenigstens zum Teil, die gewünschte Umwandlung zum Indolderivat II, das heisst zur Dihydro-nor-lysergsäure ein. Für das Gelingen dieser Reaktion ist es wichtig, dass das Butanol eine Spur Wasser enthält, so dass die Methylestergruppe verseift wird, bevor deren unerwünschte Reduktion zum Alkohol nach *Bouveault-Blanc* eintritt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde so vorgenommen, dass man die in wässrigem Alkali löslichen Produkte nach Entfernung der anorganischen Natriumverbindungen mit Methanol veresterte. Die Esterfraktion wurde nach dem Durchlaufverfahren an Aluminiumoxyd mit Benzol als Lösungsmittel, dem steigende Mengen

Chloroform zugesetzt wurden, chromatographiert. Dabei erhielten wir drei kristallisierte Fraktionen. Alle drei Substanzen zeigten bei der Analyse die gleiche Bruttoformel $C_{16}H_{18}O_2N_2$. Die weitere Untersuchung bestätigte, dass die Methylester von drei isomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäuren vorlagen. Sie seien vorläufig in der Reihenfolge ihrer Elution aus dem Chromatogramm als Dihydro-nor-lysergsäure-methylester 1, 2 und 3 bezeichnet.

Durch Verseifen der Ester mit wässrig-alkoholischer Lauge wurden die drei rac. Dihydro-nor-lysergsäuren erhalten. Es sind dies gut kristallisierende, amphotere Verbindungen, die in den Löslicheitseigenschaften weitgehend den Dihydro-lysergsäuren gleichen. Durch Umsetzung der Methylester mit Hydrazin entstehen Hydrazide, beim Behandeln der Ester mit Acetanhydrid die besonders charakteristischen, schön kristallisierenden N-Acetyl-derivate, die sich beim Kochen mit wässrig-alkoholischer Lauge zu den N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäuren verseifen lassen.

Alle diese Verbindungen geben eine violettblaue *Keller'sche* Farb-reaktion, die von derjenigen der natürlichen Dihydro-lysergsäuren nicht zu unterscheiden ist. Einige charakteristische Daten der neuen Substanzen sind in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Eigenschaften der isomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäuren und ihrer einfachen Derivate.

	Nor-Säure 1 = DL-Dihydro-nor- isolysergsäure (I)	Nor-Säure 2 = DL-Dihydro-nor- lysergsäure	Nor-Säure 3 = DL-Dihydro-nor- isolysergsäure (II)
Säuren $C_{15}H_{16}O_2N_2$	Smp. über $350^{01)}$ dünne Prismen aus Wasser	Smp. über 350^0 polyg. Blättchen aus Wasser	Smp. $237-240^0$ Nadelbüschel aus Wasser
Methylester $C_{16}H_{18}O_2N_2$	Smp. $161-162^0$ massive Polyeder aus warmem, feine Na- deln aus kaltem Ben- zol	Smp. $204-206^0$ Nadeln aus Essig- ester, Prismen aus Benzol	Smp. $151-152^0$ feine Nadeln aus Chlo- roform-Benzol 3:1, oder aus Methanol
Acetyl-säuren $C_{17}H_{18}O_3N_2$	Smp. $264-266^0$ massive Polyeder aus verd. Methanol	Smp. $277-280^0$ lange Spiesse aus ver- dünntem Ammoniak beim Eindampfen	Smp. $268-269^0$ kleine Drusen aus verd. Methanol
Acetyl-methyl- ester $C_{18}H_{20}O_3N_2$	Smp. $205-206^0$ massive Polyeder aus Benzol-Äther	Smp. $280-282^0$ massive Polyeder aus Methanol	Smp. $247-250^0$ rhombische Platten aus Benzol
Hydrazide $C_{15}H_{18}ON_4$	Smp. $241-242^0$ Blättchen aus Me- thanol	Smp. $280-281^0$ kleine Drusen aus verd. Methanol	Smp. $288-289^0$ Prismen aus Metha- nol

¹⁾ Die Schmelzpunkte dieser Arbeit sind im evakuierten Röhrchen bestimmt und korrigiert.

B. Die sterische Zuordnung der drei rac. Dihydro-nor-lysergsäuren zu den drei natürlichen, isomeren Dihydro-lysergsäuren.

Es war naheliegend, anzunehmen, dass die drei isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren sterisch den drei stereoisomeren natürlichen Dihydro-lysergsäuren¹⁾ entsprechen würden, da die Asymmetrieverhältnisse in beiden Gruppen die gleichen sind.

Der Nachweis der Zugehörigkeit der Nor-Säure 2 zur Dihydro-lysergsäure-Reihe ergab sich aus der Identität des Reaktionsproduktes von Dihydro-nor-lysergsäure-methylester 2 mit Methyljodid und des rac. Dihydro-lysergsäure-methylester-jodmethyllats. Die Nor-Säure 2 ist deshalb als DL-Dihydro-nor-lysergsäure zu bezeichnen.

Auf andere Weise konnte die Nor-Säure 1 mit einer der drei natürlichen Dihydro-lysergsäuren in Beziehung gebracht werden. Bei der alkalischen Verseifung des Hydrazids der Dihydro-nor-säure 1 entstand nicht, wie bei der Verseifung des Methylesters, die Nor-Säure 1, sondern die Dihydro-nor-lysergsäure 2. Es ist also Umlagerung in die Dihydro-lysergsäure-Reihe eingetreten. Diese Umlagerung ist charakteristisch für die Dihydro-isolysergsäure (I)-Struktur und bisher nur bei ihr beobachtet worden²⁾. Der Nor-Säure 1 kommt demnach die Bezeichnung DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(I) zu.

Es liegt nahe, die Nor-Säure 3 der dritten bekannten Dihydro-lysergsäure, der Dihydro-isolysergsäure (II) zuzuordnen und als DL-Dihydro-nor-isolysergsäure (II) zu bezeichnen.

Mit dieser Zuordnung steht auch die relative Haftfestigkeit der Ester der Nor- und der natürlichen Dihydro-lysergsäuren an der Aluminiumoxydsäule in Übereinstimmung. Wenn die Dihydro-nor-lysergsäure-methylester nach abnehmender Haftfestigkeit numeriert werden, was eingangs geschehen ist, so ergibt sich aus der eben getroffenen Zuordnung die Reihe Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester, Dihydro-nor-lysergsäure-methylester, Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester, was dem adsorptiven Verhalten der entsprechenden am Stickstoff methylierten Ester parallel geht, die in der Reihenfolge Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester, Dihydro-lysergsäure-methylester, Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester eluiert werden.

Der Unterschied zwischen den drei isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren beruht also in Analogie zu den entsprechenden Dihydro-lysergsäuren³⁾ auf folgenden sterischen Verhältnissen: Die Dihydro-nor-lysergsäure weist am C 8 die spiegelbildliche Anordnung der Dihydro-nor-isolysergsäuren (I) und (II) auf. Am C 10 besitzen die Dihydro-

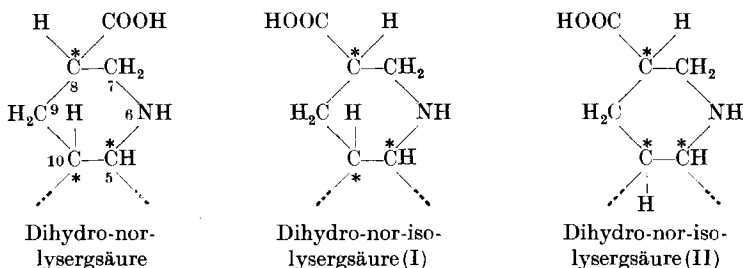
¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 638 (1946); A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, *Helv.* **32**, 506 (1949).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 638 (1946).

³⁾ A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, 14. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **32**, 513 (1949).

nor-lysergsäure und die Dihydro-nor-isolysergsäure(I) die gleiche und zur Dihydro-nor-isolysergsäure(II) entgegengesetzte Konfiguration. Am C 5 haben alle drei Säuren die gleiche relative sterische Anordnung.

Diese Beziehungen lassen sich durch die nachstehenden Formelbilder veranschaulichen:



Wir werden in späteren Arbeiten über weitere Reaktionen und Derivate der Dihydro-nor-lysergsäuren sowie ihre Überführung in die entsprechenden Dihydro-lysergsäuren berichten.

Experimenteller Teil.

Reduktion des 3'-Amino-3-carbäthoxy-5,6-benzochinolon(4)-7-carbonsäure-Lactams (VI). 200 g fein granuliertes Zink wurden mit einer Lösung von 12 g Quecksilber(II)-chlorid in 200 cm³ stark verdünnter Salzsäure geschüttelt und nach 5 Minuten durch Dekantieren von der Flüssigkeit getrennt. Das so amalgamierte Zink wurde zusammen mit 30 g 3'-Amino-3-carbäthoxy-5,6-benzochinolon(4)-7-carbonsäure-Lactam (VI), das nach der Vorschrift von *R.G.Gould & W.A.Jacobs* hergestellt war¹⁾, in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Kolben mit 600 cm³ Eisessig übergossen und die Mischung zum Sieden erhitzt. Die gelbe Suspension versetzte man nun im Verlaufe von 2 Stunden mit 400 cm³ konz. Salzsäure. Das anfänglich gebildete, intensiv rote Hydrochlorid ging bald unter Entfärbung in Lösung. Man kochte noch 3 Stunden und dekantierte dann die klare, praktisch farblose Lösung vom überschüssigen Zink ab. Sie hinterliess nach dem Abdestillieren i. V. einen Sirup, den man durch Erhitzen auf 100° i. V. möglichst vollständig von Eisessig und Wasser befreite. Zur Veresterung lösten wir den Rückstand in 500 cm³ Methanol, setzten soviel konzentrierte Schwefelsäure zu, dass das vorhandene Zinkchlorid unter Freisetzung von Chlorwasserstoff in das Sulfat übergeführt wurde und liessen über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde das ausgefallene Zinksulfat abgenutscht und das Filtrat i. V. eingedampft. Der zurückbleibende Sirup wurde in eine Mischung von 1 Liter konz. Ammoniak und Eis gegossen und der so freigesetzte Ester mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir das Reduktionsprodukt als fast farbloses, glasiges Harz. Ausbeute 24—25 g VII A bzw. VII B.

Hydrazinderivat (VIII). Eine Lösung von 3,5 g des amorphen Reduktionsproduktes in 20 cm³ Methanol wurde mit 5 cm³ wasserfreiem Hydrazin über Nacht stehen gelassen. Das Dihydrazid kristallisierte in grossen Drusen langsam aus. Es wurde aus viel Methanol oder aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Smp. 233—235°.

$C_{15}H_{20}O_2N_6$	Ber. C 56,95	H 6,38	N 26,56%
	Gef. „ 57,21	„ 6,60	„ 26,52%

¹⁾ Am. Soc. 61, 2891 (1939).

Reduktion mit Natrium und Butanol. In einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Kolben löste man 30 g des Reduktionsproduktes (VII A bzw. B) in 1000 cm³ 99-proz. n-Butanol. In die siedende, intensiv gerührte Lösung wurden 90 g in kleine Würfel geschnittenes Natrium so schnell eingetragen, als es die heftige Reaktion gestattete. Sobald alles Natrium in Lösung gegangen war, setzte man 500 cm³ Wasser zu und kühlte schnell ab. Nach Zusatz von 2 Liter Äther wurde die wässrige Schicht im Scheidetrichter abgetrennt und die Äther-Butanol-Lösung noch 3–4mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Auszüge sättigten wir mit Kohlendioxyd, fällten das entstandene Natriumhydrogencarbonat durch Zusatz von 2 Liter Alkohol aus und nutschten es nach kurzem Stehen ab. Das Filtrat wurde i. V. zur Trockne eingedampft, der Rückstand zur Veresterung mit 200 cm³ absolutem Methanol aufgenommen und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach einigen Stunden wurde die dunkle Lösung i. V. eingedampft und aus dem Rückstand der freie Ester durch Ausschütteln mit Chloroform und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewonnen. Die Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren ca. 8 g Estergemisch als braunes Harz, das nun durch Chromatographieren in seine Bestandteile aufgelöst wurde.

Der Rohester wurde in möglichst wenig Benzol gelöst und auf eine Säule von 250 g Aluminiumoxyd aufgezogen. Das Chromatogramm wurde dann erschöpfend mit Benzol, Benzol-Chloroform 6:1, 3:1 und schliesslich 1:1 eluiert und die Lösungsfraktionen eingedampft.

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester. Sämtliche Benzolfractionen, die kristallisierbare Substanz enthielten, wurden vereinigt und der Iso(I)-ester aus Benzol kristallisiert. Beim schnellen Abkühlen seiner Lösung und beim ruhigen Stehen schied er sich in Form feinsten, verfilzter Nadeln ab. Wurde jedoch eine heisse, gesättigte Lösung mit dem Glasstab gekratzt, so erhielten wir massive Polyeder. Zur Analyse wurde die Substanz mehrmals auf die letztere Art umkristallisiert und im Hochvakuum zuerst bei 75°, dann bei 100° getrocknet. Der Schmelzpunkt lag dann bei 161–162°, während das ungetrocknete Präparat unter Verlust von Kristalllösungsmittel schon bei 90–100° schmolz. Die Ausbeute betrug 750 mg.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,08	H 6,71	N 10,36%
	Gef. „ 71,33	„ 7,24	„ 10,21%

Rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester. Die durch Benzol mit 15–25% Chloroform eluierten Fraktionen des Chromatogramms kristallisierten leicht aus Benzol-Äther in Form massiver Prismen. Für die Analyse wurden diese aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 1,1 g Nadeln vom Smp. 204–206°. Das Präparat wurde für die Analyse im H.V. bei 100° getrocknet.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,08	H 6,71	N 10,36%
	Gef. „ 71,26	„ 6,76	„ 10,26%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester. Dieses Isomere wurde durch Benzol-Chloroform 1:1 aus der Säule eluiert. Es kristallisierte aus Benzol in feinen Nadeln. Zur weiteren Reinigung wurde es aus Benzol-Chloroform 3:1 umkristallisiert. Nach dem Trocknen im H.V. bei 75 und 100° schmolz es bei 151–152°. Ausbeute 800 mg.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,08	H 6,71	N 10,36%
	Gef. „ 70,85	„ 6,81	„ 10,41%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I). Der Methylester wurde durch 1stündiges Kochen mit überschüssiger 2-n. Natronlauge und etwas Äthanol verseift. Die Lösung wurde dann mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert, mit Ammoniak versetzt und vorsichtig auf dem Drahtnetz eingedampft, bis reichliche Kristallisation eintrat. Aus viel heissem Wasser umkristallisiert, schied sich die Säure in Form dünner Prismen aus, die sich beim Erhitzen erst über 350° zersetzten. Zur Analyse wurde bei 120° im H.V. getrocknet.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 70,27	H 6,29	N 10,92%
	Gef. „ 70,57	„ 6,44	„ 11,24%

Rac. Dihydro-nor-lysergsäure. Die Verseifung des entsprechenden Esters wurde wie im vorstehenden Beispiel ausgeführt. Die Säure kristallisierte aus Wasser wie Dihydrolysergsäure in feinen polygonalen Blättchen, die sich über 350° zu zersetzen begannen.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 70,27	H 6,29	N 10,92%
	Gef. „ 69,89	„ 6,47	„ 10,90%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II). Diese Säure wurde wie die beiden andern Isomeren durch Verseifung des Esters gewonnen, doch ist sie bedeutend leichter wasserlöslich und liess sich gut aus Methanol umkristallisieren. Die zu Büscheln vereinigten Nadeln enthielten ein Mol Kristallwasser, das sich auch beim Trocknen im H.V. bei 130° nicht entfernen liess. Smp. $237-240^{\circ}$.

$C_{15}H_{16}O_2N_2 + H_2O$	Ber. C 65,67	H 6,61	N 10,21%
	Gef. „ 65,36	„ 6,78	„ 10,47%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester. 100 mg rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester wurden mit 2 cm^3 Acetanhydrid 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Dann destillierte man das Anhydrid i. V. ab und kristallisierte den Rückstand aus Benzol-Äther. Die massiven Polyeder des Acetylderivates wurden zur Analyse im H.V. bei 100° getrocknet. Smp. $205-206^{\circ}$.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 69,22	H 6,45	N 8,97%
	Gef. „ 68,98	„ 6,99	„ 9,07%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäure-methylester. Die Darstellung dieses Derivates erfolgte wie die des Iso(I)-Isomeren. Es schied sich schon aus der warmen Acetanhydridlösung in massiven Polyedern aus, die nach dem Umkristallisieren aus viel Methanol den Smp. $280-282^{\circ}$ zeigten. Die Substanz wurde zur Analyse bei 100° getrocknet.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 69,22	H 6,45	N 8,97%
	Gef. „ 69,53	„ 6,71	„ 8,92%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester. Auch diese Verbindung wurde wie die beiden andern Isomeren hergestellt. Sie kristallisierte aus Benzol in massiven, rhombischen Platten. Smp. $247-250^{\circ}$.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 69,22	H 6,45	N 8,97%
	Gef. „ 69,40	„ 6,59	„ 8,69%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(I). Der Methylester wurde mit 2-n. Natronlauge und etwas Äthanol 1 Stunde gekocht und die Lösung mit 2-n. Salzsäure schwach angesäuert. Die ausgefallene N-Acetylsäure nutschte man ab und kristallisierte sie aus verdünntem Methanol. Massive Polyeder. Smp. $264-266^{\circ}$.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 68,44	H 6,09	N 9,40%
	Gef. „ 68,36	„ 6,00	„ 9,77%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäure. Die Verseifung wurde wie im vorstehenden Beispiel durchgeführt. Zur Reinigung wurde die rohe N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäure in verdünntem Ammoniak aufgenommen und die Lösung vorsichtig auf freier Flamme eingengt. Die Verbindung schied sich dabei in langen Spiessen vom Smp. $277-280^{\circ}$ aus.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 68,44	H 6,09	N 9,40%
	Gef. „ 68,44	„ 6,48	„ 9,68%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(II). Kleine Drusen aus verdünntem Methanol. Smp. $268-269^{\circ}$.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 68,44	H 6,09	N 9,40%
	Gef. „ 68,10	„ 6,23	„ 9,63%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-hydrazid. Der Methylester wurde in Äthanollösung 3 Stunden mit überschüssigem wasserfreiem Hydrazin gekocht. Durch

Umkristallisieren des Eindampfrückstandes aus Methanol erhielt man Blättchen, Smp. 241—242°.

Rac. Dihydro-nor-lysergsäure-hydrazid. Darstellung wie oben. Kleine Drusen aus verdünntem Methanol. Smp. 280—281°.

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-hydrazid. Darstellung wie oben. Prismen aus Methanol. Smp. 288—289°.

Rac. Dihydro-lysergsäure-methylester-jodmethylat. 200 mg rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester wurden in 3 cm³ Methanol gelöst und mit 3 cm³ Methyljodid und 200 mg wasserfreiem Natriumacetat 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das quaternäre Salz kristallisierte allmählich aus und wurde nach dem Stehen über Nacht abgenutscht. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Methanol war der Schmelzpunkt konstant bei 263—265°. Die Mischprobe mit einem authentischen, aus rac. Dihydro-lysergsäure-methylester natürlicher Herkunft dargestellten Präparat mit dem gleichen Schmelzpunkt zeigte keine Depression.

$C_{18}H_{23}O_2N_2J$	Ber. C 50,71	H 5,44	N 6,57%
	Gef. „ 51,00	„ 5,96	„ 6,68%

Überführung von rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester in rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester. 1 g rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester wurde in das Hydrazid übergeführt. Dieses erhitzte man 2 Stunden mit 20 cm³ 25-proz. Kalilauge und 20 cm³ Äthanol zum Sieden. Die gekühlte Lösung wurde mit Salzsäure genau neutralisiert und mit Eisessig auf pH 5 gestellt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach der üblichen Behandlung mit methanolischer Salzsäure erhielt man 870 mg öligen Ester, der zur Reinigung auf 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Als Entwicklungsflüssigkeit diente Benzol. Die ersten Fraktionen ergaben 70 mg kristallisierten Iso(I)-ester (Smp. 161—162° nach dem Trocknen im H.V.). Bald jedoch begann der Dihydro-nor-lysergsäure-methylester durchzulaufen, dessen Elution durch Zusatz von Chloroform zur Waschflüssigkeit vervollständigt wurde. Man erhielt 700 mg kristallisierten rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester vom Smp. 204—206°. Mit authentischem Material gemischt blieb der Schmelzpunkt unverändert.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von rac. Dihydro-nor-lysergsäure und deren Aufspaltung in drei einheitliche, racemische Stereoisomere beschrieben. Diese Isomeren können den drei bekannten Dihydro-lysergsäuren natürlicher Herkunft sterisch zugeordnet und somit als rac. Dihydro-nor-lysergsäure, rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I) und rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II) bezeichnet werden. Die drei Säuren werden durch einige einfache Derivate charakterisiert.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

14. Glykoside aus *Adenium Honghel* A. DC.¹⁾²⁾

Glykoside und Aglykone, 51. Mitteilung³⁾

von A. Hunger und T. Reichstein.

(19. XII. 49.)

Verschiedene *Adenium*arten (Apocynaceae) werden in einigen Gegenden Afrikas noch heute von den Eingeborenen zur Pfeilgiftgewinnung verwendet⁴⁾. Ein aus dem Milchsaft von *Adenium Boehmianum* Schinz in Südwestafrika gewonnenes Pfeilgift (Eingeborenennamen: „exuja“) wurde von *Boehm*⁵⁾ untersucht, und es gelang ihm, daraus einen kristallisierten, stark herzwirksamen Stoff zu isolieren, den er Echujin nannte und der sich als Glykosid erwies. Stark herzwirksame aber amorphe Präparate erhielten *Krause*⁶⁾ aus *Adenium coetatum* Stapf sowie *Perrot & Leprince*⁷⁾ aus *Adenium Honghel* A. DC. Letztere bezweifelten aber die glykosidische Natur ihres Materials auf Grund negativer Spaltungsversuche. Nach Abschluss dieser Arbeit erschien eine kurze Notiz von *Frèrejacque & Hasenfratz*⁸⁾, denen es gelang, aus einem getrockneten Gemisch der Stengel und Wurzeln von *Adenium Honghel* in einer Ausbeute von 0,36% ein kristallisiertes Glykosid zu isolieren, das sie Hongkelin nannten⁹⁾. In neuerer Zeit isolierten *Hartmann & Schlittler*¹⁰⁾ aus den Wurzeln von *Adenium somalense* Balf. das kristallisierte, stark herzwirksame Glykosid Somalin und konnten seine Konstitution durch Spaltung in Digitoxigenin und Cymarose aufklären. Im folgenden beschreiben wir die Isolierung von 3 kristallisierten, herzaktiven Glykosiden aus *Adenium Honghel*, ihre Konstitution und einige ihrer Umsetzungen sowie die Isolierung einiger Nebenprodukte.

Das für die Untersuchung dienende Material bestand aus den sukkulenten, oberirdischen Trieben (Stengeln), die von den Herren Dres. A. Katz & J. Schmutz in Kano (Nordnigeria) gesammelt wur-

¹⁾ Auszug aus Diss. A. Hunger, die demnächst erscheint.

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 82.

³⁾ 50. Mitteilung, J. v. Euw, A. Katz, J. Schmutz & T. Reichstein, Festschrift *Casparis*, 178 (Zürich 1949).

⁴⁾ Vgl. die Literatur bei *Hartmann & Schlittler*¹⁰⁾.

⁵⁾ R. Boehm, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **26**, 165 (1890).

⁶⁾ M. Krause, Berliner Klin. Wochenschr. **1910**, 1699.

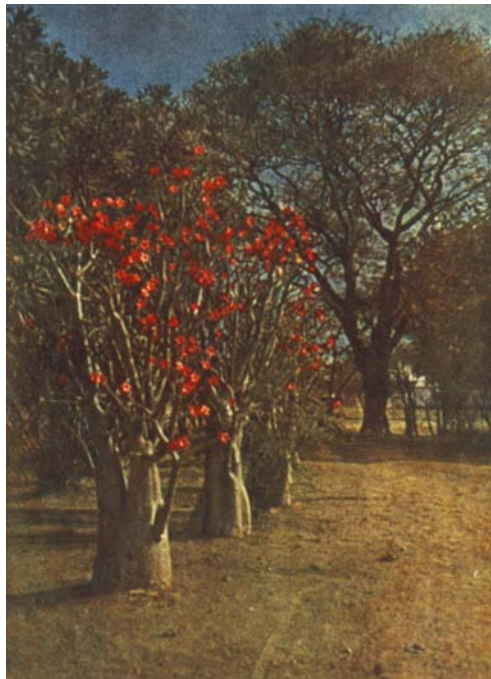
⁷⁾ E. Perrot & M. Leprince, C. r. **149**, 1393 (1909).

⁸⁾ M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. **229**, 848 (1949).

⁹⁾ Das Hongkelin scheint mit keinem der 6 in dieser Arbeit isolierten Glykoside identisch zu sein. Worauf der Unterschied in den Resultaten beruht, kann noch nicht angegeben werden. Die botanische Bestimmung unseres Materials soll nochmals kontrolliert werden.

¹⁰⁾ M. Hartmann & E. Schlittler, Helv. **23**, 548 (1940).

Adenium Honghel A. DC. in voller Blüte, ohne Blätter, teilweise unreife Früchte tragend (Detail). Kano, Nigeria (West-Afrika), Februar 1948¹⁾.



Adenium Honghel A. DC. in Blüte. Am gleichen Ort und zu gleicher Zeit aufgenommen wie Detail. Man sieht die succulenten Stämme deutlich¹⁾.

¹⁾ Wir danken den Herren Dr. A. Katz und Dr. J. Schmutz für diese Aufnahmen.

den¹⁾. Adenium Honghel wächst dort nicht wild, der prächtig blühende Strauch (siehe Tafel I) wird aber vielfach als Zierpflanze kultiviert. Das verwendete Material entstammte öffentlichen Anlagen, wo es mit freundlicher Erlaubnis des Forestry Department, Kano, von den genannten Herren am Tage vor ihrer Abreise aus Afrika gesammelt und selbst per Flugzeug nach Basel mitgenommen werden konnte, so dass es in relativ frischem Zustand zur Untersuchung gelangte. Es wurde sofort nach dem Eintreffen zerschnitten und bis zur Aufarbeitung in Alkohol eingelegt.

Für die Extraktion wurde dann fein zerkleinert und weiter mit Alkohol und mit 50-proz. Alkohol ausgezogen, bis weder der letzte Auszug noch der Rückstand mehr bitter schmeckten. Die vereinigten Auszüge wurden wie üblich mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ gereinigt und nach leichtem Ansäuern im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Die verbliebene wässrige Suspension wurde zuerst mehrmals mit viel Äther, dann mit Chloroform und schliesslich erschöpfend mit Chloroform-Äthanol-Gemisch (2:1)²⁾ ausgeschüttelt. Die wässrige Phase war hierauf nicht mehr bitter und wurde verworfen. Die mit Sodalösung gewaschenen Ätherauszüge wurden getrocknet und eingedampft, analog wurde mit den Chloroform- und Chloroform-Alkohol-Lösungen verfahren.

Aus 10,65 kg frischem Pflanzenmaterial resultierten insgesamt: 27,3 g Äther-Extrakt; 6,02 g Chloroform-Extrakt; 42,6 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Aus jedem der drei Extrakte gelang es, ein gut definiertes Glykosid zu isolieren, von denen zwei sich als neue Stoffe erwiesen, die als Honghelosid A und Honghelosid C bezeichnet wurden. Das dritte wurde in Form seines Acetates isoliert, das sich als identisch mit dem bekannten Hexacetat des Digitalinum verum erwies. In kleinen Mengen wurden noch 3 weitere kristallisierte Glykoside isoliert, die noch nicht genauer untersucht wurden³⁾.

Honghelosid A fand sich vorwiegend im Äther-Extrakt, ein kleiner Teil auch im Chloroform-Extrakt. Zu seiner Isolierung wurde der Äther-Extrakt mit Petroläther vorgereinigt, die in Petroläther unlöslichen Anteile in Chloroform gelöst und rasch durch eine Säule von schwach aktivem Al_2O_3 filtriert. Aus dem eingedampften Filtrat liess sich reines Honghelosid A durch direkte Kristallisation gewinnen. 19 g Äther-Extrakt lieferten 4,15 g Kristalle (0,485 g/kg frisches Pflanzen-

¹⁾ Die Beschaffung dieses Materials war ein Teilergebnis einer Expedition zur Sammlung einer grösseren Zahl verschiedener Medizinal- und Giftpflanzen. Sie wurde insbesondere durch das Entgegenkommen des Erziehungsdepartementes des Kantons Basel-Stadt, sowie weitgehende finanzielle Unterstützung durch die *CIBA AG.*, Basel, ermöglicht. Eine grössere Anzahl von Personen, von denen eine Reihe im Artikel über die „Glykoside aus *Strophanthus sarmientosus*“, Festschrift *Casparis*, September 1949, genannt sind, haben durch ihre Hilfsbereitschaft wesentlich zum Erfolg beigetragen. Es sei auch hier allen, auch den nicht genannten, nochmals der beste Dank ausgesprochen. Dieser gilt diesmal auch besonders den Herren *Katz* und *Schmutz* für ihre Hilfe und Arbeit.

²⁾ Von *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis*, *Helv.* **20**, 1484 (1937), für das Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

³⁾ Über diese wird später berichtet.

material)¹⁾. Wie weiter unten gezeigt wird, kommt dem Honghelosid A Formel III zu. Bei längerem Kontakt mit aktivem Al_2O_3 ²⁾ wird es unter Abspaltung von Essigsäure weitgehend in Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) übergeführt. Eine ganz analoge Reaktion wurde erstmals von *Meyer*^{e)} beim Gitoxygenin-diacetat (X) beobachtet; beim Kontakt mit Al_2O_3 entstand die Anhydroverbindung XII³⁾. Wenn III an Al_2O_3 chromatographiert wird, bilden sich meistens Gemische von III und VI, die sich schlecht trennen lassen, da beide Stoffe fast gleich schmelzen und bei der Mischprobe fast keine Depression geben. Der Gehalt von Mischungen lässt sich aus der spez. Drehung und aus dem Ultraviolett-Absorptionsspektrum ungefähr errechnen (siehe Kurve d). Letzteres gibt auch die beste Kontrolle der Reinheit. Reines III zeigt in alkoholischer Lösung ein Maximum bei ca. $217\text{ m}\mu$ und die Extinktionskurve sollte voraussichtlich bei $270\text{ m}\mu$ keine Inflexion zeigen, wie sie auf Kurve b zu sehen ist. Diese Inflexion deutet darauf hin, dass das verwendete Präparat eine geringe Menge (ca. $0,5\%$) der Anhydroverbindung VI beigemischt enthielt. Reines VI zeigte die in Kurve c wiedergegebene Extinktion, also genau dieselbe, wie sie von *Ruzicka* und Mitarbeiter⁴⁾ für $\Delta^{16,17;20,22}$ - 3β -Acetoxy-21-oxy-nor-allo-choleadiensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) sowie von *Meyer*^{e)} für XII gefunden wurde. Durch Chromatographie der Mutterlaugen von III an Al_2O_3 liessen sich dementsprechend nur noch wenig III, dafür etwas mehr VI isolieren, sowie in geringen Mengen die genannten 3 weiteren Glykoside, die als Hongheloside D, E und F bezeichnet wurden. F erwies sich nach dem Spektrum als 16-Anhydroderivat, während D und E ein normales Spektrum mit dem Maximum bei ca. $216\text{ m}\mu$ zeigten. Aus den leichtest eluierbaren Anteilen wurden noch 2 Stoffe erhalten, die als „Substanz 2“ und „3“ bezeichnet werden. Nach den Analysen könnte es sich um ein Triterpenderivat sowie um ein Sterin handeln. Die Hauptmenge solcher Stoffe müsste aber im Petroläther-Extrakt enthalten sein, der bisher nicht untersucht wurde.

Aus dem Chloroform-Extrakt liessen sich auf direktem Wege keine Kristalle erhalten, daher wurde dieser Teil an einem schwach aktivierten Al_2O_3 chromatographiert⁵⁾. Darauf liess sich aus einigen Fraktionen noch etwas Honghelosid A (III) und Desacetyl-anhydro-

¹⁾ Aus der Mutterlauge liessen sich durch Chromatographie noch $0,184\text{ g}$ III und $0,332\text{ g}$ VI gewinnen.

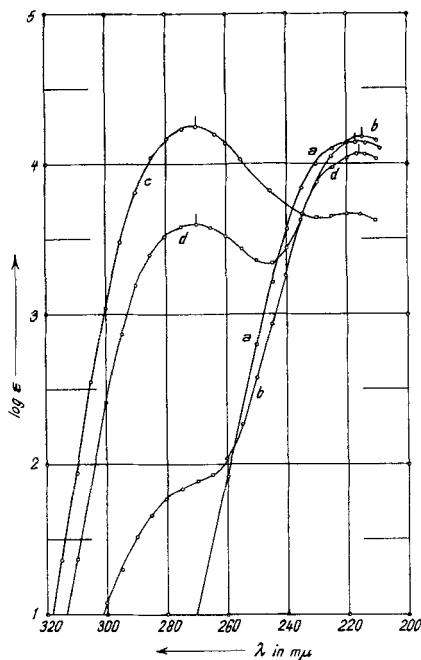
²⁾ Nicht alle Sorten von Al_2O_3 bewirken diese Reaktion, doch wurde noch nicht genau festgestellt, durch welche Vorbehandlung sie begünstigt wird.

³⁾ Eine solche Abspaltung von Essigsäure konnte *Hesse*¹⁾ auch durch Erhitzen im Vakuum erreichen.

⁴⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & J. Pataki, Helv. 28, 1360 (1945); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & H. Heusser, Helv. 29, 473 (1946).*

⁵⁾ Hier wäre die Verwendung von Magnesiumsilikat vorteilhafter gewesen, da dieses Material, wie Herr *A. Aebi* inzwischen fand, bei der Chromatographie von Oleandrigenin-Derivaten keine Abspaltung der Essigsäure bewirkt.

Honghelosid A (VI) abtrennen. In weiteren Fraktionen trat die erste Kristallbildung erst nach langem Stehen ein, worauf durch Impfen total 624 mg rohes Honghelosid C (I) isoliert werden konnten.

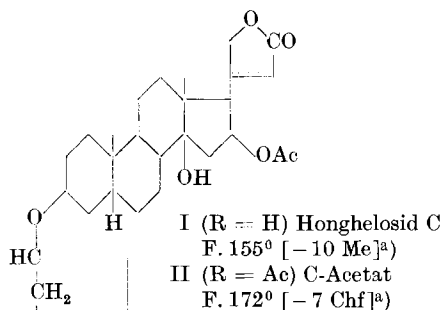


Ultraviolett-Absorptionsspektren¹⁾ in alkoholischer Lösung.

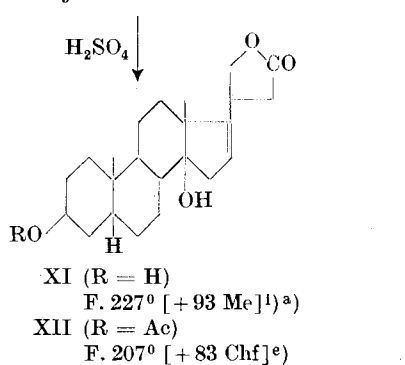
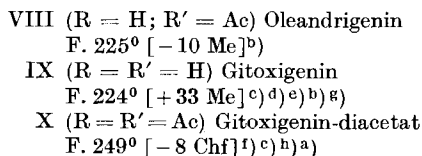
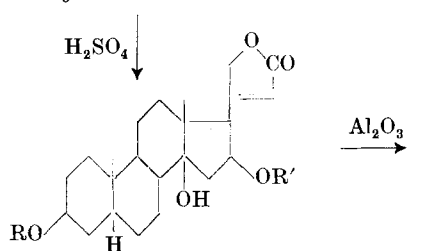
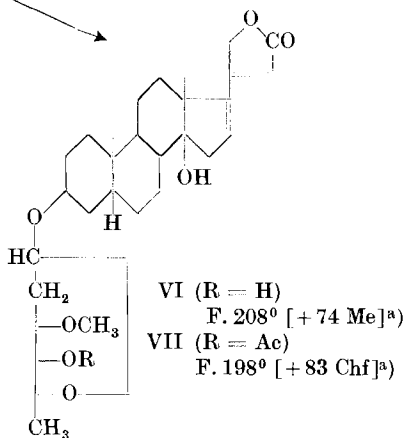
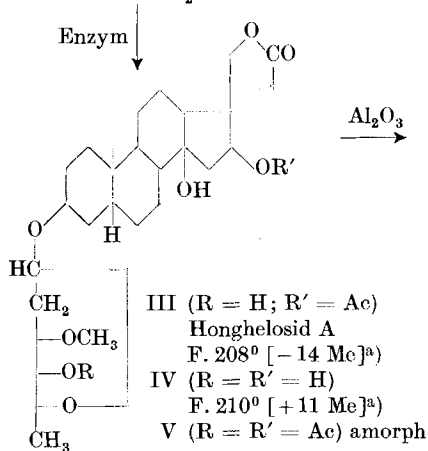
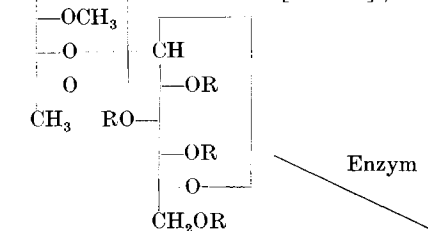
- Kurve a: Desacetyl-Honghelosid A (IV), fast identische Kurven gaben: Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) aus Adenium Honghel, Honghelosid C (I), Honghelosid D, Honghelosid E, Desgluco-digitalinum-verum (XIX) und Nebenprodukt 2 (XX?).
- Kurve b: Honghelosid A (III), eine fast gleiche Kurve gab Honghelosid-C-acetat.
- Kurve c: Desacetyl-anhydro-honghelosid A, fast identische Kurven gaben: Honghelosid F, Nebenprodukt 1 (XXII?) und Anhydro-digitalinum-verum.
- Kurve d: Gemisch von ca. 80% Honghelosid A (III) und ca. 20% Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI).

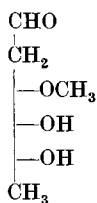
Ein weiteres Glykosid („Honghelosid B“) war im Chloroform-Alkohol-Extrakt enthalten. Auf Versuche zur Isolierung des nativen Glykosids wurde verzichtet. Nach Acetylierung liessen sich total 4 g (0,47 g pro kg frische Pflanze) eines gut kristallisierten Acetats erhalten, das sich nach chromatographischer Reinigung als identisch mit dem bekannten Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) erwies. Eine Probe der Mutterlauge lieferte nach Chromatographie an Al_2O_3 noch

¹⁾ Die Messungen wurden von Herrn P. Zoller in der Organ.-chem. Anstalt Basel mit einem Beckman-Spectrophotometer, Modell DU, ausgeführt.

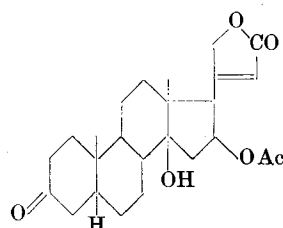


Ac = CH₃CO. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung in folgenden Lösungsmitteln an: A = Alkohol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Py = Pyridin. Die Bindung der Zucker (α - oder β -glykosidisch) ist unbestimmt und willkürlich. Die Bindung der Glucose an C-4 des Digitaloserestes in den Formeln XV, XVI, XVII und XVIII ist ebenfalls willkürlich. Sie kann auch an C-2 haften.

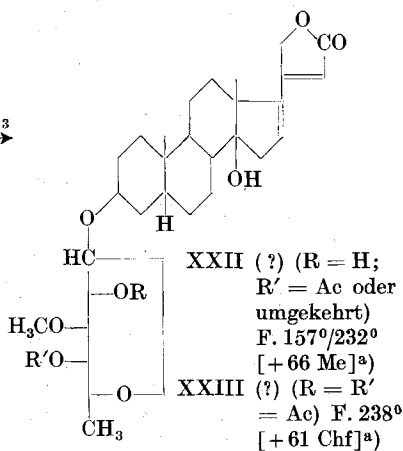
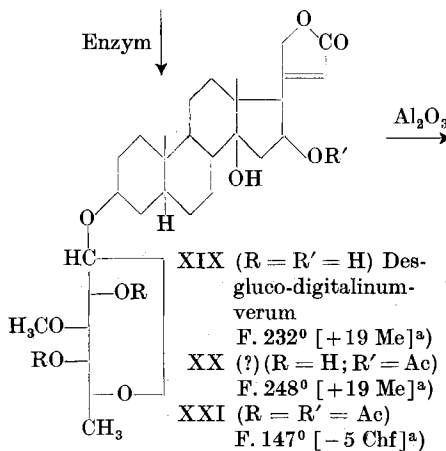
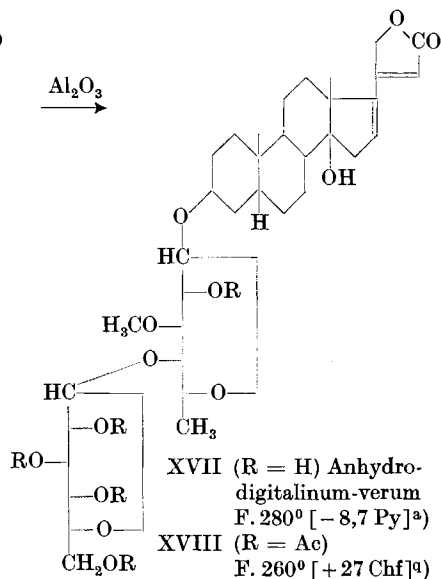
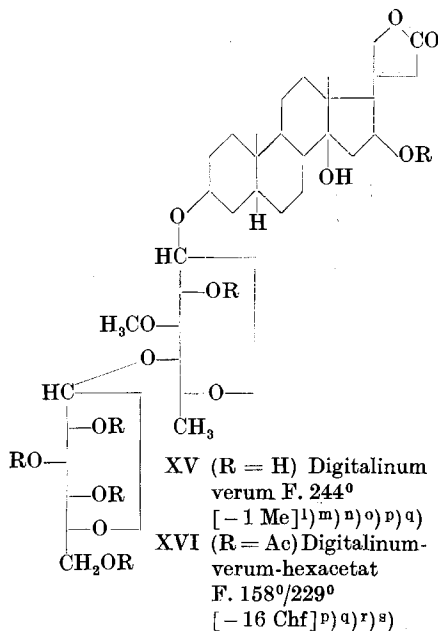




XIII Cymarose



XIV Oleandrigenon
F. 249° [– 4 Chf]^k



eine kleine Menge desselben Stoffes. Bei der Chromatographie des rohen Hexacetates XVI wurde etwas amorphes Material erhalten. Dieses lieferte bei der Verseifung das noch unbekannte kristallisierte 16-Anhydro-digitalinum-verum (XVII), das sich durch Acetylierung in das bekannte Acetat XVIII^{a)} überführen liess. Verseifung des reinen Acetats XVI lieferte das bekannte Digitalinum verum (XV), das bisher aus den Samen von *Digitalis purpurea* und *D. lanata* isoliert wurde. Durch die hier beschriebene Isolierung ist aber nicht bewiesen, dass Digitalinum verum (XV) als solches in *Adenium Honghel* enthalten ist. Das hypothetische native Glykosid soll daher Honghelosid B genannt werden. Es kann entweder mit XV identisch sein oder ein partiell acetyliertes XV darstellen; aus Analogie mit I und III wäre vor allem an ein 16-Monoacetat zu denken. Ein Monoacetat von XV ist auch von *Mannich* und Mitarbeitern^{r)} aus den Blättern von *Digitalis lanata* isoliert, aber erst von *Mohs*^{s)} als solches erkannt worden.

Im folgenden werden die Konstitutionsbeweise und einige Umsetzungen der drei Hauptglykoside besprochen. Honghelosid A (III) (C₃₂H₄₈O₉) gab eine positive (rote) *Legal*-Reaktion und eine positive (blaue) *Keller-Kiliani*-Reaktion¹⁾. Acetylierung lieferte ein Acetat, das bisher nicht kristallisierte. Das Spektrum (Kurve b) ist typisch für α , β -ungesättigte 5-Ring-Lactone. Bei Verseifung von III mit KHCO₃ in wässrigem Methanol entstand ein neues Glykosid IV; die dabei abgespaltene Essigsäure konnte qualitativ als p-Phenyl-phenacyl-acetat²⁾ 3) nachgewiesen werden. Die Hydrolyse mit 0,05-n. H₂SO₄ in 50-proz. Methanol lieferte Oleandrigenin (VIII) und Cymarose (XIII). Letztere konnte in befriedigender Weise erst isoliert werden, als erkannt wurde, dass sie unter den gewählten Bedingungen weitgehend

1) Ausführungsform nach J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **31**, 883 (1948).

2) N. L. Drake & J. Bronitsky, *Am. Soc.* **52**, 3715 (1930).

3) C. W. Shoppee & T. Reichstein, *Helv.* **25**, 1611 (1942).

a) Siehe Exper. Teil dieser Arbeit.

b) W. Neumann, *B.* **70**, 1547 (1937).

c) A. Windaus, K. Westphal & G. Stein, *B.* **61**, 1847 (1928).

d) K. Westphal, *Diss.* Göttingen (1928).

e) K. Meyer, *Helv.* **29**, 718 (1946).

f) M. Cloetta, *Arch. exp. Pathol. und Pharmacol.* **112**, 261 (1926).

g) A. Windaus & G. Schwarte, *B.* **58**, 1515 (1925).

h) G. Stein, *Diss.* Göttingen (1929).

i) G. Hesse, *B.* **70**, 2264 (1937).

k) R. Tschesche, *B.* **70**, 1554 (1937).

l) O. Schmiedeberg, *Arch. exp. Pathol. und Pharmacol.* **3**, 16 (1875).

m) H. Kiliani, *Arch. Pharmac.* **230**, 250 (1892); **252**, 26 (1914); *B.* **51**, 1613 (1918).

n) A. Windaus & G. Bandte, *B.* **56**, 2001 (1923).

o) A. Windaus, A. Bohne & A. Schwieger, *B.* **57**, 1386 (1924).

p) A. Windaus & E. Haack, *B.* **62**, 475 (1929).

q) K. Mohr & T. Reichstein, *Pharmac. Acta Helv.* **24**, 246 (1949).

r) C. Mannich, P. Mohs & W. Mauss, *Arch. Pharmac.* **268**, 453 (1930).

s) P. Mohs, *Arch. Pharmac.* **271**, 393 (1933).

in Methyl-cymarosid übergeführt wird, das aus wässriger Lösung mit Chloroform extrahierbar ist¹⁾. Nach Hydrolyse des Methyl-cymarosids wurde die Cymarose in Kristallen erhalten, als Cymaronsäure-phenylhydrazid²⁾ charakterisiert und durch Mischprobe mit authentischem Material verglichen. Das erhaltene Aglykon VIII wurde zur Charakterisierung durch Acetylierung in Gitoxigenin-diacetat (X), durch Verseifung in Gitoxigenin (IX) sowie durch Oxydation in Oleandrigenon (XIV) übergeführt. Die so erhaltenen Präparate von VIII, IX, X und XIV konnten mit authentischem Material durch Mischprobe verglichen werden. Honghelosid A ist somit ein bisher noch unbekanntes Glykosid und besitzt Formel III, wobei lediglich die Verknüpfungsart zwischen Zucker und Aglykon unsicher ist. Es unterscheidet sich vom Somalin nur durch die zusätzliche Acetoxygruppe an C-16 und vom Oleandrin^{b)} durch Raumisomerie im Zuckeranteil.

Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) konnte als kristallisiertes Acetat VII charakterisiert werden. Bei der Hydrolyse lieferte es 16-Anhydro-gitoxigenin (XI), das bei der Acetylierung in das bekannte Acetat XII^{c)} überging. Die Anhydroverbindung VI ist für die Katze praktisch nicht giftig³⁾. Das Acetat VII lieferte bei mehrstündigem Stehen mit CrO_3 in Eisessig neben wenig sauren Anteilen einen amorphen Neutralstoff, der nicht weiter untersucht wurde. Analog lieferten das 16-Anhydro-gitoxigenin-acetat (XII) beim Stehen mit CrO_3 in Eisessig einen kristallisierten Neutralstoff, dessen Analyse ungefähr auf eine Formel $\text{C}_{27}\text{H}_{36-38}\text{O}_7$ passte und das 16-Anhydro-gitoxigenin (XI) einen solchen, dessen Analyse mit der Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{32-34}\text{O}_6$ verträglich war; sie sollen später untersucht werden.

Honghelosid C (I) ($\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{14}$, mit einer Methoxygruppe) liess sich durch ein krist. Acetat II ($\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{O}_{18}$) charakterisieren. I gab eine positive (rote) *Legal*-Reaktion, hingegen war die *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. Wie sich später zeigte, enthielt das Glykosid trotzdem einen 2-Desoxyzucker. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion ist nur bei Monoglykosiden aufschlussreich⁴⁾. Wegen der sehr geringen Materialmenge, die zur Verfügung stand, konnten nicht viel Abbau-Reaktionen durchgeführt werden. Wir versuchten daher zuerst eine enzymatische Spaltung. Da eine Reihe von Pflanzen, die herzkaktive Polyglykoside führen, besonders in ihren Samen auch Enzyme enthalten, welche die Glykoside zu hydrolysieren vermögen⁵⁾, schien ein Ver-

¹⁾ Auf Grund dieser hier erstmals gemachten Beobachtung ist von *S. Rangaswami & T. Reichstein*, *Helv.* **32**, 939 (1949), eine vereinfachte Vorschrift zur Isolierung von 2-Desoxyzuckern vom Typus der Cymarose aus Glykosiden gegeben worden.

²⁾ *R. C. Elderfield*, *J. Biol. Chem.* **111**, 523 (1935).

³⁾ Diese und die folgenden Prüfungen (siehe Tabelle) wurden von Herrn Dr. K. K. Chen, Indianapolis, ausgeführt.

⁴⁾ Auch K-Strophanthin- β sowie K-Strophanthosid geben bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion (ausgeführt nach *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 [1948]) keine Färbung.

⁵⁾ Vgl. die Literatur bei *A. Stoll & J. Renz*, *Enzymol.* **7**, 362 (1939).

such mit Enzym aus den Samen von *Adenium Honghel* am aussichtsreichsten. Solche Samen standen uns leider nicht zur Verfügung, hingegen eine beschränkte Menge solcher einer verwandten Art, nämlich von *Adenium multiflorum Kl.* aus Südafrika, die wir den Bemühungen von Herrn Dr. *J. Gerstner* verdanken. — Durch Extraktion der gemahlten und entfetteten Samen mit Wasser und Fällung mit Alkohol bei -10° liess sich daraus ein rohes Fermentpräparat gewinnen, das Honghelosid C (I) in recht glatter Weise spaltete. Als Spaltprodukte wurden isoliert: Honghelosid A (III), Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI)¹⁾ sowie D-Glucose. Damit ist auch Formel I bis auf die Verknüpfungsart der Zucker bewiesen. Auf eine saure Hydrolyse, welche voraussichtlich die Isolierung des Disacharids erlaubt hätte, musste wegen Materialmangel verzichtet werden. Es ist bemerkenswert, dass I sich an schwach aktivem Al_2O_3 ohne merkliche Abspaltung von Essigsäure chromatographieren liess, obwohl es dieselbe empfindliche Gruppierung enthält wie III, VIII und X. Möglicherweise entstand auch hier etwas Desacetyl-anhydroverbindung, die aber wegen geringer Kristallisationstendenz nicht isoliert wurde und weniger störte, denn das kristallisierte I und sein Acetat II zeigten ein normales Spektrum (Kurven a bzw. b) mit nur geringer Inflexion bei $270\text{ m}\mu$. Immerhin scheint der zweite Zucker einen hindernden Einfluss auf die Abspaltbarkeit der Essigsäure auszuüben, denn auch das Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) lässt sich an Al_2O_3 chromatographieren, wobei nur wenig Anhydroverbindung XVIII^{a)} entsteht.

Das Acetat von Honghelosid B erwies sich, wie erwähnt, als identisch mit dem Digitalinum-verum-hexacetat (XVI). Das freie Glykosid XV wurde wie früher beschrieben^{a)} aus XVI mit KHCO_3 in wässrigem Methanol bereitet. Die enzymatische Spaltung von Digitalinum verum ist unseres Wissens bisher noch nie durchgeführt worden. Wie in diesem Laboratorium festgestellt werden konnte²⁾, blieb das Glykosid nach Einwirkung von Strophanthobiase aus den Samen von *Strophanthus kombé* praktisch unverändert. Mit dem sonst sehr aktiven Hepato-Pankreas-Saft der Weinbergschnecke trat nur sehr unvollständige Spaltung ein, und die Trennung des erhaltenen Substanzgemisches war schwierig. Wir versuchten daher auch hier das aus den Samen von *Adenium multiflorum Kl.* gewonnene Enzympräparat. Das aus *Adenium Honghel* erhaltene Digitalinum verum (XV) wurde dabei in guter Ausbeute in D-Glucose und Desglucodigitalinum-verum (XIX) gespalten. Ganz gleich verhielt sich ein aus den Samen von *Digitalis purpurea* gewonnenes Präparat von Digitalinum verum (XV). XIX ist biologisch erheblich stärker wirksam

¹⁾ Reines III lieferte nach analoger Einwirkung desselben Enzympräparates keine Anhydroverbindung VI. Möglicherweise liegt dies daran, dass bei diesem Versuch in grösserer Verdünnung gearbeitet werden musste, da reines III in Wasser schwer löslich ist.

²⁾ Unpublizierte Versuche von *K. Mohr*.

als XV (siehe Tabelle), es zeigte im Ultraviolett normale Absorption mit einem Maximum bei ca. $217\text{ m}\mu$ und konnte durch ein krist. Acetat XXI charakterisiert werden. — Für einen der enzymatischen Abbauprobe wurde ein Rohpräparat von XV verwendet, wie es direkt bei der Verseifung des reinen Acetats XVI erhalten wurde und das wahrscheinlich noch kleine Mengen nicht vollständig desacetylierter Produkte enthielt¹⁾. Bei diesem Versuch konnten aus den Mutterlaugen von XIX durch Chromatographie zwei Nebenprodukte erhalten werden, denen auf Grund der folgenden Tatsachen wahrscheinlich die Formeln XX und XXII zukommen. Nebenprodukt 1 wird die genannte Formel XXII mit Vorbehalt hauptsächlich auf Grund des Drehungswertes und seiner Absorption im Ultraviolett zugesprochen, die praktisch identisch war mit derjenigen von VI; die Analyse passte am besten auf ein Monoacetat $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_9$. Das daraus bereitete Diacetat war nach Mischprobe identisch mit einem Produkt, das bei der Chromatographie von XXI an Al_2O_3 entstand²⁾. Nebenprodukt 2 (XX) gab die auf $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_{10}$ passenden Analysenwerte, gab bei der Mischprobe mit XIX eine starke Schmelzpunktsenkung, zeigte im Ultraviolett die in Kurve a angegebene Absorption und lieferte bei der Acetylierung das Triacetat XXI, wodurch das Grundskelett der Formel XX als bewiesen gelten kann. Unsicher bleibt, ob die Acetoxygruppe wirklich an C-16 oder doch am Digitaloseanteil gebunden ist, oder ob eventuell ein Diacetat $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_{11}$ vorliegt.

Glykosid	Zahl der verwendeten Tiere	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg
Honghelosid A (III)	11	$0,3871 \pm 0,0251$
Desacetyl-Honghelosid A (IV)	10	$0,6694 \pm 0,06807$
Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI)	2	unwirksam
Honghelosid C (I)	10	$0,3642 \pm 0,0201$
Digitalinum verum (XV)		
a) aus <i>Adenium Honghel</i>	5	$3,843 \pm 0,284$
b) aus <i>Digitalis purpurea</i>	10	$3,331 \pm 0,2981$
Desgluco-digitalinum-verum (XIX)	8	$0,6911 \pm 0,058$
Somalin	5	$0,372^3)$
Oleandrin		$0,1971 \quad 0,0104^4)$
Desacetyl-Oleandrin		$0,3002 \pm 0,0227^5)^6)$

¹⁾ Die 16stündige Acetylgruppe scheint etwas schwerer verseifbar zu sein als diejenige in den Zuckeranteilen.

²⁾ Siehe spätere Mitteilung über Glykoside aus *Adenium multiflorum*.

³⁾ R. Müller, *Helv. Physiol. Acta* **1**, C 88 (1943); **2**, 203 (1944).

⁴⁾ K. K. Chen, R. C. Anderson & E. B. Robbins, *J. Am. Pharmac. Assoc.* **26**, 214 (1937); vgl. K. K. Chen, *Ann. Review of Physiol.* **7**, 677 (1945), sowie Neumann & Lindner⁶⁾.

⁵⁾ K. K. Chen, R. C. Anderson & E. B. Robbins, *J. Am. Pharmac. Assoc.* **27**, 113 (1938).

⁶⁾ W. Neumann & W. Lindner, *Arch. exp. Pathol. und Pharmacol.* **185**, 630 (1937), sowie K. K. Chen⁴⁾.

In folgender Tabelle ist die Toxizität einer Anzahl der hier besprochenen Glykoside für die Katze angegeben¹⁾. Da für Digitalinum verum in der Literatur²⁾ eine erheblich stärkere Wirksamkeit angegeben ist, wurde von Herrn Dr. Chen auch reinstes, über das Acetat gereinigtes³⁾ Digitalinum verum aus den Samen von Digitalis purpurea geprüft. Es zeigte innerhalb der Fehlergrenze dieselbe Wirksamkeit wie das aus Adenium Honghel isolierte Präparat. Zum Vergleich werden noch die der Literatur entnommenen Werte für drei nahe verwandte Glykoside angegeben.

Auffallend ist, dass III und I praktisch dieselbe Wirksamkeit zeigen, während Monoglykoside sonst meistens stärker wirksam sind als Diglykoside. Beim Übergang von XV in XIX wird dieser Regel entsprechend die Toxizität ungefähr verfünffacht.

Für diese Arbeit standen uns Mittel aus den *Arbeitsbeschäftigungskrediten des Bundes* zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, darüber ca. 3° . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet, zur Analyse, sofern nichts angegeben, 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° , Einwage im Schweinchen. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther (oder Chloroform), Waschen mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Extraktion des Materials.

Das Material bestand aus ca. 1–10 cm dicken, oberirdischen sukkulenten Trieben von Adenium Honghel A. DC. und wurde etwa 4 Tage nach dem Sammeln (20. Januar 1948) in Basel erhalten. Es zeigte keinerlei Fäulnis oder Zersetzungserscheinungen. 2,1 kg wurden mit dem Messer in ca. 2 cm lange Stücke geschnitten, sofort in eine Flasche gefüllt und mit 95-proz. Alkohol gedeckt. Nach 30tägigem Stehen wurde abgegossen, die Zweigstücke im „Turmix“ in Gegenwart von etwas frischem Alkohol fein zerkleinert und nochmals 6 Tage mit 95-proz. Alkohol knapp gedeckt stehengelassen, auf der Nutsche scharf abgesaugt und 2mal mit 95-proz. Alkohol nachgewaschen. Das verbleibende Pulver wurde ein drittes Mal mit ca. 3 Liter 50-proz. Alkohol 1 Tag stehengelassen, worauf es abgenutscht und verworfen wurde, da es keine bitter schmeckenden Anteile mehr enthielt. Die vereinigten Extrakte (ca. 12 Liter) wurden mit dem frisch aus 1 kg Bleiacetat-trihydrat mit der berechneten Menge verdünnter NaOH gefällten und mit dest. Wasser gewaschenen $Pb(OH)_2$ versetzt und 15 Minuten energisch geschüttelt. Hierauf wurde mit etwas Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) vermischt und durch eine Schichte desselben Materials abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit verdünnter H_2SO_4 bis zur eben lackmussauren Reaktion versetzt, im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 250 cm^3 eingengt und die verbleibende Suspension 1mal mit 500, dann noch 3mal mit je 300 cm^3 Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden im Gegenstrom der Reihe nach 2mal mit 30 cm^3 Wasser, 2mal mit 20 cm^3 2-n. Sodalösung und 2mal mit 20 cm^3 Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 8,3 g Ätherextrakt als intensiv grüner, stark bitter schmeckender Schaum.

Die mit Äther ausgeschüttelte wässrige Phase wurde nunmehr 5mal mit je 300 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt und die Auszüge der Reihe nach mit den gleichen Waschlösungen wie oben gewaschen, dann getrocknet und im Vakuum eingedampft. Erhalten wurden 2,17 g Chloroformextrakt als hellbrauner, stark bitter schmeckender Schaum.

¹⁾ Die Prüfung wurde von Herrn Dr. K. K. Chen, Indianapolis, ausgeführt. Wir möchten Herrn Dr. Chen auch hier bestens für die Übermittlung seiner Resultate danken; er wird über seine Versuche andernorts berichten.

²⁾ K. Fromherz & A. Welsch, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. **161**, 266 (1931), fanden als Hatcher-Dose an 8 Tieren im Mittel 0,97 mg/kg.

Die nunmehr verbleibende wässrige Phase wurde zusammen mit den zwei ersten Waschwassern im Vakuum auf 150 cm³ eingengt und 9mal mit je 200 cm³ eines Gemisches von 2 Volumteilen Chloroform und einem Volumteil 95-proz. Alkohol ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Eindampfen im Vakuum 13,6 g grünbraunen, stark bitter schmeckenden Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Die verbleibende wässrige Phase war nicht mehr bitter und wurde verworfen.

Weitere 8,55 kg Pflanzenmaterial wurden ganz analog behandelt und lieferten 19 g Ätherextrakt, 3,85 g Chloroformextrakt, sowie 29 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. — Das grob zerschnittene Material blieb bei diesem Versuch vor der eigentlichen Extraktion 12 Wochen mit Alkohol bedeckt stehen. Die geringere Ausbeute dürfte aber eher darauf zurückzuführen sein, dass dickere, offenbar zellulosereichere Stengel zur Verwendung gelangten.

Isolierung von Honghelosid A (III).

19 g Ätherextrakt wurden zur Vorreinigung mit ca. 200 cm³ Petroläther vermischt, wobei das Material pulverig wurde. Der unlösliche Teil wurde mit frischem Petroläther gewaschen. Das unlösliche Material (16 g grünes Pulver) wurde in 300 cm³ Chloroform gelöst, unter Anwendung von Luftdruck möglichst rasch durch eine mit Chloroform bereitete Säule von 50 g schwach aktivem Al₂O₃ filtriert und 2mal mit je 300 cm³ Chloroform nachgewaschen, worauf dieses fast farblos abliefe. Mit Chloroform-Methanol (1:1) sowie mit reinem Methanol konnten aus der Säule dann nur noch 0,75 g dunkelbraunes Material eluiert werden, das verworfen wurde. Die vereinigten Chloroformfiltrate wurden im Vakuum eingedampft. Der grüne Rückstand (14,9 g) gab aus Methanol-Äther 4,15 g rohes Honghelosid A. Die Mutterlaugen (11,7 g) wurden chromatographiert.

Chromatographie der Mutterlaugen von Honghelosid A (III).

Die 11,7 g Mutterlaugen von III wurden an 350 g alkalifreiem Al₂O₃¹⁾ chromatographiert, zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 1 Liter der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht	Smp. der Rohkrystalle
1–3	Benzol sowie Gemisch von Benzol-Chloroform (3:1)	0,95 g	168–195°
4–5	Benzol-Chloroform (3:1)	3,01 g	130–140°
6–12	Benzol-Chloroform (3:1) und (1:1) . .	3,58 g	190–210°
13–15	Benzol-Chloroform (1:3)	0,59 g	amorph
16	Chloroform	0,20 g	190–210°
17	Chloroform	0,27 g	amorph
18	Chloroform	0,50 g	137–140°
19–21	Chloroform-Methanol (19:1)	2,00 g	amorph
22–25	Chloroform-Methanol bis (1:1)	1,03 g	amorph

Aus den teilweise kristallisierten Fraktionen 1–3 liess sich keine reine Substanz isolieren. Daher wurde dieses Material nochmals an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten sieben mit reinem Petroläther eluierten Fraktionen gaben 375 mg öligen Rückstand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol und Äther-Aceton wurden Kristalle („Substanz 1“) erhalten, die nur unscharf bei 155–180° schmolzen und daher

¹⁾ Bereitet nach J. v. Eeuw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1292 (1944), Fussnote 2, aber reaktiviert bei 185°.

nicht weiter untersucht wurden. Weitere 6, mit reinem Petroläther sowie Petroläther-Benzol (9:1) eluierte Anteile (160 mg) gaben aus Äther-Methanol, Äther-Aceton und Petroläther-Aceton 39 mg farblose Nadeln („Substanz 2''), Smp. 207—212°; $[\alpha]_D^{17} = +43,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,115$ in Chloroform).

11,080 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,486^\circ \pm 0,02^\circ$

3,283 mg Subst. gaben 9,852 mg CO₂ und 3,306 mg H₂O (OAB)

C₃₀H₅₀O₂ (442,70) Ber. C 81,39 H 11,38%

C₃₀H₄₈O₂ (440,68) Ber. „ 81,76 „ 11,02% Gef. C 81,89 H 11,27%

Die Substanz ist leicht löslich in Äther, Petroläther und Benzol, schwer in Aceton, sehr schwer in Methanol. Möglicherweise handelt es sich um ein Triterpen-Derivat.

Die Fraktionen 4—5 der Hauptchromatographie (3,01 g) gaben aus Äther-Methanol 200 mg farblose Nadeln („Substanz 3''). Smp. roh 130—140°.

Die Fraktionen 6—12 (3,58 g) gaben aus Methanol-Äther 1,20 g rohe Kristalle, die sich als Gemisch von III und VI erwiesen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Äther und Methanol-Wasser liessen sich daraus 184 mg reines III und 332 mg reines VI isolieren.

Fraktion 16 (0,20 g) gab nach längerem Stehen in Methanol-Äther wenig Kristalle vom Smp. 190—196° (rohes Honghelosid F).

Aus Fraktion 18 (0,50 g) schied sich nach längerem Stehen in Methanol-Äther eine farblose Masse ab (rohes Honghelosid D).

„Substanz 3'').

Mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Methanol gab farblose Nadeln, Smp. 138—140°, $[\alpha]_D^{20} = -37,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,226$ in Chloroform).

12,182 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,463^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum über P₂O₅ bei 80° getrocknet, dann 10 Minuten bei 12 mm geschmolzen und im Schweinchen eingewogen.

5,188 mg Subst. gaben 16,03 mg CO₂ und 5,78 mg H₂O (Ciba)

C₂₉H₅₀O (414,69) Ber. C 83,99 H 12,15%

C₂₉H₅₂O (416,71) Ber. C 83,58 „ 12,58% Gef. C 84,32 H 12,47%

Die Substanz war leicht löslich in Äther, Benzol und Chloroform, schwer löslich in Methanol. Möglicherweise handelt es sich um ein Sterin.

Honghelosid F.

Aus Methanol-Wasser, dann aus Methanol-Äther 5 mg farblose Blättchen, Smp. 234—236°; $[\alpha]_D^{17} = +84,7^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,320$ in Methanol).

3,177 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,271^\circ \pm 0,02^\circ$

Legal-Reaktion: rot; Keller-Kiliani-Reaktion: negativ. Ultraviolett-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 270$ m μ , $\log \epsilon = 4,22$ (ber. für C₃₀H₄₄O₈) (Kurve c). Es dürfte sich somit am ehesten um ein 16-Anhydro-glykosid handeln. Für eine Analyse reichte das Material nicht aus.

Honghelosid D.

Aus Methanol-Wasser 38 mg farblose Nadeln, Smp. 138—140°; $[\alpha]_D^{20} = -34,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,912$ in Methanol).

9,055 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,312^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden (Gewichtsverlust = 5,28%; für 2 Mol H₂O ber. 5,72%).

3,290 mg Subst. gaben 7,784 mg CO₂ und 2,520 mg H₂O (ETH.)

3,653 mg Subst. verbr. 2,07 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (Ciba)

C₃₂H₄₈O₁₀ Ber. C 64,84 H 8,16 —OCH₃ 5,24%

(592,70) Gef. „ 64,57 „ 8,57 „ 5,86%

Legal-Reaktion: rot; *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 217 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,15$ (siehe Kurve a). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : grüngelb (O')-orange (15')-beige-orange (1^h).

Honghelosid-D-acetat. 10 mg Honghelosid D vom Smp. 138–140° mit 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,45 cm³ Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stengelassen. Übliche Aufarbeitung in Chloroform-Äther. Aus Äther, dann aus Aceton-Äther Drusen vom Smp. 235–238°, $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -38,7^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,483$ in Chloroform).

4,800 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{16} = -0,187^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 2 Stunden.

2,889 mg Subst. gaben 6,79 mg CO₂ und 2,02 mg H₂O (*S. W.*)

$\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_{12}$ (676,78)	Ber. C 63,89	H 7,75%
	Gef. „ 64,13	„ 7,82%

Isolierung von Honghelosid E.

Die Mutterlauge von Honghelosid D wurde mit den nachfolgenden Fraktionen 19–21, sowie mit den durch die gleichen Lösungsmittelgemische eluierten Fraktionen der Chromatographien des Chloroformextraktes vereinigt und das ganze (total 6,05 g) an 180 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (3:7) sowie mit reinem Chloroform eluierten Anteile gaben aus Methanol-Äther Kristalle vom Smp. 180–200°. Umkristallisieren aus Methanol-Wasser und Methanol-Äther lieferte 62 mg farblose Nadeln, Smp. 202–204°; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -28,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9995$ in Methanol).

9,930 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{17} = -0,286^\circ \pm 0,02^\circ$

3,231 mg Subst. gaben 7,68 mg CO₂ und 2,31 mg H₂O (*S. W.*)

2,768 mg Subst. verbr. 1,63 cm³ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_{10}$ (592,70)	Ber. C 64,84	H 8,16	—OCH ₃ 5,24%
	Gef. „ 64,87	„ 8,00	„ 6,09%

Legal-Reaktion: rot; *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ, UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 215 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,13$ (siehe Kurve a). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : identisch mit Honghelosid D.

Honghelosid-E-acetat. 20 mg Honghelosid E vom Smp. 198–204° in 0,5 cm³ Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stengelassen. Übliche Aufarbeitung in Chloroform-Äther gab 23 mg Schaum, der bisher nicht kristallisierte.

Isolierung von rohem Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI).

8,3 g Ätherextrakt wurden wie oben mit Petroläther gereinigt und der unlösliche Teil (6,5 g) an 180 g alkalifreiem Al_2O_3 ¹⁾ chromatographiert. Die mit Äther-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform eluierbaren Anteile (2,59 g) gaben aus Methanol-Äther 1,62 g rohes VI in farblosen Nadeln vom Smp. 195–200°.

Isolierung von Honghelosid C (I).

5,02 g Chloroformextrakt wurden an 150 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert¹⁾. Die mit Benzol-Chloroform (1:4) eluierten Anteile (400 mg) gaben aus Methanol-Äther noch 200 mg kristallisiertes Gemisch von III und VI vom Smp. 196–202°. Aus den mit Chloroform-Methanol (1:1) bis (1:4) eluierbaren Anteilen liessen sich nach 8wöchigem Stehen in Methanol-Äther bei 0° Kristalle vom Smp. 150–155° gewinnen. Durch nochmalige Chromatographie der Mutterlaugen sowie der benachbarten, nicht kristallisierenden Fraktionen liessen sich nach Impfen noch weitere gleiche Kristalle gewinnen. Insgesamt 624 mg rohes Honghelosid C. Aus dieser Chromatographie wurde, wie oben beschrieben, auch das Honghelosid E isoliert.

¹⁾ Hier wäre die Verwendung von Magnesiumsilikat angezeigt gewesen.

Isolierung von Digitalinum-verum-hexacetat (XVI).

29 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt wurden mit 150 cm³ absolutem Pyridin und 140 cm³ Acetanhydrid 3 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform lieferte 35,5 g rohes Acetat. Aus Chloroform-Äther 4,0 g Kristalle vom Smp. 150—156°.

Eine Probe (1,76 g) der Mutterlauge wurde an 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1)—(1:4) eluierbaren Anteile gaben aus Aceton-Äther 80 mg Nadeln, Smp. 149—152° (identisch mit obigen Kristallen).

Honghelosid A (III).

Die 4,15 g Rohkristalle wurden aus Methanol-Äther, aus Aceton-Äther und zum Schluss aus Methanol-Wasser umkristallisiert. 2,1 g farblose Nadeln, Smp. 208—211°, $[\alpha]_D^{17} = -14,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,072$ in Methanol).

10,64 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,15^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 8 Stunden.

3,969 mg Subst. gaben 9,71 mg CO₂ und 2,96 mg H₂O (S. W.)

3,816 mg Subst. gaben 9,37 mg CO₂ und 2,89 mg H₂O (S. W.)

6,601 mg Subst. verbr. 3,700 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₃₂ H ₄₈ O ₉	Ber. C 66,64	H 8,39	—OCH ₃ 5,38%
(576,70)	Gef. „ 66,76; 67,01	„ 8,35; 8,47	„ 5,80%

Legal-Reaktion: rot. Keller-Kiliani-Reaktion: blau. Die Kristalle zeigten stark bitteren Geschmack. UV.-Absorption siehe Kurve b. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: gelbgrün-gelbbraun (1')-grünbraun (1^h). Leicht löslich in Chloroform, Methanol, Äthanol und Aceton, schwer in Wasser und Äther.

Acetat V. 100 mg Honghelosid A (III) vom Smp. 208—211° in 1 cm³ absolutem Pyridin und 0,8 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 110 mg farblosen Schaum, der bisher nicht kristallisierte.

Desacetyl-Honghelosid A (IV). 100 mg Honghelosid A (III) vom Smp. 208—211° in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 100 mg KHCO₃ in 4 cm³ Wasser 10 Tage bei 20° stehengelassen. Das Methanol wurde im Vakuum bei 20° entfernt und der Rückstand mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 95 mg farblosen Schaum. Es wurde an 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die Hauptmenge wurde mit Chloroform-Methanol (99:1) eluiert und gab aus Methanol-Äther zunächst eine Gallerte, die sich nach einigen Stunden in farblose Blättchen umwandelte. Zur Analyse wurde nochmals analog umkristallisiert. Smp. 208—210°, $[\alpha]_D^{18} = +13,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,876$ in Methanol).

8,700 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,119^\circ \pm 0,02^\circ$

3,357 mg Subst. gaben 8,35 mg CO₂ und 2,64 mg H₂O (S. W.)

3,295 mg Subst. verbr. 1,870 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₃₀ H ₄₆ O ₈	Ber. C 67,38	H 8,67	—OCH ₃ 5,82%
(534,67)	Gef. „ 67,88	„ 8,80	„ 5,87%

Farbreaktionen sowie UV.-Spektrum (Kurve a) gleich wie bei III. Die Mischprobe mit III schmolz bei 175—185°.

Nachweis der Essigsäure. 100 mg Honghelosid A (III) wurden mit 150 mg KOH in 5 cm³ Wasser und 5 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht, das Methanol im Vakuum entfernt und die klare Lösung mit H₃PO₄ bis zur eben sauren Reaktion auf Kongo versetzt. Der ausfallende amorphe Niederschlag (Iso-Verbindung) wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden bei 80 mm und 70° Badtemperatur destilliert. Der Rückstand mit 2 cm³ Wasser versetzt und dieses wie oben abdestilliert. Die vereinigten Destillate wurden zur Entfernung von H₃PO₄-Spuren nochmals analog destilliert, das Destillat mit einer Spur Phenolphthalein versetzt und tropfenweise

mit NaOH bis zum Umschlagspunkt versetzt. Es wurde im Vakuum auf 1 cm³ eingengt, das Phenolphthalein mit Äther ausgeschüttelt und die wässrige Phase ganz getrocknet. Der Rückstand (3 mg) wurde mit 7 mg p-Phenyl-phenacylbromid in 0,5 cm³ Alkohol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft, mit 1 cm³ Wasser versetzt und mit 1 cm³ Benzol ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Benzollösung wurde eingedampft. Der Rückstand gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther farblose Blättchen, Smp. 106–108°. Authentisches p-Phenyl-phenacyl-acetat¹⁾ schmolz bei 108–110°, die Mischprobe bei 106–108°.

Hydrolyse von Honghelosid A (III). 500 mg Honghelosid A (III) vom Smp. 208–211° in 25 cm³ Methanol wurden mit 20 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ versetzt und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, das kristallin ausfallende Aglykon abgenutscht, mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und über CaCl₂ getrocknet (254 mg). Die wässrige Mutterlauge und die Waschwasser wurden 5mal mit je 20 cm³ frisch dest. Chloroform ausgeschüttelt. (Isolierung des Zuckers aus saurer wässriger Phase siehe unten.) Die mit wenig Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroform-Auszüge gaben beim Eindampfen 215 mg Sirup. Er wurde mit wenig Aceton verflüssigt und mit absolutem Äther versetzt, wobei ein amorpher Niederschlag ausfiel, der nochmals analog umgefällt wurde (125 mg Aglykonreste). Die vereinigten Ätherlösungen wurden eingedampft und der Rückstand (92 mg) im Molekular Kolben bei 0,02 mm und 70–100° Badtemperatur destilliert. Erhalten 30 mg rohes Methylcymarosid als farbloses Öl.

Die saure, wässrige Phase wurde zusammen mit dem ersten Waschwasser im Vakuum von Chloroformresten befreit, eine Stunde auf 50° erhitzt, dann mit frisch aus Ba(OH)₂ mit CO₂ gefälltem BaCO₃ neutralisiert und durch ein mit BaCO₃ gedichtetes Filter genutscht. Das klare Filtrat wurde mit einer Spur BaCO₃ versetzt im Vakuum eingedampft. Der Rückstand in 0,2 cm³ Aceton aufgenommen, mit 1 cm³ absolutem Äther versetzt und die filtrierte Lösung eingedampft. Erhalten 14 mg rohe Cymarose.

Oleandrogenin (VIII) aus III.

Das rohe Aglykon wurde aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther umkristallisiert. Farblose Körner, Smp. 225–228°, $[\alpha]_D^{16} = -9,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,989$ in Methanol).

9,815 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,097^\circ \pm 0,02^\circ$

3,608 mg Subst. gaben 9,20 mg CO₂ und 2,69 mg H₂O (S. W.)

C₂₅H₃₆O₆ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39% Gef. C 69,59 H 8,34%

Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: zitronengelb-orange (5')-beigegrün (1^h). Authentisches Oleandrogenin (aus Methanol-Äther kristallisiert) schmolz genau gleich, ebenso die Mischprobe. Farbreaktion ebenfalls gleich.

Gitoxigenin (IX) aus VIII (aus III). 30 mg reines Aglykon VIII aus III wurden wie bei IV beschrieben mit KHCO₃ verseift. Umkristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther gab flache, schräg abgeschnittene Nadeln, Smp. 220–225°, $[\alpha]_D^{18} = +32,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,641$ in Methanol).

6,37 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,209^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden, Gew.-Verlust 6,72%

3,095 mg Subst. gaben 7,98 mg CO₂ und 2,50 mg H₂O (S. W.)

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,36 H 9,04%

Authentisches Gitoxigenin zeigte nach gleichem Verreiben Smp. 220–228°, die Mischprobe 220–225°.

Gitoxigenin-diacetat (X) aus VIII (aus III). 800 mg rohes Aglykon VIII aus III mit 10 cm³ absolutem Pyridin und 9 cm³ Acetanhydrid 3 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 937 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther, dann aus

¹⁾ N. L. Drake & J. Bronitsky, Am. Soc. 52, 3715 (1930).

Methanol-Äther farblose Prismen, Smp. 243—245°. (Je nach Verreiben und Heizgeschwindigkeit auch höher oder tiefer.) $[\alpha]_D^{16} = -6,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,005$ in Chloroform).

10,002 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,063^\circ \pm 0,02^\circ$

3,683 mg Subst. gaben 9,17 mg CO₂ und 2,72 mg H₂O (S. W.)

6,83 mg Subst. verbr. 0,346 cm³ H₂ (22,6°; 753 mm) Mikrohydrierung (ETH.)

C ₂₇ H ₃₈ O ₇	Ber. C 68,33	H 8,07%	Doppelbind. 1
(474,57)	Gef. „ 67,94	„ 8,26%	„ 0,95

Authentisches Gitoxigenin-diacetat (X) zeigte nach gleichem Verreiben denselben Smp. und $[\alpha]_D^{15} = -8,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,058$ in Chloroform).

10,500 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,086^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe gab keine Depression. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ bei beiden Präparaten gleich wie VIII.

Oleandrigenon (XIV) aus VIII (aus III). 40 mg reines Aglykon VIII aus III in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst und portionsweise innerhalb 5 Stunden mit 0,65 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 13 mg CrO₃) versetzt und weitere 2 Stunden bei 18° stehengelassen. Dann 2 Tropfen Methanol zugegeben und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 35 mg rohes Neutralprodukt. Aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 20 mg farblose Plättchen, Smp. 249—251°, $[\alpha]_D^{18} = -4,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,033$ in Chloroform).

10,235 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,043^\circ \pm 0,02^\circ$

4,362 mg Subst. gaben 11,167 mg CO₂ und 3,125 mg H₂O (OAB.)

C ₂₅ H ₃₄ O ₆ (430,52)	Ber. C 69,74	H 7,96%	Gef. C 69,86	H 8,02%
---	--------------	---------	--------------	---------

Ein aus authentischem Oleandrigenin bereitetes Vergleichspräparat^{k)} schmolz bei 249—251° und zeigte $[\alpha]_D^{18} = -4,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,929$ in Chloroform).

9,225 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,044^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe schmolz ebenso. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ bei beiden Präparaten gleich, gelbgrün.

Cymarose aus III und VI.

Das destillierte Methylcymarosid aus III mit analogem Material aus zweiter Spaltung, sowie aus Spaltung von VI (siehe weiter unten), vereinigt (130 mg) und mit 2,5 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ 25 Minuten auf 65° erwärmt. Mit frisch gefälltem BaCO₃ neutralisiert, filtriert, Filtrat nach Zusatz einer Spur BaCO₃ im Vakuum zur Trockne gedampft. Rückstand in 0,2 cm³ Aceton aufgenommen, mit 3 cm³ absolutem Äther versetzt. Filtrierter Lösung eingedampft. Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 mm und 70—90° Badtemperatur destilliert. Destillat mit 70 mg Zucker (wie beschrieben, aus wässriger Phase aller 3 Spaltversuche gewonnen) vereinigt nochmals wie oben destilliert. Die so erhaltenen 160 mg fast farbloser Zuckersirup gaben aus Äther-Pentan 80 mg farblose Nadeln, Smp. 79—81° (im Vakuum-Röhrchen), $[\alpha]_D^{21} = +51,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,664$ in Wasser¹⁾).

16,51 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,859^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage bei 20° über P₂O₅ ohne Vakuum getrocknet (Schweinchen).

4,745 mg Subst. gaben 9,010 mg CO₂ und 3,725 mg H₂O (OAB.)

4,332 mg Subst. verbr. 7,944 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₇ H ₁₄ O ₄	Ber. C 51,85	H 8,70	—OCH ₃ 19,13%
(162,18)	Gef. „ 51,82	„ 8,79	„ 18,97%

¹⁾ W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **88**, 519 (1930).

Cymaronsäure-phenylhydrazid. 88 mg Zuckersirup wurden wie bei *Shoppee & Reichstein*¹⁾ beschrieben behandelt. Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. 151–152°; $[\alpha]_D^{19} = +0,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,794$ in Methanol).

7,888 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,004^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,247 mg Subst. gaben 6,95 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O (*S. W.*)

2,350 mg Subst. gaben 0,211 cm³ N₂ (23°; 750 mm) (OAB.)

C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₂	Ber. C 58,19	H 7,51	N 10,44%
(268,31)	Gef. „ 58,42	„ 7,51	„ 10,22%

Authentisches Cymaronsäure-phenylhydrazid²⁾, sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI).

Das durch Chromatographie erhaltene Rohprodukt zeigte Smp. 199–204°; $[\alpha]_D^{21} = +60,9^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,7881$ in Alkohol). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte zwei Maxima aus deren Höhe ergab sich, dass ein Gemisch von ca. 85% VI mit 15% III vorgelegen hatte. Das Material (0,750 g) wurde in 160 cm³ absolutem Benzol gelöst und durch eine mit Benzol bereitete Säule aus 23 g Al₂O₃ filtriert. Die Säule wurde mit Benzol gedeckt 3 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde fertig chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (3:2) bis (2:3) eluierbaren Anteile (0,720 g) gaben aus Methanol-Äther oder Aceton-Äther farblose Nadeln mit Doppel-Smp. 208–211°/218° (unter Umwandlung in Platten); $[\alpha]_D^{19} = +75,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,180$ in Methanol).

11,720 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,893^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,200 mg Subst. gaben 8,19 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O (*S. W.*)

C₃₀H₄₄O₇ (516,65) Ber. C 69,73 H 8,59% Gef. C 69,84 H 8,50%

UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve c. Legal-Reaktion: rot; *Keller-Kiliani*-Reaktion: blau; H₂SO₄-Farbreaktion fast gleich wie III. Mischprobe mit III gab nur geringe Depression.

Acetat VII. 200 mg Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) vom Smp. 199–204° in 2,2 cm³ absolutem Pyridin und 2,0 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 221 mg Rohprodukt. Wurde an 7 g Al₂O₃ chromatographiert. Aus Aceton-Äther schlecht ausgebildete Körner. Smp. 198–200°; $[\alpha]_D^{20} = +83,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,781$ in Chloroform).

7,76 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,65^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,875 mg Subst. gaben 9,700 mg CO₂ und 2,910 mg H₂O (OAB.)

3,868 mg Subst. verbr. 2,217 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB.)

C ₃₂ H ₄₆ O ₈	Ber. C 68,79	H 8,30	—OCH ₃ 5,56%
(558,69)	Gef. „ 68,31	„ 8,40	„ 5,93%

Mischprobe mit VI schmolz bei 175–180°. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ gleich wie VI.

Hydrolyse von Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI). 400 mg Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) wurden genau wie bei III beschrieben gespalten. Nach Ab-saugen des Methanols wurden 205 mg rohes Aglykon abfiltriert. Weitere 55 mg krist. Aglykon wurden aus dem Chloroformauszug isoliert. Dieser lieferte ferner 30 mg destil-liertes Methylcymarosid. Aus der wässrigen Phase wurden 14 mg rohe Cymarose erhalten.

16-Anhydro-gitoxigenin (XI) aus VI.

Das obige Aglykon gab aus Methanol-Äther farblose Plättchen, Smp. 227–235° (oft Rest bis 245°); $[\alpha]_D^{15} = +92,7^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,714$ in Methanol).

7,080 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,66^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

¹⁾ C. W. Shoppee & T. Reichstein, *Helv.* **23**, 975 (1940).

²⁾ R. C. Elderfield, *J. Biol. Chem.* **111**, 527 (1935), fand Smp. 154°; $[\alpha]_D = +2^{\circ}$ in Methanol.

Trocknung zur Analyse: 3 Stunden 110° über P_2O_5 , Hochvakuum, Schweinchen.

3,539 mg Subst. gaben 9,625 mg CO_2 und 2,850 mg H_2O (OAB.)

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,22 H 9,01%

Legal-Probe: rot; Tetranitromethan-Probe: negativ; Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : zitronengelb-orange (5')-beige grün (1^h).

Acetat XII. 40 mg Aglykon XI vom Smp. 227—235° in 0,5 cm³ Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 57 mg Rohprodukt. Chromatographie, dann aus Aceton-Äther farblose, klare Nadeln, Smp. 205—207°; $[\alpha]_D^{17} = +79,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,941$ in Chloroform).

9,345 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,743^\circ \pm 0,02^\circ$

3,675 mg Subst. gaben 9,742 mg CO_2 und 2,735 mg H_2O (OAB.)

$C_{25}H_{34}O_5$ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,34 H 8,33%

Authentisches Vergleichsmaterial⁹), sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Legal-Reaktion: rot; Tetranitromethanprobe: negativ; Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 wie XI.

CrO_3 -Oxydation von Acetat VII.

86 mg Acetat VII vom Smp. 198—200° in 4 cm³ reinstem Eisessig gelöst, wurden bei 20° portionenweise mit insgesamt 1,5 cm³ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung versetzt. Nach 5 Stunden war noch CrO_3 nachweisbar. Es wurde mit einigen Tropfen Methanol versetzt und 16 Stunden bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab nur 7 mg Säure, sowie ca. 100 mg rohen Neutralteil, der auch nach chromatographischer Auftrennung bisher nicht kristallisierte.

CrO_3 -Oxydation von 16-Anhydro-gitoxigenin (XI).

40 mg XI vom Smp. 224—232° in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst und, wie bei der Oxydation von VII beschrieben, mit 1,4 cm³ CrO_3 -Eisessig-Lösung oxydiert. Übliche Aufarbeitung gab 1 mg Säure und 34 mg Neutralteil. Letzterer gab aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 7 mg Prismen vom Smp. 208—210°; $[\alpha]_D^{16} = +34,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,723$ in Chloroform).

7,185 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,25^\circ \pm 0,02^\circ$

4,102 mg Subst. gaben 10,454 mg CO_2 und 2,670 mg H_2O (OAB.)

$C_{25}H_{34}O_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96%

$C_{25}H_{32}O_6$ (428,51) Ber. „ 70,07 „ 7,53% Gef. C 69,55 H 7,28%

Legal-Reaktion: rot; Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : orange-gelb (1 Stunde).

CrO_3 -Oxydation von 16-Anhydro-gitoxigenin-acetat (XII).

65 mg Acetat XII vom Smp. 199—203° wurden, wie oben beschrieben, in 3 cm³ Eisessig mit 1,5 cm³ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung oxydiert. Erhalten wurden 7 mg Säure und 60 mg Neutralprodukt. Der Neutralteil kristallisierte aus Aceton-Äther und gab nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther und Aceton-Äther 12 mg Prismen vom Smp. 210—212°; $[\alpha]_D^{17} = +13,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,734$ in Chloroform).

7,295 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,10^\circ \pm 0,02^\circ$

4,047 mg Subst. gaben 10,100 mg CO_2 und 2,780 mg H_2O (OAB.)

$C_{27}H_{38}O_7$ (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07%

$C_{27}H_{36}O_7$ (472,56) Ber. „ 68,62 „ 7,68% Gef. C 68,10 H 7,69%

Legal-Reaktion: rot; Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : wie bei Oxydationsprodukt von XI. Das UV.-Absorptions-Spektrum zeigte einen Verlauf entsprechend Kurve a, aber mit λ_{max} bei 220 m μ und $\log \epsilon =$ ca. 4,22 (in Alkohol); die in XII vorhandene Konjugation ist somit aufgehoben.

Honghelosid C (I).

Die 624 mg Rohkristalle wurden zur Reinigung nochmals an Al_2O_3 chromatographiert, wobei 120 mg amorphes Material abgetrennt werden konnte. Alle Kristallfraktionen erwiesen sich als identisch und wurden vereinigt. Aus Methanol-Äther 255 mg hygroskopische, verfilzte Nadeln, Smp. 155–158° (Sintern ab 150°); $[\alpha]_D^{18} = -9,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8335$ in Methanol).

8,28 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,08^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 4 Stunden (Gew.-Verlust 5,85%)

2,976 mg Subst. gaben 6,69 mg CO_2 und 2,15 mg H_2O (S. W.)

2,364 mg Subst. verbr. 1,150 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

$\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{14}$	Ber. C 61,77	H 7,91	— OCH_3 4,20%
(738,84)	Gef. „ 61,34	„ 8,08	„ 5,03%

Legal-Reaktion: rot; Keller-Kiliani-Reaktion: negativ; UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve a. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : grüngelb-orange (5')-braunorange (45')-grünbraun (90').

Acetat II. 42 mg Honghelosid C (I) vom Smp. 152–156° in 1,2 cm^3 absolutem Pyridin und 1 cm^3 Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform gab 56 mg Schaum. Nach Chromatographie an 2 g Al_2O_3 aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther farblose Körnchen, Smp. 172–174°; $[\alpha]_D^{18} = -7,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,082$ in Chloroform).

10,73 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,081^\circ \pm 0,02^\circ$

3,302 mg Subst. gaben 7,39 mg CO_2 und 2,28 mg H_2O (S. W.)

2,603 mg Subst. verbr. 1,051 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

$\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{O}_{18}$	Ber. C 60,91	H 7,33	— OCH_3 3,43%
(906,99)	Gef. „ 61,07	„ 7,73	„ 4,18%

UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 216 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,16$ (Kurve b). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : grüngelb-orange (5')-rosaorange (45')-rosa (60')-grau (90').

Enzymatische Spaltung von Honghelosid C (I).

260 mg Honghelosid C (I) vom Smp. 148–156° wurden in 100 cm^3 Wasser gelöst, mit 500 mg Enzympräparat¹⁾ aus den Samen von *Adenium multiflorum*, sowie 1 cm^3 Toluol versetzt und 4 Tage bei 37° stehengelassen. Dann im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 20 cm^3 eingengt, mit 100 cm^3 Alkohol versetzt, durch Kieselgur filtriert, Filtrat im Vakuum auf 20 cm^3 eingengt, mit 40 cm^3 Wasser versetzt und nach vollständiger Entfernung des Alkohols im Vakuum 5mal mit je 30 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt. (Wässrige Lösung zur Isolierung der Glucose.) Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 165 mg farblosen Schaum. Zweimaliges Kristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Methanol-Wasser gab 25 mg Anhydroderivat VI in farblosen Nadeln vom Doppel-Smp. 208–211°/218° (nach teilweiser Umwandlung in Platten), Mischprobe ebenso; $[\alpha]_D^{14} = +71,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,152$ in Methanol).

11,445 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,819^\circ \pm 0,02^\circ$

3,776 mg Subst. gaben 9,625 mg CO_2 und 2,953 mg H_2O (OAB.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7$	(516,65)	Ber. C 69,73	H 8,59%	Gef. C 69,65	H 8,75%
--	----------	--------------	---------	--------------	---------

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,25$ (Kurve c).

Da die fraktionierte Kristallisation der Mutterlaugen nicht gelang, wurde die gesamte Mutterlauge (120 mg) sorgfältig an 5 g schwach aktivem Al_2O_3 ²⁾ chromatographiert.

¹⁾ Siehe spätere Mitteilung über die Glykoside aus den Samen von *Adenium multiflorum*.

²⁾ Hier wäre wieder Magnesiumsilikat besser gewesen. Es wurde ein Präparat von Al_2O_3 verwendet, das sich durch Vorversuche in bezug auf die Abspaltung von Essigsäure als nahezu unwirksam erwies.

Die mit Äther und Äther-Chloroform-Gemischen bis zu 50% Chloroformgehalt eluierten Anteile gaben nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther 27 mg reines III in zu Drusen vereinigten Nadeln, Smp. 208—212°; $[\alpha]_D^{16} = -16,2^\circ \pm 2^\circ$.

12,331 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,201^\circ \pm 0,02^\circ$

3,749 mg Subst. gaben 9,17 mg CO₂ und 2,85 mg H₂O (S. W.)

C₃₂H₄₈O₉ (576,70) Ber. C 66,64 H 8,39% Gef. C 66,75 H 8,51%

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 216$ m μ , $\log \epsilon = 4,17$ (Kurve b).

Die wenig später mit Äther-Chloroform (2:3) und (1:3) eluierten Fraktionen gaben noch 26 mg Gemisch von III und VI, während mit reinem Chloroform weitere 15 mg reines VI erhalten werden konnten.

Isolierung der D-Glucose. Die wässrige Phase gab 70 mg rohe D-Glucose. Sie wurde analog wie bei enzymatischer Spaltung von XV (siehe dort) gereinigt und mit HCl in Methanol gekocht, worauf sich etwas krist. α -Methyl-D-Glucosid vom Smp. 164—168° (Mischprobe) isolieren liess.

Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) aus Adenium Honghel.

4,0 g Rohkristalle wurde an 120 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) eluierten Anteile (3,0 g) gaben aus Aceton-Äther, dann aus Aceton-Benzol durch Einengen 2,4 g farblose Nadeln mit Doppel-Smp. ca. 160—170°/220—230°; $[\alpha]_D^{15} = -16,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$, 60 in Chloroform).

10,522 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,17^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 6 Stunden

3,858 mg Subst. gaben 8,459 mg CO₂ und 2,615 mg H₂O (OAB.)

3,171 mg Subst. gaben 0,966 mg AgJ (Zeisel) (OAB.)

C₄₈H₆₈O₂₀ Ber. C 59,73 H 7,12 —OCH₃ 3,22%
(965,02) Gef. „ 59,84 „ 7,59 „ 4,02%

Legal-Reaktion: rot; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 217$ m μ , $\log \epsilon = 4,12$. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: grüngelb — orange (2') — rotorange (30') — beigerosa (2 Stunden).

Authentisches XVI aus Digitalis purpurea schmolz nach analogem Verreiben genau gleich, die Mischprobe ebenso. Auch die Farbreaktionen waren gleich.

Bei obiger Chromatographie wurden mit Benzol-Chloroform (2:3) sowie mit reinem Chloroform noch 0,7 g Material eluiert (enthält rohes XVIII siehe unten), das nicht kristallisierte. Es wurde mit den 0,58 g Mutterlaugen von XVI vereinigt und das Ganze (1,28 g) für den folgenden Versuch verwendet.

16-Anhydro-digitalinum-verum (XVII).

Die genannten 1,28 g amorphes Material aus obiger Chromatographie wurden wie für Digitalinum verum beschrieben (siehe unten) verseift. Die Aufarbeitung ergab 550 mg Chloroform-Auszug und 470 mg Chloroform-Äthanol-(2:1)-Auszug. Der Chloroformteil gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 25 mg farblose Nadeln vom Smp. 280—283°; $[\alpha]_D^{20} = -8,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,304$ in Pyridin).

12,958 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,114^\circ \pm 0,02^\circ$

Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ wie bei XVI. UV.-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 272$ m μ , $\log \epsilon = 4,23$ (Kurve c).

Acetat XVIII aus XVII. 20 mg XVII vom Smp. 280—283° wurden mit 1,1 cm³ absolutem Pyridin und 1,0 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton-Benzol gab 20 mg Nadeln vom Smp. 264—266°; $[\alpha]_D^{20} = +26,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,275$ in Chloroform).

12,670 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,333^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 5 Stunden

3,187 mg Subst. gaben 7,12 mg CO₂ und 2,09 mg H₂O (S. W.)

C₄₆H₆₄O₁₈ (904,97) Ber. C 61,05 H 7,13% Gef. C 60,96 H 7,34%

Die Mischprobe mit authentischem Anhydrodigitalinum-verum-pentacetat (XVIII) zeigte keine Depression.

Digitalinum verum (XV) aus Adenium Honghel.

885 mg Acetat XVI aus Adenium Honghel wurden, wie bei dem Präparat aus Digitalis purpurea beschrieben⁴⁾, verseift und gaben 0,70 g rohes XV. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Methanol-Wasser gab 0,47 g farblose, kristalline Körner (Drusen), Smp. 240–243°; $[\alpha]^{20} = -1,1^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,894$ in Methanol).

8,885 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,01^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse Trocknung 6 Stunden (Gew.-Verlust 4,27%)

3,434 mg Subst. gaben 7,62 mg CO₂ und 2,35 mg H₂O (S. W.)

3,304 mg Subst. verbr. 1,360 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₃₆ H ₅₆ O ₁₄	Ber. C 60,66	H 7,92	—OCH ₃ 4,36%
(712,81)	Gef. „ 60,61	„ 7,66	„ 4,31%

Authentisches XV aus Digitalis purpurea sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Farbreaktionen ebenfalls gleich (wie bei XVI).

Enzymatische Spaltung von Digitalinum verum (XV) aus Adenium Honghel.

1,18 g Digitalinum verum (XV) aus Adenium Honghel (Rohprodukt der Verseifung von 1,44 g reinem Acetat XVI) vom Smp. 215–235° wurden in 1 Liter destilliertem Wasser gelöst, mit 1,9 g Enzympräparat aus den Samen von Adenium multiflorum und 5 cm³ Toluol versetzt und 4 Tage bei 37° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei der Spaltung von Honghelosid C (I) gab 0,9 g Chloroform-Auszug. Die wässrige Phase gab bei anschließendem Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol (2:1) noch 15 mg Extrakt (ungespaltenes XV). Die dann verbleibende wässrige Phase diente zum Nachweis der D-Glucose (siehe unten).

Desgluco-digitalinum-verum (XIX) aus Adenium Honghel.

Der obige Chloroformextrakt gab aus Aceton-Äther 470 mg farblose Blättchen, Smp. 232–234°; $[\alpha]_D^{18} = +18,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,04$ in Methanol).

10,322 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,195^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse Trocknung 6 Stunden (Gew.-Verlust 1,04%)

3,243 mg Subst. gaben 7,75 mg CO₂ und 2,37 mg H₂O (S. W.)

4,320 mg Subst. verbr. 2,351 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₃₀ H ₄₆ O ₆	Ber. C 65,43	H 8,42	—OCH ₃ 5,64%
(550,67)	Gef. „ 65,21	„ 8,18	„ 5,63%

Legal-Probe: rot; Keller-Kiliani: negativ; 84-proz. H₂SO₄ wie XV; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 218$ mμ; $\log \epsilon = 4,18$. Chromatographie der Mutterlauge (siehe anschließend) gab noch 80 mg reines XIX. Ausbeute total 550 mg = 60%.

Acetat XXI. 35 mg Desgluco-digitalinum-verum (XIX) vom Smp. 232–234° mit 0,6 cm³ absolutem Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 3 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 46 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther und Aceton-Äther lange farblose Nadeln, Smp. 147–150°; $[\alpha]_D^{18} = -5,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,374$ in Chloroform).

13,644 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,074^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,880 mg Subst. gaben 11,406 mg CO₂ und 3,246 mg H₂O (OAB.)

C₃₆H₅₂O₁₂ (676,78) Ber. C 63,89 H 7,75% Gef. C 63,65 H 7,43%

Isolierung der Nebenprodukte 1 (XXII ?) und 2 (XX ?).

Die Mutterlauge der obigen Kristalle (420 mg) wurden an 24 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform eluierten Anteile (57 mg) gaben aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 10 mg Nebenprodukt 1 (XXII ?).

Die mit Chloroform-Methanol (99:1) eluierbaren Anteile gaben noch 80 mg reines XIX.

Die mit Chloroform-Methanol (98:2) eluierbaren Anteile (70 mg) lieferten aus Methanol-Äther, dann aus Methanol-Wasser 30 mg Nebenprodukt 2 (XX ?).

Nebenprodukt 1 (XXII ?).

Farblose Nadeln vom Doppel-Smp. 157—160°/232—243°; $[\alpha]_D^{18} = +66,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,824$ in Methanol).

8,191 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,544^\circ \pm 0,02^\circ$

2,833 mg Subst. gaben 6,90 mg CO₂ und 2,06 mg H₂O (S. W.)

C₃₂H₄₆O₉ (574,69) Ber. C 66,87 H 8,07% Gef. C 66,46 H 8,14%

UV.-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 270$ m μ ; $\log \epsilon = 4,26$ (Kurve c). Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ wie XV.

Acetat XXIII. 5 mg Nebenprodukt 1 (XXII ?) vom Smp. 155—170°/225—235° in 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stengelassen. Übliche Aufarbeitung, dann Kristallisation aus Aceton-Äther gab farblose, zu Rosetten vereinigte Plättchen, Smp. 238—244°; $[\alpha]_D^{19} = +61,1^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,3295$ in Chloroform).

3,270 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,201^\circ \pm 0,02^\circ$

Nebenprodukt 2 (XX ?).

Farblose Prismen, Smp. 248—251°; $[\alpha]_D^{18} = +18,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,110$ in Methanol).

11,023 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,21^\circ \pm 0,02^\circ$

4,379 mg Subst. gaben 10,440 mg CO₂ und 3,283 mg H₂O (OAB.)

C₃₄H₅₀O₁₁ (634,74) Ber. C 64,33 H 7,95%

C₃₂H₄₈O₁₀ (592,70) Ber. „ 64,84 „ 8,16% Gef. C 65,06 H 8,39%

UV.-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 217$ m μ , $\log \epsilon = 4,22$ (Kurve a). Mischprobe mit Desgluco-digitalinum-verum (XIX) zeigte starke Depression. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ gleich wie XV.

Acetat (wahrscheinlich identisch mit XXI). 10 mg Nebenprodukt 2 (XX ?) vom Smp. 248—251° wurden wie oben acetyliert. Aus Methanol-Äther 7 mg Nadeln, Smp. 147—150°; $[\alpha]_D^{18} = -4,6^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,525$ in Chloroform).

5,215 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,024^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit XXI aus XIX schmolz ebenso.

Isolierung der D-Glucose.

Die mit Chloroform und Chloroform-Alkohol (2:1) erschöpfend ausgeschüttelte wässrige Phase der enzymatischen Spaltung von XV wurde im Vakuum zu dünnem Sirup eingedampft. Dieser wurde mit 10 cm³ Methanol verdünnt und mit 50 cm³ absolutem Äthanol versetzt. Die flockige Fällung wurde durch Filtration entfernt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum ganz eingedampft und getrocknet. Es wurde in reinem Methanol gelöst, nochmals filtriert und das Filtrat eingedampft. Der leicht gelbliche Sirup wurde in Wasser gelöst, mit einer kleinen Menge gewaschener Kohle entfärbt und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft. Es resultierte 255 mg farbloser, in Methanol löslicher Sirup, der nach dem Resultat eines Papier-Chromatogramms als einziger Zucker Glucose enthielt¹⁾. Zur weiteren Charakterisierung wurden 75 mg Sirup mit 3 cm³ 1-proz. HCl in Methanol 24 Stunden unter Rückfluss gekocht, mit PbCO₃ heiss neutralisiert, mit wenig gewaschener Kohle entfärbt und eingedampft. Aus Methanol-Aceton kristallisierten nach Impfen 27 mg Nadeln vom Smp. 148—160°. Sie wurden im Molekularkolben bei

¹⁾ Wir danken Herrn M. A. Jermin, Cambridge (England), bestens für die Ausführung dieser Prüfung.

0,01 mm und 140–160° Badtemperatur sublimiert und aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 165–168°, $[\alpha]_D^{14} = +152,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,9773$ in Wasser).

9,708 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,49^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage im Hochvakuum bei 20° über P₂O₅ getrocknet (Schweinchen).

3,970 mg Subst. gaben 6,295 mg CO₂ und 2,636 mg H₂O (OAB.)

C₇H₁₄O₆ (194,18) Ber. C 43,29 H 7,27% Gef. C 43,22 H 7,42%

Die Mischprobe mit authentischem α -Methyl-D-glucosid-〈1,5〉 schmolz gleich.

Enzymatische Spaltung von Digitalinum verum (XV) aus *Digitalis purpurea*.

500 mg Digitalinum verum (XV) vom Smp. 225–229° aus *Digitalis purpurea* wurden, wie oben beschrieben, enzymatisch gespalten. Erhalten wurden 400 mg roher Chloroform-Extrakt. Aus Methanol-Äther 190 mg Blättchen, Smp. 232–235°; $[\alpha]_D^{19} = +17,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,363$ in Methanol).

13,554 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,243^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden.

4,524 mg Subst. gaben 10,817 mg CO₂ und 3,331 mg H₂O (OAB.)

C₃₀H₄₆O₉ (550,67) Ber. C 65,43 H 8,42% Gef. C 65,26 H 8,24%

Die Mischprobe mit dem Präparat aus *Adenium Honghel* schmolz genau gleich. Auf die Chromatographie der Mutterlaugen und die Isolierung des Zuckers wurde verzichtet.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.), Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB.), bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S.W.*), Mikro-analytisches Labor der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel (Leitung Dr. *H. Gysel*) (Ciba).

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

Aus den Stengeln von *Adenium Honghel A. DC.* liessen sich 2 kristallisierte herzaktive Glykoside isolieren, die als Honghelosid A und Honghelosid C bezeichnet werden. Ein drittes Glykosid (Honghelosid B) liess sich in Form seines Acetates isolieren, das sich als identisch mit dem bekannten Digitalinum-verum-hexacetat erwies. Es ist ungewiss, ob Honghelosid B mit dem freien Digitalinum verum identisch ist, oder ob es ein partiell acetyliertes Digitalinum verum darstellt.

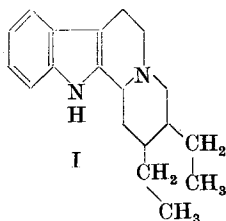
Honghelosid A besitzt die Formel C₃₂H₄₈O₉ und konnte als Cymarosid des Oleandrigeninins erkannt werden. Durch Chromatographie an Al₂O₃ wird es weitgehend in Desacetyl-anhydro-Honghelosid A übergeführt, das biologisch unwirksam ist. Honghelosid C besitzt die Formel C₃₈H₅₈O₁₄ und konnte durch Hydrolyse mit einem aus den Samen von *Adenium multiflorum Kl.* erhaltenen Ferment in Honghelosid A und D-Glucose gespalten werden, daneben entstand auch Desacetyl-16-anhydro-honghelosid A. Durch diese Spaltung ist die Konstitution des Honghelosids C weitgehend bewiesen. Auch Digitalinum verum liess sich mit demselben Ferment in Desglucodigitalinum-verum und D-Glucose spalten.

15. Die Konstitution des „Alstyrins“

von P. Karrer und P. Enslin.

(19. XII. 49.)

In unserer letzten Mitteilung über Corynanthein¹⁾ haben wir die Vermutung ausgesprochen, das Dehydrierungsprodukt dieser Base, das Corynanthyrin $C_{19}H_{22}N_2$ (I), das bei der Dehydrierung mit Selen entsteht, könnte mit Alstyrin²⁾, dem Selendehydrierungsprodukt des Alstonins, vielleicht identisch sein. Inzwischen war es möglich, die



beiden Verbindungen zu vergleichen, da uns Herr Dr. *Raymond-Hamet* (Paris) in freundlicher Weise eine kleine Menge Alstyrin zur Verfügung stellte (Originalpräparat von *T. M. Sharp*).

Corynanthyrin und Alstyrin besaßen denselben Smp. 108–110° (unkorr.)¹⁾ und gaben in Mischung keine Schmelzpunktsdepression. Auch die Pikrate der beiden Basen schmolzen gleich hoch, bei 218° (unkorr.), und zeigten im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression. An der Identität ist daher kaum ein Zweifel möglich.

Diese Feststellung zeigt, dass Alstonin das Kohlenstoffgerüst des Corynantheins besitzt.

Das Dehydrierungsprodukt des Corynantheins, das *M. M. Janot & R. Goutarel*³⁾ unabhängig von uns gewannen, wurde von diesen „Corylin“ genannt. Der älteste für diese Verbindung gebrauchte Name wäre nun wohl „Alstyrin“.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ *P. Karrer & P. Enslin, Helv.* **32**, 1390 (1949).

²⁾ *T. M. Sharp, Soc.* **1938**, 1353.

³⁾ *C. r.* **225**, 1371 (1947); **229**, 360 (1949).

16. Nachtrag über Eigenschaften des Corynantheins

von M. M. Janot, R. Goutarel, P. Karrer und P. Enslin.

(19. XII. 49.)

In der letzten Abhandlung über Corynanthein von P. Karrer & P. Enslin¹⁾ wurde ausgeführt, dass dieses Alkaloid aus Pausinystalia yohimba aus verdünntem Alkohol mit 2 Mol Wasser kristallisiert und dieses Hydrat bei 71° schmilzt. Aus absolutem Alkohol erhält man ein Alkoholat, das nach dem Trocknen in alkoholfreiem Zustand von ca. 107° an sintert, um bei 117° zu schmelzen. M. M. Janot & Goutarel²⁾ hatten eine wasserfreie Form des Corynantheins aus Pseudocinchona africana vom Smp. 170—171° beschrieben.

Wir sind der Ursache dieser Differenzen nachgegangen und haben zunächst noch einmal die beiden Corynantheine aus Pausinystalia yohimba und Pseudocinchona africana auf ihre Identität verglichen, wozu ihre Hydrochloride und D-Tartrate dienten. Hierbei konnte erneut festgestellt werden, dass die beiden Basen identisch sind.

Das Hydrochlorid des Corynantheins aus Pseudocinchona africana (Janot & Goutarel) erweichte in der Kapillare bei 194°, um sich bei 205—206° zu zersetzen; das Hydrochlorid des Corynantheins aus Pausinystalia yohimba (Karrer & Enslin) erweichte unter denselben Bedingungen bei 196°, um bei 205—206° unter Zersetzung zu zerfallen. Die Mischung der beiden Salze verhielt sich genau gleich.

Das D-Tartrat des Corynantheins aus Pseudocinchona africana und dasjenige aus Pausinystalia yohimba schmolzen auf dem auf 170° vorgeheizten Block zwischen 2 Deckgläsern bei 238° und ihre Mischung ergab keine Schmelzpunktsdepression.

Die Identität der Corynanthein-Präparate aus den beiden genannten Pflanzen ist damit erneut sichergestellt.

Was die Schmelzpunktsdifferenzen der Corynantheinbasen anbelangt, die beobachtet worden sind, so hat sich gezeigt, dass das Alkaloid in zwei dimorphen Formen vorkommt, die ineinander überführbar sind.

Wenn man das wasserfreie Corynanthein, welches oberhalb 100° zu sintern beginnt und gegen 117° geschmolzen ist, aus verdünntem Alkohol kristallisiert und mit dem Corynanthein vom Smp. 168—169° impft, so kristallisiert die hochschmelzende Form (Smp. 168—169°) aus. Wird umgekehrt die hochschmelzende Form vom Smp. 168—169° in verdünntem Alkohol aufgenommen und mit Corynanthein vom Smp. 71° geimpft, so erhält man quadratische Tafeln vom Smp. 71°, die das Hydrat mit 2 Mol Wasser darstellen. Diese verwitern beim Trocknen im Hochvakuum bei 65°. Die wasserfrei gewordene Substanz sintert oberhalb 105°, um bei weiterer Temperatursteigerung gegen 120° zu schmelzen.

Von den beiden verschieden hoch schmelzenden Modifikationen des Corynantheins scheint die bei 168—169° schmelzende die stabilere Form zu sein.

Faculté de Pharmacie, Université de Paris, und
Chemisches Institut der Universität Zürich.

¹⁾ Helv. **32**, 1392 (1949).

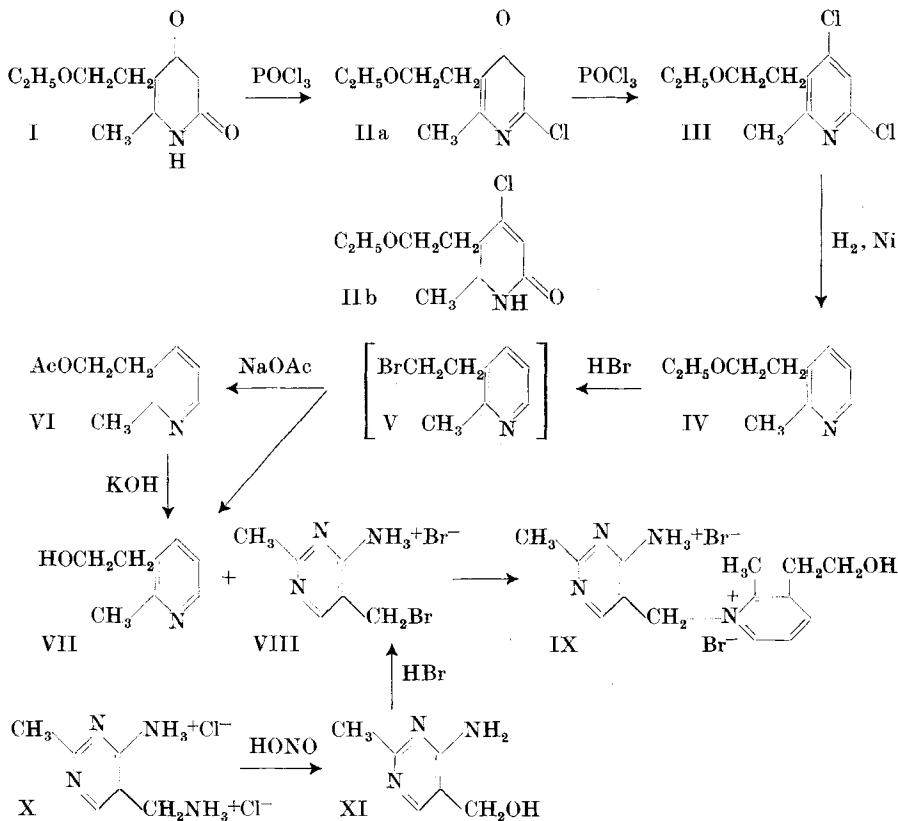
²⁾ C. r. **218**, 852 (1944).

17. Neo-pyrithiamin

von R. F. Raffauf.

(20. XII. 49.)

Durch Umsetzung von 2-Methyl-3-(β -oxyäthyl)-pyridin (VII) mit 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid (VIII) synthetisierten *Tracy & Elderfield*¹⁾ das Bromid-hydrobromid des „Pyridin-Analogen“ des Vitamins B₁ und erteilten ihm die Formel IX. Nach *Wooley & White*²⁾ zeigte dieses Präparat an Mäusen starke Anti-Thiamin-Wirkung; sie nannten es „Pyrithiamin“. Ein analoges Chlorid-hydrochlorid wurde von *Dornow & Schacht*³⁾ beschrieben und als „Heterovitamin B₁“ bezeichnet.



¹⁾ A. H. Tracy & C. R. Elderfield, J. Org. Chem. **6**, 54 (1941).

²⁾ D. W. Wooley & A. G. C. White, J. Biol. Chem. **149**, 285 (1943).

³⁾ A. Dornow & W. Schacht, B. **82**, 117 (1949).

Für biologische Versuche benötigten wir eine grössere Menge „Pyrithiamin“ und versuchten, diesen Stoff nach den Angaben von *Tracy & Elderfield* zu synthetisieren. Dabei zeigte es sich, dass die Zusammensetzung des nach diesen Autoren bereiteten Präparates nicht der Formel IX entspricht; es enthielt zuviel Stickstoff und zuwenig Kohlenstoff¹). Inzwischen ist eine Arbeit von *Wilson & Harris*²) erschienen, in der ganz ähnliche Beobachtungen gemacht wurden und in der eine milde Methode beschrieben wird, die es gestattet, durch Umsetzung von VII mit VIII ein Präparat von IX zu erhalten, dessen analytische Zusammensetzung der Formel IX entspricht, das sich im Spektrum vom alten „Pyrithiamin“ deutlich unterscheidet und das sie Neo-pyrithiamin nannten. Biologisch war es erheblich stärker wirksam als das alte „Pyrithiamin“ von *Tracy & Elderfield*. Letzteres wird als Gemisch angesehen. Nach *Wilson & Harris* ist Neo-pyrithiamin IX ein empfindlicher Stoff, der beim Trocknen und beim Umkristallisieren teilweise HBr verliert und sich in Lösung relativ rasch zersetzt. Wir haben die Umsetzung von VII mit VIII unter den von *Wilson & Harris* angegebenen Bedingungen leicht wiederholen können und dabei ebenfalls ein Präparat erhalten, das in der analytischen Zusammensetzung der Formel IX entsprach; auch das Spektrum war sehr ähnlich. Obwohl damit noch nicht alle Unsicherheiten behoben sind und die Selbstzersetzung von IX noch nicht abgeklärt ist, sollen im folgenden nur einige Beobachtungen angegeben werden, die sich zur Verbesserung der Synthese der beiden Ausgangsstoffe VII und VIII als nützlich erwiesen haben.

Die ersten Stufen der Synthese von VII bis zum 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dioxypyridin (I) wurden genau nach *Tracy & Elderfield* ausgeführt. Die Umsetzung von I mit POCl_3 , entsprechend den Angaben im experimentellen Teil, gab ausser III noch ein kristallisiertes Monochlorderivat IIa oder IIb, das durch erneute Behandlung mit POCl_3 weitere Mengen von III lieferte. Die Entchlörung von III zu IV liess sich mit guter Ausbeute durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in methanolischer NaOH ausführen. Um die Verwendung von Druckgefässen zu vermeiden, haben wir IV mit wässriger HBr längere Zeit gekocht, wobei die Abspaltung des $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ als Kontrolle diente. Das dabei erhaltene rohe 2-Methyl-3-(β -bromäthyl)-pyridin (V) wurde mit Natriumacetat in Eisessig erhitzt, wobei neben wenig VII und zwei nicht sicher aufgeklärten, tiefsiedenden Nebenprodukten das Acetat VI entstand, das durch alkalische Verseifung die gesuchte Pyridinkomponente VII lieferte. Der Stoff kristallisierte aus Äther-Petroläther in farblosen Nadeln; die Kristalle erwiesen sich

¹) *Tracy & Elderfield* geben nur die Werte der CH-Bestimmung an, die nur bei Annahme eines Gehaltes von 1 Mol Kristallwasser mit den berechneten übereinstimmen, nach Trocknung bei 100° im Vakuum.

²) *A. N. Wilson & A. Harris*, Am. Soc. **71**, 2231 (1949).

im Gegensatz zu den Angaben von *Tracy & Elderfield*, aber in Übereinstimmung mit *Dornow & Schacht* sowie *Wilson & Harris* als wasserfrei. Der Stoff lässt sich an Al_2O_3 leicht chromatographisch reinigen.

Für die Bereitung der Pyrimidinkomponente gingen wir von 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid (X)¹⁾ aus. Es wurde nach *Imai & Makino*²⁾ mit salpetriger Säure in das Oxy-methylderivat XI übergeführt, das sich als freie Base leicht vollständig reinigen lässt. Bei der Überführung von XI in das Hydrobromid der Brommethylverbindung VIII stiessen wir anfänglich auf einige Schwierigkeiten. Als wir in Analogie zu den Angaben von *Cline* und Mitarbeitern³⁾ XI mit 10-proz. HBr in Eisessig im Bombenrohr auf 100° erhitzen, erhielten wir ausser VIII noch reichliche Mengen von Nebenprodukten. Beim Erhitzen im offenen Gefäss wurde VIII jedoch in guter Ausbeute erhalten.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der „Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung für Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz“ durchgeführt. Über das Ergebnis der biologischen Versuche wird Herr Prof. W. H. Schopfer (Bern) in einer besonderen Mitteilung berichten.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Die Mikroanalysen wurden in den folgenden Laboratorien ausgeführt: Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB.), Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.).

Das Ultraviolettabsorptionsspektrum wurde von *P. Zoller* in einem *Beckman*-Spectrophotometer Modell DU aufgenommen.

2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4-(oder 6-) chlor-6-(oder 4-) pyridon (IIa oder b) und 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4, 6-dichlorpyridin (III).

41,8 g 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dioxypyridin (I) wurden mit 100 cm³ POCl_3 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung nach *Tracy & Elderfield* gab 11 g Dichlorderivat III (aus Wasserdampfdestillat) sowie 21,2 g rohes Monochlorprodukt II (aus Destillationsrückstand nach Ansäuern auf pH = 5). Aus Alkohol farblose Nadeln, Smp. 126–127°. Zur Analyse wurde 3 Stunden im H.V. über P_2O_5 bei 50° getrocknet.

5,015 mg Subst. gaben 10,21 mg CO_2 und 2,94 mg H_2O (OAB.)

5,201 mg Subst. gaben 299 mm³ N_2 (746 mm, 22°) (OAB.)

4,82 mg Subst. verbr. 3,10 cm³ n/50 AgNO_3 (OAB.)

8,310 mg Subst. verbr. 11,69 cm³ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB.)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$	Ber. C 55,68	H 6,54	N 6,50	Cl 16,44	— OC_2H_5	20,89%
(215,7)	Gef. „ 55,56	„ 6,57	„ 6,53	„ 16,40	„	21,11%

Der Stoff war sowohl in Lauge wie in Säure leicht löslich, fiel bei pH = 5 aber aus. 21,0 g der Monochlorverbindung wurden mit 50 cm³ POCl_3 2 Stunden gekocht. Aufarbeitung wie oben gab noch 13,2 g Dichlorderivat III sowie 5,5 g Monochlorderivat II.

¹⁾ Wir danken der *F. Hoffmann-La Roche AG.*, Basel, bestens für die Überlassung dieses Materials.

²⁾ *T. Imai & K. Makino*, Z. physiol. Ch. **252**, 76 (1938).

³⁾ *J. K. Cline, R. R. Williams & J. Finkelstein*, Am. Soc. **59**, 1052 (1937), zerlegten das 2-Methyl-4-amido-5-äthoxy-methyl-pyrimidin durch Erhitzen von 10-proz. HBr in Eisessig, gaben aber nicht an, ob dies in geschlossenem Gefäss oder offen erfolgte.

2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-pyridin (IV).

9,35 g 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dichlorpyridin (III) wurden mit 150 cm³ 3,5-proz. methanolischer NaOH¹⁾ und mit Raney-Nickel (aus 6 g Ni-Al-Legierung) versetzt und in H₂-Atmosphäre geschüttelt, bis die Hydrierung zum Stillstand gekommen war. Die H₂-Aufnahme betrug nach 7 Stunden 1900 cm³ (ber. 1930 cm³). Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die über KOH getrocknete Äther-Lösung hinterliess nach Eindampfen 6,5 g schwachgelbes, halogenfreies Öl²⁾. Es destillierte bei 0,3 mm und 68–72°; Ausbeute = 6,05 g (entspr. 92%). Das aus Methanol-Äther umkristallisierte Pikrat schmolz bei 80–81°³⁾.

2-Methyl-3-(β -acetoxyäthyl)-pyridin (VI).

17,8 g IV wurden mit 35 cm³ 48-proz. wässriger HBr (d = 1,49) 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, worauf die C₂H₅Br-Entwicklung beendet war. (Das entwickelte C₂H₅Br wurde unter Wasser bei 0° aufgefangen und ungefähr gemessen.) Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingengt und zur Entfernung des Bromwasserstoffes mehrmals mit Wasser eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, die trübe Lösung mit K₂CO₃ bei 0° alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die über K₂CO₃ getrockneten Äther-Auszüge hinterliessen nach Eindampfen ein braungelbes Öl. Dieses wurde ohne weitere Reinigung sofort mit der Lösung von 18 g wasserfreiem Natriumacetat in heissem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit K₂CO₃ gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Sie hinterliessen 17 g halogenfreies, braunes Öl, das im H.V. fraktioniert destilliert wurde. Der bei 95–99°/0,3 mm siedende Anteil (10,3 g) stellte das gesuchte Acetat VI dar. Zur Analyse wurde im Vakuum über NaOH getrocknet.

3,722 mg Subst. gaben 9,139 mg CO₂ und 2,403 mg H₂O (ETH.)

4,062 mg Subst. gaben 296 mm³ N₂ (723 mm, 24°) (ETH.)

C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N	Ber. C 67,01	H 7,27	N 7,82%
(179,2)	Gef. „ 67,02	„ 7,31	„ 7,82%

Pikrat: Aus Alkohol-Äther gelbe Prismen, Smp. 122–124°. Zur Analyse 3 Stunden im H.V. bei 50° getrocknet.

4,101 mg Subst. gaben 7,092 mg CO₂ und 1,380 mg H₂O (OAB.)

2,510 mg Subst. gaben 313 mm³ N₂ (741 mm, 27°) (OAB.)

C ₁₆ H ₁₆ O ₆ N ₄	Ber. C 47,06	H 3,92	N 13,72%
(408,3)	Gef. „ 47,19	„ 3,77	„ 13,83%

Die übrigen Fraktionen wurden vereinigt und nochmals im Hochvakuum fraktioniert. Aus dem Vorlauf (0,7 g, Sdp. 37–50°, 0,05 mm) wurden zwei Stoffe als Pikrate (Nadeln aus Methanol-Äther, Smp. 145–150° und sechseckige Prismen aus Aceton, Smp. 163–164°) isoliert. Sie wurden noch nicht weiter untersucht.

Die bei 58–62°, 0,05 mm siedenden Anteile (4,0 g) erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe des daraus bereiteten Pikrates als identisch mit IV.

Die nächste Fraktion (0,8 g), Sdp. 75–77°, 0,05 mm gab ein Pikrat vom Smp. 121–123°, das bei der Mischprobe mit dem aus VI erhältlichen Pikrat keine Depression zeigte.

Schliesslich wurde bei 105–108°, 0,06 mm ein Destillat (1,0 g) aufgefangen, das beim Abkühlen erstarrte und dann bei 52–56° schmolz. Es war nach Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen VII identisch.

¹⁾ Ca. 40 g NaOH in 1000 cm³ reinstem Methanol heiss gelöst, 2 Tage unter CO₂-Ausschluss absetzen gelassen und klare Lösung dekantiert.

²⁾ Reaktionsprodukte aus weiteren Ansätzen, in denen sich noch Halogen nachweisen liess, wurden auf analoge Weise nochmals hydriert.

³⁾ Tracy & Elderfield fanden Smp. 63–64°.

2-Methyl-3-(β -oxyäthyl)-pyridin (VII).

Eine Lösung von 10,3 g der Acetoxyverbindung VI und 6,45 g KOH in 75 cm³ Alkohol wurde 20 Minuten unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in gesättigter K₂CO₃-Lösung aufgenommen, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Auszug nach halbstündigem Trocknen über K₂CO₃ eingedampft. Das verbliebene hellgelbe Öl wurde in Äther gelöst, bis zur Trübung mit Petroläther versetzt und zur Kristallisation bei 0° stehen gelassen. Die mit Petroläther gewaschenen Kristalle wogen 6,9 g und schmolzen bei 55–56°. Zur Analyse wurde die Substanz im H.V. sublimiert (ca. 80–90°, 0,02 mm), Smp. 56–57°¹⁾.

3,610 mg Subst. gaben 9,262 mg CO₂ und 2,592 mg H₂O (ETH.)

3,994 mg Subst. gaben 368 mm³ N₂ (723 mm, 18°) (ETH.)

C ₈ H ₁₁ ON	Ber. C 70,01	H 8,08	N 10,21%
(137,2)	Gef. „ 70,01	„ 8,03	„ 10,28%

Die Mutterlauge lieferte noch 0,2 g Kristalle. Aus dem Filtrat davon konnten noch kleinere Mengen der gleichen Substanz durch Chromatographie an Al₂O₃ (Chloroform-Benzol [1:1]-Eluat) erhalten werden.

Pikrat: Aus Alkohol-Äther gelbe Blättchen, Smp. 125–126°.

2-Methyl-4-amino-5-oxymethylpyrimidin (XI).

Eine Lösung von 21 g 2-Methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidin-dihydrochlorid²⁾ (X) wurde nach den Angaben von *Imai & Makino* (loc. cit.) mit salpetriger Säure behandelt. Die entstandene Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingengt, mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein versetzt und 10mal mit Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden der Reihe nach mit 50 cm³ n.-Sodalösung gewaschen, im Vakuum zur Trockne eingedampft und aus Methanol-Aceton kristallisiert (9,0 g). Die Mutterlauge gab noch 0,7 g Kristalle. Durch einmalige Umkristallisation aus Methanol-Äther schmolz das Produkt bei 198–200°. Die Verbindung liess sich im Vakuum bei 155–170°, 0,01 mm auch gut sublimieren.

2-Methyl-4-amino-5-brommethylpyrimidin-hydrobromid (VIII).

a) Im geschlossenen Rohr³⁾ wurden 1,5 g XI in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit 20 cm³ 30-proz. HBr in Eisessig versetzt und 2 Stunden in einem geschlossenen Rohr auf 95–115° erwärmt. Danach wurde das Rohr geöffnet und ca. die Hälfte Eisessig verdampft. Dann wurde die Eisessig-Lösung von der auskristallisierten Masse abgegossen und die letztere mit etwas Chloroform gewaschen und aus Methanol-Chloroform umkristallisiert. Das erste Kristallisat schmolz bei 202–204° (Zers.). Zur Analyse aus Methanol-Chloroform umkristallisiert (Smp. 200–203° Zers.) und im H.V. 6 Stunden bei 60° über P₂O₅ getrocknet.

3,752 mg Subst. gaben 3,522 mg CO₂ und 1,040 mg H₂O (ETH.)

3,962 mg Subst. gaben 498 mm³ N₂ (730 mm, 20°) (ETH.)

4,402 mg Subst. gaben 5,666 mg AgBr (ETH.)

C ₆ H ₈ N ₃ Br ₂	Ber. C 25,46	H 3,20	N 14,85	Br 56,48%
(282,98)	Gef. „ 25,62	„ 3,10	„ 14,07	„ 54,77%

Das nächste Kristallisat sowie die Mutterlaugen lieferten Produkte, die zwischen 175–200° schmolzen und auch durch mehrmaliges Umkristallisieren nicht gereinigt werden konnten⁴⁾.

¹⁾ Diese Sublimation wurde durch Herrn *von Euw* durchgeführt.

²⁾ Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, für die Überlassung dieses Präparates.

³⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn *von Euw* durchgeführt.

⁴⁾ Eine Probe solcher Kristalle wurde nochmals fünf Minuten mit 10-proz. HBr in Eisessig auf 100° erhitzt. Hierauf liessen sich wieder Kristalle vom Smp. 185–200° und aus der Mutterlauge (aus Methanol-Chloroform) Nadeln vom Smp. 200–202° (Zers.) gewinnen. Sie gaben mit obigem Kristallisat (VIII) bei der Mischprobe eine starke Depression.

In einer Reihe von weiteren Versuchen zeigte sich, dass analoge Ansätze, die auch bei 100° im geschlossenen Rohr durchgeführt wurden, schwer trennbare Gemische gaben, woraus die Verbindung VIII nur in schlechter Ausbeute (nur 25%) und erst nach wiederholter Umkristallisation erhältlich war. Durch nochmalige Behandlung des Produktes mit HBr–HOAc konnte die Ausbeute nicht merklich verbessert werden. Durch fraktionierte Umkristallisation aus Eisessig, sowie Eisessig-Äther, liessen sich neben VIII noch rechteckige Prismen vom Smp. 182–198° (Zers.), Blättchen vom Smp. 176–182° (Zers.), sowie zu Büscheln vereinigte feine Nadeln vom Smp. 170–174° (Zers.) isolieren, die jedoch alle nicht weiter untersucht wurden.

b) In offenem Gefäss wurden 10,0 g XI mit 120 cm³ 10-proz. HBr in Eisessig (enthielt ca. 1% Wasser) im Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler 2 Stunden auf 100° erhitzt¹⁾. Nach Abkühlen wurden die abgeschiedenen farblosen Kristalle abgenutscht, mit Äther gewaschen und aus Methanol-Äther bei 0° umkristallisiert. Die farblosen Prismen (13,85 g) schmolzen bei 194–200°, Mischprobe ebenso.

Neo-pyrithiamin-hydrobromid (IX).

Die Kondensation von VIII und IX in Isopropanol nach den Angaben von *Wilson & Harris* (loc. cit.) lieferte zu Drusen vereinigte kleine Prismen vom Smp. 202–210° (Zers.). Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,576 mg Subst. gaben 0,076 mg Gew.-Verlust	
3,500 mg Subst. gaben 5,151 mg CO ₂ und 1,472 mg H ₂ O (ETH.)	
3,480 mg Subst. gaben 416 mm ³ N ₂ (738 mm, 22°) (OAB.)	
7,13 mg Subst. verbr. 4,54 cm ³ 0,02-n. AgNO ₃ (OAB.)	
C ₁₄ H ₂₀ ON ₄ Br ₂ Ber. C 40,02 H 4,80 N 13,34 Br 38,04%	
(420,16) Gef. „ 40,16 „ 4,71 „ 13,43 „ 36,16%	

Das UltraviolettabSORPTIONSSPEKTRUM des in Wasser gelösten Neo-pyrithiamin-hydrobromids zeigte zwei Maxima, und zwar bei 235 mμ (log ε = 3,94) und 270 mμ (log ε = 4,10). Das Minimum dazwischen lag bei 247 mμ (log ε = 3,80).

Ein analoger Versuch, in n-Butylalkohol durchgeführt, lieferte eine etwas kleinere Ausbeute von Kristallen, Smp. 210–220° (Zers.).

Die im Überschuss angewandte Pyridin-Komponente VIII konnte grösstenteils regeneriert werden. Zu diesem Zwecke wurden die Mutterlaugen von IX im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit Soda-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-pyridin (VIII) liess sich wieder aus Äther-Petroläther bei 0° kristallisieren.

Zusammenfassung.

Einige Verbesserungen für die Synthese von Zwischenprodukten zur Herstellung des Neo-pyrithiamins werden beschrieben.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *Cline, Williams & Finkelstein*, loc. cit.

18. Peptide der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren.

18.[Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, A. Hofmann, E. Jucker, Th. Petrzilka, J. Rutschmann und F. Troxler.

[(21. XII. 49.)]

In der 6. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurde über die Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins berichtet. Darunter verstehen wir Säureamide der Lysergsäure mit verhältnismässig einfachen Aminen; das Ergobasin ist bekanntlich das D-Lysergsäure-L-propanolamid-(2). Vom Ergobasin unterscheiden sich alle übrigen natürlichen Mutterkornalkaloide durch ihren peptidartigen Aufbau. Die Carboxylgruppe der Lysergsäure ist bei ihnen, wie W. A. Jacobs und Mitarbeiter zuerst gezeigt haben³⁾, mit einem Tripeptid verknüpft, über dessen Struktur in der 16. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ neue experimentell begründete Angaben gemacht werden konnten.

Als Vorstudien für die Partialsynthese der natürlichen peptidartig aufgebauten Mutterkornalkaloide und um einen ersten Einblick in den Zusammenhang zwischen der Struktur der Peptidseitenkette und der pharmakologischen Wirkung zu gewinnen, haben wir eine grössere Anzahl von Peptiden der Lysergsäure, der Isolysergsäure und der isomeren Dihydro-lysergsäuren dargestellt. Sie unterscheiden sich von den natürlichen Mutterkornalkaloiden von Peptidnatur prinzipiell dadurch, dass sie eine offene Seitenkette besitzen, während die Carboxylgruppe des Prolins bei natürlichen Alkaloiden lactonartig und daher unter Ringbildung gebunden sein muss.

Die Herstellung der neuen Peptide wurde nach demselben Prinzip durchgeführt wie die Partialsynthese des Ergobasins und verwandter Verbindungen. Als Ausgangsmaterial für die Lysergsäure- bzw. Dihydro-lysergsäure-Komponente dienten deren optisch aktive Säurehydrazide⁵⁾, die mit salpetriger Säure in die reaktionsfähigen Azide übergeführt wurden. Die Azide reagieren leicht mit der freien Aminogruppe sowohl von Aminosäuren, Aminosäureestern oder -amiden als auch von Di- und Tripeptiden unter Säureamidbildung⁶⁾.

Erwartungsgemäss lagern sich die neuen Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivate in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln leicht und reversibel ineinander um, während die Dihydro-lysergsäure-peptide,

¹⁾ 17. Mitteilung, Helv. **33**, 67 (1950).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 944 (1943).

³⁾ J. Biol. Chem. **110**, 521 (1935).

⁴⁾ Helv. **33**, 57 (1950).

⁵⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 922, 2070 (1943); A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

⁶⁾ Schweiz. Patentgesuch Nr. 37920 vom 17. September 1948.

Tabelle I.

Peptide der Lysergsäure, $C_{15}H_{16}N_2 \cdot CO \cdot R$

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel der Base oder eines krist. Salzes	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristalli- sation und Smp. ¹⁾
		Ber. %	Gef. %		
Glycinamid	$C_{18}H_{20}O_2N_4$	C 66,66 H 6,21 N 17,27	66,25 6,05 16,85	– 6° (Pyridin)	Aus Aceton beim Verdün- nen mit Benzol in runden Kristallaggregaten vom Smp. 152° (Zers.)
Glycin- diäthylamid	$C_{22}H_{28}O_2N_4$	C 69,44 H 7,42 N 14,73	69,91 7,10 14,59	– 8° (Pyridin)	Base amorph. Das saure Maleinat kristallisiert aus Methanol in Nadeln vom Smp. 193° (Zers.)
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{23}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 59,56 H 5,68 N 9,48	59,43 5,69 9,46	– 63° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Methanol in langen Na- deln vom Smp. 188–194° (Zers.)
α-Amino- buttersäure- äthylester	$C_{22}H_{27}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 61,11 H 6,20 N 8,92	60,86 6,42 9,11	– 45° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 159–162°.
L-Phenyl- alanin-amid	$C_{25}H_{26}O_2N_4$, HCl	C 66,56 H 6,04 N 12,43	67,10 6,34 12,57	– 60° (CHCl ₃)	Das Hydrochlorid kri- stallisiert aus Alkohol in Rosetten. Smp. über 250° unscharf. Die Base ist amorph.
L-Leucin- äthylester	$C_{24}H_{31}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 62,49 H 6,66 N 8,42	62,23 6,78 8,34	– 71° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 185–188°.
L-Trypto- phan- methylester	$C_{28}H_{28}O_3N_4$	C 71,76 H 6,03 N 11,97	71,23 6,63 11,87	– 23° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Hy- drochlorid kristallisiert in Nadeln vom Smp. 190–193°.
Glycyl-L- leucin- methylester	$C_{25}H_{32}O_4N_4$, (COOH) ₂	C 59,75 H 6,32 N 10,33	59,95 6,49 10,56	– 68° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat wird aus Aceton in feinen Kristallen vom Smp. 180–185° erhalten.

¹⁾ Alle in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen schmelzen unter Zersetzung. Die Smp. sind korrigiert.

Tabelle II.

Peptide der Isolysergsäure, $C_{15}H_{15}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel der Base oder eines krist. Salzes	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
Glycin-amid	$C_{18}H_{20}O_2N_4$	C 66,66 H 6,21 N 17,27	66,72 6,44 17,43	+ 273° (Pyridin)	Aus Chloroform in Nadelbüscheln vom Smp. 120–130°.
L-Alanin-methylester	$C_{20}H_{23}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 59,56 H 5,68 N 9,48	59,84 5,75 9,12	+ 310° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Binoxalat kristallisiert aus Aceton in kugeligen Aggregaten vom Smp. 164 bis 169°.
α -Aminobuttersäure-äthylester	$C_{22}H_{27}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 61,11 H 6,20 N 8,92	61,88 6,94 8,37	+ 296° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Binoxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 159–162°.
L-Leucin-äthylester	$C_{24}H_{31}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 62,49 H 6,66 N 8,42	62,46 6,77 8,30	+ 309° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Binoxalat schmilzt bei 160 bis 162°.
L-Leucin-diäthylamid	$C_{26}H_{36}O_2N_4$, (COOH) ₂	C 63,84 H 7,28 N 10,65	64,66 7,75 10,87	+ 222° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Binoxalat schmilzt bei 156 bis 159°.
L-Phenylalanin-methylester	$C_{26}H_{27}O_3N_3$	C 72,69 H 6,34 N 9,79	72,53 6,74 9,65	+ 278° (CHCl ₃)	Aus Benzol in massiven zugespitzten Prismen vom Smp. 140–160°.
L-Tryptophan-methylester	$C_{28}H_{28}O_3N_4$	C 71,76 H 6,03 N 11,97	72,06 6,04 11,86	+ 197° (CHCl ₃)	In Alkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht, in Benzol mässig löslich. Kristallisierte nicht.
L-Histidin-methylester	$C_{23}H_{25}O_3N_5$	C 65,84 H 6,01 N 16,71	65,90 6,15 16,41	+ 224° (CHCl ₃)	In Alkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht, in Äther schwer löslich. Kristallisierte nicht.
Glycyl-L-leucin-methylester	$C_{25}H_{32}O_4N_4$, (COOH) ₂	C 59,75 H 6,32 N 10,33	59,77 6,46 10,37	+ 266° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Binoxalat schmilzt bei 140 bis 144°.

Tabelle III.Peptide der Dihydro-lysergsäure, $C_{15}H_{17}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
L-Alanin	$C_{19}H_{23}O_3N_3$	C 66,82 H 6,81 N 12,31	66,51 7,18 12,71	– 65° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Eindampfen in Na- deln vom Smp. 356°.
L-Prolin	$C_{21}H_{25}O_3N_3$	C 68,63 H 6,86 N 11,47	69,07 7,57 11,46	– 122° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Einengen im Vaku- um in Nadeln vom Smp. 321°.
Glycyl- glycin	$C_{20}H_{24}O_4N_4$	N 14,57	14,75	– 50° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Eindampfen in kur- zen Nadeln vom Smp. 239°.
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	65,86 7,19 17,12	– 123° (Pyridin)	Aus Methanol beim Ver- dünnen mit Aceton in feinen Nadeln vom Smp. 220°.
Glycin- diäthyl-amid	$C_{22}H_{30}O_2N_4$	C 69,08 H 7,91 N 14,65	69,44 7,78 14,59	– 110° (Pyridin)	Aus Aceton in klaren 5-eckigen Platten vom Smp. 187–188°.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,28 6,98 12,15	– 114° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in glitzernden Kristallen vom Smp. 200°.
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,83 7,38 11,63	– 150° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in Kristallen vom Smp. 230°.
β -Alanin- methylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,37 6,88 11,78	– 117° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in Kristallen vom Smp. 173–175°.
L-Leucin- methylester	$C_{23}H_{31}O_3N_3$	C 69,48 H 7,86 N 10,57	69,41 7,65 10,68	– 139° (Pyridin)	Aus Essigester in Kri- stallen vom Smp. 206 bis 207°.
L-Serin- methylester	$C_{20}H_{25}O_4N_3$	C 64,67 H 6,78 N 11,32	64,61 6,98 11,17	– 110° (Pyridin)	Aus Essigester in langen Prismen vom Smp. 197 bis 198°.
L-Prolin- äthylester	$C_{23}H_{29}O_3N_3$	C 69,85 H 7,39 N 10,63	70,15 7,62 10,71	– 104° (Pyridin)	Aus Benzol in Kristallen vom Smp. 183–185°.
L-Phenyl- alanin- methylester	$C_{26}H_{29}O_3N_3$	C 72,36 H 6,77 N 9,74	72,13 6,87 9,94	– 104° (Pyridin)	Aus Aceton/Benzol in Kristallen vom Smp. 192–194°.

Tabelle III (Fortsetzung).

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
L-Tryptophan- äthylester	$C_{29}H_{32}O_3N_4$	C 71,87 H 6,66 N 11,56	71,65 7,05 11,56	- 72° (Pyridin)	Aus Essigester Kristalle vom Smp. 204–206°.
Glycyl-L-leucin- methylester	$C_{25}H_{34}O_4N_4$	C 66,04 H 7,55 N 12,31	65,91 7,65 11,97	- 97° (Pyridin)	Aus Aceton oder Chloro- form beim Verdünnen mit Äther Kristalle vom Smp. 120°.
Diglycyl- glycin- methylester	$C_{23}H_{29}O_5N_5$	C 60,63 H 6,41 N 15,74	60,81 6,34 15,73	- 85° (Pyridin)	Aus Methanol/Aceton Kristalle vom Smp. 208°.

Tabelle IV.

Peptide der Dihydro-isolysergsäure(I) und der Dihydro-isolysergsäure(II),
 $C_{15}H_{17}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Dihydro- isolyserg- säure(I)	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
Aminosäure- Komponente		Ber. %	Gef. %		
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	66,32 7,16 17,07	+ 16° (Pyridin)	Aus Aceton feine Na- deln, die bei 225° schmel- zen.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,58 H 7,09 N 11,82	67,57 7,30 11,80	+ 23° (Pyridin)	Aus Äther lange, schön ausgebildete Prismen v. Smp. 92°.
Dihydro- isolyserg- säure(II)					
Aminosäure- Komponente					
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	66,12 7,09 17,19	+ 41° (Pyridin)	In Alkohol oder Aceton leicht, in Benzol schwer löslich. Kristallisierte nicht.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,58 H 7,09 N 11,82	67,89 7,56 11,98	+ 34° (Pyridin)	Aus Alkohol oder aus Aceton in lancettenför- migen Blättchen vom Smp. 175°.

wie die Dihydroderivate der natürlichen Mutterkornalkaloide, stabil sind. Auch geben alle neuen Verbindungen die für den Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Rest charakteristischen Farbreaktionen nach *Van Urk-Smith* und nach *Keller*.

Über die pharmakologische Wirkung dieser partialsynthetischen Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Peptide, über die an anderer Stelle aus dem pharmakologischen Laboratorium *Sandoz* (Leitung Prof. *E. Rothlin*) berichtet werden wird, sei hier nur summarisch erwähnt, dass manche der neuen Verbindungen eine starke Wirkung auf die Gebärmutter besitzen, während der sympathikolytische Effekt bei keiner der neuen Verbindungen an die Grössenordnung der Wirkung natürlicher Peptidalkaloide oder gar ihrer Dihydroderivate heranreicht.

Die neuen Peptide sind mit einigen ihrer wichtigsten Eigenschaften in den Tabellen I—IV zusammengestellt.

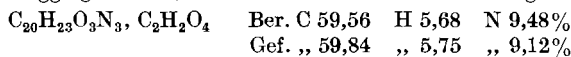
Experimenteller Teil.

1. Allgemeine Bemerkungen. Wir beschränken uns im folgenden auf die Beschreibung weniger typischer Beispiele, aus denen die Arbeitsweise bei der Herstellung der in den Tabellen I—IV aufgeführten Verbindungen ersichtlich ist.

Die Ausbeute an Kondensationsprodukt ist, bezogen auf das Azid, besser, wenn auf 1 Mol des Azids 2 Mol der Aminosäure- bzw. Peptid-Komponente angewandt werden. Das eine Mol dient dann zur Neutralisation der bei der Reaktion freiwerdenden Stickstoffwasserstoffsäure. Ist dagegen die Peptidkomponente sehr kostbar oder bereitet ihre Abtrennung vom Reaktionsprodukt Schwierigkeiten, so ist die Anwendung von nur 1 Mol Aminoverbindung auf 1 Mol Azid vorzuziehen. In vielen solchen Fällen kann die entstehende Stickstoffwasserstoffsäure durch Schütteln mit festem Alkalicarbonat eliminiert werden.

Bei den Umsetzungen von Lysergsäure- oder Isolysergsäure-azid entsteht durch teilweise Umlagerung stets ein Gemisch von Lysergsäure- und Isolysergsäurederivat. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgt am einfachsten durch Chromatographie an einer Aluminiumoxydsäule, an der die Verbindungen mit Isolysergsäure-Struktur weniger fest haften als die Lysergsäure-Derivate.

2. D - Lysergyl - L - alanin - methylester und D - Isolysergyl - L - alanin - methylester. 1,0 g D-Isolysergsäure-hydrazid¹⁾ wurde auf übliche Weise²⁾ in das Azid umgewandelt und dieses in 250 cm³ Äther aufgenommen. Diese Lösung versetzte man bei 0° mit 0,65 g L-Alanin-methylester in 50 cm³ Äther und liess 18 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur stehen. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde alsdann 3mal mit je 20 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Beim Entwickeln des Chromatogramms mit absolutem Chloroform in einer Aluminiumoxydsäule (100 g) bildeten sich 2 Zonen; die schneller wandernde enthielt 0,5 g D-Isolysergyl-L-alanin-methylester, der als freie Base nicht kristallisierte. Er zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +310^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform). Dagegen kristallisierte sein saures Oxalat, das durch Zusammengeben von Säure und Base in Acetonlösung erhalten wurde. Das D-Isolysergyl-L-alanin-methylester-bioxalat scheidet sich aus diesem Lösungsmittel in kugelförmigen Kristallaggregaten aus, die bei 164—169° unter Zersetzung schmelzen.

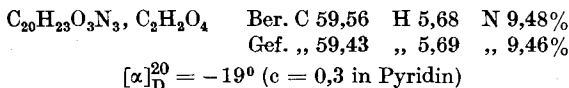


$$[\alpha]_D^{20} = +331^\circ \text{ (c = 0,3 in Pyridin)}$$

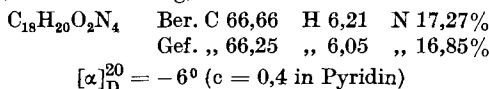
¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 922 (1943).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 944 (1943).

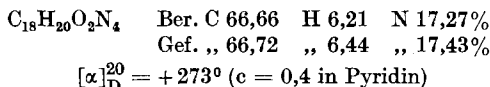
Aus dem Chromatogramm wurde mit Chloroform, dem 2% Alkohol zugesetzt worden waren, die fester haftende Zone eluiert. Man erhielt so 0,3 g D-Lysergyl-L-alanin-methylester, der aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisierte. Er zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform). Dagegen kristallisierte das D-Lysergyl-L-alanin-methylester-bioxalat aus Methanol in langen Nadeln, die bei 188—194° unter Zersetzung schmelzen.



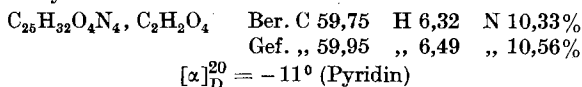
3. D-Lysergyl-glycinamid und D-Isolysergyl-glycinamid. Eine Lösung von 1,0 g D-Lysergsäure-azid in 130 cm³ Äther wurde mit 0,22 g Glycinamid in 50 cm³ Isopropylalkohol bei 0° gemischt. Nach Zusatz von 10 g fein pulverisiertem trockenem Kaliumcarbonat wurde der Ansatz 10 Stunden bei 0° geschüttelt. Der Eindampfrückstand des hellgelben Filtrates, der aus einem Gemisch von D-Lysergyl-glycinamid und D-Isolysergyl-glycinamid bestand, wurde in wenig Chloroform, das 4% Alkohol enthielt, gelöst und auf eine Säule aus 100 g Aluminiumoxyd aufgezogen. Beim Entwickeln mit demselben Lösungsmittel wurde die Iso-Verbindung zuerst eluiert (0,3 g). Ein Gemisch von 4 Teilen Chloroform und 1 Teil Alkohol löste die fester haftende Lysergsäure-Verbindung heraus. Der Eindampfrückstand (0,6 g) liess sich durch Auflösen in wenig Aceton und Verdünnen mit Benzol umkristallisieren, wobei sich das D-Lysergyl-glycinamid in rundlichen Kristallaggregaten, die bei 152° unter Zersetzung schmolzen, abschied. Es ist in Äthanol und Methanol sehr leicht, in Aceton mässig, in Chloroform oder Benzol schwer löslich.



Das D-Isolysergyl-glycinamid kristallisierte aus Chloroform, das 2% Alkohol enthielt, in zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 120—130° unter Zersetzung schmolzen. Die Verbindung ist in Methanol und Äthanol sehr leicht, in Chloroform mässig, in Benzol schwer löslich.



4. D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester. Eine Mischung von 1,0 g frisch bereitetem D-Lysergsäure-azid in 250 cm³ trockenem Äther und 1,1 g Glycyl-L-leucin-methylester (bezogen auf das Azid 1,5 Äquivalent) in 50 cm³ Äther blieb 1 Tag bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Dann wurde die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und der chromatographischen Trennung an 100 g Aluminiumoxyd unterworfen. Bei der Entwicklung des Chromatogramms mit absolutem Chloroform lief das durch Umlagerung entstandene Isolysergsäurederivat zuerst ab, während der D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester aus dem oberen Teil der Säule mit Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, eluiert werden konnte. Der D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester (0,4 g) konnte als freie Base aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisiert werden; $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (Chloroform). Dagegen schied sich das D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester-bioxalat aus Aceton in feinen Kristallen vom Smp. 180—185° aus.



5. Dihydro-D-lysergyl-L-alanin-methylester. 1,0 g Dihydro-D-lysergsäure-azid¹⁾ und 0,59 g L-Alanin-methylester (bezogen auf das Azid 1,9 Äquivalent) wurden bei

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 635 (1946).

40° 10 Minuten lang gut miteinander verrieben und blieben nach dem Verdünnen mit 1 cm³ Essigester 2½ Stunden bei der gleichen Temperatur stehen. Das Reaktionsprodukt entfärbte man durch kurzes Aufkochen in Methylenchlorid mit wenig Aktivkohle und Filtration durch eine dünne Talkscheit und chromatographierte an einer Aluminiumoxydsäule unter Entwicklung mit Chloroform. Der so gereinigte Dihydro-D-lysergyl-L-alanin-methylester liess sich aus Methylenchlorid beim Verdünnen mit Äther kristallisieren. Ausbeute 0,7 g. Smp. 230°.

$C_{20}H_{25}O_3N_3$ Ber. C 67,57 H 7,09 N 11,82%
Gef. „ 67,83 „ 7,38 „ 11,63%

$[\alpha]_D^{20} = -150^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin)

6. Dihydro-D-lysergyl-diglycyl-glycin-methylester. 1,0 g krist. Dihydro-D-lysergsäure-azid und 0,64 g Diglycyl-glycin-methylester wurden unter Zusatz von ein wenig Methanol innig vermischt und hierauf der grösste Teil des Lösungsmittels im Vakuum wieder entfernt. Die zähe Masse blieb dann während 2 Stunden bei 40° stehen, wurde in wenig Methanol-Aceton (1:1) gelöst, kurz mit wenig Tierkohle aufgekocht und durch eine dünne Aluminiumoxydschicht filtriert. Der Eindampfrückstand des Filtrates wurde in Acetonlösung aufgenommen und auf eine Aluminiumoxydsäule aufgezogen. Zuerst wurden Verunreinigungen mit Aceton herausgewaschen und dann das Tripeptid mit Aceton unter Zusatz von 2% Methanol eluiert. Der Dihydro-D-lysergyl-diglycyl-glycin-methylester liess sich aus einem Gemisch von Methanol und Aceton umkristallisieren. Ausbeute 0,75 g. Smp. 208°.

$C_{23}H_{29}O_5N_5$ Ber. C 60,63 H 6,41 N 15,74%
Gef. „ 60,81 „ 6,34 „ 15,73%

$[\alpha]_D^{20} = -85^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin)

7. Dihydro-D-lysergyl-L-alanin. 1,0 g Dihydro-D-lysergsäure-azid in 16 cm³ Dioxan versetzte man mit 0,6 g L-Alanin in 16 cm³ Wasser und liess die Mischung 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, wobei das Kondensationsprodukt in weissen Nadeln (0,66 g) auskristallisierte. Beim Konzentrieren der Mutterlauge im Vakuum kristallisierten weitere 0,12 g aus. Die Verbindung wurde durch Auflösen in wenig konz. wässrigem Ammoniak, Filtration durch ein Talkfilter und Konzentrieren des Filtrates umkristallisiert; sie scheidet sich dabei in Nadeln vom Smp. 356° aus. Das Dihydro-D-lysergyl-L-alanin ist in Alkohol mässig, in den meisten übrigen organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

$C_{19}H_{23}O_3N_3$ Ber. C 66,82 H 6,81 N 12,31%
Gef. „ 66,51 „ 7,18 „ 12,71%

$[\alpha]_D^{20} = -65^{\circ}$ (c = 0,2 in 5-proz. wässrigem Ammoniak)

8. Dihydro-D-isolysergyl(I)-glycinamid. Die Mischung einer Lösung von 1,0 g Dihydro-D-isolysergsäure(I)-azid¹⁾ in 150 cm³ Äther und von 0,56 g Glycinamid in 90 cm³ Isopropanol blieb 24 Stunden bei 20° stehen. Um das überschüssige Glycinamid zu entfernen, wurde der nach dem Abdampfen der Lösungsmittel verbleibende Rückstand zweimal mit 10 cm³ Wasser digeriert, wobei das Dihydro-D-isolysergyl(I)-glycinamid ungelöst zurückblieb. Das rohe Reaktionsprodukt konnte durch Umkristallisieren aus Aceton, aus dem es sich in feinen Nadeln (0,85 g) vom Smp. 225° abschied, gereinigt werden.

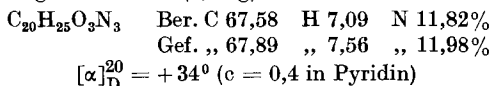
$C_{18}H_{22}O_2N_4$ Ber. C 66,22 H 6,81 N 17,17%
Gef. „ 66,32 „ 7,16 „ 17,07%

$[\alpha]_D^{20} = +16^{\circ}$ (c = 0,3 in Pyridin)

9. Dihydro-D-isolysergyl(II)-glycin-äthylester. Eine Lösung von 1,0 g Dihydro-D-isolysergsäure(II)-azid¹⁾ in 120 cm³ Äther vermischte man mit einer Lösung von 0,53 g Glycin-äthylester in 50 cm³ Äther und liess 12 Stunden bei 20° stehen. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde an einer Alu-

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. 29, 635 (1946).

miniumoxydsäule mit Chloroform als Lösungsmittel chromatographiert. Der so gereinigte Dihydro-D-isolysergyl(II)-glycin-äthylester liess sich aus Alkohol oder Aceton kristallisieren. Die lanzettförmigen Blättchen (0,85 g) schmolzen bei 175⁰.



Zusammenfassung.

Als Modellversuche für die Partialsynthese der natürlichen Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus und zum Studium des Zusammenhanges zwischen Struktur der Peptidseitenkette und pharmakologischer Wirkung wurde eine grössere Anzahl von Peptiden der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren hergestellt, analysiert und charakterisiert.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

19. Zur Darstellung der α -Ketosäuren, bzw. ihrer Ester und über die entsprechenden Ketale

von E. Vogel¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

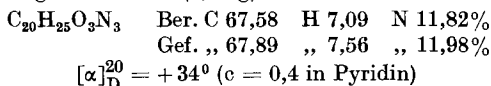
A. Ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern ohne Substituenten in β -Stellung.

Für die Herstellung von α -Ketosäuren und ihrer Ester kennt man eine Reihe von Methoden²⁾. Diese sind zum Teil mühsam, ergeben schlechte Ausbeuten oder sind nicht allgemein anwendbar. Die älteste und einfachste stammt im Prinzip von Wislicenus & Arnold²⁾,

¹⁾ Vgl. die demnächst im Druck erscheinende Diss. von E. Vogel.

²⁾ Wislicenus & Arnold, A. **246**, 333 (1888), sowie Adickes & Andresen, A. **555**, 48 (1944), durch Verseifung der α -Äthoxalyl-fettsäureester. J. Schreiber, C. r. **218**, 464 (1944), sowie H. Schinz & M. Hinder, Helv. **30**, 1349 (1947), durch Hydrolyse bzw. Alkoholyse der α -Ketobornsteinsäure-anhydride; da die letzteren aus α -Äthoxalyl-fettsäureestern erhalten werden, ist diese Methode als Variante des Verfahrens von Wislicenus & Arnold, bzw. von Adickes & Andresen zu betrachten. W. Tschelintzew & W. Schmidt, B. **62**, 2213 (1929), Umsetzung der Säurebromide zu den Cyaniden und Verseifung der letztern mit konz. Salzsäure; diese Methode versagt, wie die Autoren selbst angeben, bei Verbindungen mit mehr als 4 C-Atomen. Bouveault & Locquin, Bl. [3] **31**, 1061, 1072, 1142 (1904), durch Behandlung von α -alkylierten Acetessigestern mit Nitrosylschwefelsäure und oxydative Aufspaltung der erhaltenen Oximinoester. K. Pfister, Am. Soc. **67**, 2269 (1945), Überführung von α, β -Dibromsäuren mit alkoholischer Kalilauge in die Enoläther der α -Ketosäuren; vgl. Variante von H. Moureu und Mitarbeitern, C. r. **221**, 410 (1945); **222**, 445 (1946). C. Glücksmann, M. **10**, 771 (1889), Oxydation von α -Oxysäuren. T. Wieland, B. **81**, 314 (1948), durch Einwirkung von Oxalester auf Alkylmagnesiumhalogenide.

miniumoxydsäule mit Chloroform als Lösungsmittel chromatographiert. Der so gereinigte Dihydro-D-isolysergyl(II)-glycin-äthylester liess sich aus Alkohol oder Aceton kristallisieren. Die lanzettförmigen Blättchen (0,85 g) schmolzen bei 175⁰.



Zusammenfassung.

Als Modellversuche für die Partialsynthese der natürlichen Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus und zum Studium des Zusammenhanges zwischen Struktur der Peptidseitenkette und pharmakologischer Wirkung wurde eine grössere Anzahl von Peptiden der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren hergestellt, analysiert und charakterisiert.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

19. Zur Darstellung der α -Ketosäuren, bzw. ihrer Ester und über die entsprechenden Ketale

von E. Vogel¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

A. Ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern ohne Substituenten in β -Stellung.

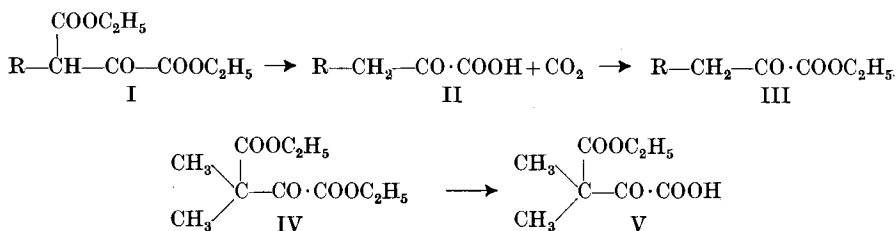
Für die Herstellung von α -Ketosäuren und ihrer Ester kennt man eine Reihe von Methoden²⁾. Diese sind zum Teil mühsam, ergeben schlechte Ausbeuten oder sind nicht allgemein anwendbar. Die älteste und einfachste stammt im Prinzip von Wislicenus & Arnold²⁾,

¹⁾ Vgl. die demnächst im Druck erscheinende Diss. von E. Vogel.

²⁾ Wislicenus & Arnold, A. **246**, 333 (1888), sowie Adickes & Andresen, A. **555**, 48 (1944), durch Verseifung der α -Äthoxalyl-fettsäureester. J. Schreiber, C. r. **218**, 464 (1944), sowie H. Schinz & M. Hinder, Helv. **30**, 1349 (1947), durch Hydrolyse bzw. Alkoholyse der α -Ketobersteinsäure-anhydride; da die letzteren aus α -Äthoxalyl-fettsäureestern erhalten werden, ist diese Methode als Variante des Verfahrens von Wislicenus & Arnold, bzw. von Adickes & Andresen zu betrachten. W. Tschelintzew & W. Schmidt, B. **62**, 2213 (1929), Umsetzung der Säurebromide zu den Cyaniden und Verseifung der letztern mit konz. Salzsäure; diese Methode versagt, wie die Autoren selbst angeben, bei Verbindungen mit mehr als 4 C-Atomen. Bouveault & Locquin, Bl. [3] **31**, 1061, 1072, 1142 (1904), durch Behandlung von α -alkylierten Acetessigestern mit Nitrosylschwefelsäure und oxydative Aufspaltung der erhaltenen Oximinoester. K. Pfister, Am. Soc. **67**, 2269 (1945), Überführung von α, β -Dibromsäuren mit alkoholischer Kalilauge in die Enoläther der α -Ketosäuren; vgl. Variante von H. Moureu und Mitarbeitern, C. r. **221**, 410 (1945); **222**, 445 (1946). C. Glücksmann, M. **10**, 771 (1889), Oxydation von α -Oxysäuren. T. Wieland, B. **81**, 314 (1948), durch Einwirkung von Oxalester auf Alkylmagnesiumhalogenide.

welche beim Kochen von Oxalessigester mit Mineralsäure (Verseifung und Ketonspaltung) Brenztraubensäure erhielten. Diese Reaktion wurde in der Folge als allgemeine Darstellungsmethode in die Literatur aufgenommen, jedoch erst viel später von *Adickes & Andresen*¹⁾ zu einem brauchbaren Verfahren ausgearbeitet. Nach diesen Autoren wird das durch Verseifung der α -Äthoxalyl-fettsäureester (I)²⁾ mit Salzsäure erhaltene Reaktionsprodukt mit Lauge neutralisiert, durch Ausziehen mit Äther von Neutralsubstanzen befreit und die Säuren als Natrium-, Calcium- oder Bariumsalze gefällt. Letztere werden zur Reinigung umkristallisiert und daraus die α -Ketosäure II in Freiheit gesetzt. Wir fanden, dass wenigstens bei den tiefen Gliedern die umständliche Salztrennung nicht nötig ist, und dass eine einfache Modifikation der Arbeitsweise von *Wislicenus & Arnold* leicht zum Ziel führt.

Die niederen α -Ketosäuren sind sehr leicht wasserlöslich. Das beim Kochen der α -Äthoxalyl-fettsäureester mit 10-proz. Salzsäure oder Schwefelsäure erhaltene Reaktionsgemisch muss deshalb der wässrig-sauren Lösung durch kontinuierliche Extraktion mit Äther entzogen werden. Die extrahierte Ketosäure wird infolge ihrer grossen Reaktionsfähigkeit durch den bei der Verseifung freigewordenen und mitausgezogenen Alkohol im Extraktionskolben zum Teil verestert. Der Extrakt besteht deshalb aus einem uneinheitlich siedenden Gemisch der α -Ketosäure II und ihres Esters III. Er enthält überdies geringe Mengen von Fettsäure und Oxalsäure, die durch Säurespaltung entstanden sind. Um die Veresterung zu verhindern, haben wir das bei der Verseifung der Äthoxalyl-fettsäureester erhaltene Reaktionsgemisch vorerst durch längeres Erhitzen in einer offenen Schale am Wasserbad vom Alkohol befreit und erst hernach mit Äther extrahiert. Durch 2malige Destillation des auf diese Weise gewonnenen Produktes werden die niedern Glieder der α -Ketosäuren in einer für die meisten Zwecke genügend reinen Form erhalten³⁾.



¹⁾ Vgl. Anm. 2, S. 116.

²⁾ Über die ersten Glieder der α -Äthoxalyl-fettsäureester vgl. *Wislicenus & Arnold*, l. c., sowie *Mebus*, M. **26**, 484 (1905), für die höhern Homologen siehe *Adickes & Andresen*, l. c., sowie *Schinz & Hinder*, l. c.

³⁾ Die geringe Menge Fettsäure wird als Vorlauf abgetrennt, die Oxalsäure bleibt im Destillationsrückstand. Bei der Destillation höherer α -Ketosäuren könnte die Oxalsäure störend wirken.

Zur Gewinnung der α -Ketosäureester III wird das Verseifungsprodukt dagegen direkt extrahiert und der aus einem Gemisch von Säure und Ester bestehende Ätherextrakt hierauf mit Alkohol in Benzollösung vollständig verestert, wobei das gebildete Wasser durch azeotrope Destillation entfernt wird.

Auf diese Weise lassen sich nur die in β -Stellung nicht substituierten α -Ketosäuren bzw. ihre Ester herstellen. Bei den α -Äthoxalylfettsäureestern, welche an dem zur Ketogruppe benachbarten C-Atom substituiert sind, z. B. beim α -Äthoxalylisobuttersäureester (IV)¹⁾, wird unter den oben angegebenen Bedingungen die quaternäre Carboxäthylgruppe nicht angegriffen und es bildet sich die Estersäure V. Zur Verseifung der resistenten Estergruppe konnten keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden, ohne dass nicht gleichzeitig Zersetzung der Substanz eintrat.

B. Einwirkung von Acetanhydrid auf Glycidsäureester.

Da die in β -Stellung verzweigten α -Ketosäuren, bzw. ihre Ester, nach dem bei A beschriebenen Verfahren nicht hergestellt werden können, versuchten wir, diese aus den isomeren Glycidsäureestern²⁾ zu gewinnen³⁾. Eine direkte Umlagerung des Dimethylglycidsäureesters (VI) in Dimethylbrenztraubensäureester (X)⁴⁾ durch Einwirkung von Schwefelsäure⁵⁾ gelang nur in Spuren. Auch der nachstehend beschriebene Umweg ergab nur eine geringe Ausbeute an Ketoester.

Acetanhydrid lagert sich in Gegenwart von wenig Schwefelsäure an den Glycidester VI unter Aufspaltung des Oxydringes und Bildung des Diacetates VII an⁶⁾. Als Hauptprodukt erhielt man indessen bei dieser Reaktion ein aus VII durch Abspaltung von Essigsäure entstandenes Monoacetat, das sich als Gemisch der beiden Isomeren VIII (Enolacetat) und IX erwies. Das als Nachlauf erhaltene Diacetat lieferte beim Erhitzen eine weitere Menge des gleichen Monoacetat-

¹⁾ Dargestellt durch Kondensation der Magnesiumverbindung von α -Bromisobuttersäureester und Oxalester nach *B. Rassow & R. Bauer*, B. **41**, 964 (1908); J. pr. [2] **80**, 95 (1909).

²⁾ *Darzens*, C. r. **139**, 1214 (1905).

³⁾ Schon *Darzens*, C. r. **152**, 445 (1911), hatte die Entstehung von α -Ketoestern bei der Einwirkung von Organozinkverbindungen auf Glycidester beobachtet.

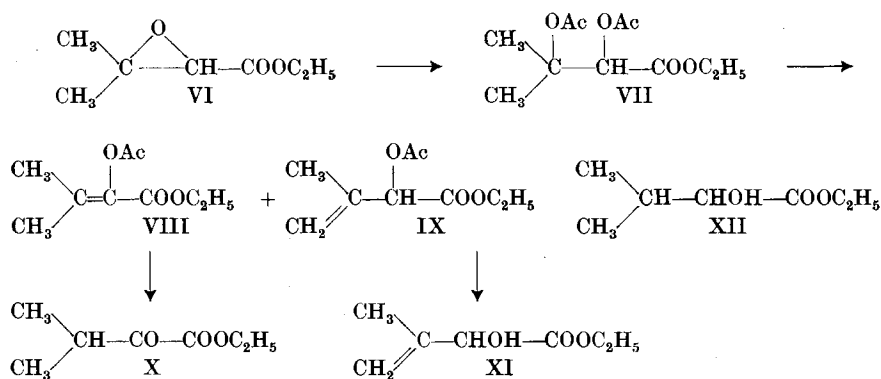
⁴⁾ Dimethylbrenztraubensäure, bzw. deren Ester, wird sonst am besten nach *Bouveault & Locquin*, l. c., hergestellt; vgl. auch *H. K. Sen*, Bioch. Z. **143**, 195 (1923).

⁵⁾ Der Diphenylglycidsäureester kann nach *S. Ecary*, Ann. chim. [12] **3**, 451 (1948), bei Behandlung mit verdünnter Säure fast quantitativ in Diphenylbrenztraubensäureester übergeführt werden. Diese Substanz stellt aber einen Sonderfall dar.

⁶⁾ *Darzens*, C. r. **141**, 766 (1906), berichtet, dass bei Einwirkung von Acetanhydrid auf α -methylierte Glycidester die Diacetyl derivative der entsprechenden Glycerinsäureester entstehen. Der Äthylenoxydring der Glycidester wird in ähnlicher Weise auch durch wasserfreien Halogenwasserstoff aufgespalten, z. B. entsteht aus VI mit HBr 1-Oxy-2-brom-isovaleriansäureester, *Darzens*, C. r. **150**, 1243 (1910).

gemisches. Destilliert man das bei der Reaktion entstehende Rohprodukt statt im Vakuum unter Atmosphärendruck, so erhält man nur Mono- und kein Diacetat. Die beiden isomeren Monoacetate können durch fraktionierte Destillation nur unvollständig voneinander getrennt werden. Nach Umesterung der Acetatgruppe mit chlorwasserstoffhaltigem Alkohol wurde in schlechter Ausbeute Dimethylbrenztraubensäureester (X) als 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 170—171° isoliert. Die Oximierung zeigte die Anwesenheit von 13—14% Ketoester an.

Eine quantitative Trennung der beiden isomeren Substanzen wurde, nach vorangegangener Alkoholyse, durch Behandlung mit *Girard*-Reagens P erzielt. Dabei erhielt man ca. 1 Teil Ketoester X und ca. 9 Teile α -Oxy- β -methylen-buttersäureester (XI). Die letztere der beiden Substanzen war gegenüber Brom sowie Tetranitromethan stark ungesättigt, besass 1 aktives „H“ und lieferte ein Allophanat vom Smp. 121°.



Die Konstitution des Ketoesters X und des ungesättigten Oxyesters XI (und damit auch diejenige der Acetate VIII und IX) wurde durch katalytische Hydrierung in Alkohol in Gegenwart von Platin-katalysator bewiesen. In beiden Fällen erhielt man α -Oxyisovaleriansäureester (XII), welcher nach Verseifung die entsprechende Säure vom Smp. 82,5° lieferte. Bei XI (Absättigen der Doppelbindung) verlief die Reaktion um das Mehrfache schneller als bei X (Reduktion der Ketogruppe).

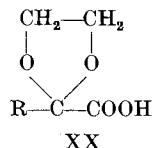
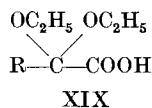
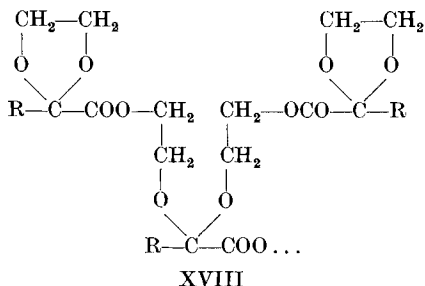
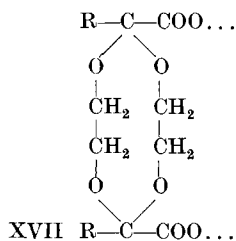
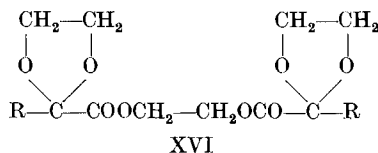
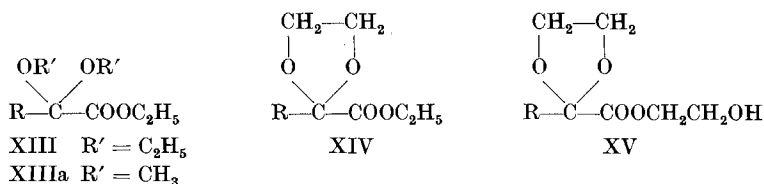
Eine Isomerisierung des Oxyesters XI zum Ketoester X durch Erhitzen in Gegenwart von Benzolsulfosäure gelang nicht.

Da der Anteil an Enolacetat VIII im rohen Monoacetat gering ist, kommt die hier beschriebene Reaktion, welche allgemeiner Anwendung fähig ist, zur Darstellung von α -Ketoestern nicht in Betracht. Dagegen dürfte sie zur Bereitung von β,γ -ungesättigten α -Oxyestern von Interesse sein.

C. Darstellung der α -Ketalester und α -Ketalsäuren.

Die Acetale der α -Ketoester lassen sich nach der Methode von *Claisen*¹⁾ mit Orthoameisensäureester und Alkohol unter Verwendung eines sauren Katalysators herstellen. Wir erhielten auf diese Weise α,α -Diäthoxy-buttersäureester, α,α -Diäthoxy-valeriansäureester und α,α -Diäthoxy-isovaleriansäureester.

*M. Kühn*²⁾ führte Brenztraubensäureester durch Erhitzen mit Glykol in Benzollösung in das Äthylenketal über. Diese Methode versagt nach unsern Erfahrungen bei den höhern α -Ketoestern. Die Dimethyl- und Diäthylketale XIIIa und XIII können aber durch Erhitzen mit Glykol in Gegenwart von wenig konz. Schwefelsäure in die entsprechenden Äthylenketale XIV verwandelt werden³⁾, wobei



¹⁾ B. **29**, 1005 (1896); **40**, 3903 (1907).

²⁾ J. pr. [2] **156**, 143 (1940); für die Methode im allgemeinen vgl. auch *E. Salmi*, B. **71**, 1803 (1938).

³⁾ *M. Delépine*, Bl. [3] **25**, 580 (1901); Ann. chim. [7] **23**, 482 (1901).

man den freigesetzten Methyl- bzw. Äthylalkohol durch kontinuierliches Abdestillieren entfernt. Allerdings tritt bei dieser Reaktion gleichzeitig auch weitgehend Austausch des Alkylrestes an der Estergruppe ein, wobei die Verbindungen XV und XVI entstehen. Ausserdem bilden sich wahrscheinlich gekuppelte Verbindungen in der Art von XVII und XVIII. Von diesen Produkten ist ein Teil im Hochvakuum destillierbar, ein Teil bleibt im Rückstand. Wir fanden, dass das gleiche Gemisch von Ketalestern entsteht, wenn man beim Acetalisieren nach der *Claisen*'schen Methode mit Ortho-ameisensäureäthylester und Alkohol an Stelle von Methanol oder Äthanol Glykol verwendet. Dies beweist, dass der Ortho-ameisensäureester nur als Katalysator wirkt.

Während α -Ketobuttersäureester spielend leicht verseifbar ist¹⁾, werden die entsprechenden Ketale von verdünnter, wässriger Lauge sogar beim Erwärmen praktisch nicht angegriffen. Andererseits tritt mit 10-proz. Salzsäure auch bei stundenlangem Schütteln keine Hydrolyse des Acetalrestes ein; erst längeres Kochen bewirkt Verseifung zu α -Ketobuttersäure. Ester- und Acetalgruppe stabilisieren sich also gegenseitig. Die Verseifung der Estergruppe (ohne Hydrolyse des Acetalrestes) wird durch Behandeln mit verdünnter, alkoholischer oder konzentrierter, wässriger Lauge erreicht. Auf diese Weise wurde das Natriumsalz der α,α -Diäthoxy-buttersäure erhalten. Die Gewinnung der freien Diäthyl-ketalsäure XIX war wegen deren geringen Beständigkeit nicht möglich. Dagegen gelang die Darstellung der entsprechenden Äthylen-ketalsäure XX²⁾. Auch diese ist nur beschränkt haltbar. Das Benzyl-thiuroniumsalz von XX schmolz bei 186°. Mit Diazomethan gewinnt man aus der Äthylen-ketalsäure den Äthylen-ketalsäuremethylester.

Es wurde auch versucht, den Mesoxalsäureester sowie die α -Äthoxalyl-fettsäureester zu acetalisieren. Es trat jedoch in beiden Fällen weder mit Ortho-ameisensäureester und Alkohol³⁾, noch mit Formiminoäther-hydrochlorid⁴⁾, noch nach der Methode von *Salmi*⁵⁾ bzw. *Kühn*⁶⁾ Reaktion ein.

D. Einwirkung von Thionylchlorid auf α -Ketalsäuren.

Nach *P. Carré & P. Jullien*⁷⁾ entsteht bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf Brenztraubensäure ein Gemisch von Acetylchlorid, Acetanhydrid, Äthylidenchlorid, sowie wahrscheinlich auch Trichloräthan und Dichlor-propionsäurechlorid, aber kein Brenz-

1) Die α -Ketobuttersäure ist ebenso leicht veresterbar, vgl. unter A.

2) Verbindung XVII gibt bei der Verseifung keine, Verbindung XVIII nur teilweise Ketalsäure XX.

3) *Claisen*, l. c.

4) *Pinner*, B. **16**, 354 (1883); *Houben*, B. **59**, 2394 (1926).

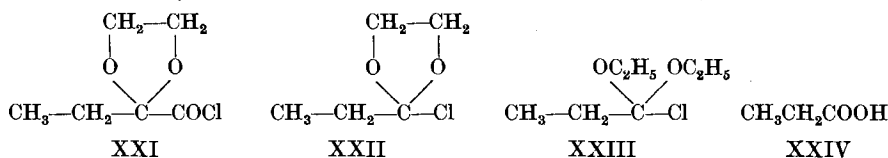
5) L. c.

6) L. c.

7) C. r. **202**, 1521 (1936).

traubensäurechlorid. Nach unserm Befund gibt α -Ketobuttersäure, sowie deren Natriumsalz mit Thionylchlorid ein analoges Gemisch von Reaktionsprodukten. Eine direkte Überführung der α -Ketosäuren in die entsprechenden Säurechloride ist also unmöglich¹⁾.

Die Behandlung von α -Ketobuttersäure-äthylenketal (XX) oder dessen Natriumsalz mit Thionylchlorid lieferte in guter Ausbeute ein einheitliches, chlorhaltiges Reaktionsprodukt. Dieses zeigte aber nicht die Eigenschaften des erwarteten Säurechlorids XXI. Der Siedepunkt lag zu tief, ferner war das Produkt gegen Wasser und wässriges Alkali in der Kälte weitgehend beständig und ergab bei Behandlung mit Alkohol nicht den Ketalester XIV ($R = C_2H_5$). Die Elementaranalyse stimmte auf die Formel $C_5H_9O_2Cl$. Bei der Verseifung mit Lauge entstand eine Verbindung, die ein Benzyl-thiuroniumsalz vom Smp. 163° und der Zusammensetzung $C_{13}H_{20}O_3N_2S$ lieferte, während das entsprechende Derivat des α -Ketobuttersäure-äthylenketals bei 186° schmilzt²⁾ und die Formel $C_{14}H_{20}O_4N_2S$ besitzt.



Das Einwirkungsprodukt von Thionylchlorid auf die Ketalsäure XX unterscheidet sich also vom erwarteten Säurechlorid XXI durch den Mindergehalt von CO. Beim Erhitzen mit Wasser auf 100° trat Umwandlung in Propionsäure (XXIV) ein. Diese wurde durch das Benzyl-thiuroniumsalz vom Smp. $148,5^\circ$ identifiziert. Die Chlorverbindung besitzt deshalb wahrscheinlich die Konstitution XXII. Sie kann als das Diester-mono-chlorid einer Orthosäure aufgefasst werden. Damit erklärt sich ihre eigenartige Stellung zwischen Säurechlorid und neutralem, chlorhaltigem Stoff.

Auch aus dem Natriumsalz des α -Keto-buttersäure-diäthylketals XIX wurde ein ähnliches Chlorid, jedoch in geringerer Ausbeute, erhalten, dem wohl, in Analogie zu XXII, Formel XXIII zukommt. Es ist allerdings nicht ausser acht zu lassen, dass bei offenen Acetalen teilweise Substitution des Alkylrestes durch Halogen eintreten kann³⁾.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scers, Genf*, für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Die Bemerkung von *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsaufklärung, 4. Aufl. 867 (1922), Brenztraubensäure sei gegen Thionylchlorid „indifferent“, ist nicht verständlich.

²⁾ Vgl. Abschnitt C.

³⁾ *B. Mylo*, B. **44**, 3212 (1911); *F. Straus & H. Blankenhorn*, A. **415**, 233 (1917).

Experimenteller Teil¹⁾.A. Ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern ohne Substituenten in β -Stellung²⁾. α -Ketobuttersäureester (III; R = CH₃).

100 g α -Äthoxalyl-propionsäureäthylester wurden mit 400 cm³ Wasser und 200 cm³ konz. Salzsäure 2–3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen versetzte man die homogene Lösung mit Kochsalz bis zur Sättigung und unterwarf sie darauf der kontinuierlichen Extraktion mit Äther. Die erhaltene Ätherlösung schüttelte man zur Entfernung der Hauptmenge Wasser mit viel Na₂SO₄. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde bei 60 mm im *Vigreux*-Kolben destilliert. Ein wasserhaltiger Vorlauf von ca. 20 g wurde mit Äther ausgezogen und der Ätherrückstand in den Kolben zurückgespült. Beim weitem Destillieren betrug der Vorlauf noch 2–3 g. Die Fraktion vom Sdp. 88–102° (ca. 50 g) wurde rasch überdestilliert, um Erstarrung der α -Ketobuttersäure im gekühlten Rohr zu vermeiden. Rückstand ca. 15 g.

Der α -Ketobuttersäureester wird bei Berührung mit Alkalien wegen seiner Wasserlöslichkeit fast momentan verseift. Das Verteilungsverhältnis von Säure und Ester im Gemisch ergibt sich durch Titration, unter Benutzung der Molekulargewichte der beiden Substanzen.

130 mg Subst. verbr. 11,25 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein)

C₄H₆O₃ (Ketosäure) Molgew. Ber. 102; C₆H₁₀O₃ (Ketoester) Ber. 130; Gef. 114

Da das gef. Molgewicht ungefähr in der Mitte zwischen den beiden berechneten Werten liegt, besteht das Gemisch aus etwa gleichen Teilen Säure und Ester. Bei verschiedenen Versuchen wurden Schwankungen von $\pm 20\%$ beobachtet.

Zur vollständigen Veresterung wurde das Destillationsprodukt (50 g) mit 60 cm³ Benzol, 50 cm³ absolutem Alkohol und 2 cm³ mit HCl gesättigtem Alkohol 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde hierauf der Destillation (*Widmer*-Kolonne) unterworfen. Bei 65° destillierte ein azeotropes Gemisch von Benzol, Alkohol und Wasser ab. Der Rückstand wurde bei 60 mm weiter destilliert und ergab: 1. 91–94° 48 g, entspr. 75% Ketobuttersäureester; 2. 94–98° 8 g, etwas säurehaltiger Ester.

Fraktion 1 wurde nochmals destilliert und zeigte dann Sdp. 59° (11 mm); $d_4^{18} = 1,0223$; $n_D^{18} = 1,4118$; M_D ber. für C₆H₁₀O₃ 130,6; gef. 131,66.

3,917 mg Subst. gaben 7,939 mg CO₂ und 2,750 mg H₂O

C₆H₁₀O₃ Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 55,31 H 7,86%

Das 2,4 Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äthanol bei 141–142°.

3,816 mg Subst. gaben 6,470 mg CO₂ und 1,488 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₆N₄ Ber. C 46,45 H 4,55% Gef. 46,27 H 4,36%

 α -Ketobuttersäure (II; R = CH₃).

Das durch Verseifung von 100 g α -Äthoxalyl-propionsäureester erhaltene Reaktionsgemisch wurde in einer Porzellanschale am Dampfbad auf das halbe Volumen eingeeengt. Nach Sättigen mit Kochsalz extrahierte man die Lösung während 12 Stunden. Die Ätherlösung wurde mit viel Na₂SO₄ getrocknet und der Rückstand der Lösung bei 60 mm destilliert. Dabei erhielt man etwas Vorlauf (Propionsäure-haltig). Die Hauptmenge vom Sdp. 96–102° wurde rasch übergetrieben. Zur Reinigung destillierte man das Produkt ein zweites Mal. Ausbeute 33 g, entspricht 65% kristallisierter α -Ketobuttersäure. Sehr hygroskopisch. Smp. des trockenen Produktes 30–31°³⁾.

¹⁾ Bei den Schmelzpunktsangaben ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

²⁾ Mitbearbeitet von K. Grob, cand. sc. nat. (Diplomarbeit 1949) und P. Seifert, dipl. sc. nat.

³⁾ Nach Barré, C. r. 184, 826 (1927), Smp. 31–32°.

Das p-Nitrophenylhydrazon schmolz bei 192—194° (aus Dioxan).

3,817 mg Subst. gaben 7,113 mg CO₂ und 1,658 mg H₂O
 C₁₀H₁₁O₄N₃ Ber. C 50,63 H 4,67% Gef. C 50,86 H 4,86%

α -Ketovaleriansäureester (III; R = C₂H₅).

Analog wurden 30 g α -Äthoxalyl-buttersäureäthylester mit 60 g konz. Salzsäure und 120 g Wasser durch mehrstündiges Kochen verseift und decarboxyliert. Der Rückstand des getrockneten Ätherauszuges wurde ohne vorherige Destillation direkt zum Äthylester verarbeitet, indem das erhaltene Gemisch von Ketoester und Ketosäure (20 g) mit 20 cm³ absolutem Alkohol, 20 cm³ Benzol und 2 cm³ mit HCl gesättigtem Alkohol unter Verwendung eines Wasserabscheiders kontinuierlich verestert wurde. Bei der Destillation im *Vigreux*-Kolben erhielt man 17,6 g, entspr. 88% α -Ketovalerian-säureester vom Sdp. 70,5—72° (11 mm). Bei grössern Ansätzen dauerte die Verseifung wie auch die Veresterung bedeutend länger. Eine Analysenfraktion zeigte: d_4^{18} = 0,9965; n_D^{18} = 1,4170; M_D ber. für C₇H₁₂O₃ 36,19; gef. 36,38.

3,780 mg Subst. gaben 8,053 mg CO₂ und 2,841 mg H₂O
 C₇H₁₂O₃ Ber. C 58,31 H 8,31% Gef. C 58,14 H 8,41%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 116—116,5°¹⁾.

3,678 mg Subst. gaben 6,486 mg CO₂ und 1,622 mg H₂O
 2,488 mg Subst. gaben 0,383 cm³ N₂ (19°, 725 mm)
 C₁₃H₁₆O₆N₄ Ber. C 48,15 H 4,97 N 17,28% Gef. C 48,13 H 4,93 N 17,16%

Verseifungsversuch mit α -Äthoxalyl-isobuttersäureester (IV).

α -Äthoxalyl-isobuttersäureester. Die Darstellung erfolgte nach *B. Rassow & R. Bauer*²⁾. Durch Verwendung von mehr als der angegebenen Menge Lösungsmittel konnte die Ausbeute erhöht werden. Wir fanden folgende Ausführungsform vorteilhaft:

Ansatz 25 g α -Brom-isobuttersäureäthylester, 18,7 g Oxalsäurediäthylester, 3,25 g Magnesium und 40 cm³ absoluter Äther. Alles Magnesium, sowie 3 g Bromester, 9 cm³ absoluter Äther und einige Körnchen Jod wurden in den Kolben vorgelegt. Die Reaktion wurde durch Erhitzen über freier Flamme eingeleitet und hierauf das Gemisch des gesamten Oxalesters, sowie der restlichen Teile Bromester und Lösungsmittel langsam eingetropft. Die Reaktion flaute ab, sobald genügend Oxalester vorhanden war, der die Umsetzung des Bromesters mit dem Metall hindert. Nachdem alles eingetragen war, wurde das Gemisch bis abends am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Am andern Morgen wurde es durch eine geringe Menge Bromester und Magnesium, die in einem Reagensglas zur Reaktion gebracht wurden, aktiviert und den ganzen Tag erhitzt. Am Abend des zweiten Tages war noch der grösste Teil des Magnesiums ungelöst. Erst im Verlauf des dritten Tages trat plötzlich heftige Reaktion ein. Dabei schlug die Farbe von braun nach grün-grau um. Da die Lösung jetzt dick war, wurden weitere 15 cm³ absoluter Äther zugesetzt. Verwendung von noch mehr Lösungsmittel ist zu vermeiden, da sich sonst zwei Schichten bilden. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser, das 8 cm³ konz. Schwefelsäure enthielt, zersetzt, das Öl in Äther aufgenommen, die Lösung gewaschen und der Äther entfernt. Nach 1maliger Destillation im *Claisen*-Kolben erhielt man 5 g Vorlauf vom Sdp. bis 105° (12 mm), 17,5 g Hauptfraktion vom Sdp. 105—120°, 0,5 g Nachlauf und 1 g Rückstand. Eine weitere fraktionierte Destillation im *Vigreux*-Kolben lieferte 15 g entspr. 54% α -Äthoxalyl-isobuttersäureester. Sdp. 62—68° (0,07 mm); $d_4^{14,5}$ = 1,0678; $n_D^{14,5}$ = 1,4344; M_D ber. für C₁₀H₁₆O₅ \overline{I} (Enolform) 52,74; gef. 52,77; EM_D = +1,0.

4,252 mg Subst. gaben 8,647 mg CO₂ und 2,900 mg H₂O
 C₁₀H₁₆O₅ Ber. C 55,54 H 7,46% Gef. C 55,50 H 7,63%

¹⁾ In Übereinstimmung mit *Adickes & Andresen*, A. 555, 48 (1944).

²⁾ B. 41, 964 (1908); J. pr. [2] 80, 95 (1909).

Das durch Kochen am Rückfluss in essigsaurer Lösung hergestellte Phenylhydrazon schmolz nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 88–89°¹⁾.

3,793 mg Subst. gaben 8,726 mg CO₂ und 2,469 mg H₂O

C₁₆H₂₂O₄N₂ Ber. C 62,73 H 7,24% Gef. C 62,78 H 7,29

Verseifung. Vollständige Verseifung mit Säure trat erst unter energischen Bedingungen (30-proz. Schwefelsäure, 130°) ein. Dabei bildete sich neben andern Produkten hauptsächlich Isobuttersäure. Bildung von Dimethyl-brenztraubensäure konnte bei keinem Versuch beobachtet werden. Bei der alkalischen Verseifung bildeten sich infolge Säurespaltung Oxalsäure und Isobuttersäure.

B. Einwirkung von Acetanhydrid auf Glycidsäureester²⁾.

Behandlung von Dimethyl-glycidsäureester (VI) mit Schwefelsäure.

5 g Dimethyl-glycidsäureester vom Sdp. 65–70° (12 mm) wurden mit 0,2 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt, wobei unter Wärmeentwicklung und Braunrotfärbung Reaktion eintrat. Nach dem Abflauen wurde das Gemisch 1 Stunde am Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man bei der Destillation (11 mm) 1. 64–68° 650 mg; 2. 145–159° 135 mg; 3. Rückstand 1 g. In der ersten Fraktion wurde Dimethylbrenztraubensäure durch das 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen. Citronengelbe Nadelchen vom Smp. 170°. Die Mischprobe mit einem Kontrollpräparat vom Smp. 171–171,5°³⁾ zeigte keine Schmelzpunktniedrigung.

Behandlung von Dimethyl-glycidsäureester (V) mit Acetanhydrid.

Zu einem Gemisch von 60 g Dimethyl-glycidsäureester und 60 g Acetanhydrid wurden unter Wasserkühlung 0,5 cm³ konz. Schwefelsäure zugefügt. Nach 10 Minuten versetzte man das Ganze nochmals mit 0,5 cm³ Schwefelsäure, liess es darauf 1 Stunde stehen und erwärmte es schliesslich $\frac{1}{2}$ Stunde am Wasserbad. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde im Vakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von Acetanhydrid erhielt man folgende Fraktionen: 1. 90–99° (12 mm) 21,4 g; 2. 100–112° 6,5 g; 3. 113–126° 24,8 g. Nochmalige fraktionierte Destillation lieferte 36 g Monoacetat vom Sdp. 90–93° (10 mm) und 12,6 g einer höhern Fraktion vom Sdp. 82–85° (0,2 mm).

Eine Analysenfraktion des Monoacetats vom Sdp. 91–92° (12 mm) zeigte:

$d_4^{17,5} = 1,0321$; $n_D^{17,5} = 1,4358$; M_D ber. für C₆H₁₄O₄ $\left| \overline{1} \right|$ 46,60 gef. 47,15; $EM_D = +0,55$.

3,416 mg Subst. gaben 7,263 mg CO₂ und 2,310 mg H₂O

C₆H₁₄O₄ Ber. C 58,05 H 7,58% Gef. C 58,03 H 7,57%

Die höhere Fraktion bestand aus unreinem Diacetat VI (C₁₁H₁₈O₆ Ber. C 53,65 H 7,37%; Gef. C 52,80 H 7,34%). Sie liess sich durch rasche Destillation mit freier Flamme und bei Atmosphärendruck fast vollständig in Monoacetat und Essigsäure spalten. Schon bei der Destillation unter 12 mm tritt bereits partielle Zersetzung ein.

Umesterung des Monoacetatgemisches VIII und IX mit alkoholischer Salzsäure.

Da bei der Verseifung des Monoacetats durch Kochen mit wässriger 15–20-proz. Salzsäure zum grössten Teil Verharzung eintrat, wurde der Ersatz des Acetatrestes durch Hydroxyl mittels Umesterung bewirkt. 53 g Monoacetat wurden mit 100 g 4-proz. absoluter alkoholischer Salzsäure 1 $\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernung

¹⁾ Nach *Rassow & Bauer*, l.c., 89°.

²⁾ Mitbearbeitet von *W. Keller*, cand. sc. nat., Diplomarbeit 1947, und *A. Caliezi*, cand. sc. nat., Diplomarbeit 1948.

³⁾ Bei schnellerem Erhitzen wurde ein wesentlich höherer Schmelzpunkt beobachtet. *Simonsen*, Soc. 1936, 828, gibt 194–195° an.

des überschüssigen Alkohols und des entstandenen Essigesters erhielt man bei der Destillation 34,3 g entspr. 83% Reaktionsprodukt vom Sdp. 71—74° (12 mm).

Zur Bestimmung des Gehaltes an Dimethylbrenztraubensäureester wurde eine abgewogene Menge mit alkoholischer Hydroxylamin-hydrochloridlösung versetzt und die freigesetzte Salzsäure nach 12 Stunden titriert.

0,485 mg Subst. verbrauchten 4,65 cm³ 0,1-n. NaOH, entspr. 13,8% Ketoester IX.

Zum Nachweis des Dimethyl-brenztraubensäureesters wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt. Citronengelbe Nadeln vom Smp. 171—171,5°.

3,900 mg Subst. gaben 6,921 mg CO₂ und 1,735 mg H₂O

3,164 mg Subst. gaben 0,490 cm³ N₂ (22°, 730 mm)

C₁₃H₁₆O₆N₄ Ber. C 48,15 H 4,97 N 17,27% Gef. C 48,43 H 4,98 N 17,20%

Trennung des Ketoesters X und des Oxyesters XI mit *Girard*-Reagens P.

10 g Umesterungsprodukt wurden mit 5 g *Girard*-Reagens P in essigsaurer Methanol-lösung behandelt.

Nichtketonische Teile. Diese wurden durch 6maliges Ausschütteln mit Äther gewonnen. Die Destillation bei 12 mm ergab: 1. unter 70° 0,55 g; 2. 71—74° 2,30 g; 3. 74—76° 5,75 g. Fraktionen 2 und 3 entfärbten Brom in CCl₄ momentan und gaben mit C(NO₂)₄ starke Gelbfärbung¹⁾.

3,448 mg Subst. gaben 7,374 mg CO₂ und 2,614 mg H₂O

5,958 mg Subst. gaben 0,938 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₇H₁₂O₃ Ber. C 58,31 H 8,39 akt. „H“ 0,70% Gef. C 58,36 H 8,49 akt. „H“ 0,71%

Das Allophanat schmolz nach 6maligem Umkristallisieren aus Benzol-Essigester bei 121°.

3,748 mg Subst. gaben 6,445 mg CO₂ und 2,056 mg H₂O

C₆H₁₄O₅N₂ Ber. C 46,95 H 6,13% Gef. C 46,92 H 6,14%

Ketonische Teile. Die Hauptmenge der ketonischen Teile wurde durch 5maliges Ausschütteln der angesäuerten und mit NaCl gesättigten *Girard*-Lösung und der Rest durch darauffolgende kontinuierliche Extraktion mit Äther gewonnen. Beim Versetzen des Extraktes mit Petroläther schied sich eine unlösliche, aus Essigsäure bestehende Schicht ab. Der Ketoester befand sich in der Petrolätherlösung. Sdp. 60—68° (12 mm). Ausbeute 1,0 g. Gegen Brom und C(NO₂)₄ gesättigt. Gibt quantitativ das 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 171—171,5°.

Überführung des Ketoesters X und des Oxyesters XI in α-Oxy-isovaleriansäureester (XII).

Hydrierung des Oxyesters XI. 1,55 g Oxyester wurden in Gegenwart von 55 mg Platinoxid (vorhydriert) in Feinspritzlösung hydriert. In 1 Stunde wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Der erhaltene gesättigte Ester XII wurde mit 10 cm³ 20-proz. methanolischer KOH verseift. Nach Entfernung des Alkohols und Versetzen des Rückstandes mit wenig Wasser wurde die Natriumsalzlösung von Spuren Unverseiftem durch Ausziehen mit Äther befreit und nach Ansäuern die wasserlösliche Oxsäure durch kontinuierliche Extraktion mit Äther isoliert. Man erhielt 1,20 g α-Oxy-isovaleriansäure vom Sdp. 126—127° (14 mm). Sie kristallisierte sehr langsam aus. Schmelzpunkt nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol 82,5°²⁾.

3,748 mg Subst. gaben 6,995 mg CO₂ und 2,880 mg H₂O

C₅H₁₀O₃ Ber. C 50,83 H 8,53% Gef. C 50,93 H 8,60%

Reduktion des Ketoesters X. 0,84 g Ketoester wurden in Gegenwart von 44 mg Platinoxid (vorhydriert) in Feinspritzlösung katalytisch reduziert. Das Reduktionsprodukt XII wurde wie oben verseift und destilliert. Man erhielt 0,63 g Säure vom Sdp. 126—127°

¹⁾ Das Acetat ist gegenüber C(NO₂)₄ indifferent.

²⁾ Nach E. Schmidt & R. Sachtleben, A. 193, 106 (1878), Smp. 83°.

(14 mm). Nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol lag der Schmelzpunkt ebenfalls bei 82,5°. Die Mischprobe mit der oben beschriebenen, gleichschmelzenden Säure zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

C. α -Ketalester und α -Ketalsäuren¹⁾.

Diäthylketal des α -Ketobuttersäureesters (XIII; $R = C_2H_5$).

20 g α -Ketobuttersäureester wurden mit 32 g Orthoameisensäureester, 20 g absolutem Alkohol und 5 cm³ 30-proz., absolut-alkoholischer Salzsäure über Nacht verschlossen stehen gelassen. Dann wurden überschüssiger Alkohol und HCl abgesaugt. Die Verdunstungskälte verhinderte Verluste an Ketal. Bei der Destillation des Rückstandes erhielt man 28 g, entspr. 89%, α -Diäthoxy-buttersäureester vom Sdp. 85–87° (11 mm). Eine Mittelfraktion zeigte: $d_4^{18} = 0,9699$; $n_D^{18} = 1,4200$; M_D ber. für $C_{10}H_{20}O_4$ 53,32; gef. 53,29.

3,970 mg Subst. gaben 8,572 mg CO₂ und 3,495 mg H₂O
 $C_{10}H_{20}O_4$ Ber. C 58,80 H 9,87% Gef. C 58,92 H 9,85%

Diäthylketal des Valeriansäureesters (XIII; $R = C_3H_7$).

Aus 144 g α -Ketovaleriansäureester, 163 g Orthoameisensäureester und 250 g 10% HCl enthaltendem Alkohol wurden nach Stehenlassen über Nacht 156 g Ketaleser gewonnen. Bei nochmaliger Behandlung der nicht in Reaktion getretenen Anteile konnten weitere 58 g Ketaleser erhalten werden. Gesamtausbeute 189 g, entspr. 95%, vom Sdp. 95–98° (11 mm).

Diäthylketal des Isovaleriansäureesters (XIII; $R = i-C_3H_7$).

Analog wurden 28,8 g Dimethyl-brenztraubensäureester²⁾ mit 36 g Orthoameisensäureester, 27,5 g absolutem Alkohol und 100 cm³ mit HCl gesättigtem Alkohol nach kurzem Erwärmen am Wasserbad 12 Stunden stehen gelassen, der Alkohol in der Kälte am Vakuum abgesogen und der Rückstand fraktioniert destilliert. Nach einem Vorlauf von 13 g vom Sdp. 75–85° (25 mm) wurden 17,5 g α -Diäthoxyisovaleriansäureester gewonnen. Eine Mittelfraktion vom Sdp. 90–95° (11 mm) wurde analysiert.

3,648 mg Subst. gaben 8,039 mg CO₂ und 3,258 mg H₂O
 $C_{11}H_{22}O_4$ Ber. C 60,52 H 10,16% Gef. C 60,14 H 9,99%

Natriumsalz des α -Ketobuttersäure-diäthylketals (XIX).

Verseifung des Ketalesers XII ($R = C_2H_5$). 3 g Ketaleser wurden mit der 1 Mol entsprechenden Menge 11-proz. alkoholischer Natronlauge versetzt und die Verseifung titrimetrisch verfolgt. Nach 10 Minuten waren bereits 60% der Natronlauge verbraucht, nach 45 Minuten 80%, nach 2 Stunden war die Verseifung fast vollständig. Nach Absaugen des Alkohols wurde der Rückstand mit etwas weniger als der berechneten Menge Salzsäure vorsichtig unter Eiskühlung angesäuert und das ausgefällte Öl in Äther aufgenommen. Man erhielt daraus bei der Destillation 0,2 g Ketobuttersäure vom Sdp. 60–65° (12 mm). Eine höhere Fraktion vom Sdp. 105–108°, die wahrscheinlich aus Ketalsäure bestand, zersetzte sich zum grossen Teil während der Destillation, wobei sich Harz bildete.

Natriumsalz der Ketalsäure. 28,7 g Diäthylketal des α -Ketobuttersäureesters vermischt man mit einer Lauge, die aus 3,24 g Natrium (theoretische Menge) und 50 cm³ 92-proz. Alkohol bereitet war. Bald setzte Erwärmung um ca. 10° und Gelbgrünfärbung ein. Nach einer Stunde wurde das Gemisch kurz am Wasserbad erwärmt und dann die nicht verbrauchte Lauge neutralisiert. Der Neutralpunkt wird durch den Farbumschlag von gelb-grün nach farblos scharf angezeigt. Verbraucht 2,5 cm³ 4-n. alkoholische HCl,

¹⁾ Mitbearbeitet von K. Grob, cand. sc. nat.

²⁾ Dargestellt nach Bouveault & Locquin, Bl. [3] 31, 1061, 1072, 1142 (1904).

unter Bildung von 0,62 g NaCl. Nach Absaugen des Alkohols wurde das Gemisch mit Äther aufgeschlemmt und mit möglichst wenig Wasser ausgezogen. Die Ätherlösung enthielt 1,6 g Unverseiftes. Die wässrige Schicht wurde über konz. Schwefelsäure im Vakuumexsikkator zur Trockne eingedunstet und zum Schluss bei 100° im Vakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 25,6 g Salz (0,62 g = 2,5% NaCl enthaltend), entspr. 92%.

2,235 mg Subst. verbr. 6,483 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 C₈H₁₅O₄Na (abzüglich 2,5%) 2 OC₂H₅ Ber. 44,35%¹⁾ Gef. 43,55%

α-Ketobuttersäure-äthylenketal (XX; R = C₂H₅).

Das Verfahren von *Delépine*²⁾ gab weniger gute Ausbeuten als die von uns gefundene direkte Methode. Wir beschreiben deshalb nur diese letztere.

17 g α-Ketobuttersäureester, 20 g Orthoameisensäureester und 16 g Äthylenglykol wurden unter Zusatz von 10 Tropfen konz. Schwefelsäure in einen Fraktionierkolben eingefüllt und langsam erwärmt. Bei 100° Badtemperatur setzte die Reaktion ein, worauf ein Gemisch von Ameisensäureester und wässrigem Alkohol abdestillierte. Das Bad wurde allmählich auf 150° erhitzt, bis kein Destillat mehr überging. Nach Entfernung von noch vorhandenem Orthoameisensäureester und Ketoester im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Der ca. 20 g betragende Ätherrückstand wurde bei 0,1 mm destilliert und 15 g eines viskosen Produktes (XIV, XV, vielleicht auch XVI und XVII) mit dem Siedepunktintervall 100–200° erhalten. Es war nicht möglich, durch weitere fraktionierte Destillation daraus einheitliche Anteile zu gewinnen.

Das Destillat wurde mit einer Lösung von 7,8 g KOH in 10 cm³ Wasser versetzt. Die Reaktion war so heftig, dass Kühlung nötig war. Die homogene Reaktionslösung wurde mit 13,5 g konz. Salzsäure unter Kühlung angesäuert und darauf mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der Extrakt (18 g) lieferte neben wenig Vorlauf und etwas Harz 13 g, entspr. 68% Ketobuttersäure-äthylenketal vom Sdp. 125–135° (12 mm).

262 mg Subst. verbrauchten bei der Titration 17,81 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein).

C₈H₁₀O₄ Äquiv.-Gew. Ber. 146,0 Gef. 147,0.

Eine Mittelfraktion wurde analysiert.

3,734 mg Subst. gaben 6,755 mg CO₂ und 2,331 mg H₂O

C₈H₁₀O₄ Ber. C 49,31 H 6,90% Gef. C 49,37 H 6,99%

Das Benzyl-thiuroniumsalz schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 186°.

3,708 mg Subst. gaben 7,310 mg CO₂ und 2,141 mg H₂O

C₁₄H₂₀O₄N₂S Ber. C 53,83 H 6,45% Gef. C 53,80 H 6,46%

Aus dem Ketobuttersäure-äthylenketal lässt sich mit Diazomethan leicht der Methyl ester gewinnen. Dieser wurde bereits in einer früheren Abhandlung beschrieben³⁾.

Die Ketsäure zersetzt sich beim Stehen. Nach einem Tag waren bei erneuter Destillation schon wägbare Mengen α-Ketobuttersäure und Glykol nachweisbar.

D. Einwirkung von Thionylchlorid auf α-Ketalsäuren⁴⁾.

Umsetzung des Natriumsalzes von α-Ketobuttersäure-diäthylketal (XIX; R = C₂H₅) mit Thionylchlorid.

3 g Natriumsalz der α-Diäthoxybuttersäure wurden in 20 cm³ absolutem Äther suspendiert und unter Kühlung 2,8 g Thionylchlorid zugetropft. Die Temperatur wurde 1 Stunde bei –20° und 48 Stunden bei 0° gehalten. Darauf wurde das Gemisch noch 24

¹⁾ C₈H₁₅O₄Na rein 2 OC₂H₅ Ber. 45,48%.

²⁾ Bl. [3] 25, 580 (1901).

³⁾ L. Willmann & H. Schinz, Helv. 32, 2158 (1949).

⁴⁾ Mitbearbeitet von K. Grob.

Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Abnutschen des Salzes und Nachwaschen mit Äther erhielt man aus dem Filtrat ein nicht einheitliches Produkt, von dem 1 g unscharf bei 85–87° (60 mm) siedete (XXII).

Bei einigen weiteren Ansätzen, bei denen die Temperatur höher stieg, wurden kontinuierlich siedende Gemische gewonnen, die z. T. Propionsäure enthielten.

Umsetzung des α -Ketobuttersäure-äthylenketals
(XX; R = C₂H₅) mit Thionylchlorid.

6,3 g frisch destilliertes α -Ketobuttersäure-äthylenketal wurden mit 6,5 g Thionylchlorid vermischt, wobei Gasentwicklung einsetzte, die nach 2 Stunden nachliess. Nach 12stündigem Stehen wurde das Gemisch kurze Zeit auf 80° erwärmt und darauf destilliert. Es wurden 4,7 g, entspr. 82% Ausbeute des bei 86–88° (60 mm) siedenden Chlorids XXI erhalten. Zur Analyse wurde es nochmals destilliert.

4,430 mg Subst. gaben 7,126 mg CO₂ und 2,658 mg H₂O

5,785 mg Subst. gaben 6,120 mg AgCl

C₆H₉O₂Cl Ber. C 43,89 H 6,67 Cl 25,99% Gef. C 43,90 H 6,71 Cl 26,17%

Ansätze mit Äther als Lösungsmittel, sowie solche mit energischem Reaktionsbedingungen gaben etwas geringere Ausbeuten. Die Chlorierung des Natriumsalzes lieferte das gleiche Produkt.

Benzyl-thiuroniumsalz. 0,3 g der Chlorverbindung XXII wurden mit 2 cm³ 10-proz. Natronlauge unter Erwärmen auf 60–70° bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Die warme Lösung wurde mit 0,45 g S-Benzyl-iso-thioharnstoff-hydrochlorid in 4 cm³ Alkohol versetzt. Beim Abdunsten des Alkohols setzte nach wenigen Minuten Kristallisation ein. Nach Umkristallisieren aus Alkohol zeigte die Substanz den Smp. 163°.

3,747 mg Subst. gaben 7,558 mg CO₂ und 2,294 mg H₂O

C₁₃H₂₀O₃N₂S Ber. C 54,88 H 7,08% Gef. C 55,05 H 6,85%

Überführung in Propionsäure. 0,07 g der Chlorverbindung (XXII) wurden mit 0,2 g Wasser in ein Präparatenglas eingeschmolzen und dieses 5 Stunden in kochendes Wasser eingelegt, wobei vollständige Lösung des Rohrinhalts eintrat. Die nach Propionsäure riechende Lösung wurde mit 2-n. NaOH neutralisiert und aus der so erhaltenen Natriumverbindung das Benzyl-thiuroniumsalz hergestellt. Dieses schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 148,5° und war nach Mischprobe mit einem Kontrollpräparat aus Propionsäure (XXIV) identisch.

Titration. Die Chlorverbindung XXI wurde mit Wasser bis zur vollständigen Lösung erhitzt und mit NaOH titriert.

104 mg Subst. verbr. 15,1 cm³ 0,1-n. NaOH

C₆H₉O₂Cl Äquiv.-Gew. Ber. = 68,2 Gef. 68,3

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

A. Es wird ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von in β -Stellung nicht verzweigten α -Ketosäuren, sowie der entsprechenden Ester aus α -Äthoxalyl-fettsäureestern angegeben.

B. Bei der Einwirkung von Acetanhydrid auf Dimethyl-glycid-säureester entsteht primär α, β -Diacetoxy-isovaleriansäureester, der unter Verlust von Essigsäure ein Gemisch von zwei Monoacetaten liefert. Dieses ergibt bei der Hydrolyse ca. 10% Dimethyl-brenztraubensäureester und ca. 90% α -Oxy- β -methylen-buttersäureester.

C. Von einigen α -Ketosäureestern wurden mit Orthoameisensäureäthylester und Äthanol die Diäthylketale hergestellt. Bei Verwendung von Äthylenglykol an Stelle von Äthanol erhält man die Äthylenketale; dabei tritt aber gleichzeitig Austausch des Alkylrestes an der Estergruppe statt und man erhält ein uneinheitliches Produkt. Die Verseifung desselben liefert einheitlich siedende Äthylenketal-säuren.

D. Bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf α -Ketalsäuren oder ihre Salze entstehen Chlorverbindungen, welche CO weniger enthalten als die erwarteten Ketalsäurechloride.

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

20. Die katalytische Hydrierung der enolisierbaren α -Keto- γ -lactone

von F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder und H. Schinz¹⁾.

(21. XII. 49.)

Die α -Keto- γ -lactone der allgemeinen Formel I ($R = \text{Alkyl}$) bzw. ihre Enolform Ibis²⁾ können, wie wir in einer früheren Mitteilung bemerkten³⁾, quantitativ zu den entsprechenden α -Oxy- γ -lactonen II hydriert werden. Als Katalysatoren eignen sich Palladium-Calciumcarbonat sowie *Raney*-Nickel. Mit Platin⁴⁾ erfolgt dagegen schon in Essigesterlösung Weiterhydrierung, wobei zum Teil Lacton III und daneben wahrscheinlich auch β -substituierte Buttersäuren und evtl. Tetrahydrofurane entstehen⁵⁾. Zur Hydrierung werden an Stelle der leicht zersetzlichen freien $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy-butenolide (Ibis) mit Vorteil die entsprechenden Acetate IV verwendet. Die gesättigten α -Acetoxylactone V werden mit verdünnten Alkalien leicht zu den freien Oxyverbindungen II verseift. Die Hydrierungen lassen sich auch mit den freien Enolen Ibis ausführen, wenn man diese mit Hydrochinon stabilisiert.

¹⁾ Vgl. die Diss. ETH. von M. Hinder (1947), F. Fleck (1949) und A. Rossi (erscheint demnächst im Druck).

²⁾ Über die Darstellung der α -Keto- γ -lactone siehe H. Schinz & M. Hinder, *Helv.* **30**, 1349 (1947); A. Rossi & H. Schinz, *Helv.* **31**, 473, 1954 (1948); **32**, 1967 (1949).

³⁾ H. Schinz & M. Hinder, *Helv.* **30**, 1354 (1947).

⁴⁾ Aus dem nicht enolisierbaren α -Keto- β , β -dimethyl- γ -lacton entsteht dagegen bei der Hydrierung in Gegenwart von Platinkatalysator ausschliesslich das entsprechende Oxy-lacton, R. Kuhn & T. Wieland, *B.* **75**, 121 (1942).

⁵⁾ Vgl. Ch. K. Ingold, *Soc.* **121**, 2676 (1922); J. Cason, P. B. Brewer & E. L. Pippen, *J. org. Chem.* **13**, 239 (1948).

C. Von einigen α -Ketosäureestern wurden mit Orthoameisensäureäthylester und Äthanol die Diäthylketale hergestellt. Bei Verwendung von Äthylenglykol an Stelle von Äthanol erhält man die Äthylenketale; dabei tritt aber gleichzeitig Austausch des Alkylrestes an der Estergruppe statt und man erhält ein uneinheitliches Produkt. Die Verseifung desselben liefert einheitlich siedende Äthylenketal-säuren.

D. Bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf α -Ketalsäuren oder ihre Salze entstehen Chlorverbindungen, welche CO weniger enthalten als die erwarteten Ketalsäurechloride.

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

20. Die katalytische Hydrierung der enolisierbaren α -Keto- γ -lactone

von F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder und H. Schinz¹⁾.

(21. XII. 49.)

Die α -Keto- γ -lactone der allgemeinen Formel I ($R = \text{Alkyl}$) bzw. ihre Enolform Ibis²⁾ können, wie wir in einer früheren Mitteilung bemerkten³⁾, quantitativ zu den entsprechenden α -Oxy- γ -lactonen II hydriert werden. Als Katalysatoren eignen sich Palladium-Calciumcarbonat sowie *Raney*-Nickel. Mit Platin⁴⁾ erfolgt dagegen schon in Essigesterlösung Weiterhydrierung, wobei zum Teil Lacton III und daneben wahrscheinlich auch β -substituierte Buttersäuren und evtl. Tetrahydrofurane entstehen⁵⁾. Zur Hydrierung werden an Stelle der leicht zersetzlichen freien $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy-butenolide (Ibis) mit Vorteil die entsprechenden Acetate IV verwendet. Die gesättigten α -Acetoxylactone V werden mit verdünnten Alkalien leicht zu den freien Oxyverbindungen II verseift. Die Hydrierungen lassen sich auch mit den freien Enolen Ibis ausführen, wenn man diese mit Hydrochinon stabilisiert.

¹⁾ Vgl. die Diss. ETH. von M. Hinder (1947), F. Fleck (1949) und A. Rossi (erscheint demnächst im Druck).

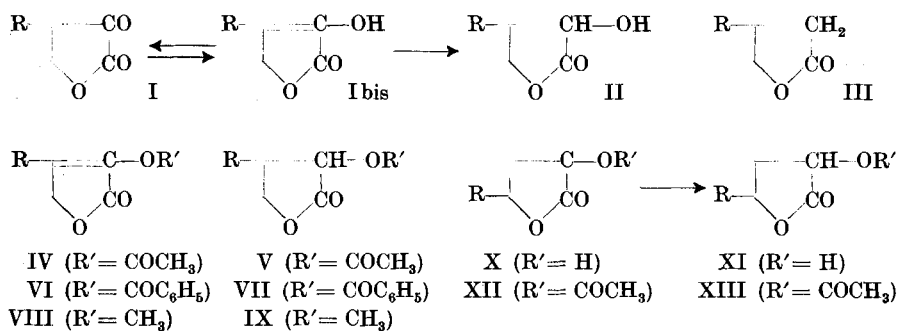
²⁾ Über die Darstellung der α -Keto- γ -lactone siehe H. Schinz & M. Hinder, *Helv.* **30**, 1349 (1947); A. Rossi & H. Schinz, *Helv.* **31**, 473, 1954 (1948); **32**, 1967 (1949).

³⁾ H. Schinz & M. Hinder, *Helv.* **30**, 1354 (1947).

⁴⁾ Aus dem nicht enolisierbaren α -Keto- β , β -dimethyl- γ -lacton entsteht dagegen bei der Hydrierung in Gegenwart von Platinkatalysator ausschliesslich das entsprechende Oxy-lacton, R. Kuhn & T. Wieland, *B.* **75**, 121 (1942).

⁵⁾ Vgl. Ch. K. Ingold, *Soc.* **121**, 2676 (1922); J. Cason, P. B. Brewer & E. L. Pippen, *J. org. Chem.* **13**, 239 (1948).

Diese Reaktionen wurden am α -Keto- β -methyl- γ -lacton (I bzw. I bis; $R = CH_3$), am α -Keto- β -n-amyl- γ -lacton (I bzw. I bis; $R = n-C_5H_{11}$) und am α -Keto- γ -methyl- γ -lacton (X; $R = CH_3$) ausgeführt. Das erste der drei Produkte wurde besonders eingehend studiert und u. a. auch der Enol-methyläther VIII reduziert.



Von einem α -Oxylacton mit einem Substituenten in β -Stellung (II) oder einem solchen mit einem Substituenten in γ -Stellung (XI) sind je eine cis- und eine trans-*d,l*-Form möglich. Wir versuchten, zu den verschiedenen Diastereomeren zu gelangen, indem wir die Hydrierung in verschiedenen Lösungsmitteln ausführten. Nach dem bekannten Erfahrungssatz von *Auwers-Skita*¹⁾ wäre in saurer Lösung vorwiegend Entstehung des cis-Oxylactons, in alkalischer Lösung diejenige der trans-Verbindung²⁾ zu erwarten gewesen. Die erhaltenen Produkte zeigten aber immer praktisch die gleichen Konstanten. Aus dem besonders gut untersuchten α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (II; $R = CH_3$) entstand immer das gleiche Benzoat (VII; $R = CH_3$) vom Smp. 82° , welches ebenfalls bei der Hydrierung des Enolbenzoats VI ($R = CH_3$) gebildet wurde. Da dieses Benzoat, wie auch das Tosylat³⁾ in quantitativer Ausbeute entstehen, muss das erhaltene Oxylacton sterisch einheitlich sein.

Die α -Oxylactone sind dickflüssige, hygroskopische Substanzen. Die Acetate sind ebenfalls flüssig.

Da die α -Keto- γ -lactone leicht herstellbar sind, liegt hier ein bequemer Weg zur Darstellung der β - oder γ -monoalkylierten α -Oxy- γ -lactone⁴⁾ in der einen der beiden möglichen stereoisomeren Formen vor⁵⁾. Mit naszierendem Wasserstoff (Aluminiumamalgam, Natrium-

¹⁾ Z. B. B. 53, 1792 (1920); A. 427, 225 (1922); 431, 1 (1923).

²⁾ Wobei sich die Bezeichnungen „cis“ und „trans“ auf die gegenseitige Lage von R und OH beziehen.

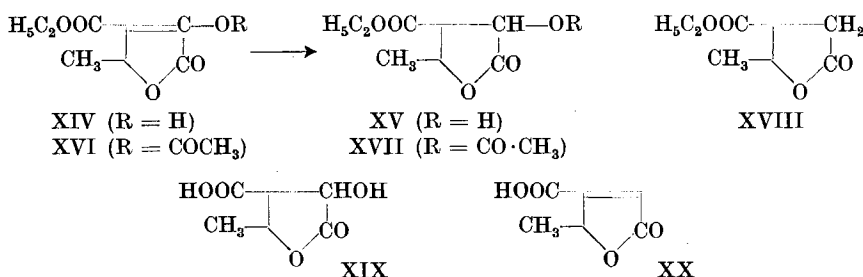
³⁾ Vgl. die nächste Mitteilung.

⁴⁾ Gewöhnliche Darstellungsart durch Cyanhydrinsynthese aus β -Oxy-aldehyden oder durch Hydrolyse von α -Halogenlactonen.

⁵⁾ Über die Gewinnung des andern Stereoisomeren siehe die folgende Abhandlung.

amalgam, Zink und Salzsäure) gelang die Reduktion der α -Keto- β (bzw. γ)-alkyl- γ -lactone nicht¹⁾.

Es wurde auch die Hydrierung eines α -Keto- γ -lactons mit einer Estergruppe in β -Stellung, nämlich des α -Keto- β -carboxäthyl- γ -methyl- γ -lactons, untersucht. Die Hydrierung des freien Enols XIV zum entsprechenden Oxy lacton XV gelang hier weder mit Palladium-Calcium-carbonat noch mit *Raney*-Nickel; dagegen liess sie sich am Acetat XVI ausführen. Die Ausbeute an gesättigtem Acetoxylacton XVII betrug nur ca. 40%. Daneben bildeten sich, auch bei Verwendung von Palladium-Calciumcarbonat oder *Raney*-Nickel, durch Hydrogenolyse grössere Mengen von Nebenprodukten (wahrscheinlich besonders XVIII), deren Abtrennung schwierig war.



Eine Verbindung der Formel XV kann in 4 verschiedenen *d, l*-Formen auftreten. Das gesättigte Acetat XVII wurde im allgemeinen flüssig erhalten und kristallisierte beim Stehen (Smp. 57—58°). Durch sauer katalysierte Alkoholyse entstand daraus die entsprechende freie Oxyverbindung XV vom Smp. 44°, durch Verseifung mit Alkali in der Kälte α -Oxy- γ -methyl-paraconsäure (XIX), welche beim Erhitzen in die ungesättigte Säure XX vom Smp. 154—155° überging. Letztere wurde auch durch thermische Zersetzung des Acetats XVII und nachfolgende Verseifung des erhaltenen ungesättigten Esters gewonnen.

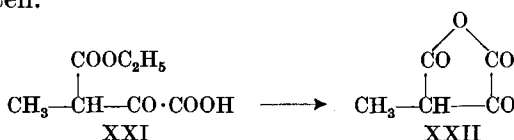
Die Hydrierung der $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -carboxäthyl-butenolide eignet sich also nicht zur Darstellung der entsprechenden gesättigten Oxy lactone, da die Ausbeuten zu gering und die Abtrennung der Nebenprodukte zu mühsam ist.

Das für unsere Versuche nötige α -Keto- β -methyl- γ -lacton haben wir nach einem vereinfachten Verfahren gewonnen, bei dem die Zwischenstufen nicht isoliert werden. Die gleiche Arbeitsweise liess sich auch auf die Darstellung von α -Keto- β -carboxäthyl- γ -lacton²⁾ übertragen. Im experimentellen Teil sind ferner einige noch unbekannte Derivate dieser Lactone beschrieben.

¹⁾ N. Hall, J. E. Hynes & A. Lapworth, Soc. 107, 141 (1915) fanden dagegen beim β -Phenylhomologen umgekehrte Verhältnisse: die Hydrierung verlief glatt mit H nascens, gelang aber nicht auf katalytischem Weg.

²⁾ Diese beiden Lactone wurden ebenfalls früher schon beschrieben, Schinz & Hinder, l. c., vgl. daselbst die Angaben anderer Autoren.

Beim Studium der zur Darstellung der genannten Verbindungen nötigen Reaktionen wurden noch einige bemerkenswerte Beobachtungen gemacht. Erhitzt man die wässrige Lösung des Natrium-äthoxalyl-propionsäureesters einige Minuten am Wasserbad, so destilliert Alkohol ab. Nach dem Ansäuern erhält man das α' -Methyl- α -keto-bernsteinsäureanhydrid¹⁾ in ca. 60% Ausbeute. Das Natriumsalz des Äthoxalyl-propionsäureesters ist also in Wasser in freien Enolester und Natronlauge dissoziiert, welche letztere die der CO-Gruppe benachbarte reaktionsfähige Estergruppe verseift. Aus der Estersäure XXI bildet sich das Ketanhydrid XXII unter Verlust von Alkohol. Dieser Vorgang dürfte evtl. als Nebenreaktion während der Kondensation des Natrium-äthoxalyl-propionsäureesters mit Aldehyden auftreten.



Ferner konnte gezeigt werden, dass die Kondensation des α -Äthoxalyl-propionsäureesters mit Formaldehyd nur beim freien Enolat, nicht aber bei Derivaten mit fixierter Doppelbindung, wie z. B. beim entsprechenden Enol-methyläther, gelingt.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Sccrs.*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾³⁾.

A. Vereinfachte Darstellung einiger α -Keto- γ -lactone.

α -Keto- β -methyl- γ -lacton).

Zu einer Suspension von Natriumäthylat (aus 23 g Natrium) in 300 cm³ absolutem Äther wurden 150 g Oxalsäurediäthylester und hernach 105 g Propionsäureäthylester (je 1,03 Mol) zugetropft. Nach dreistündigem Kochen am Rückfluss wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgesaugt, der Rückstand in 160 cm³ Wasser gelöst und unter Kühlen mit Wasser 86 g 35-proz. Formalinlösung (1 Mol) portionsweise zugefügt. Darauf erwärmte man das Ganze 1 Stunde auf 50° und sog den entstandenen Alkohol im Vakuum ab. Die Lösung wurde dann mit 200 cm³ konz. HCl (2 Mol) angesäuert und nach Zugabe von 60 cm³ Wasser und 100 mg Hydrochinon 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Durch 5 maliges Ausschütteln mit je 100 cm³ Essigester wurde der erkalteten Lösung die Hauptmenge des Lactons entzogen. Der Rest wurde durch kontinuierliche Extraktion mit Äther (14 Stunden) gewonnen. Gesamtausbeute 93,8 g Ketolacton vom Sdp.₁₂ 128–130°, entspr. 82,5% (über die 3 Stufen). Für die Weiterverarbeitung ist das Produkt rein genug. Smp. 86–90°⁴⁾. Das Destillat wurde zur Stabilisierung mit 1/4% Hydrochinon verschmolzen.

¹⁾ J. Schreiber, C. r. **218**, 464 (1944), erhielt diese Verbindung aus Äthoxalyl-propionsäureester durch Einwirkung von Schwefelsäure, Schinz & Hinder, l. c., mit Kaliumcarbonat.

²⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

³⁾ Mitbearbeitet von G. Stöhr, L. Montón, H. Zeller & W. Meier; Diplomarbeiten 1947 und 1948.

⁴⁾ Vgl. Helv. **30**, 1359 (1947).

⁵⁾ Analysenrein Smp. 90–92°.

α -Keto- β -carboxäthyl- γ -lacton¹⁾.

Zu einer ätherischen Suspension von Natriumäthylat aus 15,4 g Natrium wurden 100 g Oxalsäurediäthylester und darauf 67 g Essigsäureäthylester zutropft. Nach 1-stündigem Erwärmen auf 50° und Stehenlassen über Nacht destillierte man das Lösungsmittel am Wasserbad, zuletzt unter Verwendung des Vakuums, ab. Der Rückstand wurde in 300 cm³ Wasser aufgeschlemmt, mit 57 g 35-proz. Formalinlösung versetzt und das Kondensationsprodukt nach 2 Stunden mit 59,7 cm³ konz. HCl angesäuert. Dabei kristallisierten 74,4 g Ketolacton vom Smp. 102—105° aus. Weitere 20,9 g wurden aus der Mutterlauge durch erschöpfende Extraktion mit Essigester gewonnen. Bei der Destillation erhielt man 87,1 g, entspr. 75,5%, Lacton vom Sdp._{0,25} 100—118°, Smp. 104—105°²⁾. Das Produkt wurde durch Verschmelzen mit 0,5% Hydrochinon stabilisiert.

151,6 mg Subst. verbr. 9,00 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein) Äquiv.-Gew. ber. für C₇H₈O₆ 172,1; gef. 168,5.

Bei der Titration wird also 1 Mol Alkali zur Neutralisation des Enols verbraucht. Die Carboxäthylgruppe und der Lactonring werden in der Kälte mit 0,1-n. NaOH nicht verseift.

Enolacetat. Eine Lösung von 6,0 g Ketolacton vom Smp. 104—105° in 10 cm³ absolutem Äther wurde mit 3,85 g Pyridin (entspr. 1,4 Mol) vermischt und dann unter Kühlen und Schütteln mit 3,85 g Acetylchlorid (entspr. 1,4 Mol) in 10 cm³ Äther versetzt. Nach 12 Stunden wurde das Reaktionsprodukt mit 10 cm³ Wasser und ca. 100 cm³ Äther durchgeschüttelt, bis alles in Lösung ging, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung schwach alkalisch gemacht und mit Wasser ausgewaschen. Von dem aus dem Äther gewonnenen Rohacetat vom Smp. 65—68° wurde 1,0 g in Benzol durch eine Säule aus 10 g Al₂O₃ (Aktivität III) durchlaufen gelassen und das so gereinigte Produkt 3 mal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Weisse Blättchen, Smp. 69—70°. Keine Reaktion mit Eisen(III)-chlorid.

3,966 mg Subst. gaben 7,324 mg CO₂ und 1,634 mg H₂O

C₉H₁₀O₆ Ber. C 50,47 H 4,71 Gef. C 50,40 H 4,61%

Das Enolacetat ist in heissem Äther nur zu ca. 10% löslich. Mit Acetanhydrid in Pyridin konnte das Acetat nicht erhalten werden.

Enolbenzoat. Die Darstellung erfolgte durch Kochen mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Ätherlösung. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther, verdünnter HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser aufgearbeitet. Der feste Ätherrückstand zeigte nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther den Smp. 82,5—83°. Nach Passieren durch eine Säule von Al₂O₃ erhielt man das Produkt farblos. Schmelzpunkt unverändert.

3,734 mg Subst. gaben 8,349 mg CO₂ und 1,403 mg H₂O

C₁₄H₁₂O₆ Ber. C 60,87 H 4,38; Gef. 61,02 H 4,20%

Anilidoverbindung. 800 mg Ketolacton in 12 cm³ Äther wurden mit 400 mg Anilin (5% Übersch.) versetzt. Das Derivat fiel sofort in voluminösen, weissen Flocken aus. Schmelzpunkt roh, nach Waschen mit Petroläther, 124—126°, nach 3maligem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther 126—127°. Das Produkt wurde durch Zusatz von wenig Hydrochinon stabilisiert, da es sich sonst schon nach wenigen Stunden an der Oberfläche verfärbt.

3,522 mg Subst. gaben 7,572 mg CO₂ und 1,771 mg H₂O

3,382 mg Subst. gaben 0,164 cm³ N₂ (20°; 720 mm)

C₁₃H₁₅O₅N Ber. C 58,86 H 5,70 N 5,47% Gef. C 58,67 H 5,62 N 5,35

¹⁾ Vgl. *Helv.* **30**, 1366 (1947); *H. Gault & R. Durant, C. r.* **216**, 848 (1943); *C. H. Nield, Am. Soc.* **67**, 1145 (1945).

²⁾ Analysenrein Smp. 106—106,5°.

³⁾ Vgl. das Verhalten der Anilidoverbindung des β -methylierten Homologen, *Helv.* **30**, 1359 (1947).

α -Keto- β -acetyl- γ -lacton¹⁾.

In eine Lösung von 7,9 g Natrium in 150 g absolutem Alkohol wurden unter Rühren zuerst 50 g Oxalester und hernach 20 g absolutes Aceton innert 45 Minuten eingetragen. Das Gemisch, aus dem bald ein gelblicher Niederschlag ausfiel, wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur und 1 Stunde bei 45° weitergerührt. Zu der gut durchmischten Suspension tropfte man nach Abkühlen 29 g 35-proz. Formalinlösung (entspr. 0,985 Mol), wobei sich der Niederschlag löste, die Temperatur auf 50° stieg und allmählich das orangefarbene Natriumenolat des Ketolactons auskristallisierte. Das Rühren wurde 1½ Stunden bei Zimmertemperatur und ½ Stunde bei 40° fortgesetzt und nach 12stündigem Stehenlassen der Alkohol im Vakuum bei 50° abgesaugt. Aus der in 100 cm³ Wasser suspendierten Natriumverbindung wurde durch Ansäuern mit 68 cm³ HCl 1:1 (entspr. 0,99 Mol) das Ketolacton in Freiheit gesetzt. Die körnigen Kristalle wurden abfiltriert und das Filtrat mit Äther kontinuierlich extrahiert. Ausbeute 53,6 g mit 1 Mol H₂O kristallisierendes Ketolacton. Smp. 80–84°, unscharf. Löslichkeit in Äther ca. 13 g in 100 cm³. Nach 1maligem Umkristallisieren aus Wasser und mehrstündigem Erhitzen im Vakuum auf 100° erhielt man 34 g wasserfreies Lacton, entspr. 71%. Smp. 129°. Es sublimiert im Hochvakuum bei 115–120° zu grossen, farblosen Kristallen.

 α -Methyl- α -keto-bernsteinsäureanhydrid (XXII).

10 g gepulverter, im Vakuum getrockneter Natrium-äthoxalylpropionester wurden in 50 cm³ Wasser gelöst und am Wasserbad ½ Stunde erwärmt. Es destillierte Alkohol ab. Nach dem Abkühlen wurde die alkalische Lösung zur Entfernung von Alkohol und andern Neutralprodukten einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Nach Ansäuern mit HCl 1:1 extrahierte man die Lösung erneut mit Äther. Bei der Destillation gewann man nach einem grössern Vorlauf vom Sdp.₁₁ 120–125° 3,5 g kristallines Ketosäure-anhydrid vom Sdp.₁₁ 125–127° und Smp. 111°²⁾.

B. Darstellung von α -Oxy- γ -lactonen.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- β -methyl-butenolid (IV; R = CH₃)³⁾.

a) Mit Pd-CaCO₃ in Alkohol.

Hydrierung. 4,76 g Enolacetat IV (R = CH₃) wurden in Feinspritzlösung in Gegenwart von 2,3 g 2-proz. Pd (OH)₂-CaCO₃ (nicht vorhydriert) mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Reduktion des Katalysators dauerte die Hydrierung 1 Stunde. Aufnahme 1 Mol. Erhalten 4,65 g Reduktionsprodukt vom Sdp._{0,2} 98–100°; d₄^{14,5} = 1,1868; n_D^{14,5} = 1,4480; M_D ber. für C₇H₁₀O₄ 35,63; gef. 35,66.

Verseifung des Acetats. 2,2 g Acetat V (R = CH₃) wurden mit 14,60 cm³ 2-n. NaOH (entspr. 2,1 Mol) geschüttelt, wobei das Öl im Laufe von 10 Minuten in Lösung ging. Nach 3stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur säuerte man die Lösung mit der äquivalenten Menge 20-proz. HCl an und extrahierte das Oxylacton mit Äther im Apparat von Kutscher-Steudel. Man erhielt 1,4 g Oxylacton II (R = CH₃) vom Sdp._{0,1} 80–83°. Farbloses, dickflüssiges, hygroskopisches Öl, löst sich besser in Wasser als in Äther. d₄²⁰ = 1,2229; n_D²⁰ = 1,4620; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,19.

4,008 mg Subst. gaben 7,598 mg CO₂ und 2,465 mg H₂O

C₅H₈O₃ Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,74 H 6,89%

Mit Cyansäure konnte kein Allophanat erhalten werden.

¹⁾ Vgl. K. Vogel von Falckenstein, Diss. Kiel 1901; E. T. Borrows & B. A. Hems, Soc. 1945, 577; B. Puetzer, C. H. Nield & R. H. Barry, Am. Soc. 67, 832 (1945); Z. Földi, G. Fodor & J. Demjén, Soc. 1948, 1295.

²⁾ Analysenrein Smp. 112–114°, Helv. 30, 1372 (1947).

³⁾ Helv. 30, 1360 (1947).

Benzoat. Die Benzoylierung wurde in Gegenwart von Pyridin in Ätherlösung ausgeführt. Bei der Aufarbeitung wurde kein Alkali verwendet, da sich der Lactonring leicht öffnet. Das Derivat kristallisierte beim Anreiben mit Petroläther. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther, wobei die schwerstlöslichen Teile (evtl. benzoessäurehaltig) verworfen wurden, erhielt man das Benzoat in feinen Nadeln vom Smp. 81—82° (83° klar).

3,835 mg Subst. gaben 9,220 mg CO₂ und 1,938 mg H₂O
 C₁₂H₁₂O₄ Ber. C 65,44 H 5,49% Gef. C 65,61 H 5,65%

b) Mit PtO₂ in Essigester.

1,56 g Enolacetat in 12 cm³ Essigester nahmen in Gegenwart von 0,1 g PtO₂ (nicht vorhydriert) im Verlauf von 5 Stunden, ohne deutlichen Knick in der Absorptionskurve, ca. 2 Mol Wasserstoff auf. Das Reduktionsprodukt reagierte stark sauer und roch nach Essigsäure und Buttersäure. Die Destillation bei 11 mm lieferte 1,60—80° 0,75 g; 2. hauptsächlich 120° (Oxylacton) 0,4 g. Durch weitere fraktionierte Destillation wurden 0,3 g vom Sdp. 77—79° abgetrennt, die aus β -Methyl- γ -lacton (III; R = CH₃)¹⁾ bestanden.

Hydrazid der γ -Oxysäure (aus III). Feine, seidenglanzende Nadeln, nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol Smp. 91—92°.

3,890 mg Subst. gaben 6,480 mg CO₂ und 3,161 mg H₂O
 C₅H₁₂O₂N₂ Ber. C 45,44 H 9,15% Gef. C 45,46 H 9,09%

Es liegt das Hydrazid der β -Oxymethyl-buttersäure vor.

c) Mit Pd-CaCO₃ in Eisessig.

Hydrierung. 5,11 g Enolacetat wurden in 50 cm³ Eisessig und in Gegenwart von 2,5 g 2-proz. Pd(OH)₂-CaCO₃ hydriert. Aufnahme 1 Mol. Man erhielt 4,92 g gesättigtes Acetat.

Freies Oxylacton. Bei der Verseifung mit 2,1 Mol NaOH in der Kälte wurden 3,04 g Oxylacton erhalten; Sdp._{0,1} 80—81°; n_D²⁰ = 1,4641.

Benzoat. Ausbeute 96%, Smp. 81—82°. Das Rohprodukt kann gut durch Chromatographie an Al₂O₃ (Aktivität II) gereinigt werden. Es wird mit Petroläther-Benzol 1:1 zum Teil, mit Benzol allein vollständig eluiert. Das Benzoat lässt sich bei gewöhnlichem Druck bei ca. 300° unzersetzt destillieren.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid (I bis; R = CH₃).

1,5 g Enolacetat IV (R = CH₃) wurden in 10,2 cm³ 2-n. NaOH (2,1 Mol) gelöst, wobei Verseifung zum Natriumenolat eintritt. In Gegenwart von *Raney*-Nickel (aus 1,5 g 60-proz. Nickel-Aluminium-Legierung) und nach Zusatz von etwas Hydrochinon wurde in 14 Stunden 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Man erhielt 0,8 g destilliertes Oxylacton: d_D²⁰ = 1,2224; n_D²⁰ = 1,4638; M_D ber. für C₆H₈O₃ 26,19; gef. 26,19. Das Benzoat schmolz bei 81—82° und war mit den weiter oben beschriebenen Präparaten identisch.

Weitere Hydrierungen wurden mit dem freien $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methylbutenolid (mit Hydrochinon stabilisiert) ausgeführt. Als Katalysatoren fanden Pd-CaCO₃ und *Raney*-Nickel Verwendung, als Lösungsmittel dienten Alkohol, Wasser und Natronlauge. Immer entstand das gleiche Oxylacton, die Daten stimmten mit den oben angegebenen praktisch überein und das in 80—95% Ausbeute erhaltene Benzoat schmolz bei 81—82°.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Methoxy- β -methyl-butenolid (VIII; R = CH₃)²⁾.

5,0 g $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Methoxy- β -methyl-butenolid (VIII; R = CH₃) wurden in Gegenwart von 1,5 g 3-proz. Pd-CaCO₃ in 30 cm³ Feinsprit hydriert. Nach 24 Stunden war 1 Mol

¹⁾ Dieses Lacton wurde auf anderem Wege von *Sarbani Sahay & Guha Sirca*, Soc. 1928, 898, erhalten.

²⁾ Helv. 30, 1361 (1947); 32, 1006 (1949).

Wasserstoff aufgenommen. Das α -Methoxy- β -methyl- γ -lacton (IX; $R = CH_3$) siedete bei 93° (11 mm). Ausbeute 89%. Farbloses, ziemlich dickflüssiges Öl.

3,720 mg Subst. gaben 7,557 mg CO_2 und 2,586 mg H_2O

$C_6H_{10}O_3$ Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 55,44 H 7,78%

Durch Destillation bei gewöhnlichem Druck in Gegenwart von Naphtalin- β -sulfosäure gelang es nicht, Alkohol abzuspalten.

Hydrierung des Benzoats (VI; $R = CH_3$) von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid¹).

1,15 g Enolbenzoat VI ($R = CH_3$) vom Smp. 71–72° wurden in 30 cm³ Feinsprit in Gegenwart von 0,5 g 2-proz. Pd- $CaCO_3$ hydriert. Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in 6 Stunden. Erhalten 1,0 g Hydrierungsprodukt vom Smp. 79–80°. Nach 1maligem Umkrystallisieren aus Benzol-Cyclohexan Smp. 81–82°. Das Präparat gab bei der Mischprobe mit dem Benzoat des weiter oben beschriebenen α -Oxy- β -methyl- γ -lactons keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- β -n-amy- γ -butenolid (IV; $R = n-C_5H_{11}$)²).

In neutralem Medium. Ansatz 6,4 g Enolacetat IV ($R = C_5H_{11}$) in 60 cm³ Feinsprit, 2 g 1,7-proz. Pd- $CaCO_3$ (vorhydriert). Aufnahme von 1 Mol nach 20 Stunden. Erhalten 6,13 g gesättigtes Acetat V ($R = C_5H_{11}$) vom Sdp._{0,05} 101–103°; $d_4^{16,5} = 1,0707$; $n_D^{16,5} = 1,4561$; M_D ber. für $C_{11}H_{18}O_4$ 54,10; gef. 54,41.

3,572 mg Subst. gaben 8,067 mg CO_2 und 2,710 mg H_2O

$C_{11}H_{18}O_4$ Ber. C 61,66 H 8,47% Gef. C 61,63 H 8,49

Die Verseifung wurde durch Schütteln mit 2-n. NaOH ausgeführt. Unter Selbst-erwärmung auf 40° trat nach wenigen Minuten Lösung ein. Beim Ansäuern erhielt man das Oxy-lacton. Ausbeute 0,79 g vom Sdp._{0,08} 65–66°.

$d_4^{18} = 1,0661$; $n_D^{18} = 1,4658$; M_D ber. für $C_9H_{16}O_3$ 44,74; gef. 44,72.

4,012 mg Subst. gaben 9,229 mg CO_2 und 3,314 mg H_2O

$C_9H_{16}O_3$ Ber. C 62,76 H 9,36% Gef. C 62,78 H 9,24%

Sein Benzoat konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

Beim Erhitzen des Oxy-lactons mit dem gleichen Gewicht Hydrazinhydrat am Wasserbad fiel das Umsetzungsprodukt sofort aus. Die Reaktion wurde durch 5 Minuten langes Erwärmen beendet. Schmelzpunkt nach 3maligem Umkrystallisieren aus Essig-ester 123,5–125°.

3,753 mg Subst. gaben 7,306 mg CO_2 und 3,242 mg H_2O

2,300 mg Subst. gaben 0,289 cm³ N_2 (20°; 724 mm)

$C_9H_{20}O_3N_2$ Ber. C 52,92 H 9,84 N 13,72%

Gef. „ 53,13 „ 9,67 „ 13,95%

In saurem Medium. 6,4 g Enolacetat wurden in einem Gemisch von 2 cm³ Eisessig und 10 cm³ Feinsprit in Gegenwart von 2 g des gleichen Katalysators mit Wasserstoff gesüttelt. Der Verlauf der Operation war gleich wie in Essigester. Das gesättigte Acetat zeigte $d_4^{16,5} = 1,0692$; $n_D^{16,5} = 1,4561$; M_D ber. für $C_{11}H_{18}O_4$ 54,10; gef. 54,48.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- γ -methyl-butenolid (XII; $R = CH_3$)³).

4,2 g Enolacetat XII ($R = CH_3$) wurden in Feinspritleösung in Gegenwart von Pd- $CaCO_3$ wie oben hydriert. Das gesättigte Acetat XIII ($R = CH_3$) zeigte: Sdp._{0,1} 80–81°; $d_4^{19} = 1,1867$; $n_D^{19} = 1,4450$; M_D ber. für $C_7H_{10}O_4$ 35,63; gef. 35,47.

3,966 mg Subst. gaben 7,710 mg CO_2 und 2,275 mg H_2O

$C_7H_{10}O_4$ Ber. C 53,16 H 6,37% Gef. C 53,05 H 6,41%

¹) Helv. 30, 1361 (1947).

²) Helv. 30, 1364 (1947).

³) Helv. 31, 484 (1948).

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- β -carboxäthyl- γ -methyl-butenolid (XVI)¹⁾.

Bei einem Hydrierversuch mit dem freien Enol XIV in Gegenwart von *Raney*-Nickel in Feinsprit bildete sich Nickelsalz. Nach Einengen fielen beim Stehenlassen grüne Kristalle aus der Lösung aus, die sich bei 142° zersetzten. Mit Pd-CaCO₃ liess sich das freie Enol ebenfalls nicht hydrieren.

Hydrierung des Acetats mit *Raney*-Nickel. 10 g Enolacetat XVI wurden in 20 cm³ Feinsprit in Gegenwart von *Raney*-Nickel (aus 4 g Legierung) hydriert. Die ersten 0,8 Mol Wasserstoff wurden schnell aufgenommen. Die Operation wurde nach 22 Stunden abgebrochen. Aufnahme 1,2 Mol. Das Reaktionsprodukt enthielt Essigsäure. Die Destillation lieferte Fraktionen mit Sdp._{0,07} zwischen 88° und 120°. Erhalten im ganzen 7,9 g, wovon 3,05 g vom Sdp. 110—120°, ferner 0,9 g Rückstand.

Aus der Fraktion vom Sdp._{0,07} 110—120° von 3 Hydrierungen à 10 g Enolacetat wurde durch 3malige fraktionierte Destillation eine aus α -Acetoxy- γ -methyl-paraconsäureester (XVII) bestehende Mittelfraktion vom Sdp._{0,07} 117—119° abgetrennt. Farbloses, zähes Öl; $n_D^{17} = 1,4538$.

3,532 mg Subst. gaben 6,766 mg CO₂ und 1,937 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₆ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 52,27 H 6,14

Ein weiterer Ansatz von 20 g Enolacetat wurde bis zur Absorption von 1,45 Mol Wasserstoff hydriert. Dauer 140 Stunden. Bei der Destillation kristallisierte die letzte, 8,5 g betragende Fraktion vom Sdp._{0,13} = ca. 120°. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther erhielt man weisse Nadeln vom Smp. 57—58°.

3,742 mg Subst. gaben 7,119 mg CO₂ und 2,105 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₆ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 51,92 H 6,29%

Durch fraktionierte Destillation der vorangehenden Fraktionen gewann man noch 0,8 g der gleichen Substanz. Ausbeute total 39%.

Die tieferen Fraktionen enthielten wahrscheinlich γ -Methyl-paraconsäureester (XVIII), der aber nicht rein erhalten werden konnte. Eine Fraktion vom Sdp._{0,1} = 90°; $d_4^{17} = 1,1342$; $n_D^{17} = 1,4485$; wurde analysiert. C₈H₁₂O₄ Ber. C 55,80 H 7,03%; Gef. C 54,74 H 6,98%. Bei der Verseifung entstand eine Säure vom Smp. 101—103° (aus Essigester-Benzol-Petroläther²⁾).

3,788 mg Subst. gaben 6,912 mg CO₂ und 1,926 mg H₂O

C₆H₈O₄ Ber. C 50,00 H 5,60% Gef. C 49,81 H 5,69%

Hydrierung des Acetats mit Pd-CaCO₃. Der Verlauf der Hydrierung war ähnlich wie mit *Raney*-Nickel. Aus 20 g Enolacetat XVI in 40 cm³ Feinsprit und in Gegenwart von 2 g 5-proz. Pd-CaCO₃ (vorhydriert) erhielt man nach 36stündiger Hydrierung (1,5 Mol Wasserstoff) und 3maliger fraktionierter Destillation des gesättigten Produktes ca. 4 g vom Sdp._{0,03} = 112—114°; $n_D^{17} = 1,4498$. Farbloses, zähes Öl.

3,485 mg Subst. gaben 6,669 mg CO₂ und 1,896 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₆ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 52,22 H 6,09%

Bei längerem Stehenlassen kristallisierte das Produkt in weissen Nadeln. Schmelzpunkt nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 57—58°.

Verseifung des α -Acetoxy- γ -methyl-paraconsäureesters (XVII).

Alkoholyse zum Oxyester XV. 5 g gesättigtes Acetat XVII wurden in 20 cm³ Alkohol, welcher 1% HCl enthielt, 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf neutralisierte man die HCl mit etwas festem NaHCO₃ und destillierte den Alkohol und den gebildeten Essigester ab. Bei der Destillation des Produktes erhielt man neben wenig flüssi-

¹⁾ Ibid. S. 481.

²⁾ Die γ -Methyl-paraconsäure schmilzt nach *J. Fränkel*, A. 255, 18 (1889) bei 78—79°, nach *Barbier & Locquin*, Bl. [4] 13, 223 (1913) bei 79—81°. Evtl. liegt bei unserer Säure die andere diastereomere Form vor.

gem Vorlauf 4,5 g α -Oxy- γ -methyl-paraconsäureester (XV) vom Sdp._{0,1} = 118–123°, welcher in der Vorlage erstarrte. Nach 3maliger Umkristallisation aus Äther-Petroläther wurden 3,9 g farblose Nadeln vom Smp. 44° erhalten.

3,800 mg Subst. gaben 7,099 mg CO₂ und 2,205 mg H₂O

C₈H₁₂O₅ Ber. C 51,06 H 6,43% Gef. C 50,98 H 6,49%

Verseifung mit Alkali. 5 g Acetat XVII wurden mit 2 cm³ Methanol und 27 cm³ 10-proz. NaOH 48 Stunden bei Zimmertemperatur offen stehengelassen, wobei das Methanol verdunstete. Die Lauge war nach dieser Zeit grösstenteils verbraucht (Titration). Nach Ansäuern erhielt man durch Extraktion im Apparat von *Kutscher-Steudel* eine zähe Masse. Bei der Destillation im Hochvakuum gewann man daraus neben 0,3 g flüssigem Vorlauf vom Sdp. 80–90° 1,22 g vom Sdp. 105–125°, die grösstenteils erstarrten. Die Hauptmenge der Substanz blieb als Harz im Rückstand. Das festgewordene Destillat wurde 4mal aus Essigester-Benzol umkristallisiert. Smp. 153–155°.

3,898 mg Subst. gaben 7,218 mg CO₂ und 1,518 mg H₂O

C₈H₆O₄ Ber. C 50,71 H 4,26% Gef. C 50,53 H 4,35

Die Oxysäure XIX war also beim Erhitzen unter Dehydratation in das $\Delta^{\alpha,\beta}$ -carboxy- γ -methyl-butenolid¹⁾ (XX) übergegangen.

Abspaltung von Essigsäure aus α -Acetoxy- γ -methyl-paraconsäureester (XVII).

3 g gesättigtes Acetat XVII wurden unter Zusatz von wenig Kupferpulver auf 300° erhitzt. Von 200° an stellte man Abspaltung von Essigsäure fest. Zwischen 180 und 210° destillierte ein gelbes Öl über. Es hinterblieb ein harziger Rückstand. Das Destillat zeigte bei erneuter Destillation Sdp._{0,1} = 71–74°. Ausbeute 0,95 g. Die Substanz bestand aus dem der Säure XX entsprechenden Ester in unreiner Form. Analysenwerte einer Mittelfraktion: C₈H₁₀O₄ ber. C 56,46 H 5,92%; gef. C 55,85 H 5,66%. Wurde als Katalysator Jod an Stelle von Kupfer verwendet, trat die Abspaltung der Essigsäure erst bei 250° ein.

Der ungesättigte Ester wurde mit der 2 Äquivalent entsprechenden Menge 10-proz. wässriger NaOH 20 Minuten am Wasserbad erwärmt. Durch Ansäuern und Ausziehen mit Äther gewann man ein zähes, braunes Öl, aus dem sich nach 4 Tagen Kristalle abschieden. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Essigester-Benzol 154–155°. Ausbeute 0,44 g. Die Säure erwies sich auf Grund der Mischprobe als identisch mit der schon beschriebenen Verbindung XX.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Bei der Hydrierung der in β -oder γ -Stellung alkylierten, enolisierbaren α -Keto- γ -lactone bzw. ihrer Enolacetate in Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat oder *Raney*-Nickel entstehen quantitativ die entsprechenden α -Oxy- γ -lactone bzw. ihre Acetate. In neutralem, saurem und alkalischem Milieu wird immer nur das eine der beiden möglichen Diastereomeren erhalten.

Die Hydrierung des Enolacetats von α -Keto- β -carboxäthyl- γ -methyl- γ -lacton verlief uneinheitlich, so dass die Darstellung der entsprechenden gesättigten Acetoxyverbindung auf diese Weise praktisch nicht in Frage kommt.

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

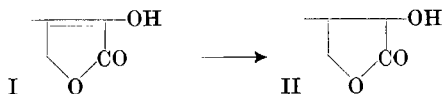
¹⁾ Die Verbindung ist in der Literatur nicht beschrieben.

21. Zur Stereoisomerie der α -Oxy- β -alkyl- γ -lactone

von F. Fleck¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

In der vorhergehenden Mitteilung²⁾ wurde gezeigt, dass bei der Hydrierung des α -Keto- β -methyl- γ -lactons, bzw. seiner Enolform $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid (I), in neutraler, saurer und alkalischer Lösung, entgegen dem Erfahrungssatz von *Auwers-Skita*, immer das gleiche, einheitliche α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (II) entsteht. Dieses besitzt die Daten $d_4^{20} = 1,223$ und $n_D^{20} = 1,463$. Das Benzoat schmilzt bei 82°, das Tosylat bei 130—131°.



Da das zweite der beiden möglichen racemischen α -Oxy- β -methyl- γ -lactone durch Hydrierung von I nicht erhalten werden kann, musste man zu dessen Darstellung einen andern Weg suchen. *G. Vavon* und Mitarbeiter³⁾ epimerisierten eine Anzahl von cyclischen Alkoholen durch mehrstündiges Erhitzen der Natriumverbindung in Wasserstoffatmosphäre auf 170—200°. Nach *W. Hückel & H. Naab*⁴⁾ ist diese Reaktion reversibel und führt deshalb zu einem Gleichgewicht, das unter Umständen aber vollständig zugunsten des einen Isomeren verschoben sein kann. Bei 14stündigem Erhitzen der Natriumverbindung unseres Oxy lactons auf 144—148° erhielten wir in 30% Ausbeute ein isomeres Oxy lacton mit den Daten $d_4^{20} = 1,194$ und $n_D^{20} = 1,459$. Das Produkt gibt mit Benzoylchlorid kein Benzoat, sondern das Reagens wird zum grössten Teil unverändert zurückgewonnen. Diese Reaktionsträgheit lässt nach *Vavon*⁵⁾ auf cis-Lage des Hydroxyls und der raumerfüllenden Gruppe (Methyl) schliessen (IIb). Daraus würde folgen, dass im ursprünglichen, bei der Hydrierung erhaltenen Oxy lacton die trans-Form (IIa) vorliegt. Dieser Befund spricht zwar gegen die Regel von *Auwers & Skita*⁶⁾, nach welcher cis-Diastereoisomere eine grössere Dichte und höhern Brechungsindex, aber kleinere Molekularrefraktion als die entsprechenden trans-Formen auf-

¹⁾ Vgl. Diss. *F. Fleck*, ETH, erschienen 1949.

²⁾ *F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 130 (1950).

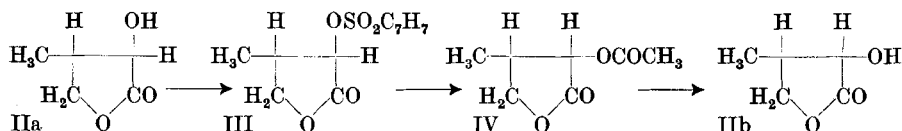
³⁾ *Bl.* [4] **39**, 671 (1926); **41**, 357, 681, 1643 (1927); **45**, 961 (1929); **49**, 572 (1931).
B. **64, 2137 (1931).**

⁴⁾ *L. c.*

⁵⁾ *Z. B. Skita*, *B.* **53**, 1792 (1920); *A.* **431**, 1 (1923).

weisen. Es sind aber auch zahlreiche andere Beispiele bekannt, bei denen diese Regel nicht zutrifft¹⁾.

Die gleiche Umwandlung konnte ferner über das p-Toluolsulfonat durch Umsetzung mit Natriumacetat in Eisessig bewirkt werden. Diese Methode wurde schon von verschiedenen Autoren zur Epimerisierung von Diastereoisomeren angewandt²⁾. Der Tosylester besitzt die gleiche diastereomere Form III wie das Ausgangsmaterial (trans). Lässt man Kaliumacetat in Eisessig darauf einwirken, so entsteht unter Umkehrung am α -C-Atom das cis-Acetat IV. Bei der Verseifung des letztern mit wässriger Natronlauge erhält man aber nicht das erwartete reine cis-Oxylacton, sondern, wie aus den Daten hervorgeht, ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen der cis- und der trans-Form³⁾. Mit Benzoylchlorid wurden aus diesem Produkt 35% Benzoat vom Smp. 82° erhalten. Reines cis-Lacton IIb entstand dagegen, als man das Acetat durch Alkoholyse verseifte. Die physikalischen Konstanten des so dargestellten Produktes stimmten mit denen des nach Vavon hergestellten Oxylactons annähernd überein.



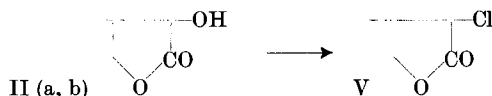
Die beiden stereoisomeren α -Oxy- β -methyl- γ -lactone IIa und IIb zeigen also im Verhalten gegenüber Benzoylchlorid und p-Toluolsulfochlorid einen ungewöhnlich grossen Unterschied: das trans-Isomere reagiert leicht und liefert den entsprechenden Ester in 95% Ausbeute, während beim cis-Lacton überhaupt keine Reaktion stattfindet. Ein Unterschied im gleichen Sinn, wenn auch viel weniger ausgeprägt, zeigte sich auch bei der Verseifung der Acetate durch sauer katalysierte Alkoholyse. Nach Entfernung des gebildeten Essigesters verseifte man das nicht umgesetzte Acetoxylacton durch Kochen mit überschüssigem Alkali und bestimmte die verbrauchte Menge des letztern durch Rücktitration. Dabei zeigte sich, dass das Reaktionsgemisch aus dem trans-Acetat weniger Alkali verbrauchte, da es mehr alkoholytisch war als der Ansatz aus dem cis-Acetat. Nach ½stündiger Alkoholyse bei 75–78° waren z. B. ca. 20% trans- und 15% cis-Acetate umgesetzt.

¹⁾ K. v. Auwers, B. **68**, 1346 (1935); A. Skita & R. Rössler, B. **72**, 268 (1939); W. Hüchel & W. Gelmroth, A. **514**, 240 (1934).

²⁾ Z. B. G. Gough, H. Hunter & J. Kenyon, Soc. **128**, 2052 (1926), sowie W. Hüchel, B. **64**, 2892 (1931) am o-Methyl-cyclohexanol; Pl. Plattner & A. Fürst, Helv. **26**, 2266 (1943) bei Oxysteroiden; E. Hardegger, H. Heusser & F. Blank, Helv. **29**, 477 (1946). Die Methode wurde auch für Walden'sche Umkehrungen bei optisch aktiven Substanzen angewandt, H. Phillips, Soc. **1923**, 44; J. Kenyon, H. G. Turley & H. Phillips, Soc. **1925**, 399.

³⁾ Vgl. die Umlagerungen bei der Verseifung von Estern, Phillips, Soc. **123**, 44 (1923); W. Hüchel und Mitarbeiter, A. **477**, 140 (1920).

Es wurde noch eine dritte Methode der Epimerisierung versucht: Aus dem trans-Racemat IIa lässt sich mit Thionylechlorid und Pyridin mit über 90% Ausbeute ein α -Chlor- β -methyl- γ -lacton (V) bereiten. Die Verseifung der Halogenverbindung sowohl mit Natronlauge als auch mit Silberoxyd lieferte ein Oxylacton mit stark veränderten Daten: $d_4^{20} = 1,209$ und $n_D^{20} = 1,460$; dieses bestand, wie das Produkt von der alkalischen Verseifung, aus einem ungefähr hälftigen Gemisch der beiden stereoisomeren α -Oxylactone. Das Chlorid reagiert nicht mit Silberbenzoat.



Das cis-Racemat IIb ergab ein Chlorid mit ähnlichen Daten wie dasjenige aus dem trans-Lacton. Die alkalische Verseifung (Natronlauge oder Silberoxyd) lieferte ebenfalls ein Oxylacton, welches nach den Daten aus ungefähr gleichen Teilen der beiden Diastereomeren bestand. Es wird deshalb angenommen, dass sich bei der Chlorierung zu 50% eine Konfigurationsänderung am hydroxyl-tragenden C-Atom abspielt.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scers*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Epimerisierung des trans- α -Oxy- β -methyl- γ -lactons (IIa) zum cis-Isomeren (IIb) nach *Vavon*²⁾.

In eine Natriumäthylat-Lösung aus 0,86 g Natrium und 12,5 cm³ absolutem Alkohol trug man auf einmal 4,33 g α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (trans) ein, destillierte das überschüssige Äthanol ab und erhielt nach Trocknen im Vakuum bei 70° 5,0 g amorphe, stark hygroskopische Natriumverbindung des Oxylactons, entspr. 97%. Diese wurde möglichst rasch pulverisiert, in 25 cm³ absolutem Xylol suspendiert und in trockener Stickstoffatmosphäre während 14 Stunden auf 144–148° (Aussentemperatur) erhitzt. Nach Verdampfen des Xylols säuerte man die Masse mit 7,2 cm³ HCl 1:1 an, erwärmte das Ganze bis zur vollständigen Auflösung der Natriumverbindung am Wasserbad und unterwarf es hierauf der kontinuierlichen Extraktion mit Äther während 4 Stunden. Die Destillation des Ätherauszugs ergab neben 0,8 g Rückstand 1,60 g, entspr. 37% Oxylacton vom Sdp._{0,04} = 68–70°, $d_4^{20} = 1,1940$; $n_D^{20} = 1,4593$; M_D Ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,59.

3,930 mg Subst. gaben 7,438 mg CO₂ und 2,490 mg H₂O

6,989 mg Subst. gaben 1,373 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₅H₈O₃ Ber. C 51,72 H 6,94 akt. „H“ 0,87%

Gef. „ 51,65 „ 7,08 „ „ 0,88%

Das cis-Oxylacton IIb gibt mit Benzoylchlorid und Pyridin in absolutem Äther kein Benzoat. Das rohe Reaktionsprodukt wurde zuerst durch Waschen mit Wasser von Pyridin und unverändertem Oxylacton befreit. Der Rückstand bestand aus Benzoylchlorid und Benzoesäure, welche beim Chromatographieren über der 30fachen Menge Aluminiumoxyd, Aktivität II, quantitativ adsorbiert wurden.

¹⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

²⁾ Bl. [4] 41, 357 (1927); 45, 961 (1929).

Auch ein Tosylat liess sich nicht herstellen.

Geschieht die oben beschriebene Behandlung des Natriumsalzes ohne Verwendung von Stickstoff und wird dabei das Xylol zum Sieden erhitzt, tritt weitgehend Verharzung ein. Man erhielt bei einem Versuch (Erhitzungsdauer 23 Stunden) 60% Rückstand und neben sehr wenig des erwarteten Epimerisierungsproduktes ca. 10% einer festen Säure. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan-Petroläther weisse Nadeln vom Smp. 79–81°.

3,810 mg Subst. gaben 7,137 mg CO₂ und 2,986 mg H₂O

C₅H₁₀O₃ Ber. C 50,83 H 8,53% Gef. C 51,12 H 8,77%

Das Produkt zeigte bei der Mischprobe mit einem authentischen Präparat von α -Oxy-isovaleriansäure¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

Epimerisierung des Oxylactons IIa zu IIb über den Tosylester III²⁾.

p-Toluolsulfonat III (trans). 6,1 g α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (trans) wurden in 10,0 g absolutem Pyridin (entspr. 2,4 Mol) gelöst, mit 10,0 g p-Toluolsulfonsäurechlorid (entspr. 1 Mol) versetzt und das Ganze 21 Stunden sich selbst überlassen. Danach wurde Eiswasser zugesetzt, vom Niederschlag abfiltriert, letzterer mit viel Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Rohausbeute 95%. Das Tosylat schmolz nach 5maligem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton bei 130–131°. Weisse Blättchen.

3,702 mg Subst. gaben 7,204 mg CO₂ und 1,724 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₅S Ber. C 53,32 H 5,22% Gef. C 53,10 H 5,21%

α -Acetoxy- β -methyl- γ -lacton IV (cis). Ein Gemisch von 9,5 g Tosylat III, 9,5 g frisch geschmolzenem Natriumacetat, 50 cm³ Eisessig und 10 cm³ Acetanhydrid wurde während 7 Stunden am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde der Eisessig abdestilliert, der grösstenteils feste Rückstand im Mörser zerrieben und mehrere Male mit Äther extrahiert. Man erhielt aus dem Ätherauszug 3,90 g, entspr. 70% cis-Acetate IV. $d_4^{20} = 1,1773$; $n_D^{20} = 1,4456$; M_D ber. für C₇H₁₀O₄ 35,63; gef. 35,76.

4,058 mg Subst. gaben 7,888 mg CO₂ und 2,281 mg H₂O

C₇H₁₀O₄ Ber. C 53,16 H 6,37% Gef. C 53,05 H 6,29%

Alkalische Verseifung des cis-Acetats IV. 1,11 g Acetoxylacton IV wurden mit 7,40 cm³ 2-n. NaOH (entspr. 2,1 Mol) geschüttelt. Das Acetat ging unter Erwärkung in Lösung. Nach 1 Stunde wurde mit HCl angesäuert und die Lösung 5 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert. Man erhielt 0,48 g, entspr. 59% Verseifungsprodukt vom Sdp._{0,04} 71–72°; $d_4^{20} = 1,2095$; $n_D^{20} = 1,4609$; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,27; gef. 26,33. Es lag ein Gemisch von je ca. 50% cis- und trans-Oxylacton vor. Aus 100 mg Oxylacton erhielt man 80 mg rohes Benzoat und daraus nach Filtration über 2 g Al₂O₃, Aktivität II, in Benzollösung, 65 mg reines Benzoat vom Smp. 82°, entspr. 34% der Theorie. Mit p-Toluolsulfonchlorid und Pyridin gewann man aus 100 mg Oxylacton nach Chromatographieren 100 mg rohes Tosylat, entspr. 43%.

Alkoholyse des cis-Acetats IV. 2,87 g frisch destilliertes cis-Acetate IV und 100 mg Benzolsulfosäure wurden in 29 cm³ absolutem Äthanol gelöst und das Ganze 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Die mit Natriumäthylatlösung neutralisierte Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt, in Äther aufgenommen und vom Salzniederschlag abfiltriert. Aus der Ätherlösung gewann man nach 2maliger fraktionierter Destillation 1,65 g, entspr. 66% cis-Oxylacton IIb vom Sdp._{0,03} 65–66°; $d_4^{20} = 1,1942$; $n_D^{20} = 1,4597$; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,60.

3,648 mg Subst. gaben 6,932 mg CO₂ und 2,265 mg H₂O

C₅H₈O₃ Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,86 H 6,95%

¹⁾ Durch Reduktion von Dimethyl-brenztraubensäure mit Natriumamalgam dargestellt.

²⁾ Mitbearbeitet von L. Montón, Diplomarbeit 1947.

Die Konstanten des so erhaltenen cis-Lactons stimmen mit denjenigen des nach *Vavon* hergestellten Produktes überein. Zur Erreichung eines einheitlichen Produktes ist es nötig, von reinem Acetat auszugehen, da namentlich die tiefsiedenden Anteile des Rohacetats nach der Alkoholyse schwer abzutrennende Nebenprodukte liefern.

Eigenschaften des cis-Oxylactons IIb. Ebenso wie das cis-Oxylacton, das nach *Vavon* hergestellt war, gab auch das vorliegende Produkt mit Benzoylchlorid und Pyridin in Äther keinen Ester. Bei Wasserabspaltungsversuchen mit KHSO_4 , sowie mit wasserfreiem CuSO_4 bei 200° wurden nur Spuren Butenolid gebildet¹⁾. Beim Chromatographieren an Al_2O_3 (Aktivität II) verhielt sich das cis-Lacton wie das trans-Isomere. Eine Trennung der beiden Formen auf diese Weise war nicht möglich.

Chlorierung des trans-Oxylactons IIa mit Thionylchlorid zum α -Chlor- β -methyl- γ -lacton (V).

Zu einem Gemisch von 1,16 g α -Oxy- β -methyl- γ -lacton IIa (trans) und 0,87 g absolutem Pyridin (entspr. 1,1 Mol) tropfte man unter Kühlung 1,30 g Thionylchlorid (entspr. 1,1 Mol). Dann erhitze man das Gemisch innert 30 Minuten von 80 auf 115° , wobei SO_2 entwich. Nach Zersetzen mit wenig Wasser wurde das Chlorlacton durch kontinuierliche Extraktion gewonnen. Ausbeute 1,20 g, entspr. 91%; farbloses, dickflüssiges Öl vom $\text{Sdp}_{0.01} = 63-64^\circ$. In Wasser weniger, in Äther dagegen besser löslich als das Oxylacton. $d_4^{21} = 1,2420$; $n_D^{21} = 1,4650$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ 29,61; gef. 29,95.

4,560 mg Subst. gaben 7,494 mg CO_2 und 2,170 mg H_2O

$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ Ber. C 44,63 H 5,24% Gef. C 44,85 H 5,33%

Mit Silberbenzoat in siedendem Xylol setzt sich das Chlorid nicht um.

Hydrolyse des α -Chlor- β -methyl- γ -lactons (V).

Mit Alkali. 2,0 g Chlorlacton V wurden mit $29,5 \text{ cm}^3$ 2-n. NaOH (entspr. 4 Mol) 6 Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach Ansäuern mit 20-proz. HCl wurde das Hydrolysenprodukt 8 Stunden im Apparat von *Kutscher-Steudel* extrahiert und hierauf durch Destillation gereinigt. Bei $45_{0.1}^\circ$ sublimierten 0,1 g einer Säure vom Smp. $70-72^\circ$, die nicht identifiziert wurde (Gef. C 54,84 H 6,55%). Die Hauptfraktion zeigte $\text{Sdp}_{0.1} 67-68^\circ$. Ausbeute 0,80 g, entspr. 46%. Nach weiterer 2maliger Reinigung zeigte das farblose Öl: $d_4^{20} = 1,2090$; $n_D^{20} = 1,4604$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ 26,19; gef. 26,31.

3,582 mg Subst. gaben 6,768 mg CO_2 und 2,232 mg H_2O

4,729 mg Subst. gaben $0,915 \text{ cm}^3$ CH_4 ($0^\circ, 760 \text{ mm}$)

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ Ber. C 51,72 H 6,94 akt. „H“ 0,87%

Gef. „ 51,56 „ 6,97 „ „ 0,87%

Es lag ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen cis- und trans-Oxylacton vor.

Mit Silberoxyd. 2,68 g Chlorid wurden in 12 cm^3 Wasser gelöst und mit 2,55 g (entspr. 1,1 Mol) frisch bereitetem Silberoxyd 9 Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach 8stündiger Extraktion mit Äther und Destillation erhielt man neben 0,3 g Vorlauf 1,06 g halogenfreies Oxylacton mit folgenden Daten: $d_4^{20} = 1,2090$; $n_D^{20} = 1,4615$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ 26,19; gef. 26,36. Es entstand also ein ähnliches Isomerengemisch wie bei der Hydrolyse mit Alkali.

Chlorierung des cis-Oxylactons IIb.

Chlorierung. 0,58 g cis-Oxylacton wurden in Pyridin mit Thionylchlorid chloriert, wie beim trans-Oxylacton angegeben. Man erhielt 0,53 g α -Chlor- β -methyl- γ -lacton vom $\text{Sdp}_{12} = 101-105^\circ$. $d_4^{20} = 1,2397$; $n_D^{20} = 1,4641$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ 29,61; gef. 29,95. Das Chlorid besitzt ähnliche Daten wie dasjenige aus dem trans-Oxylacton.

¹⁾ Das trans-Oxylacton IIa verhält sich bei dieser Behandlung vollständig indifferent.

Hydrolyse des Chlorlactons. 300 mg Chlorid wurden mit 360 mg Silberoxyd (10% Überschuss) in 2 cm³ Wasser 8 Stunden am Wasserbad erhitzt. Das der wässrigen Lösung durch Extraktion im Apparat von *Kutscher-Steudel* entzogene Verseifungsprodukt (180 mg) besitzt nach der Destillation die Daten: $d_4^{20} = 1,2051$; $n_D^{20} = 1,4610$; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,43. Das Hydrolysenprodukt bestand also aus einem Gemisch von ca. 55% cis- und 45% trans-Oxylacton.

Vergleich der Alkoholyse-Geschwindigkeiten von trans- und cis- α -Acetoxy- β -methyl- γ -lacton.

Es wurden das durch Hydrierung des Enolacetats entstandene Acetoxylacton (trans) und das aus dem p-Toluolsulfonat durch Umesterung mit Natriumacetat in Eisessig erhaltene Isomere (cis) verglichen. Je 319,2 mg Acetat (2 mMol) wurden in 5 cm³ einer 0,263-proz. Lösung von Benzolsulfosäure in absolutem Alkohol nebeneinander, bei genau gleichen Bedingungen, während 30 Minuten auf 75–78° erhitzt. Darauf sog man den Alkohol und den entstandenen Essigester im Vakuum in der Kälte ab. Die beiden Rückstände wurden mit je einem Überschuss von 0,1-n. NaOH $\frac{1}{2}$ Stunde am Wasserbad gekocht und mit 0,1-n. HCl zurücktitriert (Phenolphthalein). Das trans-Acetat verbrauchte, nach Abrechnung der zur Neutralisation der Benzolsulfosäure benötigten Lauge, 35,95 cm³ 0,1-n. NaOH, das cis-Acetat 36,90 cm³. Da 2 mMol reines Acetoxylacton 40 cm³ 0,1-n. NaOH verbrauchen (je 20 cm³ zur Öffnung des Lactonrings und zur Verseifung des Acetatrestes), betrug die Alkoholyse bei der trans-Verbindung entspr. 4,05 cm³, bei der cis-Verbindung entspr. 3,10 cm³ 0,1-n. NaOH. Daraus ergibt sich für die erste eine Umsetzung von 20,2%, für die zweite eine solche von 15,05%.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Das bei der katalytischen Hydrierung von α -Keto- β -methyl- γ -lacton erhaltene α -Oxy- β -methyl- γ -lacton wurde durch mehrstündiges Erhitzen der Natriumverbindung auf 144–148° epimerisiert. Die gleiche Umwandlung wurde auch über das p-Toluolsulfonat durch Umsetzen mit Natriumacetat in Eisessig und Alkoholyse der entstandenen Acetoxyverbindung ausgeführt. Das so gewonnene isomere Oxylacton, welches niedrigere Dichte, kleineren Brechungsindex und höhere Molekularrefraktion aufweist, ist reaktionsträger als das Ausgangslacton. Es wird deshalb angenommen, dass in der durch Epimerisieren gewonnenen Verbindung die Oxy- und die Methylgruppe zueinander in cis-, in dem bei der katalytischen Hydrierung gewonnenen dagegen in trans-Stellung stehen. Dieser Befund steht im Widerspruch zur Regel von *Auwers-Skita*.

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

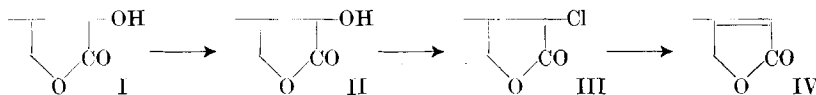
22. Gegenseitige Überführung von α -Keto- γ -lactonen und $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenoliden

von F. Fleck¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

A. $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolide aus α -Keto- γ -lactonen.

Aus den beiden stereoisomeren α -Oxy- β -methyl- γ -lactonen (II), deren Darstellung aus dem α -Keto- β -methyl- γ -lacton bzw. dessen Enolform I in den vorhergehenden Abhandlungen²⁾ beschrieben wurde, liess sich auf direktem Weg kein Wasser abspalten³⁾. Dagegen gelang es, aus dem mit Thionylchlorid und Pyridin aus II erhaltenen Chlorid III, das aus einem Gemisch von cis- und trans-Form bestand⁴⁾, mittels Kollidin leicht Chlorwasserstoff zu eliminieren⁵⁾, wobei man das ungesättigte Lacton IV⁶⁾ erhielt. Alle Stufen verliefen mit Ausbeuten um 90%. Damit ist ein gangbarer Weg zur Bereitung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenoliden aus α -Keto- γ -lactonen gegeben.



B. Enolbromide von α -Keto- γ -lactonen aus $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenoliden.

$\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid. Wir prüften nun, ob sich auch α,β -ungesättigte γ -Lactone in α -Keto- γ -lactone umwandeln lassen. Das zu diesem Zweck nötige $\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid (IV) stellten wir durch Kondensation von Acetolacetat (V) und Bromessigester in Gegenwart von Zink nach *Reformatszky* dar. Bei dieser Reaktion machten wir eine eigenartige Beobachtung: Neben dem Butenolid IV wurde bei einem Ansatz in 27% Ausbeute eine Acetoxyverbindung $C_7H_{10}O_4$ gefasst, für die nur die Formel VI des β -Acetoxy- β -methyl- γ -lactons in Frage kommt, da sie beim Erhitzen unter Verlust von Essigsäure das Butenolid IV lieferte. Dieses Acetat musste aus dem beim Lacton-Ringschluss sich bildenden Essigester entstanden sein. Wenn man das rohe Reaktionsprodukt mit Acetanhydrid behandelt,

¹⁾ Vgl. Diss. F. Fleck, ETH, erschienen 1949.

²⁾ F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder & H. Schinz, *Helv.* **33**, 130 (1950); F. Fleck & H. Schinz, *Helv.* **33**, 140 (1950).

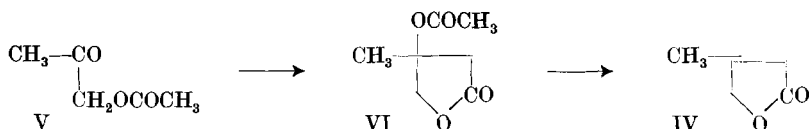
³⁾ Auch die Abspaltung von Methanol aus dem Methoxy-lacton gelang nicht.

⁴⁾ F. Fleck & H. Schinz, *l. c.*

⁵⁾ Mit Natriumacetat in Eisessig konnten wir dagegen keine Abspaltung erreichen.

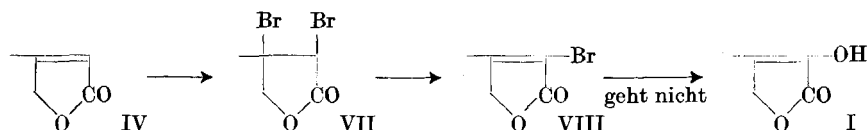
⁶⁾ In der Literatur noch nicht beschrieben.

so erhält man bei der Destillation ausschliesslich Butenolid. Das $\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid¹⁾ zeigt stark positiven *Legal*-Test. Es ist stark hygroskopisch, weshalb die Analysen stets zu tiefe C-Werte ergeben.



$\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Brom- β -methyl-butenolid. *K. Pfister*²⁾ erhielt durch Bromierung von Crotonsäure und Behandlung des Dibromids mit methanolischer Kalilauge in 87% Ausbeute den Methyl-enoläther der α -Ketobuttersäure. Dieser kann mit Mineralsäure leicht zur freien Carbonylverbindung verseift werden³⁾. Wir versuchten, diese Reaktion auf die Lactone zu übertragen.

Das α,β -ungesättigte Lacton IV liess sich in Kohlenstofftetrachloridlösung bei geringem Erwärmen leicht bromieren. Dabei entwickelte sich jedoch Bromwasserstoff, und man erhielt nicht das erwartete Dibromlacton VII, sondern eine Monobromverbindung, der die Konstitution des Enolbromids VIII zukommen muss. Diese Substanz, welche übrigens auf direktem Weg aus $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid (I) nicht erhalten werden kann, nimmt kein Brom mehr auf.



Die Hydrolyse zum freien Enol I gelang weder mit Säuren noch mit Alkalien.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scars*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴⁾.

$\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid (IV) aus α -Chlor- β -methyl- γ -lacton (III)⁵⁾.

1,5 g α -Chlor- β -methyl- γ -lacton⁶⁾ wurden zusammen mit 2,7 g Kollidin (entspr. 2 Mol) während einer Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde darauf mit 50 cm³

¹⁾ Die α,β -Lage der Doppelbindung wurde bei analog hergestellten Butenoliden verschiedentlich bewiesen, vgl. *W. D. Paist, E. R. Blout, C. Uhle & R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **6**, 273 (1941); bestätigt für den Butenolidring der Aglycone durch *L. Ruzicka, Pl. Plattner & A. Fürst*, Helv. **24**, 716 (1941); **25**, 79 (1942).

²⁾ *Am. Soc.* **67**, 2269 (1945); vgl. *N. Owen*, Soc. **1945**, 385.

³⁾ *H. Moureu, P. Chovin & M. Garein*, C. r. **221**, 410 (1945), setzten α,β -Dibromzimtsäureester, *H. Moureu, P. Chovin & J. Ventrillard*, C. r. **222**, 445 (1946), α,β -Dibrombutter-säureester mit 4 Mol Piperidin um und bekamen bei der sauren Hydrolyse des entstandenen Dipiperidin-additionsproduktes 40–50% der entsprechenden α -Ketosäuren.

⁴⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

⁵⁾ Mitbearbeitet von *L. Montón*.

⁶⁾ *F. Fleck & H. Schinz*, Helv. **33**, 140 (1950).

Äther versetzt, vom ungelösten Kollidin-hydrochlorid abfiltriert und mit dem gleichen Lösungsmittel nachgewaschen. Aus der Ätherlösung gewann man nach einem Vorlauf von Kollidin 1,0 g, entspr. 90% ungesättigtes Lacton vom Sdp.₁₁ = 105–107°. Es enthielt noch Spuren Kollidin und wurde deshalb in ätherischer Lösung nochmals mit wenig Salzsäure und Wasser geschüttelt. Das gereinigte Produkt zeigte nach erneuter Destillation $d_4^{20} = 1,1190$; $n_D^{20} = 1,4760$; M_D ber. für $C_5H_8O_2$ $[\eta]$ 24,28; gef. 24,73; $EM_D = +0,45$.

3,430 mg Subst. gaben 7,653 mg CO_2 und 1,914 mg H_2O
 $C_5H_8O_2$ Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 60,89 H 6,24%

Es empfiehlt sich, möglichst tiefsiedendes Kollidin zu verwenden, damit eine Abtrennung vom Butenolid durch Destillation möglich ist, denn beim Ausschütteln mit Salzsäure ergeben sich wegen der Löslichkeit des Lactons grosse Verluste.

Bei Behandlung des Chlorlactons mit Natriumacetat in Eisessig tritt selbst bei 175° keine Abspaltung von Chlorwasserstoff ein.

α^{α}, β - β -Methyl-butenolid (IV) aus Acetolacetat (V) und Bromessigester nach *Reformatzky*.

β -Acetoxy- β -methyl- γ -lacton (VI). Zu 7,1 g mit Jod angeätzten Zinkspänen wurde eine Lösung von 11,6 g Acetolacetat und 11 cm³ Bromessigester (entspr. je 1 Mol) in 20 cm³ absolutem Benzol gefügt. Zur Einleitung der Reaktion war kurzes Erwärmen über freier Flamme nötig. Das Eintropfen des Estergemisches wurde so reguliert, dass das Benzol ständig leicht siedete. Dauer 15 Minuten. Nach Abflauen der Reaktion wurde das Ganze 20 Minuten gekocht und nach Abkühlen in eine Mischung von 22,5 cm³ konz. Salzsäure und gleich viel Eis gegossen. Man zog hierauf das Produkt 5mal mit je 50 cm³ Äther aus und wusch diese Lösung mit Wasser aus. Man erhielt 4,37 g eines farblosen Öls. Beim Stehenlassen über Nacht erstarrte ein Teil. Die Kristalle wurden von den flüssigen Bestandteilen abgenutscht und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt. Die farblosen Blättchen schmolzen bei 59–60°. Das Produkt reagierte neutral auf Lackmus und gab einen positiven *Legal*-Test. Die reine Substanz zeigte Sdp.₁₁ 122–125°. Es lag das Acetoxylacton VI vor. Ausbeute 27%.

3,752 mg Subst. gaben 7,293 mg CO_2 und 2,113 mg H_2O
 $C_7H_{10}O_4$ Ber. C 53,16 H 6,37% Gef. C 53,05 H 6,30%

Abspaltung von Essigsäure aus Acetat VI. 400 mg der Verbindung VI wurden mit 800 mg geschmolzenem Kaliumhydrogensulfat 1½ Stunden auf 150° erhitzt, wobei Essigsäure abdestillierte. Nach dem Abkühlen versetzte man das Produkt mit Äther und filtrierte die Salze ab. Man gewann aus dem Rückstand der Ätherlösung 200 mg, entspr. 82%, Butenolid vom Sdp.₁₂ 106–107°. Bewegliche, farblose, hygroskopische Flüssigkeit mit stark positivem *Legal*-Test. $n_D^{20} = 1,4755$. Das Hydrazid konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

3,682 mg Subst. gaben 8,192 mg CO_2 und 2,003 mg H_2O
 $C_5H_8O_2$ Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. 60,71 H 6,09%

Die Abspaltung von Essigsäure gelingt auch durch Destillation in Gegenwart von Jod. Da das Butenolid hygroskopisch ist, fallen die Analysenresultate ungenau aus.

Direkte Darstellung des Butenolids IV. Ansatz: 11,25 g Acetolacetat, 21 g Bromessigester, 13 g Zink. Lösungsmittel: 10 cm³ absolutes Benzol + 10 cm³ absoluter Äther. Nach beendeter Reaktion und Zersetzung mit Mineralsäure wurde die Hauptmenge des Produktes durch Ausschütteln mit Äther und der Rest durch kontinuierliche Extraktion gewonnen. Der Rückstand der Ätherlösungen wurde mit dem gleichen Volumen Acetanhydrid 2 Stunden am Wasserbad erhitzt. Man erhielt darauf bei der Destillation 4,24 g, entspr. 45% rohes Lacton vom Sdp.₁₁ 106–108°, 2,13 g davon wurden an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Petroläther-Benzol eluierte 1,85 g Butenolid,

das nach 3maliger Destillation folgende Daten zeigte: Sdp_{11} 104–105°; $d_4^{20} = 1,1190$; $n_D^{20} = 1,4761$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$ \bar{M} 24,28; gef. 24,73; $\text{EM}_D = +0,45$.

3,338 mg Subst. gaben 7,433 mg CO_2 und 1,792 mg H_2O
 $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$ Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 60,77 H 6,00%

$\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Brom- β -methyl-butenolid (VIII).

Zu einer Lösung von 2,15 g $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Methyl-butenolid (IV) in 2 cm³ Kohlenstofftetrachlorid wurden 1,25 cm³ (entspr. 2 Atom) Brom in 1 cm³ des gleichen Lösungsmittels zutropft. Trotzdem sich das Gemisch erwärmte, erfolgte die Aufnahme des Broms langsam. Sie wurde durch leichtes Erhitzen auf dem Dampfbad beschleunigt. Das Dibromid schied sich am Boden als Öl ab. Das Gemisch wurde noch 10 Minuten zum Kochen des Lösungsmittels erhitzt, wobei Bromwasserstoff entwich und nach und nach eine homogene gelbe Lösung entstand. Das Bromierungsprodukt wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt, das nach Entfernung des Äthers wieder kongosauer war, lieferte 3,07 g, entspr. 79% Monobromid VIII vom $\text{Sdp}_{0,12}$ 59°. Stark lichtbrechende, leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit. Raucht an der Luft und ist hygroskopisch. *Legal-Test* stark positiv. $d_4^{20} = 1,6864$; $n_D^{20} = 1,5305$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}$ \bar{M} 32,04 gef. 32,45.

3,912 mg Subst. gaben 4,755 mg CO_2 und 1,054 mg H_2O

4,351 mg Subst. gaben 4,530 mg AgBr

$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}$ Ber. C 33,93 H 2,85 Br 45,15%

Gef. „ 33,17 „ 3,01 „ 44,30%

Auch diese Substanz gibt keine genauen Analysenwerte. Die gefundenen CH-Werte würden z. B. für ein 2% Wasser enthaltendes Bromid stimmen.

Versuche, das Enolbromid zum freien Enol zu hydrolysieren, hatten keinen Erfolg.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

A. Das durch Hydrieren von α -Keto- β -methyl- γ -lacton erhaltliche α -Oxy- β -methyl- γ -lacton wurde über das α -Chlor- β -methyl- γ -lacton in $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Methyl-butenolid übergeführt.

B. Aus $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Methyl-butenolid wurde durch Einwirkung von Brom $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Brom- β -methyl-butenolid dargestellt; das $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid konnte aus letzterm nicht erhalten werden.

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

23. Über China-Alkaloide.

7. Mitteilung¹⁾.

Über die Konstitution von Cinchonamin und Chinamin

von R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog und W. I. Taylor.

(21. XII. 49.)

Von den nicht aufgeklärten China-Alkaloiden besitzen das Cinchonamin $C_{19}H_{24}ON_2$ und das Chinamin $C_{19}H_{24}O_2N_2$ ein besonderes Interesse, weil sie nach bisherigen Untersuchungen²⁾ einen Indol-Kern enthalten sollen, während die gut erforschten Verbindungen dieser Reihe bekanntlich Chinolin-Derivate sind.

Das Chinamin aus *Cinchona Ledgeriana* und anderen amerikanischen *Cinchona*-Arten wurde in neuerer Zeit von *T. A. Henry*, *K. S. Kirby & G. E. Shaw*³⁾, *K. S. Kirby*⁴⁾ sowie *R. Robinson* und Mitarbeitern⁵⁾ untersucht. Besonders auffallend ist der Unterschied zwischen dem Chinamin und den anderen China-Alkaloiden bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd, wobei aus Chinamin als Hauptprodukt eine 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure entsteht, deren Konstitution durch Überführung in das bekannte 3-Äthyl-chinuclidin⁶⁾ aufgeklärt werden konnte. Auf die Anwesenheit eines Indol-Kernes wurde aus der Bildung von 2,3-Dimethyl-indol bei der Destillation mit Zinkstaub und aus der Tatsache geschlossen, dass sowohl das Chinamin selbst, als auch gewisse Umwandlungsprodukte desselben die für die Indol-Derivate charakteristischen Farbenreaktionen geben. Hauptsächlich auf Grund dieser Tatsachen wurde für das Chinamin die Formel I vorgeschlagen. *Raymond-Hamet*⁷⁾ hat dagegen hervorgehoben, dass das Chinamin ein von Indol verschiedenes Absorptionsspektrum besitzt. In einer vor kurzem veröffentlichten Mitteilung hat *R. Robinson*⁸⁾ aus der Tatsache, dass das Chinamin mit Diazobenzol-sulfosäure einen Azofarbstoff gibt, geschlossen, dass es sich nicht um eine Verbindung mit einem aromatischen Indol-Kern handeln kann und in Erwägung gezogen, dass das Chinamin ein Dihydro-indol- oder Tetrahydro-chinolin-Derivat sein könnte. Da das Absorptionsspektrum im

¹⁾ 6. Mitt. Helv. **27**, 545 (1944).

²⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung bei *T. A. Henry*, *The Plant Alkaloids*, 3rd Ed., London 1949, S. 463, 465.

³⁾ Soc. **1945**, 524.

⁴⁾ Soc. **1945**, 528; **1949**, 725.

⁵⁾ Festschrift *Paul Karrer*, Zürich 1949, S. 40.

⁶⁾ Vgl. *V. Prelog*, *N. Šoštarić & E. Guštak*, A. **545**, 247 (1940).

⁷⁾ C. r. **227**, 1182 (1948).

⁸⁾ Festschrift *Paul Karrer*, Zürich 1949, S. 40.

I.R. die Anwesenheit eines Carbonyls ausschliesst, wurde arbeitshypothetisch die Formel II mit einem Epoxyd-Ring vorgeschlagen.

Viel weniger als das Chinamin war das Cinchonamin aus *Remijia Purdieana* untersucht worden. Auch dieses Alkaloid gibt die Farbenreaktionen der Indol-Derivate. Im Gegensatz zu Chinamin besitzt es aber nach *M.-M. Janot & A. Berton*¹⁾ das typische Indol-Absorptionsspektrum im UV. (vgl. Fig. 1, Kurve 1.

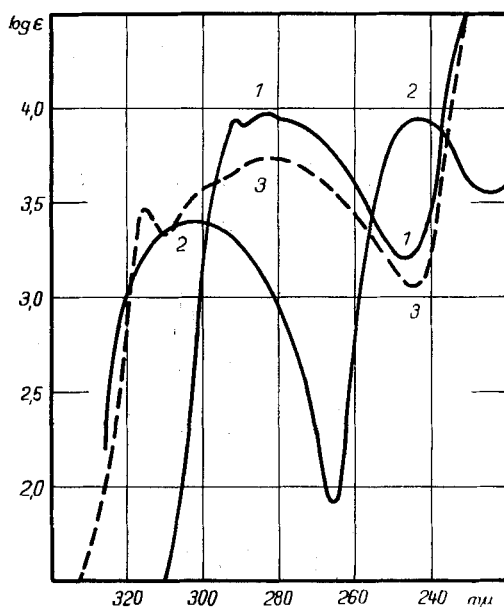


Fig. 1.

Kurve 3 stellt das unter gleichen Bedingungen aufgenommene Absorptionsspektrum des Cinchonins dar). Im I.R.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 2) sind unter anderen besonders die für die Oxy- und die $\text{CH}_2 = \text{C} <$ -Gruppe charakteristischen Banden erkennbar.

Das Cinchonamin besitzt ein basisches Stickstoffatom. Der von uns bestimmte pK' -Wert in 80-proz. Methylcellosolve beträgt 8,28 und ist demnach vergleichbar mit den bei anderen China-Alkaloiden unter gleichen Bedingungen gemessenen Werten (Cinchonin 8,20, Cinchonidin 7,83). Im Gegensatz zur Angabe im Buch von *Henry*, nach welcher das Cinchonamin eine zweisäurige Base sein sollte, ist das zweite Stickstoffatom nicht basisch, was mit der Anwesenheit eines Indol-Kernes im Einklang steht.

¹⁾ C. r. 216, 364 (1943).

Durch Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat in Alkohol geht das Cinchonamin in ein Dihydro-Derivat $C_{19}H_{26}ON_2$ über, welches ein praktisch gleiches Absorptionsspektrum im UV. besitzt, wie das Cinchonamin selbst. Im IR.-Absorptionsspektrum sind die für die $CH_2=C<$ -Gruppe charakteristischen Banden nicht mehr vorhanden (Fig. 2).

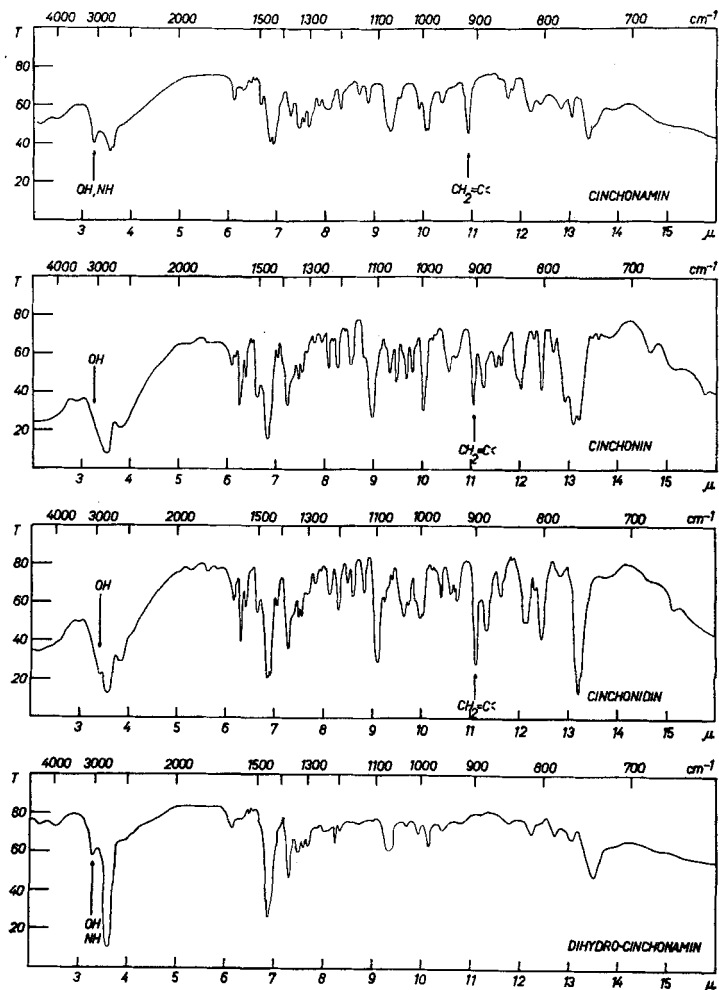


Fig. 2a.

Das Cinchonamin enthält weder Methoxy- noch N-Methyl-Gruppen. Bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* wurde keine Essigsäure gefunden. Von den beiden aktiven Wasserstoffatomen, welche nach *Tschugaeff-Zerewitinoff* nachgewiesen werden

konnten, gehört eines wohl dem Hydroxyl- und das andere dem Indol-Rest an.

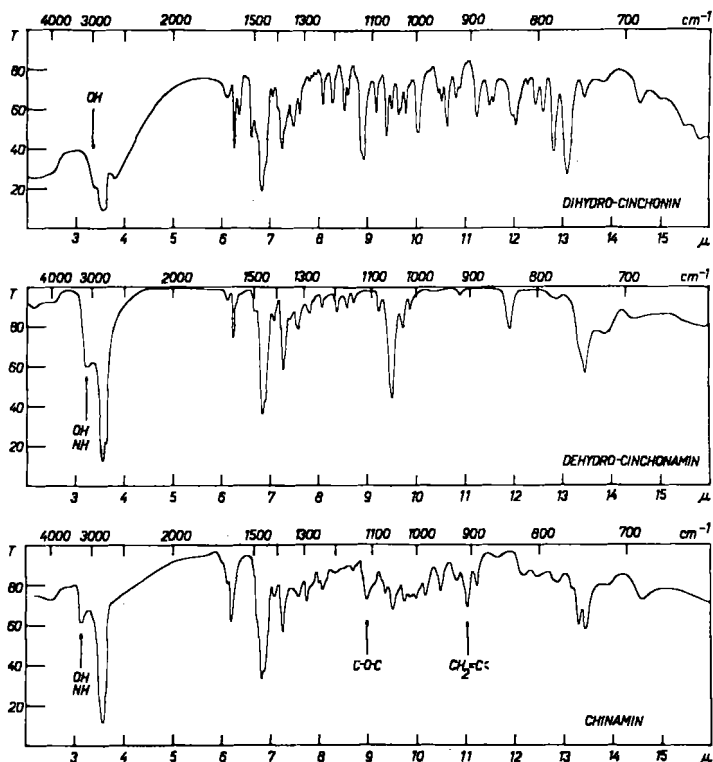


Fig. 2 b.

Eigentümlich ist das Verhalten des Cinchonamins beim Acetylieren. Wir erhielten unter den im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen nicht das in der Literatur erwähnte amorphe Monoacetyl-Derivat, sondern eine schön kristallisierende Verbindung $C_{23}H_{28}O_3N_2$, also ein Diacetyl-Derivat. Die elektrometrische Titration in 80-proz. Methyl-cellosolve zeigte, dass es sich um eine neutrale Verbindung handelt, in welcher der basische Stickstoff acyliert wurde. Durch alkalische Verseifung erhielten wir nicht das gut kristallisierende Cinchonamin zurück, sondern eine amorphe Base. Dass die Acetylierung mit einer tiefergehenden Veränderung des Cinchonamins verbunden ist, zeigt auch das Absorptionsspektrum im UV. (Fig. 3, Kurve 1), welches darauf hinweist, dass eine Doppelbindung in Konjugation zum Indol-Kern hinzugekommen ist. Im Einklang damit ist das Ergebnis der Hydrierung mit Palladiumoxyd-Katalysator in Eisessig, bei welcher das Diacetyl-Derivat im Gegensatz zu Cinchonamin zwei Mol Wasserstoff aufnimmt. Alle

diese Tatsachen sprechen dafür, dass sich das Diacetyl-Derivat von einem Isomeren des Cinchonamins ableitet, welches wir als Allo-cinchonamin bezeichnen wollen.

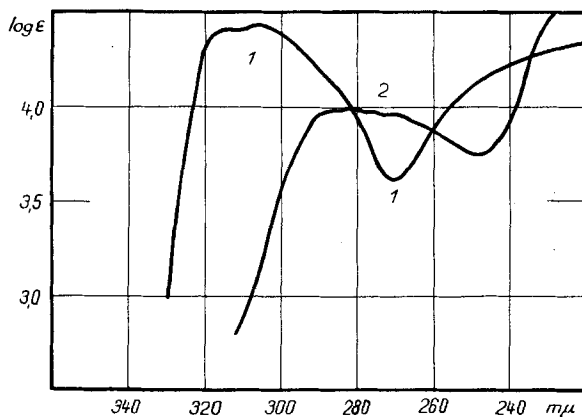


Fig. 3.

Einen tieferen Einblick in die Konstitution des Cinchonamins ergaben die Ergebnisse des oxydativen Abbaus. Das Cinchonamin gab bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd eine Aminosäure $C_{10}H_{15}O_2N$, die in Form ihres schön kristallisierenden Kupfer-Salzes isoliert wurde. Dieses erwies sich auf Grund des Vergleiches der Pulverdiagramme als identisch mit dem von *Henry, Kirby & Shaw* aus Chinamin erhaltenen Salz der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) (III). Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Säure zeigte jedoch im Gegensatz zu den Angaben der englischen Autoren ein negatives Drehungsvermögen. Beim Erwärmen in alkalischer Lösung konnte eine Mutarotation beobachtet werden und schliesslich erreichte das Drehungsvermögen ungefähr den in der Literatur angegebenen positiven Wert. Ein ähnliches Verhalten zeigte eine aus Chinamin hergestellte Säure. Es scheint demnach, dass es sich hier um eine Konfigurationsänderung an dem der Carboxyl-Gruppe benachbarten asymmetrischen Kohlenstoffatom handelt, wie sie in der China-Alkaloid-Reihe schon beobachtet wurde¹⁾.

Es sei noch erwähnt, dass die Lage des Carboxyls in der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure nicht bewiesen wurde. Man nahm aus Analogiegründen an, dass in Chinamin der Rest der Molekel in α' -Stellung des Chinuclidin-Teiles sitzt, wie bei anderen China-Alkaloiden, woraus für die Carboxyl-Gruppe eine α' -Stellung (Kohlenstoffatom 6) folgt. Wir konnten diese Annahme durch die elektrometrische

¹⁾ So ändert das durch Oxydation von Chinin erhaltene Keton die Konfiguration am Kohlenstoffatom 8; vgl. dazu *R. B. Woodward, N. L. Wendler & F. Y. Brutschy*, Am. Soc. **67**, 1425 (1945); *W. E. Doering, G. Cortes & L. H. Knox*, Am. Soc. **69**, 1700 (1947).

Mikrotitration der durch Abbau des Cinchonamins erhaltenen Säure stützen, die in wässriger Lösung ein $pK_1 < 2,7$ ergab. Dies spricht deutlich für eine α -Amino-carbonsäure, welche bekanntlich pK_1 -Werte von etwa 2–2,4 zeigen, während die Amino-carbonsäuren, in welchen der Abstand zwischen dem Carboxyl und der Amino-Gruppe grösser ist, höhere pK_1 -Werte aufweisen ($> 3,6$)¹⁾.

Als zweites Produkt der Oxydation von Cinchonamin mit Chrom(VI)-oxyd wurde in kleinen Mengen eine Säure isoliert, deren Analysenwerte auf die Formel $C_{16}H_{22}O_7N_2$ stimmten. Obwohl die Konstitution dieser Verbindung wegen Materialmangels nicht aufgeklärt werden konnte, liessen sich aus den Ergebnissen ihrer Untersuchung für die Konstitution des Cinchonamins wichtige Schlussfolgerungen ziehen. Die elektrometrische Titration in 80-proz. Methylcellosolve zeigte, dass es sich um eine zweibasische Säure mit $pK_1' = 5,0$ und $pK_2' = 7,8$ handelt. Das Absorptionsspektrum im UV. (Fig. 4, Kurve 1) zeigte, dass der Indol-Kern nicht mehr anwesend

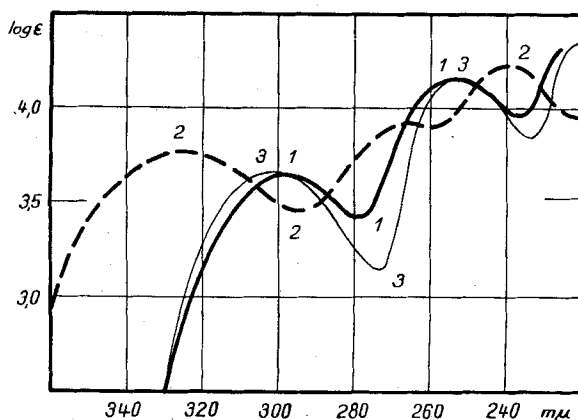
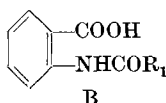
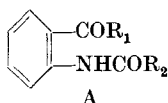


Fig. 4.

ist, und wir nehmen an, dass er oxydativ zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3 aufgespalten wurde. Analoge oxydative Spaltungen des Indol-Kernes wurden in neuerer Zeit besonders von *B. Witkop*²⁾ beschrieben. Je nach der Art der Substitution des Indols kann man bei einer solchen oxydativen Ringspaltung Produkte vom Typus A oder B erwarten.



¹⁾ Vgl. *E. J. Cohn & J. T. Edsall*, *Proteins, Amino Acids and Peptides*, New York 1943, S. 84.

²⁾ A. 556, 103 (1944); 558, 91 (1947).

Wie der Vergleich der Eigenschaften von Modellverbindungen zeigte, lassen sich diese beiden Typen verhältnismässig leicht unterscheiden. Die Absorptionsspektren im UV. sind stark verschieden, wie eine Betrachtung der Absorptionsspektren von N-Äthoxalyl-o-amino-acetophenon (Typus A, $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, Fig. 4, Kurve 2) und N-Acetyl-anthranil-säure (Typus B, $R_1 = \text{CH}_3$, Fig. 4, Kurve 3) zeigt. Das letztere ist sehr ähnlich dem Absorptionsspektrum der aus dem Cinchonamin gewonnenen Verbindung, welche sich ebensowenig wie die N-Acetyl-anthranil-säure bei $\text{pH} = 7,2$ in 50-proz. alkoholischem *Britton-Robinson*-Puffer polarographisch reduzieren lässt, während das N-Äthoxalyl-o-amino-acetophenon zwei polarographische Reduktionsstufen gibt. Es folgt daraus, dass das aus dem Cinchonamin erhaltene Abbauprodukt sehr wahrscheinlich die Konstitution einer N-Acyl-anthranilsäure besitzt, woraus dann geschlossen werden konnte, dass der Chinuclidin-Teil im Cinchonamin in der α -Stellung des Indol-Kernes sitzt. Es blieb noch die Aufgabe übrig, die Lage von zwei Kohlenstoffatomen und des Hydroxyls zu bestimmen, welche durch die bisherigen Versuche nicht erfasst wurden.

Die vollständige Aufklärung der Konstitution des Cinchonamins gelang durch den oxydativen Abbau des Diacetyl-allo-cinchonamins mit Kaliumpermanganat in Aceton bei Zimmertemperatur. Während sich das Dihydro-Derivat des Cinchonamins gegen das erwähnte Oxydationsmittel als recht beständig erweist, wird das Diacetyl-Derivat seines Isomeren leicht oxydiert. Als Hauptprodukt wurde dabei eine Verbindung $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ in Form ihres schön kristallisierenden 2,4-Dinitro-phenylhydrazons erfasst. Wie die folgenden Versuche zeigen, handelt es sich um den β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyd (IV). Das Absorptionsspektrum im UV. weist darauf hin, dass die Carbonyl-Gruppe mit dem Indol-Kern konjugiert ist. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entsteht daraus das bisher nicht beschriebene kristalline α -Oxymethyl- β -(2-oxy-äthyl)-indol (V), welches mit einem von *W. I. Taylor*¹⁾ synthetisch hergestellten Präparat identisch war. Aus diesem letzteren konnte schliesslich das 2,4-Dinitrophenyl-hydrizon des β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyds durch partielle Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton, Acetylierung und Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin hergestellt werden.

Für das Diacetyl-allo-cinchonamin folgt aus diesen Ergebnissen die Formel VI. Die Acetylierung des Cinchonamins ist demnach mit einer Spaltung des Chinuclidin-Systems verbunden, welche ihre Analogie in den Spaltungsreaktionen des Gramins findet²⁾. Für das Cin-

¹⁾ Vgl. die nachfolgende Mitteilung.

²⁾ *J. Madinaveitia*, Soc. 1937, 1927.

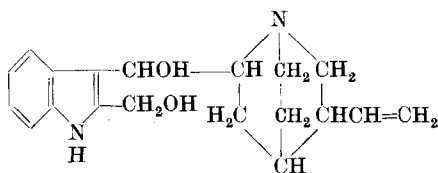
chonamin selbst lässt sich auf Grund der Konstitution der beiden wichtigsten Abbauprodukte — der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) und des β -(2-Acetoxyäthyl)-indol- α -aldehyds — die Formel VII eines α -[3'-Vinyl-chinuclidyl-(6')]- β -(2-oxy-äthyl)-indols ableiten.

Die aufgestellte Formel erlaubt die Ergebnisse der Dehydrierung des Cinchonamins mit Selen oder Palladium-Kohle zu interpretieren, bei welcher unter Abspaltung von 2 Wasserstoffatomen das Dehydro-cinchonamin $C_{19}H_{22}ON_2$ entsteht. Das Absorptionsspektrum der letzteren Verbindung im UV. (Fig. 3, Kurve 2) unterscheidet sich nur wenig von demjenigen des Cinchonamins; es besteht dagegen ein beträchtlicher Unterschied in der Basizität. Der durch elektrometrische Titration in 80-proz. Methylcellosolve gemessene pK' -Wert für das Dehydrierungsprodukt beträgt 4,80. Dieser Wert entspricht den bei Pyridin-Basen beobachteten pK' -Werten. Wir schreiben deshalb dem Dehydro-cinchonamin die Formel VIII zu, in der Annahme, dass bei der Dehydrierung zuerst das Chinuclidin-System wie bei der Bildung von Diacetyl-allo-cinchonamin gespalten wird, wobei durch Doppelbindungswanderung und Dehydrierung ein Pyridin-Kern gebildet wird. Es sei daran erinnert, dass das Chinuclidin selbst sehr glatt bei der Dehydrierung das γ -Äthyl-pyridin gibt¹⁾. Mit der angenommenen Konstitution steht nicht nur das UV.-Absorptionsspektrum, bei welchem die verhältnismässig schwache, für Pyridin-Derivate charakteristische Bande (bei 250 bis 270 $m\mu$, $\log \epsilon \sim 3,5$) durch die viel stärkere Indol-Absorption überdeckt ist, sondern auch das Absorptionsspektrum im IR. (Fig. 2) im Einklang.

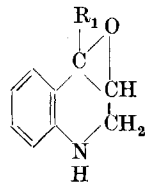
Die an Cinchonamin erhaltenen Ergebnisse erlaubten uns, auch die Konstitution des verwandten Chinamins weitgehend aufzuklären, indem es uns gelang, die beiden Alkaloide auf einfache Weise miteinander experimentell zu verknüpfen. Das Chinamin zeigt das UV.-Absorptionsspektrum eines Dihydro-indol-Derivates (Fig. 1, Kurve 2). Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 2) schliesst die Möglichkeit eines wenig reaktiven Carbonyls aus, weist dagegen auf eine C—O—C-Gruppe hin (Absorptionsbande bei etwa 9μ). In der Annahme, dass es sich um ein Epoxyd handle (vgl. die Formel II von Robinson), haben wir das Chinamin einer Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid unterworfen. Die Sublimation des Reduktionsproduktes im Hochvakuum ergab das Cinchonamin. Offenbar bildet sich durch die Hydrogenolyse des Epoxyd-Ringes ein Alkohol, welcher durch Wasserabspaltung das Cinchonamin gibt. Von den in Frage kommenden Möglichkeiten ziehen wir für den Epoxyd-Ring besonders die in der Formel IX wiedergegebene Lage vor. Die For-

¹⁾ V. Prelog & K. Balenović, B. 74, 1508 (1941).

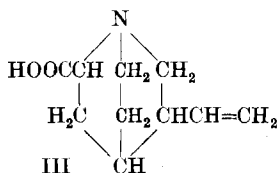
mel IX erlaubt die mannigfaltigen, teilweise ungewöhnlichen Reaktionen des Chinamins befriedigend zu interpretieren. Wir haben unsere Ergebnisse Sir *Robert Robinson* mitgeteilt, welcher in einer Mitteilung aus seinem Laboratorium über die Chemie des Chinamins berichtet wird¹⁾.



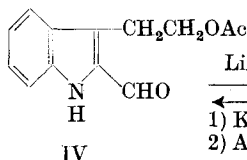
I Chinamin (Kirby 1945)



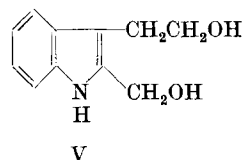
II Chinamin (Robinson 1949)



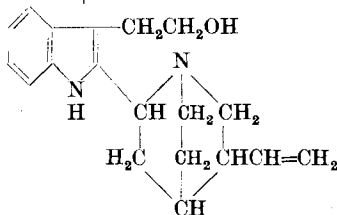
III



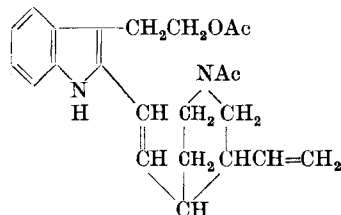
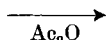
IV



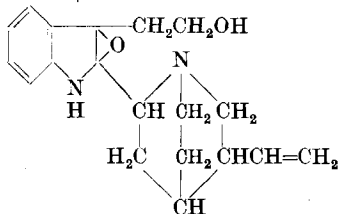
V



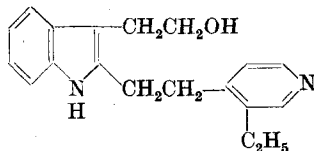
VII Cinchonamin



VI



IX Chinamin (?)



VIII

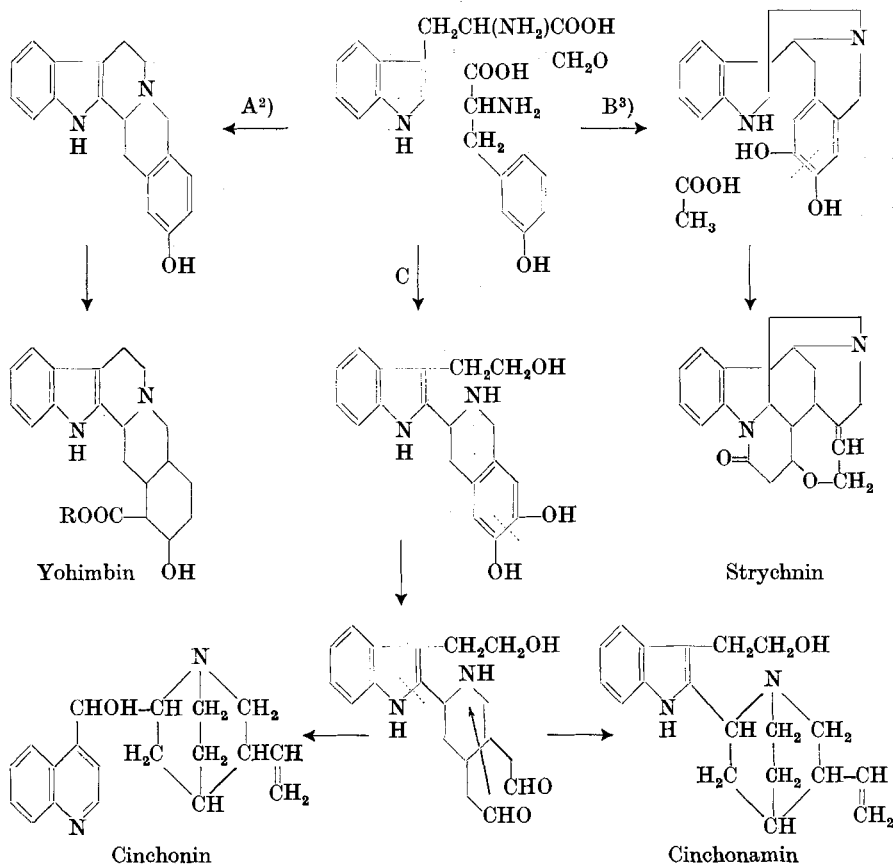
Die Konstitutionsaufklärung des Chinamins und Cinchonamins scheint uns vom Standpunkt der Biogenese der China-Alkaloide, deren

¹⁾ Wir danken Sir *Robert Robinson* für die Übersendung einer Kopie der Arbeit, die demnächst in Soc. erscheinen wird.

Entstehung aus Aminosäuren und deren Zusammenhang mit anderen Alkaloid-Gruppen nicht ersichtlich war, interessant zu sein.

Wir erinnern an die Hypothese von R. B. Woodward¹⁾, welcher zwei wichtige Alkaloid-Gruppen, die Yohimbé- und die Strychnos-Alkaloide, aus denselben Grundbausteinen Tryptophan, 3,4-Dioxyphenyl-alanin und Formaldehyd auf zwei verschiedenen Wegen A und B ableitet (vgl. die Formelübersicht). Wenn man nun einen dritten Kondensationsweg C annimmt und die für die Woodward'sche Hypothese wesentliche Spaltung des 3,4-Dioxyphenyl-Ringes durchführt, so kommt man unter Annahme plausibler Reaktionen zum Cinchonamin. Der Übergang zum Cinchonin durch Öffnung der Indol- und Schliessung des Chinolin-Ringsystems wäre eine weitere Variante.

Biogenesis der Yohimbé-, Strychnos- und China-Alkaloide.



¹⁾ Nature **162**, 155 (1948).

²⁾ G. Hahn und Mitarbeiter, B. **67**, 2031 (1934); **71**, 2192 (1938); A. **520**, 123 (1935).

³⁾ R. B. Woodward, Nature **162**, 155 (1948).

Wir möchten besonders den heuristischen Wert solcher Überlegungen betonen, welche erlauben, mehrere wichtige Alkaloid-Gruppen auf dieselben oder ähnliche Bausteine zurückzuführen und so bei der Konstitutionsaufklärung arbeitshypothetisch von mehreren Alternativen, die sich aus den experimentellen Resultaten ergeben, die richtige leichter zu wählen¹⁾. Dagegen scheint uns unsere Kenntnis der chemischen Vorgänge in vivo noch zu gering zu sein, um eine eingehendere Diskussion der Reaktionsmechanismen zu rechtfertigen.

Wir danken Hrn. Dr. *T. M. Sharp*, London, für ein Vergleichspräparat des Kupfersalzes der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) und Hrn. Dr. *Raymond-Hamet*, Paris, für ein Muster des Chinamins. Die IR.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Dr. *Hs. H. Günthard*, die Pulverdiagramme Hrn. *H. Auerswald* und die elektrometrischen und polarographischen Untersuchungen Hrn. *O. Häfliger*.

Der eine von uns (*W.I.T.*) dankt dem *Council for Scientific and Industrial Research*, New Zealand, für ein National Research Scholarship.

Experimenteller Teil²⁾.

Cinchonamin (VII).

Die aus Methanol in farblosen Prismen kristallisierende Verbindung besitzt folgende Eigenschaften: Smp. 186°, $[\alpha]_D^{20} = +123^\circ$ ($c = 0,66$ in Feinsprit), Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 1; Absorptionsspektrum im IR.: Fig. 2; pK' (in 80-proz. Methylcellosolve) = 8,28 (Cinchonin 8,20).

Das Cinchonamin gibt bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* keine Essigsäure.

Dihydro-cinchonamin.

110 mg Cinchonamin hydrierte man in Methanol mit einem vorhydrierten Katalysator aus 60 mg Palladium-Bariumcarbonat. In 10 Minuten wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die filtrierte Lösung des Hydrierungsproduktes wurde eingeeengt und mit Wasser gefällt. Das ausgefallene Dihydro-cinchonamin bildet aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 161–162°, $[\alpha]_D^{23} = +122^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,37$ in Feinsprit). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,820 mg Subst. gaben 10,700 mg CO₂ und 2,962 mg H₂O

C₁₉H₂₆ON₂ Ber. C 76,47 H 8,78% Gef. C 76,44 H 8,68%

Das Absorptionsspektrum im UV. war praktisch identisch mit demjenigen des Cinchonamins. Absorptionsspektrum im I.R.: Fig. 2; pK' (in 80-proz. Methylcellosolve) = 8,60 (Dihydro-cinchonin 8,24).

Dehydro-cinchonamin (VIII).

Dehydrierung mit Selen. Ein Gemisch aus 0,30 g Cinchonamin und 0,20 g Selen wurde 15 Minuten in einem Metallbad auf 300° erhitzt. Das Reaktionsprodukt extrahierte man mit Äther, dampfte den Äther ab und kochte den Rückstand mit 25 cm³ Benzol aus. Nach einigem Stehen schieden sich aus Benzol stark gefärbte Kristalle aus,

¹⁾ Vgl. *R. Robinson*, *Nature* **162**, 524 (1948).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit dem *Beckman*-Spektrophotometer gemessen. Die Absorptionsspektren im IR. sind mit dem *Baird*-Spektrographen in Nujol-Suspension aufgenommen. Über die angewandte Technik der elektrometrischen Titration vgl. *Helv.* **31**, 1329 (1948), und über die Versuchsbedingungen der polarographischen Untersuchungen vgl. *Helv.* **32**, 2099 (1949).

welche mit Benzol gewaschen und in 20 cm³ Alkohol aufgenommen wurden. Die alkoholische Lösung kochte man mit 0,1 g Aktivkohle, filtrierte und dampfte zur Trockne ein. Den Rückstand löste man aus 10 cm³ kochendem Benzol um, wobei 21 mg gelbliche Kristalle ausfielen, welche im Hochvakuum destilliert und aus Benzol umkristallisiert wurden; Smp. 203–204°.

3,658 mg Subst. gaben 10,433 mg CO₂ und 2,444 mg H₂O
 C₁₆H₂₂O₇N₂ Ber. C 77,51 H 7,53% Gef. C 77,83 H 7,48%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 4, Kurve 2; Absorptionsspektrum im IR.: Fig. 2; pK' (in 80-proz. Methyl-cellosolve) = 4,80.

Dehydrierung mit Palladium-Kohle. 0,35 g Cinchonamin wurden mit 0,19 g Palladium-Kohle in einem Metallbad auf 225–240° erhitzt. Das Reaktionsgemisch kochte man mehrmals mit heissem absolutem Alkohol aus und dampfte die alkoholischen Auszüge ein. Der Rückstand gab nach Umlösen aus Benzol Kristalle vom Smp. 193°, welche nach Sublimation im Hochvakuum und wiederholter Umkristallisation aus Benzol 25 mg weisse Nadeln vom Smp. 203–204° lieferten.

Oxydation des Cinchonamins mit Chrom(VI)-oxyd.

4 g Cinchonamin in 60 cm³ Wasser und 5 g konz. Schwefelsäure wurden bei 50° tropfenweise mit einer Lösung von 15 g Chrom(VI)-oxyd in 60 cm³ Wasser und 19 g konz. Schwefelsäure versetzt. Die Zugabe des Oxydationsmittels erforderte 2½ Stunden; das Reaktionsgemisch wurde weitere 24 Stunden gerührt.

Die wässrige Lösung filtrierte man vom Niederschlag ab, der mit Wasser gründlich gewaschen wurde. Die Schwefelsäure im Filtrat entfernte man durch Zugabe einer heissen Lösung von 75 g Bariumhydroxyd in 1 Liter Wasser. Nach dem Filtrieren wurde die wässrige Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 3 g Kupfersulfat in 10 cm³ Wasser versetzt. Das Gemisch dampfte man wieder zur Trockne ein und extrahierte erschöpfend mit Chloroform, in welchem sich 1,45 g des Rückstandes lösten.

Durch Fällung mit Schwefelwasserstoff in Chloroform-Lösung erhielt man daraus 1,19 g eines Öls, aus welchem durch Auflösen in wenig Methanol 30 mg der in Methanol schwerlöslichen, in farblosen Nadeln kristallisierenden Säure C₁₆H₂₂O₇N₂ erhalten werden konnten. Die Mutterlaugen von dieser letzteren wurden eingedampft, in 10 cm³ heissem Wasser gelöst und mit 1 g Kupferacetat versetzt. Das Gemisch dampfte man im Vakuum zur Trockne ein und löste den Rückstand in Chloroform auf. Nach dem Einengen der Chloroform-Lösung kristallisierte in schönen blauen Nadeln das Kupfersalz der 3-Vinyl-chinuclidincarbonsäure-(6) aus.

Säure C₁₆H₂₂O₇N₂.

Die aus wässrigem Methanol umgelöste Substanz wurde zur Analyse 24 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet; Smp. 260°.

3,970 mg Subst. gaben 7,932 mg CO₂ und 2,198 mg H₂O
 3,375 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N₂ (17°, 724 mm)
 C₁₆H₂₂O₇N₂ Ber. C 54,23 H 6,26 N 7,91%
 Gef. „ 54,53 „ 6,20 „ 7,54%

pK₁' ~ 4,8 pK₂' ~ 7,8 (in 80-proz. Methyl-cellosolve).

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 4, Kurve 1. Vergleichsspektren: N-Äthoxalyl-o-amino-acetophenon Kurve 2; N-Acetyl-anthranilsäure Kurve 3.

3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) (III).

Das Kupfersalz der Säure konnte durch Chromatographieren in Chloroform-Lösung an Aluminiumoxyd gereinigt werden, wobei es mit Chloroform-Methanol 19:1 eluiert werden konnte, während eine grüne Verunreinigung in der Säule zurückblieb. Das aus Chloroform umgelöste Salz (0,5 g) zersetzte sich bei 295°. Zur Analyse wurde 35 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,846 mg Subst. gaben 7,602 mg CO₂ und 2,430 mg H₂O und 0,708 mg CuO

3,320 mg Subst. gaben 0,188 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C₂₀H₃₀O₅N₂Cu Ber. C 54,34 H 6,84 N 6,34 Cu 14,38%
Gef. „ 53,94 „ 7,07 „ 6,33 „ 14,71%

Das Pulverdiagramm war vollständig identisch mit demjenigen des 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsauren Kupfers aus Chinamin.

0,295 g des Kupfersalzes wurden in 50 cm³ Chloroform mit Schwefelwasserstoff zersetzt, wobei 0,1 g Kupfersulfid erhalten wurde. Aus der farblosen Chloroform-Lösung kristallisierten beim Verdampfen farblose, in Methanol sehr leicht lösliche Nadeln, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 160–170° sublimiert wurden. Die Substanz ist sehr hygroskopisch und musste vor der Einwage im Schweinchen über Phosphorpentoxyd nachgetrocknet werden; Smp. 209–210; $[\alpha]_D^{23} = -29^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,989 in Chloroform; keine Änderung nach 3tägigem Stehen bei Zimmertemperatur).

3,436 mg Subst. gaben 8,313 mg CO₂ und 2,585 mg H₂O

C₁₀H₁₅O₂N Ber. C 66,27 H 8,34% Gef. C 66,03 H 8,41%

pK₁' < 2,7; pK₂' = 10,6 (in wässriger Lösung).

Mutarotation in alkalischer Lösung:

$[\alpha]_D^{23}$	0,1-n. H ₂ SO ₄ (c = 1,41)	1-n. NaOH (c = 0,98)
Sofort nach dem Auflösen	– 31°	– 10°
Nach 13stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad	– 28°	+ 81° ¹⁾

Diacetyl-allo-cinchonamin (VI).

110 mg Cinchonamin und 30 mg Acetanhydrid wurden 3 Stunden auf 120° erhitzt. Das Reaktionsgemisch dampfte man im Vakuum ein, worauf der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert wurde. Die mit Wasser gewaschenen Chloroform-Auszüge hinterliessen beim Eindampfen einen kristallinen Rückstand, der aus Methanol in farblosen Nadeln kristallisierte und im Hochvakuum bei etwa 200° sublimierte; Smp. 159°; $[\alpha]_D^{17} = -7^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,03 in Chloroform). Zur Analyse wurde 14 Stunden im Hochvakuum bei 100–110° getrocknet.

3,684 mg Subst. gaben 9,779 mg CO₂ und 2,438 mg H₂O

3,486 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N₂ (18°, 724 mm)

5,122 mg Subst. verbr. 2,709 cm³ 0,01-n. KOH

C₂₃H₂₈O₃N₂ Ber. C 72,60 H 7,42 N 7,34 2 CH₃CO 22,62%

Gef. „ 72,44 „ 7,41 „ 7,32 „ 22,75%

Mikrohydrierung mit Palladiumoxyd-Katalysator in Eisessig: 10,102 mg Subst. verbr. 1,358 cm³ H₂ (21,2°, 718 mm) gef. D.Z. 2,00.

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 4, Kurve 1.

Oxydation des Diacetyl-allo-cinchonamins mit Kaliumpermanganat in Aceton.

Zu 200 mg Diacetyl-allo-cinchonamin in 20 cm³ Aceton wurde unter ständigem Schütteln 1,48 g Kaliumpermanganat in 40 cm³ Aceton während 8 Stunden langsam zugegeben. Das Gemisch liess man über Nacht stehen, worauf die Aceton-Lösung filtriert und eingedampft wurde. Den Rückstand destillierte man im Hochvakuum. Das Absorptionsspektrum des Destillates war praktisch identisch mit demjenigen von β-Methyl-

¹⁾ Nach dem Ansäuern wurde ein $[\alpha]_D^{23} = +42^\circ$ beobachtet.

indol- α -aldehyd (Absorptionsmaxima bei 238 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,00$) und 315 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,25$)); (vgl. Fig. 2, Kurve 2 der nachfolgenden Mitteilung von W. I. Taylor¹).

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon kristallisierte aus Pyridin-Methanol in roten Kristallkörnchen vom Smp. 266°, welche mit dem synthetisch hergestellten 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyds (IV) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Zur Analyse wurde 2 Tage bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,733 mg Subst. gaben 7,598 mg CO₂ und 1,407 mg H₂O

C₁₈H₁₇O₆N₅ Ber. C 55,47 H 4,17% Gef. C 55,53 H 4,20%

Das Oxydationsprodukt, welches auf analoge Weise aus 150 mg Diacetyl-allo-cinchonamin gewonnen worden war, wurde 15 Minuten mit 50 mg Lithiumaluminiumhydrid in 2 cm³ Äther stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch zersetzte man mit einigen Tropfen Wasser und extrahierte sowohl die wässrige Lösung als auch den Niederschlag gut mit Äther aus. Nach dem Eindampfen des Äthers blieben 12 mg einer kristallinen Verbindung zurück, welche aus Benzol umgelöst bei 84–85° schmolz und mit dem synthetischen α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyäthyl)-indol (VI) keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Zur Analyse wurde 2 Tage bei 56° im Hochvakuum getrocknet.

3,656 mg Subst. gaben 9,237 mg CO₂ und 2,195 mg H₂O

C₁₁H₁₃O₂N Ber. C 69,09 H 6,85% Gef. C 68,95 H 6,72%

Das Absorptionsspektrum im UV. war identisch mit demjenigen des synthetisch hergestellten Präparates¹) (Absorptionsmaxima bei 224 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,55$) und 284 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,99$)).

Reduktion des Chinamins mit Lithiumaluminiumhydrid zu Cinchonamin.

58 mg Chinamin und 40 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 cm³ Äther wurden 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Zersetzen mit wenig Wasser wurde das Reduktionsprodukt gut mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers sublimierte man den Rückstand bei 170° im Hochvakuum. Die erhaltene Verbindung schmolz bei 181° und gab mit Cinchonamin keine Schmelzpunktserniedrigung. $[\alpha]_D^{25} = +113^{\circ} \pm 10^{\circ}$ ($c = 0,33$ in Chloroform).

3,750; 3,597 mg Subst. gaben 10,570; 10,140 mg CO₂ und 2,738; 2,630 mg H₂O

C₁₉H₂₄ON₂ Ber. C 76,99 H 8,16% Gef. C 76,92; 76,93 H 8,17; 8,18%

Die Absorptionsspektren im UV. und im IR. waren praktisch identisch mit denjenigen von Cinchonamin.

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

Zusammenfassung.

1. Das Cinchonamin ist eine einsäurige Base C₁₉H₂₄ON₂, welche im UV. ein für Indol-Derivate charakteristisches Absorptionsspektrum aufweist und zusätzlich zum Indol-Ring eine leicht hydrierbare Doppelbindung besitzt. Der Sauerstoff ist in Form einer Hydroxyl-Gruppe anwesend.

2. Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd wurde aus Cinchonamin die 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) erhalten. Die Acetylierung des Cinchonamins führt unter Sprengung des Chinuclidin-Systems zu einem neutralen Diacetyl-Derivat, in dem eine Doppelbindung in Konjugation zum Indol-Kern steht. Durch Oxydation dieses

¹) Vgl. die nachfolgende Mitteilung, Seite 164.

Diacetyl-Derivates mit Kaliumpermanganat in Aceton bildete sich der β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyd. Diese Abbauergebnisse führen zu der Formel VII für das Cinchonamin.

3. Chinamin gibt bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Sublimation des Reduktionsproduktes im Hochvakuum das Cinchonamin. Auf Grund dieser Überführung und der Absorptionsspektren von Chinamin im UV. und IR. wird für dieses letztere die Formel IX vorgeschlagen.

4. Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung von Cinchonamin und Chinamin werden Überlegungen über die Biosynthese der China-Alkaloide gemacht.

Laboratoire de Pharmacie Galénique,
Faculté de Pharmacie de Paris,
und Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

24. Über China-Alkaloide.

8. Mitteilung¹⁾.

Über α -Oxymethyl-indole und Indol- α -aldehyde. Synthese des α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyäthyl)-indols, eines Abbauproduktes des Cinchonamins

von W. I. Taylor.

(21. XII. 49.)

Indol-Derivate mit einer Oxymethyl-Gruppe in α -Stellung sind bisher wenig untersucht worden. *S. G. P. Plant & M. L. Tomlinson*²⁾ stellten durch Bromierung von N-Acetyl-2,3-dimethyl-indol und nachfolgende Hydrolyse eine Verbindung her, der sie auf Grund theoretischer Überlegungen die Konstitution eines α -Oxymethyl- β -methyl-indols zuschrieben. Nachdem die vorliegende Arbeit beendet worden war, erschien eine Mitteilung von *W. J. Brehm*³⁾, der die einfachste Verbindung dieser Reihe, das α -Oxymethyl-indol, durch Reduktion des Indol- α -carbonsäure-esters mit Lithiumaluminiumhydrid herstellte⁴⁾.

¹⁾ 7. Mitt. Helv. **33**, 150 (1950).

²⁾ Soc. **1933**, 955.

³⁾ Am. Soc. **71**, 3541 (1949).

⁴⁾ Im Gegensatz dazu sind mehrere β -Oxymethyl-indole bekannt, vgl. Soc. **1933**, 955; **1937**, 1927; G. **61**, 60 (1931); **62**, 844 (1932) Proc. Roy. Soc. N. S. Wales **72**, 221 (1939).

Diacetyl-Derivates mit Kaliumpermanganat in Aceton bildete sich der β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyd. Diese Abbauergebnisse führen zu der Formel VII für das Cinchonamin.

3. Chinamin gibt bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Sublimation des Reduktionsproduktes im Hochvakuum das Cinchonamin. Auf Grund dieser Überführung und der Absorptionsspektren von Chinamin im UV. und IR. wird für dieses letztere die Formel IX vorgeschlagen.

4. Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung von Cinchonamin und Chinamin werden Überlegungen über die Biosynthese der China-Alkaloide gemacht.

Laboratoire de Pharmacie Galénique,
Faculté de Pharmacie de Paris,
und Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

24. Über China-Alkaloide.

8. Mitteilung¹⁾.

Über α -Oxymethyl-indole und Indol- α -aldehyde. Synthese des α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyäthyl)-indols, eines Abbauproduktes des Cinchonamins

von W. I. Taylor.

(21. XII. 49.)

Indol-Derivate mit einer Oxymethyl-Gruppe in α -Stellung sind bisher wenig untersucht worden. *S. G. P. Plant & M. L. Tomlinson*²⁾ stellten durch Bromierung von N-Acetyl-2,3-dimethyl-indol und nachfolgende Hydrolyse eine Verbindung her, der sie auf Grund theoretischer Überlegungen die Konstitution eines α -Oxymethyl- β -methyl-indols zuschrieben. Nachdem die vorliegende Arbeit beendet worden war, erschien eine Mitteilung von *W. J. Brehm*³⁾, der die einfachste Verbindung dieser Reihe, das α -Oxymethyl-indol, durch Reduktion des Indol- α -carbonsäure-esters mit Lithiumaluminiumhydrid herstellte⁴⁾.

¹⁾ 7. Mitt. Helv. **33**, 150 (1950).

²⁾ Soc. **1933**, 955.

³⁾ Am. Soc. **71**, 3541 (1949).

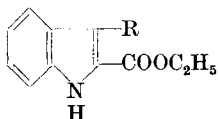
⁴⁾ Im Gegensatz dazu sind mehrere β -Oxymethyl-indole bekannt, vgl. Soc. **1933**, 955; **1937**, 1927; G. **61**, 60 (1931); **62**, 844 (1932) Proc. Roy. Soc. N. S. Wales **72**, 221 (1939).

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über die Konstitution des Cinchonamins und Chinamins, für welche Formeln mit einer Oxymethyl-Gruppe in α -Stellung des Indol-Kernes diskutiert worden sind¹⁾, stellte ich die Verbindungen IV, V und VI durch Reduktion der entsprechenden Indol- α -carbonsäure-ester I²⁾, II³⁾ und III⁴⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid her. Da diese letzteren aus α -Ketosäureestern leicht zugänglich sind, bildet ihre Reduktion einen allgemeinen Weg zur Herstellung von α -Oxymethyl-indol-Derivaten.

Das auf diese Weise hergestellte α -Oxymethyl- β -methylindol (V) war identisch mit der von *Plant & Tomlinson* beschriebenen Verbindung, womit bewiesen wurde, dass diese letztere wirklich die ihr zugeschriebene Konstitution besitzt.

Die α -Oxymethyl-indole sind beständig gegen Alkalien, dagegen recht unbeständig gegenüber Säuren. Besonders empfindlich sind die in β -Stellung substituierten α -Oxymethyl-indole, welche schon bei Zimmertemperatur mit verdünnten Mineralsäuren in harzartige Produkte übergehen. Sie erinnern in dieser Hinsicht an die o- und p-Oxymethyl-phenole und -aniline.

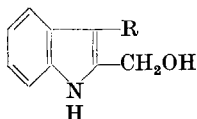
Mit Acetanhydrid und Pyridin gehen die α -Oxymethyl-indole in die entsprechenden O-Acyl-Derivate über. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton bei Zimmertemperatur liessen sich aus den α -Oxymethyl-indolen in etwa 30 bis 40-proz. Ausbeute die bisher unbekannten Indol- α -aldehyde⁵⁾ VII, VIII und IX herstellen, welche in Alkoholen schwer lösliche 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone geben. Die Indol- α -aldehyde sind verhältnismässig beständig gegen weitere Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton, Silberoxyd oder *Fehling*'scher Lösung.



I R = H

II R = CH₃

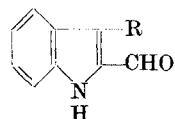
III R = CH₂COOC₂H₅



IV R = H

V R = CH₃

VI R = CH₂CH₂OH



VII R = H

VIII R = CH₃

IX R = CH₂CH₂OH

In Fig. 1 und 2 sind die UV.-Absorptionsspektren der α -Oxymethyl-indole (Kurven 1), Indol- α -aldehyde (Kurven 3) und Indol- α -

¹⁾ Vgl. Soc. **1945**, 528.

²⁾ H. Fischer & K. Pistor, B. **56**, 2317 (1923).

³⁾ W. Wislicenus & E. Arnold, B. **20**, 3395 (1887); A. **246**, 334 (1888).

⁴⁾ F. E. King & P. L'Ecuier, Soc., **1934**, 1903.

⁵⁾ Einfache Indol- α -aldehyde sind bisher nicht beschrieben worden. β -Hydroxy-indol- α -aldehyd: B. **43**, 1973 (1910).

carbonsäure-ester (Kurven 2) in alkoholischer Lösung dargestellt. Die in β -Stellung mit einem Alkyl substituierten Verbindungen (Fig. 2) besitzen Absorptionsmaxima, welche deutlich nach längeren Wellenlängen verschoben sind gegenüber denjenigen der entsprechenden nicht substituierten Verbindungen (Fig. 1). Das IR.-Absorptionsspektrum des α -Oxymethyl- β -methyl-indols ist in Fig. 3 abgebildet.

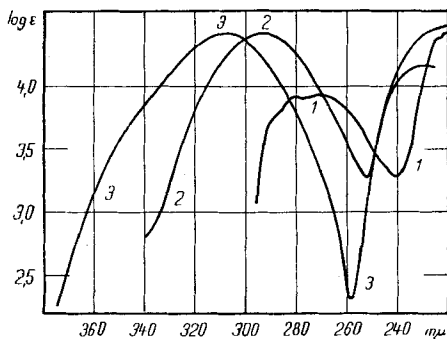


Fig. 1.

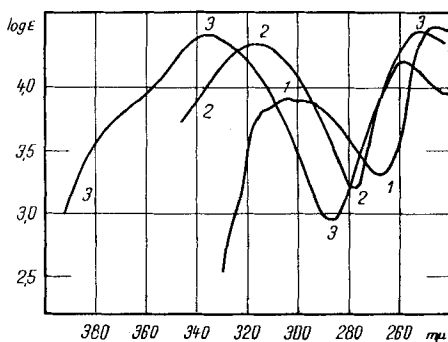


Fig. 2.

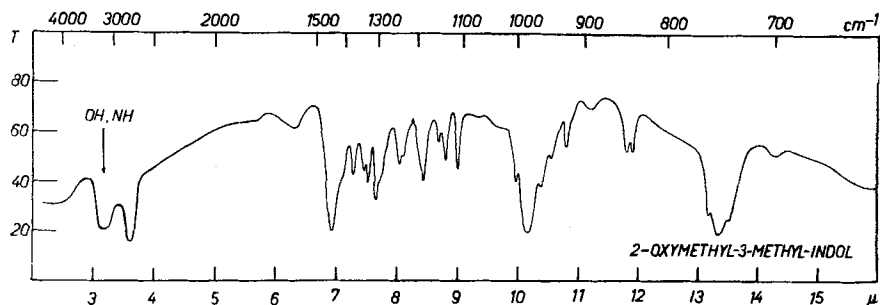


Fig. 3

Der Vergleich der Eigenschaften wies deutlich darauf hin, dass in Cinchonamin und Chinamin keine α -Oxymethyl-Derivate des Indols vorliegen können.

Die synthetisch hergestellten Verbindungen α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyäthyl)-indol (VI) und β -(2-Acetoxyäthyl)-indol- α -aldehyd (X) liessen sich jedoch mit zwei Abbauprodukten des Diacetyl-allo-cinchonamins identifizieren. Dadurch gelang es, wie in der vorhergehenden Abhandlung dargelegt wurde, die Konstitution des Indol-Anteils von Cinchonamin und somit auch die Konstitution des Alkaloids selbst vollständig aufzuklären.

Ich danke Hrn. Hs. H. Günthard für das IR.-Absorptionsspektrum und dem Council of Scientific and Industrial Research, New Zealand, für ein National Research Scholarship.

Experimenteller Teil¹⁾.**Indol- α -carbonsäure-äthylester (I).**

Die aus dem Phenylhydrazon der Brenztraubensäure nach *H. Fischer* und *K. Pistor*²⁾ hergestellte Verbindung kristallisierte aus wässerigem Alkohol in farblosen Nadeln vom Smp. 121–122°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

$C_{11}H_{11}O_2N$ Ber. C 69,82 H 5,86% Gef. C 69,94 H 5,72%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 2.

 α -Oxymethyl-indol (IV).

Die durch Reduktion von Indol- α -carbonsäure-äthylester mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther erhaltene Verbindung³⁾ schmolz nach Umlösen aus Äthylacetat-Petroläther bei 75°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert.

3,768 mg Subst. gaben 10,137 mg CO_2 und 2,058 mg H_2O

C_9H_9ON Ber. C 73,45 H 6,16% Gef. C 73,42 H 6,11%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 1.

Das Acetyl-Derivat des α -Oxymethyl-indols bildete aus Alkohol Täfelchen vom Smp. 110–112°, welche zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurden.

3,750 mg Subst. gaben 9,594 mg CO_2 und 1,958 mg H_2O

$C_{11}H_{11}O_2N$ Ber. C 69,82 H 5,86% Gef. C 69,82 H 5,84%

Indol- α -aldehyd (VII).

55 mg α -Oxymethyl-indol und 150 mg gepulvertes Kaliumpermanganat wurden über Nacht in 20 cm³ Aceton geschüttelt. Den Überschuss an Oxydationsmittel entfernte man durch Zugabe von Alkohol. Das Reaktionsgemisch wurde darauf filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man durch Sublimation im Hochvakuum 21 mg (39% der Theorie) des kristallinen Aldehyds. Zur Analyse wurde aus wässerigem Alkohol umgelöst und im Hochvakuum resublimiert.

3,550 mg Subst. gaben 9,671 mg CO_2 und 1,546 mg H_2O

C_9H_7ON Ber. C 74,47 H 4,86% Gef. C 74,33 H 4,87%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 3.

Das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon des Aldehyds bildete aus Pyridin-Methanol rote Kriställchen vom Smp. 315–320° (Zers.).

1,816 mg Subst. gaben 3,688 mg CO_2 und 0,565 mg H_2O

$C_{15}H_{11}O_4N_5$ Ber. C 55,38 H 3,41% Gef. C 55,42 H 3,48%

 β -Methyl-indol- α -carbonsäure-äthylester (II).

Durch Einwirkung einer alkoholischen Chlorwasserstoff-Lösung auf Phenylhydrazon des α -Keto-buttersäure-äthylesters⁴⁾ erhielt man farblose Kristalle vom Smp. 133–134°⁴⁾, welche aus Alkohol umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurden.

$C_{13}H_{13}O_2N$ Ber. C 70,91 H 6,45% Gef. C 70,83 H 6,30%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 2, Kurve 2.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit dem Beckman-Spektrophotometer gemessen. Das Absorptionsspektrum im IR. ist in Nujol-Suspension mit dem Baird-Spektrographen aufgenommen.

²⁾ B. 56, 2317 (1923): Smp. 119°.

³⁾ Über die Einzelheiten vgl. *W. J. Brehm*, Am. Soc. 71, 3541 (1949).

⁴⁾ Für die Überlassung von α -Keto-buttersäure-äthylester danke ich Herrn Dr. *H. Schinz* bestens.

⁵⁾ *W. Wislicenus & E. Arnold*, B. 20, 3395 (1887); A. 246, 334 (1888) geben Smp. 133–134° an.

α -Oxymethyl- β -methyl-indol (V).

Zu 0,35 g Lithiumaluminiumhydrid, welche mit 10 cm³ absolutem Äther überdeckt waren, gab man in kleinen Portionen unter Schütteln 2,5 g gepulverten β -Methyl-indol-(2)-carbonsäure-äthylester hinzu, wobei eine heftige Reaktion beobachtet werden konnte. Nach kurzem Stehen wurde vorsichtig so viel Wasser zugefügt, dass sich eine dicke Paste bildete. Die Ätherschicht wurde abdekantiert und der Rückstand mit Äther gut gewaschen. Die ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen das kristalline Reduktionsprodukt, welches nach Umkristallisieren aus Benzol-Plättchen vom Smp. 123—124° bildete¹⁾. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° destilliert.

3,747 mg Subst. gaben 10,264 mg CO₂ und 2,354 mg H₂O

C₁₀H₁₁ON Ber. C 74,51 H 6,88% Gef. C 74,75 H 7,03%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 2, Kurve 1.

Absorptionsspektrum im IR.: Fig. 3.

Das Acetyl-Derivat liess sich nicht durch Erhitzen mit Acetanhydrid und Natriumacetat erhalten. Es bildete sich dagegen leicht mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur und kristallisierte aus Petroläther in kleinen Prismen vom Smp. 92°.

3,718 mg Subst. gaben 9,676 mg CO₂ und 2,136 mg H₂O

C₁₂H₁₃O₂N Ber. C 70,91 H 6,45% Gef. C 71,02 H 6,43%

 β -Methyl-indol- α -aldehyd (VIII).

Aus 90 mg α -Oxymethyl- β -methyl-indol erhielt man 28 mg (31% der Theorie) des Aldehyds, welcher nach Umlösen aus Benzol bei 139—140° schmolz und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde.

3,700 mg Subst. gaben 10,215 mg CO₂ und 1,928 mg H₂O

C₁₀H₉O₂N Ber. C 75,39 H 5,70% Gef. C 75,38 H 5,83%

Das Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 2, Kurve 3.

Das 2,4-Dinitrophenyl-hydrizon bildete aus Pyridin-Methanol rote Körnchen, welche bei 306—309° unter Zersetzung schmolzen.

3,692 mg Subst. gaben 7,673 mg CO₂ und 1,293 mg H₂O

C₁₆H₁₃O₄N₅ Ber. C 56,63 H 3,86% Gef. C 56,72 H 3,92%

Diäthylester der Indol- α -carbonsäure- β -essigsäure (III).

α -Acetyl-glutarsäure-diäthylester wurde nach Japp & Klingemann mit Phenyl-diazoniumchlorid in schwach alkalischer Lösung umgesetzt und das gebildete Phenyl-hydrizon mit alkoholischer Schwefelsäure cyclisiert²⁾. Das Produkt bildete Plättchen vom Smp. 84°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 56° getrocknet wurden.

C₁₈H₁₇O₄N Ber. C 65,44 H 6,22% Gef. C 65,51 H 6,31%

 α -Oxymethyl- β -(2-oxy-äthyl)-indol, α -Oxymethyl-tryptophol (VI).

Aus 900 mg Diäthylester erhielt man 550 mg (90% der Theorie) des rohen Dialkohols, welcher aus Benzol umgelöst bei 83—84° schmolz. Zur Analyse trocknete man bei 56° im Hochvakuum.

3,770 mg Subst. gaben 9,580 mg CO₂ und 2,334 mg H₂O

C₁₁H₁₃O₂N Ber. C 69,09 H 6,85% Gef. C 69,35 H 6,93%

Das Absorptionsspektrum im UV. war praktisch identisch mit demjenigen des α -Oxymethyl- β -methyl-indols.

Die Verbindung war identisch mit dem durch Abbau des Diacetyl-allo-cinchonamins³⁾ erhaltenen Produkt.

¹⁾ S. G. P. Plant & M. L. Tomlinson, Soc. 1933, 955, geben Smp. 122° an.

²⁾ F. E. King & P. L'Ecuyer, Soc. 1934, 1903: Smp. 85°.

³⁾ Vgl. Helv. 33, 163 (1950).

β -(2-Oxyäthyl)-indol- α -aldehyd, Tryptophol- α -aldehyd (IX).

Zur Herstellung des 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons des Acetats wurden 50 mg α -Oxymethyl-tryptophol (VI) auf übliche Weise durch Schütteln mit 90 mg Kaliumpermanganat in 25 cm³ Aceton 5 Stunden bei Zimmertemperatur oxydiert. Der rohe Aldehyd, welcher durch Eindampfen der filtrierten Aceton-Lösung des Oxydationsproduktes zurückblieb, wurde über Nacht mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Den Überschuss an Reagenzien entfernte man im Vakuum und führte den Rückstand auf übliche Weise in das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon über. Das in roten Kristallkörnchen kristallisierende Derivat schmolz unter Zersetzung bei 266–269°. Ausbeute 33 mg (34% der Theorie). Zur Analyse wurde bei 96° im Hochvakuum getrocknet.

3,922 mg Subst. gaben 7,987 mg CO₂ und 1,527 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₆N₅ Ber. C 55,47 H 4,17% Gef. C 55,58 H 4,36%

Die Verbindung gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit einem durch Oxydation des Diacetyl-allo-cinchonamins erhaltenen Präparat von demselben Schmelzpunkt.

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

Zusammenfassung.

1. α -Oxymethyl-indole IV, V und VI lassen sich in guter Ausbeute durch Reduktion der entsprechenden Indol- α -carbonsäure-ester I, II und III mit Lithiumaluminiumhydrid gewinnen.

2. Die erwähnten α -Oxymethyl-indole geben bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton die Indol- α -aldehyde VII, VIII und IX.

3. Die Verbindungen VI und IX sind identisch mit zwei durch Abbau des Diacetyl-allo-cinchonamins erhaltenen Produkten.

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

25. Etudes sur les matières végétales volatiles C¹).

Sur l'huile essentielle des feuilles du *Myroxylon Pereirae* Klotzsch., arbre d'où l'on obtient le baume du Pérou

par Yves-René Naves et Pierre Ardizio.

(21 XII 49)

L'un de nous a décrit récemment²), après l'essence du bois, celle des fruits du *Myroxylon Pereirae* Klotzsch. (*M. balsamum* (L.), Harms., var. *Pereirae* (Royle) Baillon). Nous décrivons aujourd'hui l'essence des feuilles. Elle ne renferme ni nérolidol, ni farnésol, du moins en

¹) XCIXe communication: Helv. 32, 2552 (1949).

²) Helv. 32, 2174 (1949).

β -(2-Oxyäthyl)-indol- α -aldehyd, Tryptophol- α -aldehyd (IX).

Zur Herstellung des 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons des Acetats wurden 50 mg α -Oxymethyl-tryptophol (VI) auf übliche Weise durch Schütteln mit 90 mg Kaliumpermanganat in 25 cm³ Aceton 5 Stunden bei Zimmertemperatur oxydiert. Der rohe Aldehyd, welcher durch Eindampfen der filtrierten Aceton-Lösung des Oxydationsproduktes zurückblieb, wurde über Nacht mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Den Überschuss an Reagenzien entfernte man im Vakuum und führte den Rückstand auf übliche Weise in das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon über. Das in roten Kristallkörnchen kristallisierende Derivat schmolz unter Zersetzung bei 266–269°. Ausbeute 33 mg (34% der Theorie). Zur Analyse wurde bei 96° im Hochvakuum getrocknet.

3,922 mg Subst. gaben 7,987 mg CO₂ und 1,527 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₆N₅ Ber. C 55,47 H 4,17% Gef. C 55,58 H 4,36%

Die Verbindung gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit einem durch Oxydation des Diacetyl-allo-cinchonamins erhaltenen Präparat von demselben Schmelzpunkt.

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

Zusammenfassung.

1. α -Oxymethyl-indole IV, V und VI lassen sich in guter Ausbeute durch Reduktion der entsprechenden Indol- α -carbonsäure-ester I, II und III mit Lithiumaluminiumhydrid gewinnen.

2. Die erwähnten α -Oxymethyl-indole geben bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton die Indol- α -aldehyde VII, VIII und IX.

3. Die Verbindungen VI und IX sind identisch mit zwei durch Abbau des Diacetyl-allo-cinchonamins erhaltenen Produkten.

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

25. Etudes sur les matières végétales volatiles C¹).**Sur l'huile essentielle des feuilles du *Myroxylon Pereirae* Klotzsch.,
arbre d'où l'on obtient le baume du Pérou**

par Yves-René Naves et Pierre Ardizio.

(21 XII 49)

L'un de nous a décrit récemment²⁾, après l'essence du bois, celle des fruits du *Myroxylon Pereirae* Klotzsch. (*M. balsamum* (L.), Harms., var. *Pereirae* (Royle) Baillon). Nous décrivons aujourd'hui l'essence des feuilles. Elle ne renferme ni nérolidol, ni farnésol, du moins en

¹⁾ XCIXe communication: Helv. 32, 2552 (1949).

²⁾ Helv. 32, 2174 (1949).

proportion apparente. La production de ces alcools¹⁾ nécessitera donc le traitement du bois, puisque l'essence des fruits n'en contient pas non plus, ce qui implique l'ébranchage ou l'abattage des arbres, pratiques qui doivent être subordonnées à la production du baume du Pérou.

En raison de l'absence de fractions renfermant du nérolidol ou du farnésol, dans l'essence des feuilles, l'étude de celle-ci n'a point été approfondie.

Partie expérimentale.

Les micro-analyses ont été effectuées par Mlle D. Hohl. Δn représente $(n_D - n_C) \times 10^4$.

Huile essentielle. Les feuilles, séchées à l'ombre et à l'air calme, provenaient du Salvador. Leur teneur en humidité (par distillation de xylène sur le matériau broyé avec du sable) était de 15%, contre 70 à 80% pour les feuilles fraîches. Les feuilles, prémacérées dans l'eau tiède durant 18 heures, ont été traitées immergées; les eaux de distillation ont été extraites par du benzène sans salaison. L'essence (0,129%) était un liquide mobile, à odeur boisée et légèrement camphrée. $d_4^{20} = 0,9558$; $n_D^{20} = 1,5028$; $\Delta n = 110$; $\alpha_D = -2,1^\circ$; indice d'acides = 6,73; i. d'esters = 21,0; i. de carbonyle (oximation à pH = 6,5—6,7 = 35,1 (13,7% $C_{15}H_{22}O$); i. d'hydrogène mobile (*Zerevitinow-Soltys*) = 0,26% (57,2% en $C_{15}H_{24}O$).

L'essence (30 g) a été fractionnée par distillation et reprises, après saponification à reflux par une lessive alcoolique normale en hydroxyde de sodium.

Les deux fractions principales, succédant à des fractions riches en sesquiterpènes, en tout 43% de l'essence, sont constituées par des mélanges de cétones et d'alcools sesquiterpéniques ou hydro-sesquiterpéniques.

I. 4,0 g; $E_{0,8} = 103-107^\circ$; $d_4^{20} = 0,9733$; $n_D^{20} = 1,5043$; $\Delta n = 107$; $\alpha_D = -7,4^\circ$; i. de carbonyle (oximation) = 51,4 (20% en $C_{15}H_{22}O$); i. d'hydrogène mobile = 0,292% (64,2% en $C_{15}H_{24}O$).

$C_{15}H_{22}O$ Calculé C 82,50 H 10,16%

$C_{15}H_{24}O$ Calculé „ 81,75 „ 10,99% Trouvé C 81,91; 81,82 H 10,96; 11,04%

II. 8,9 g; $E_{0,8} = 107-108^\circ$; $d_4^{20} = 0,9815$; $n_D^{20} = 1,5135$; $\Delta n = 115$; $\alpha_D = +7,3^\circ$; i. de carbonyle (oximation) = 39,6 (15,4% en $C_{15}H_{22}O$); i. d'hydrogène mobile = 0,365% (80,4% en $C_{15}H_{24}O$); alcools par phtalisation pyridinique = 38,8% (en $C_{15}H_{24}O$).

$C_{15}H_{24}O$ Calculé C 81,75 H 10,99%

$C_{15}H_{26}O$ Calculé „ 81,00 „ 11,80% Trouvé C 81,29; 81,28 H 10,61; 10,46%

Ce mélange renferme donc des alcools $C_{15}H_{24}O$ et $C_{15}H_{26}O$ dont l'un au moins est primaire ou secondaire.

Aucune fraction n'a présenté d'indice de la présence de nérolidol ou de farnésol, ni par ses caractères physiques, ni par des essais d'oxydation chromique.

RÉSUMÉ.

L'examen de l'huile essentielle de feuilles du *Myroxylon Pereirae* Klotzsch. n'a pas livré d'indice de la présence du nérolidol ou du farnésol. Ces alcools n'ayant pas été rencontrés dans les fruits au cours d'une étude précédente, devront être recherchés dans le traitement du bois.

Laboratoires de recherches de *L. Givaudan & Cie, S. A.*,
Vernier-Genève.

¹⁾ Rappelons, ce qui est particulièrement opportun en raison de l'intérêt attribué à la production du farnésol par l'action de mélanges chromiques sur le nérolidol d'essences de sophorées (voyez *Stoll & Commarmont*, *Helv.* **32**, 1356 [1949]), que l'isolement de cet alcool à partir de ces essences et son utilisation ont fait l'objet de mesures de protection légale au profit de *L. Givaudan & Cie, S. A.* et de *Givaudan-Delawanna, Inc.*

26. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

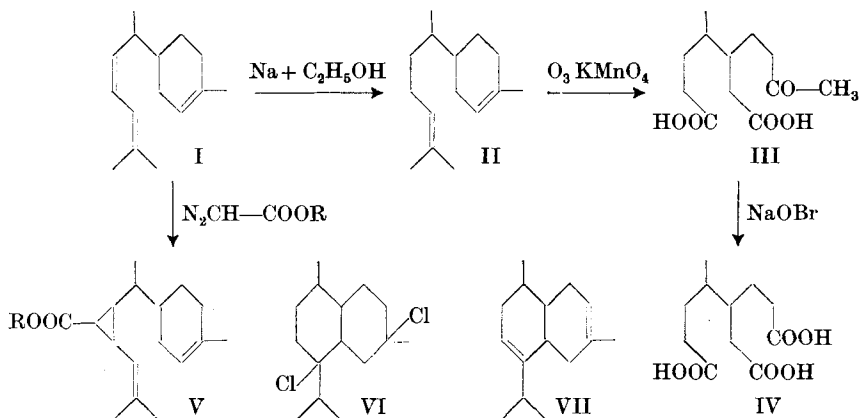
91. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution des Zingiberens

von A. Eschenmoser und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

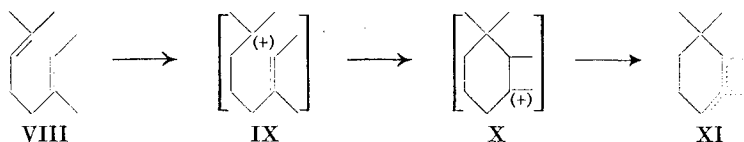
L. Ruzicka & A. G. van Veen haben vor zwanzig Jahren für das Zingiberen die Formel I aufgestellt²⁾. Diese stützte sich einerseits auf die Dehydrierung des Zingiberens zu Cadalin und des Hexahydrozingiberens zu 2-Methyl-6-(p-tolyl)-heptan, anderseits auf den stufenweisen oxydativen Abbau des Dihydrozingiberens II über die Ketodicarbonsäure III zur Tricarbonsäure IV³⁾. Durch die Bildung von Aceton bei der Ozonisation des Zingiberens war die Lage der einen Doppelbindung festgelegt. Zwei der drei Äthylenbindungen mussten sich in Konjugation befinden, da man bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol Dihydrozingiberen (II) erhielt. Schon *F. W. Semmler & A. Becker*⁴⁾ hatten wegen der Leichtigkeit, mit der diese Reaktion eintritt, für die beiden konjugierten Doppelbindungen Lage in der Seitenkette angenommen⁵⁾. Zugunsten dieser Annahme sprach nach

¹⁾ 90. Mitteilung, *Helv.* **32**, 2556 (1949).²⁾ A. **468**, 143 (1929).³⁾ Über eine Synthese dieses Abbauproduktes vgl. *S. M. Mukherji*, *J. Indian Chem. Soc.* **24**, 449 (1947); *Chem. Abstr.* **42**, 8164 (1948).⁴⁾ B. **46**, 1814 (1913).⁵⁾ Nach *F. W. Semmler* wird z.B. α -Phellandren, bei dem sich die konjugierten Doppelbindungen im Ringe befinden, durch Natrium und Äthylalkohol nicht reduziert, sondern erst durch Natrium in siedendem Amylalkohol. Vgl. B. **36**, 1033, 1749 (1903).

L. Ruzicka & A. G. van Veen auch das Verhalten des Anlagerungsproduktes von Diazoessigester an Zingiberen. Diese Verbindung lieferte bei der Ozonisation Aceton und wurde deshalb entsprechend V formuliert. Ihr Tetrahydroderivat ergab bei der Dehydrierung mit Selen ein Produkt, das bei der Oxydation mit Chromsäure eine kleine Menge Terephtalsäure lieferte¹⁾.

Nach *F. W. Semmler & A. Becker* (l. c.) entsteht bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff auf Zingiberen kein Trihydrochlorid, sondern ein bicyclisches Dihydrochlorid (VI). Die Konstitution des daraus durch Abspaltung von Halogenwasserstoff entstehenden Isozingiberens VII wurde vor einigen Jahren von *M. D. Soffer, C. Steinhart, G. Turner & M. Stebbins* bewiesen²⁾. Das Zingiberen kann auch direkt mit Eisessig-Schwefelsäure in ein bicyclisches Isomeres übergeführt werden, dessen Dihydrochlorid mit VI identisch ist.

Wir beschäftigen uns seit einiger Zeit mit Cyclisationen in der Mono- und Sesquiterpenreihe³⁾. Nach unseren experimentellen Erfahrungen, sowie nach den heute gültigen theoretischen Anschauungen über den Mechanismus der säurekatalysierten Zyklisierung ist eine Verbindung der Konstitution I nicht ohne weiteres zu einem Ringschluss befähigt. Nach *G. A. Nesty & C. S. Marvel*⁴⁾, *G. F. Bloomfield*⁵⁾, sowie *Ph. G. Stevens & S. C. Spalding*⁶⁾ erfolgt zum Beispiel beim Dihydro-myrcen (VIII) die Ringbildung folgendermassen: Durch Addition eines Protons der Katalysatorsäure an die eine Doppelbindung des Diens entsteht das Carbeniumkation IX. Dieses geht in sein cyclisches Isomeres X über, welches sich unter Eliminierung eines Protons zu einem Gemisch von isomeren Kohlenwasserstoffen (XI) stabilisiert.



Die durch dieses Reaktionsschema für die Bildung des Sechsrings geforderten konstitutionellen Voraussetzungen⁷⁾ sind bei den

¹⁾ Die Ausbeute an Terephtalsäure betrug rund ein Viertel derjenigen, welche diese Autoren unter den gleichen Bedingungen aus reinem 2-Methyl-6-(p-tolyl)-heptan erhielten.

²⁾ Am. Soc. **66**, 1520 (1944).

³⁾ Vgl. *F. Zobrist & H. Schinz*, Helv. **32**, 1193 (1949), Anm. 3.

⁴⁾ Am. Soc. **59**, 2662 (1937).

⁵⁾ Soc. **1943**, 289.

⁶⁾ Am. Soc. **71**, 1687 (1949).

⁷⁾ Darunter verstehen wir u. a. eine solche Lage der an der Ringbildung beteiligten Doppelbindungen, dass das Elektronendonator-Zentrum der einen und das Akzeptorzentrum der andern zueinander in 1,6-Stellung stehen. Es ist allerdings zu beachten, dass unter dem Einfluss der Säure ungeeignet liegende Doppelbindungen in solche Stellungen wandern können, dass obige Bedingung erfüllt ist; vgl. *D. C. Hibbit & R. P. Linstead*, Soc. **1936**, 470. Solche Isomerisierungen sind aber im allgemeinen an gewisse konstitutionelle Bedingungen geknüpft, die bei I nicht vorhanden sind.

bekannten, leicht cyclisierenden Terpenverbindungen durchwegs vorhanden. Beim Zingiberen der Formel I hingegen ist dies nicht der Fall. Wir vermuteten deshalb, dass die konjugierten Doppelbindungen nicht in der Seitenkette, sondern entsprechend XII im Ringe liegen.

Zur Konstitutionsermittlung von Cyclohexadienen eignet sich besonders der von *K. Alder & H. F. Rickert*¹⁾ gefundene thermische Zerfall der Additionsprodukte mit Acetylendicarbonsäureester in substituierte Phtalsäureester und niedere Kohlenwasserstoffe²⁾. Bei der Anwendung dieser Methode³⁾ auf Zingiberen⁴⁾ entstanden in einer Ausbeute von 40–50% folgende Spaltprodukte:

1. Ein Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{18}$, Sdp. $_{730} = 153–154^{\circ}$; $\alpha_D^{22} = +8,68^{\circ}$; $d_4^{22} = 0,7566$; $n_D^{22} = 1,4370$. Bei der katalytischen Hydrierung wurden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Produkt war identisch mit 2,6-Dimethyl-octadien-(2,7) (XVII), das kürzlich

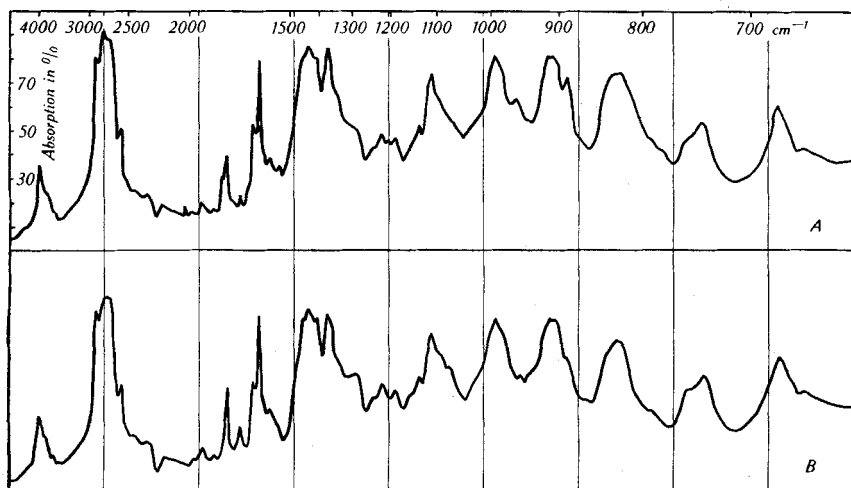


Fig. 1.

Infrarotspektrum von 2,6-Dimethyl-octadien-(2,7).

A: Vergleichsprodukt von *R. Fischer & O. Jeger*.

B: Spaltprodukt aus Zingiberen.

¹⁾ A. 524, 180 (1936).

²⁾ Das Additionsprodukt von Acetylendicarbonsäure-diäthylester und α -Phellandren zerfällt bei 200° in 4-Methyl-phtalsäurediäthylester und 3-Methyl-buten-(1)⁷⁾.

³⁾ Der Versuch wurde unter denselben Reaktionsbedingungen ausgeführt, die *K. Alder & H. F. Rickert* (l. c.) beim α -Phellandren anwandten.

⁴⁾ Nach *L. Ruzicka & A. G. van Veen* (l. c.) ist das durch fraktionierte Destillation von Ingweröl gewonnene Zingiberen mit Bisabolen und eventuell noch mit anderen Sesquiterpenkohlenwasserstoffen verunreinigt. Wir haben unser Zingiberen nach den Angaben dieser Autoren aus Ingweröl isoliert. Behandlung einer Probe mit Eisessig-Schwefelsäure nach *F. W. Semmler & A. Becker* (l. c.) ergab einen bicyclischen Kohlenwasserstoff, dessen Hydrochlorid den Schmelzpunkt des Isozingiberen-Dihydrochlorids VI ($168–169^{\circ}$) zeigte.

R. Fischer & O. Jeger aus Citral durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* erhalten haben¹⁾. Die Infrarotspektren der beiden Kohlenwasserstoffe stimmen überein und zeigen die charakteristischen Banden der $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (910, 990, 1780 cm^{-1}) und $>\text{C}=\text{CH}-$ (837, 1660 cm^{-1}) Doppelbindungen²⁾ (Fig. 1).

2. Ein Neutralprodukt vom Sdp.₁₁ 154—156°, das bei der alkalischen Verseifung 4-Methyl-phthalsäure lieferte, die durch ihr Anhydrid vom Smp. 92—93° charakterisiert wurde.

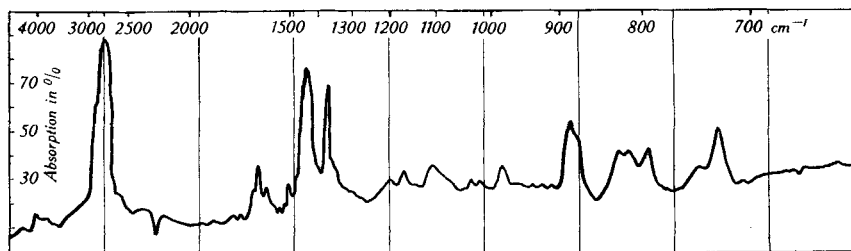
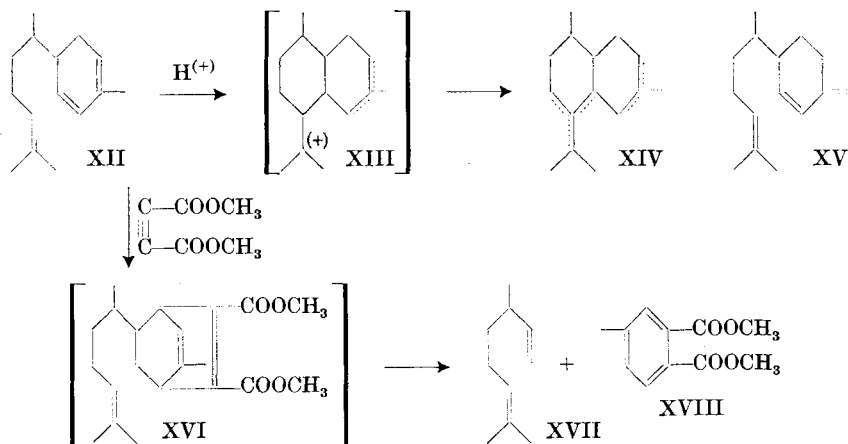


Fig. 2.

Infrarotspektrum von Zingiberen.

Auf Grund dieses Ergebnisses glauben wir dem Zingiberen die Konstitution XII zuteilen zu dürfen. Dieser Kohlenwasserstoff wäre somit das „ α -Phellandren der Sesquiterpenreihe“ und mit den Cur-

¹⁾ Die Konstitution des Kohlenwasserstoffs wurde von diesen Autoren durch oxydativen Abbau bewiesen; vgl. die demnächst in dieser Zeitschrift erscheinende Abhandlung von *R. Fischer, G. Lardelli & O. Jeger*. Über die Reduktion von α, β -ungesättigten Aldehyden nach *Wolff-Kishner* vgl. *G. Lardelli & O. Jeger*, *Helv.* **32**, 1817 (1949). Wir danken den Herren *R. Fischer & O. Jeger* für die freundliche Mitteilung ihrer Resultate und Überlassung ihres I.R.-Spektrums.

²⁾ Kleinere Abweichungen sind auf verschiedenen Gehalt der beiden Präparate an Limonenform zurückzuführen.

cumenen¹⁾ eng verwandt. Der Ringschluss zum bicyclischen Isomeren kann mit Hilfe dieser Formel analog demjenigen des Dihydromyrcens formuliert werden (XII—XIV). Dem Dihydroderivat von XII muss die Formel II zukommen²⁾. Der oxydative Abbau von *L. Ruzicka & A. G. van Veen* (l. c.) steht demnach zur neuen Zingiberenformel nicht im Widerspruch³⁾.

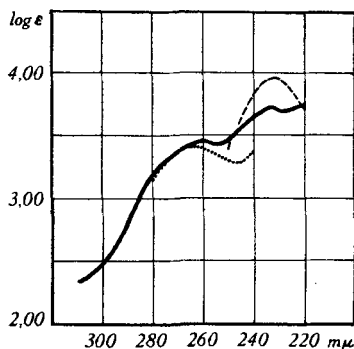


Fig. 3.

Ultraviolettspektrum von Zingiberen (Alkohol).

— Zingiberen α-Phellandren⁴⁾ - - - - - β-Phellandren⁴⁾.

Das Ultraviolettspektrum unseres Zingiberens (Fig. 3) zeigt neben dem der Formel XII entsprechenden Absorptionsmaximum bei 260 mμ ($\log \epsilon = 3,44$) noch ein solches bei 232 mμ ($\log \epsilon = 3,73$)⁵⁾. Es scheint also, dass das mit „Zingiberen“ bezeichnete Sesquiterpengemisch neben Bisabolen, das in diesem Wellenlängenbereich nicht absorbiert, noch mindestens einen konjugiert ungesättigten Kohlenwasserstoff als Verunreinigung enthält⁶⁾. Es ist möglich, dass das kürzerwellige Absorptionsmaximum von einem dem β-Phellandren entsprechenden Isomeren XV herrührt. Im Infrarotspektrum (Fig. 2) treten deutlich die Banden der $>C=CH_2$ (887, 1637 cm^{-1}) Gruppe auf

¹⁾ Vgl. *R. D. Batt & S. N. Slater*, Soc. **1949**, 838.

²⁾ Hingegen widerspricht die Formulierung $I \rightarrow II$ den allgemeinen Erfahrungen.

³⁾ Ebenso scheint uns das Verhalten des Additionsproduktes von Diazoessigester an Zingiberen in Anbetracht der energischen Reaktionsbedingungen bei der Dehydrierung (30 Std., 270—300°) die Formel XII nicht auszuschliessen. — Vor kurzem hat *S. M. Mukherji* über die Synthese eines Zingiberens der Formel I berichtet. In der uns zugänglichen Literatur (*Chem. Abstr.* **43**, 2605 [1949]) fehlen jedoch die genauen Angaben über den Vergleich seines Produktes mit dem natürlichen Zingiberen.

⁴⁾ *H. Booker, L. K. Evans & A. E. Gillam*, Soc. **1940**, 1453.

⁵⁾ Im Gegensatz zu diesem Ergebnis fanden *H. Booker, L. K. Evans & A. E. Gillam* (l. c.) im UV.-Spektrum ihrer Zingiberenfraktion nur ein einzelnes Maximum bei 235 mμ ($\log \epsilon = 3,72$).

⁶⁾ Im IR.-Spektrum treten zudem noch die Banden des Benzolringes auf (1510 und 1595 cm^{-1}), was man am ehesten durch die Anwesenheit von gewissen Mengen aromatisiertem Zingiberen wird deuten dürfen.

und bei der Ozonisierung unseres Zingiberens fanden wir eine, wenn auch geringe, Menge von Formaldehyd.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scars*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Zingiberen.

Isolierung. 100 g Ingweröl²⁾ wurden aus einem *Vigreux*-Kolben destilliert. Die Fraktion vom Sdp.₁₁ 125–135° (72 g) unterwarf man dann einer zweimaligen fraktionierten Destillation über Natrium. Die erhaltene Mittelfraktion (47 g) zeigte: Sdp.₁₁ = 128–130°; $\alpha_D^{27} = -61,7^\circ$; $d_4^{20} = 0,8686$; $n_D^{20} = 1,49603$. M_D ber. für $C_{15}H_{24}$ $\sqrt[3]{3} = 67,87$, gef. 68,67.

Eine auf gleiche Weise gewonnene Mittelfraktion einer zweiten Ölprobe gleicher Herkunft zeigte: Sdp.₁₁ = 129,5–130,5°; $\alpha_D^{17} = -67,2^\circ$; $d_4^{20} = 0,8678$; $n_D^{20} = 1,4956$; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 232$ m μ ($\log \epsilon = 3,73$) und 260 m μ ($\log \epsilon = 3,44$). IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 2.

Beide Präparate sind Gemische von isomeren Kohlenwasserstoffen. Wenn man sie in Unterfraktionen aufteilt, nimmt bei praktisch konstantem Brechungsindex der negative Drehwert mit schwach steigendem Siedepunkt stark zu.

Ozonisierung. 0,69 g Zingiberen wurden in 11 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff bei 0° bis zur Beständigkeit gegen Brom und Tetranitromethan ozonisiert. Das Ozonid fiel gallertig aus. Den aus der Reaktionsmischung entweichenden Gasstrom leitete man zur Absorption des mitgerissenen Formaldehyds durch ein Reagensglas mit 20 cm³ Wasser. Letzteres lieferte beim Erwärmen mit einer alkoholischen Lösung von 0,5 g Dimedon 30 mg eines voluminösen Niederschlags vom Smp. 185°, der mit einem authentischen Präparat von Formaldehyd-Dimedon keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Das Ozonid wurde durch 1½-stündiges Erhitzen auf 110° mit 15 cm³ Wasser zersetzt und der Tetrachlorkohlenstoff im Scheidetrichter abgetrennt. Die wässrige Schicht lieferte eine weitere Menge Formaldehyd-Dimedon; nach Umkristallisieren aus wenig Alkohol erhielt man 20 mg vom Smp. 184°. Gesamtausbeute 50 mg, entspr. 5% der Theorie⁴⁾.

Cyclisation. 10 g Zingiberen wurden mit einer Lösung von 0,7 g 50-proz. Schwefelsäure in 25 cm³ Eisessig bei 60° 6 Stunden turbiniert. Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch versetzte man dann mit der doppelten Menge Wasser und extrahierte das Öl mit Petroläther. Das so gewonnene Produkt wurde über Natrium destilliert. Die Mittelfraktion (3,0 g) zeigte: Sdp.₁₁ = 126–128°; $\alpha_D^{19,5} = -33,4^\circ$; $d_4^{17,5} = 0,9087$; $n_D^{19} = 1,50905$.

Isozingiberen-dihydrochlorid. In ein Gemisch von 1,5 g Cyclisationsprodukt und 2 cm³ Eisessig wurde bei 0° bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet (0,50 g). Hernach versetzte man die Lösung mit 1 cm³ Alkohol und liess sie bei 0° stehen. Nach drei

¹⁾ Bei den Schmelzpunktsangaben ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt. Die IR.-Spektren wurden auf dem *Baird*-Ultrarotspektrophotometer No. 128 in flüssigem Zustand aufgenommen.

²⁾ Von *Stafford, Allen & Sons, Ltd.*, London.

³⁾ Nach *F. W. Semmler & A. Becker* (l. c.): Sdp.₉ = 128–129°; $d_4^{20} = 0,8684$; $n_D^{20} = 1,4956$. Nach *L. Ruzicka & A. G. van Veen* (l. c.): Sdp.₁₂ = 128–130°; $\alpha_D = -59,5^\circ$; $d_4^{17} = 0,874$; $n_D^{20} = 1,4975$.

⁴⁾ Bei Berücksichtigung des Korrekturfaktors 100/35 beträgt der Gehalt an Methylenverbindung ca. 15%; vgl. *L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz & Ch. Tavel*, *Helv.* **31**, 257 (1948).

⁵⁾ Nach *M. D. Soffer* und Mitarbeitern (l. c.): Sdp.₉ = 124–124,5°; $[\alpha]_D^{22} = -38^\circ$; $d_4^{20} = 0,9052$; $n_D^{20} = 1,5021$.

Tagen hatten sich 100 mg Kristalle abgeschieden. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Essigester wurden Nadeln vom konstanten Smp. 168–169° erhalten¹⁾.

Reaktion von Zingiberen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester.

5,9 g Zingiberen wurden mit 5,4 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester (Sdp.₁₁ = 82–85°) 1 Stunde 40 Minuten unter Rückfluss auf 200° erhitzt. Die direkte Destillation des Reaktionsgemisches ergab: 1. 1,70 g vom Sdp.₇₃₀ = 153–156°; $n_D^{20} = 1,4384$ (2,6-Dimethyloctadien-(2,7)); 2. 0,85 g vom Sdp.₁₁ = 127–137°; $n_D^{20} = 1,4988$ (Sesquiterpenkohlenwasserstoffe); 3,0 g vom Sdp.₁₁ = 161–170°; $n_D^{20} = 1,5140$ (unreiner 4-Methylphthalsäure-dimethylester); 4. Rückstand, gelbes, schwer destillierbares Öl²⁾.

2, 6-Dimethyl-octadien-(2, 7). Fraktion 1 wurde dreimal über Natrium destilliert. Eine Mittelfraktion zeigte: Sdp.₇₃₀ = 153–154°; $\alpha_D^{22} = +8,68^\circ$; $d_4^{22} = 0,7566$; $n_D^{22} = 1,4370$ ³⁾. M_D ber. für $C_{10}H_{18}$ $\sqrt{2} = 47,44$; gef. 47,83.

3,774 mg Subst. gaben 11,978 mg CO₂ und 4,454 mg H₂O

$C_{10}H_{18}$ Ber. C 86,87% H 13,12% Gef. C 86,61 H 13,21%

Bei der Mikrohydrierung mit Platin in Eisessig wurden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen.

4-Methyl-phthalsäureanhydrid. Fraktion 3 wurde nochmals destilliert und die Mittelfraktion (Sdp.₁₁ = 154–156°; $d_4^{22} = 1,1514$; $n_D^{26} = 1,5125$) mit 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Man erhielt in 88-proz. Ausbeute eine kristalline Säure, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 147° schmolz⁴⁾. Bei einstündigem Erhitzen auf 165° wurde das Anhydrid gewonnen, das nach Sublimation bei 11 mm bei 92–93° schmolz⁵⁾. Durch zweimalige Sublimation im Hochvakuum veränderte sich der Schmelzpunkt nicht.

4,036 mg Subst. gaben 9,890 mg CO₂ und 1,364 mg H₂O

$C_9H_6O_3$ Ber. C 66,67 H 3,73% Gef. C 66,87 H 3,78%

Das UV.-Spektrum in Pentanlösung zeigte drei Maxima bei 254 m μ (log $\epsilon = 3,80$), 288 m μ (log $\epsilon = 3,37$) und 298 m μ (log $\epsilon = 3,43$).

Die Analysen und UV.-Spektren wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden von Hrn. Dr. Hs. H. Günthard aufgenommen.

Zusammenfassung.

Der leicht erfolgende Übergang des Zingiberens in ein bicyclisches Isomeres spricht gegen die Konstitutionsformel I. Durch Einwirkung von Acetylendicarbonsäuredimethylester auf Zingiberen bei 200° wurde 2,6-Dimethyl-octadien-(2, 7) und 4-Methyl-phthalsäure-dimethylester erhalten. Deshalb wird für Zingiberen Formel XII vorgeschlagen.

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

¹⁾ Nach F. W. Semmler & A. Becker (l. c.), sowie L. Ruzicka & A. G. van Veen (l. c.): Smp. = 168–169°.

²⁾ In anderen Ansätzen wurden ähnliche Ausbeuten erhalten.

³⁾ Nach R. Fischer & O. Jeger, vgl. S. 173: Sdp.₇₅₀ = 155–156°; $d_D^{18} = 0,7605$; $n_D^{18} = 1,4385$.

⁴⁾ Der Schmelzpunkt hängt von der Dauer des Erhitzens ab. Nach G. T. Morgan & E. A. Coulson, Soc. 1929, 2551: Smp. = 150,5°; nach K. Alder & H. F. Rickert (l. c.): 154°.

⁵⁾ Nach W. Findelee, B. 38, 3542 (1905), sowie F. Mayer & H. Günther, B. 63, 1455 (1930): Smp. = 92°. Nach G. T. Morgan & E. A. Coulson (l. c.): 93°.

27. Über Steroide.

95. Mitteilung¹⁾.

Zur Totalsynthese der Bisdehydro-doisylnsäure. Über oestrogene Carbonsäuren XXVIII²⁾

von J. Heer und K. Miescher.

(21. XII. 49.)

Früher³⁾ beschrieben wir zwei Wege, die zur Totalsynthese der α -Bisdehydro-doisylnsäure (VIIIa) führen und beide von Amino-nerolin (2-Methoxy-5-amino-naphtalin) ausgehen. Ein Verfahren von Hogg⁴⁾, das aber nur das nächstniedrige Homologe mit einer 1-Methyl-Gruppe zu gewinnen gestattet, nimmt Hagemann's Ester als Ausgangspunkt. Kürzlich berichteten Johnson & Graber⁵⁾ über eine besonders einfache Darstellung. Sie geht von 6-Propionyl-nerolin (I) (2-Methoxy-6-propionyl-naphtalin) aus, das sich leicht bei der Propionylierung des Nerolins bildet. Durch Kondensation mit Bernsteinsäure-äthylester (II) erhielten diese Autoren die ungesättigte Dicarbonsäure III und hieraus durch Hydrierung Verbindung IVa. Letztere wurde über ihr Anhydrid V in die tricyclische Ketosäure VIa übergeführt, die nach Eliminierung der Ketogruppe die 2-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnsäure (VIIa) und nach Methylierung in α -Stellung zum Carboxyl die 7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure (VIIIb) mit cis-Stellung von Carboxyl und Äthyl ergab.

Ein solcher Reaktionsverlauf lag nicht ohne weiteres auf der Hand, da auch das β -ständige Carboxyl von IVa unter Bildung eines 5-Ringes (wie in IX) in Reaktion treten konnte. Schliesslich war auch eine lineare Anellierung zu einem Anthracenderivat XIV denkbar. Eine Nachprüfung ergab in der Tat einen weniger eindeutigen Verlauf der Synthese von Johnson & Graber, als der allerdings nur vorläufigen Mitteilung der amerikanischen Autoren zu entnehmen war.

Bei der Hydrierung der Doppelbindung der Dicarbonsäure III erhielten wir gelegentlich neben der von Johnson beschriebenen β -Carboxy- γ -(6-methoxy-naphtyl-2)-capronsäure vom Smp. 158° (IVa) eine zweite Säure gleicher Zusammensetzung vom Smp. 171°, die vermutlich ein Diastereoisomeres darstellt, aber nicht weiter untersucht

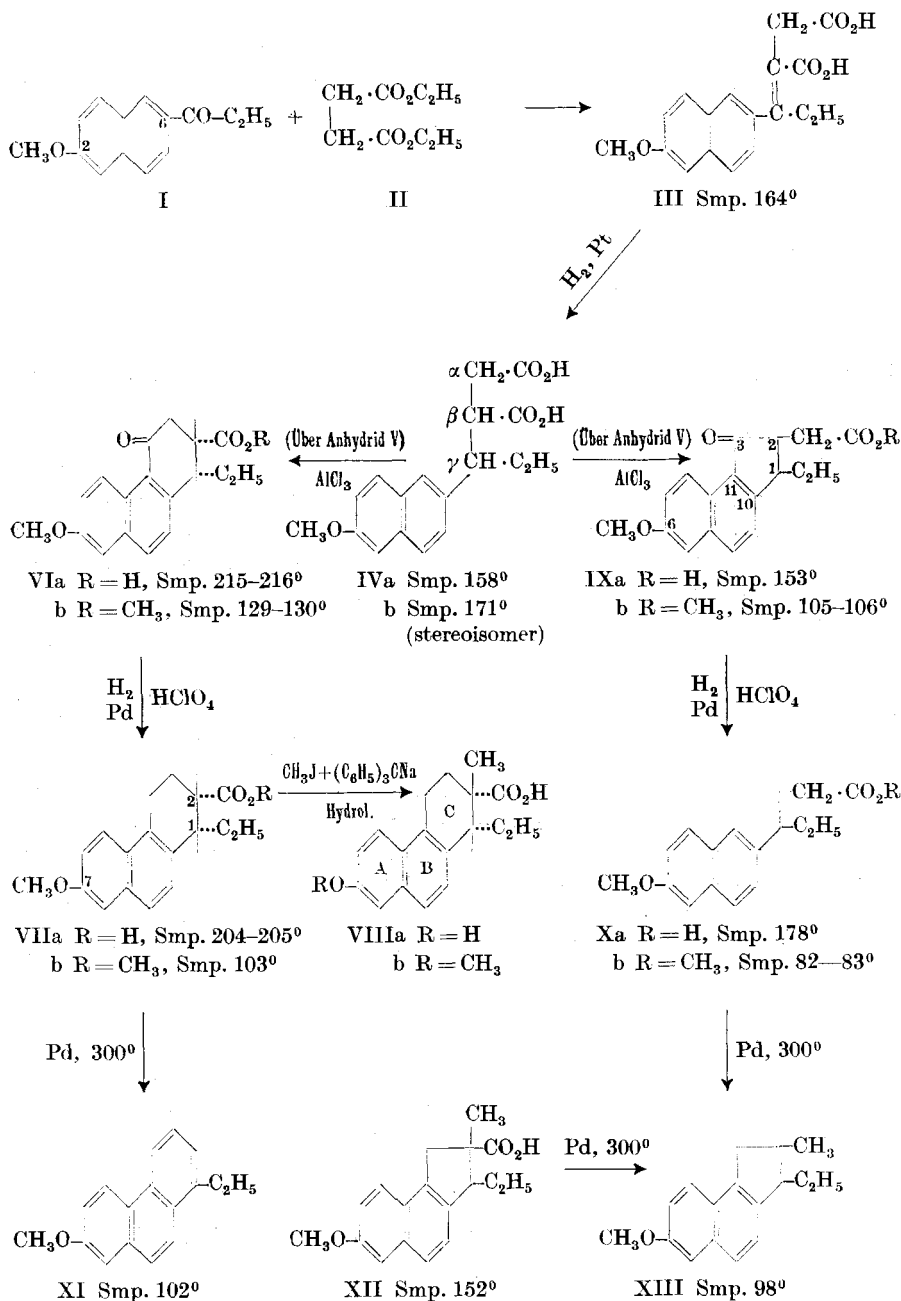
¹⁾ 94. Mitteilung, Helv. **32**, 1978 (1949).

²⁾ XXVII, siehe J. Heer & K. Miescher, Helv. **32**, 1572 (1949).

³⁾ J. Heer, J. R. Billeter & K. Miescher, Helv. **28**, 1727 (1946); G. Anner & K. Miescher, Helv. **29**, 586 (1946).

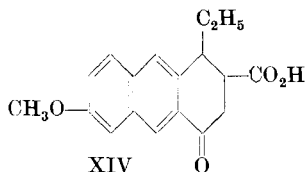
⁴⁾ J. A. Hogg, Am. Soc. **70**, 161 (1948).

⁵⁾ W. S. Johnson & P. Graber, Am. Soc. **70**, 2612 (1948).



Äthyl und Carboxyl in den Verbindungen VI und VII befinden sich vermutlich wie in VIII in cis-Stellung. Die Konfiguration der Substituenten der Verbindungen IX, X, XII und XIII ist noch unbekannt.

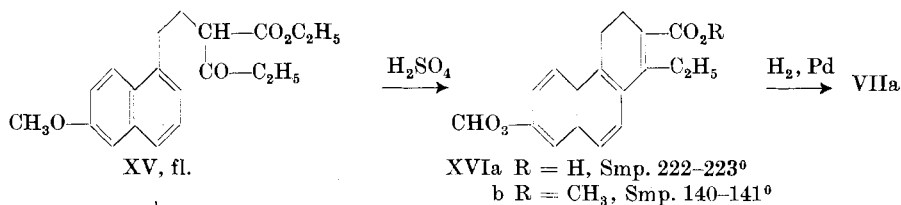
wurde. Mittels Acetanhydrid verwandelten wir die Säure IVa nach *Johnson* in ihr Anhydrid V und behandelten letzteres in Nitrobenzol mit Aluminiumchlorid. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab die beschriebene Ketosäure VIa bloss in etwa 8-proz. Ausbeute.



Ihr mit Diazomethan gewonnener Methylester VIb kristallisierte in derben Prismen. Als Hauptkristalliat entstand dagegen in einer Ausbeute von etwa 40% eine isomere Ketosäure vom Smp. 153°, deren Methylester in platten Nadeln kristallisierte. Unsere weiteren Resultate vorwegnehmend, ordnen wir den beiden neuen Verbindungen die Formeln IXa bzw. b zu. Durch Hydrierung des Ketoesters VIb in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Pd-Tierkohle und etwas Perchlorsäure wurde der Desoxo-ester VIIb gewonnen, der sich zur bekannten Säure VIIa verseifen liess.

Auch beim neuen Ketoester liess sich die Ketogruppe durch Hydrierung in glatter Weise unter Bildung eines zu VIIb isomeren Carbonsäure-esters Xb eliminieren. Durch Verseifung gewannen wir daraus die freie Säure Xa.

Da vorerst die Möglichkeit bestand, dass die beiden isomeren Säuren VIIa und Xa sich nur durch die sterische Lage von Äthyl- und Carboxylgruppe unterscheiden, suchten wir sie auf einem anderen synthetischen Wege zu gewinnen. Zu diesem Zweck stellten wir nach dem von *Anner & Miescher*¹⁾ beschriebenen Verfahren durch Kondensation von 5-(β -Bromäthyl)-nerolin mit Propionyl-essigester den Ketoester XV und aus letzterem durch Behandlung mit 80-proz. Schwefelsäure direkt die ungesättigte Carbonsäure XVIa dar. Nachträgliche Methylierung mit ätherischer Diazomethan-Lösung lieferte ihren Methylester XVIb. Die Hydrierung der Säure XVIa ergab aber bloss ein einziges Isomeres, die Carbonsäure VIIa, gleichgültig ob man in saurem oder alkalischem Medium arbeitete.



¹⁾ Loc. cit.

Gegen einfache Diastereoisomerie der beiden Säuren sprach schliesslich eindeutig das Resultat ihrer Dehydrierung mit Hilfe von Palladium-Tierkohle. Dabei ergab die Säure VIIa wie erwartet das in glänzenden Plättchen kristallisierende, noch unbekannte 1-Äthyl-7-methoxy-phenanthren (XI)¹⁾, während wir aus der Säure Xa in geringerer Ausbeute eine von XI verschiedene, in Nadeln kristallisierende Verbindung erhielten. Ihre Konstitution als 1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphtalin (XIII) folgte daraus, dass sie auch durch Decarboxylierung einer der beiden stereoisomeren Methyl-C-nor-bisdehydro-doisylnsäuren (XII) von *Billeter & Miescher*²⁾ entstand.

Dieses Ergebnis beweist mit grosser Wahrscheinlichkeit die für die Ketosäure IXa, bzw. ihren Methylester IXb sowie die entsprechenden Hydrierungsprodukte Xa und Xb gewählten Formulierungen. Wir behalten uns aber vor, sie durch weitere Umsetzungen zu erhärten.

Nach den Untersuchungen von *E. Tschopp* an unserer biologischen Abteilung erwies sich die Säure VIIa erst mit ca. 130 gamma an der kastrierten Ratte als oestrogen wirksam, während die Säure Xa noch mit 1 mg unwirksam war.

Auf jeden Fall ist die Tatsache festzuhalten, dass die elegante und relativ kurze Synthese von *Johnson & Graber* nur in untergeordneter Ausbeute wirksame α -Bisdehydro-doisylnsäure ergibt, zur Hauptsache aber zu unwirksamer Cyclopentano-naphtalin-essigsäure führt. Der offenbar bevorzugte Anbau eines Fünferings anstatt eines Sechserings an das Naphtalingerüst erscheint aus energetischen Gründen verständlich.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Hydrierung der ungesättigten Dicarbonsäure III.

Die Hydrierung der ungesättigten Dicarbonsäure III in Alkohol führte zu der von *Johnson* beschriebenen Säure IVa vom Smp. 158°. Schüttelte man jedoch 57 g der Säure III in 500 cm³ Eisessig in Gegenwart von 1,5 g PtO₂ unter Wasserstoff, so erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung neben der Säure IVa 7–8 g höher schmelzende, isomere β -Carboxy- γ -(6-methoxy-naphtyl-2)-capronsäure (IVb). Zur Analyse kristallisierten wir sie aus Essigester um und trockneten die feinen Nadeln vom Smp. 171° 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum.

C₁₈H₂₀O₅ Ber. C 68,34 H 6,37% Gef. C 68,44 H 6,37%

Im Gemisch zeigten die beiden isomeren Säuren eine kräftige Schmelzpunktsdepression.

2. Ringschluss nach *Friedel-Crafts*.

Das aus 18 g Dicarbonsäure IVa durch Erwärmen in Acetanhydrid gewonnene ölige Anhydrid V wurde in 50 cm³ eiskaltem Nitrobenzol portionenweise mit 14 g Aluminiumchlorid behandelt. Nach drei Stunden goss man die dunkelrote Reaktionsmischung auf

¹⁾ Auf die Konstitution von XI schlossen wir indirekt, nachdem ja *Johnson* VIIa in die konstitutionell sichergestellte 7-Methylbisdehydrodoisylnsäure VIIa übergeführt hatte.

²⁾ *J. R. Billeter & K. Miescher*, *Helv.* **29**, 859 (1946).

³⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

Eis-Salzsäure. Wir erhielten 15,8 g öliges, rot gefärbtes Säuregemisch, welches wir durch vorsichtige fraktionierte Kristallisation aus Methanol trennen konnten. Zuerst schied sich 1,0 g eines gelblichen Präparates ab, welches nach Reinigung bei 215—216° schmolz.

Es handelt sich offenbar um die von *W. Johnson* beschriebene Keto-Säure VIa, deren Methylester wir durch Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung darstellten. Die derben Kristalle des *1-Äthyl-4-oxo-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäure-methylesters* (VIb) schmolzen bei 129—130°.

$C_{19}H_{20}O_4$ Ber. C 73,06 H 6,45% Gef. C 72,97 H 6,34%

Aus dem Filtrat schieden sich nach dem Einengen 8 g rosa gefärbte Nadeln ab, die nach weiterem Umlösen und nach Entfärbung mittels Tierkohle bei 153° schmolzen und die *1-Äthyl-3-oxo-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphtalin-2-essigsäure* (IXa) darstellten.

$C_{18}H_{18}O_4$ Ber. C 72,46 H 6,08% Gef. C 72,30 H 5,90%

Ihr mittels ätherischem Diazomethan hergestellter Methylester IXb kristallisierte aus Methanol in platten Nadeln vom Smp. 105—106°.

$C_{19}H_{20}O_4$ Ber. C 73,06 H 6,45% Gef. C 73,21 H 6,66%

Schliesslich gewannen wir aus den vereinigten und veresterten Mutterlaugen weitere 500 mg Methylester VIb vom Smp. 129°, so dass sich die Ausbeute an der von *W. Johnson* beschriebenen Säure VI auf 1,5 g erhöhte (8—9% der Theorie).

3. Reduktion der Methylester IXb und VIb.

2,7 g Keto-ester IXb wurden in 30 cm³ Alkohol in Gegenwart von 300 mg Palladium-Tierkohle und 0,4 cm³ 60-proz. wässriger Perchlorsäure bei 50° unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff unterbrachen wir die Hydrierung, filtrierten vom Katalysator ab und erhielten beim Eindampfen des Filtrats den Methylester der *1-Äthyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphtalin-2-essigsäure* (Xb) in Form glänzender Blättchen vom Smp. 82—83°.

$C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43% Gef. C 76,52 H 7,28%

Verseifung mittels alkoholisch-wässriger Kaliumcarbonatlösung führte zur freien Säure Xa vom Smp. 178°.

$C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,03 H 7,09% Gef. C 76,03 H 7,21%

Die ganz analoge Reduktion des Keto-esters VIb vom Smp. 129—130° ergab den Methylester der *1-Äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure* (2-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnsäure) (VIIb) vom Smp. 103°.

$C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43% Gef. C 76,19 H 7,53%

Hydrolyse von VIIb in obiger Weise führte zur bekannten freien Säure VIIa.

4. Andere Darstellung von VIIa.

Zur Darstellung des Keto-esters XV gaben wir, analog der Vorschrift von *Miescher & Anner*¹⁾ 75 g 5-(β-Bromäthyl)-nerolin zu einer siedenden, mit 44 g Propionylessigsäure-äthylester versetzten Lösung von 10,7 g Kalium in 50 cm³ Amylalkohol und 210 cm³ Xylol und kochten das Gemisch zwei Tage am Rückfluss. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde auf Eis-Salzsäure gegossen und das ölig anfallende, rohe *1-(6'-Methoxy-naphtyl-1')-3-carbäthoxy-hexan-4-on* (XV) im Hochvakuum destilliert. Eine mittlere Fraktion, die aus einem Bad von 160—180° bei 160—166°/0,1 mm übergang, wurde analysiert.

$C_{20}H_{24}O_4$ Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,45 H 7,63%

$n_D^{25} = 1,5566$

Ringschluss-Reaktion: Eine Mischung von 10 g Keto-ester XV und 5 cm³ Äther gaben wir langsam zu 300 g einer auf -10° abgekühlten 80-proz. Schwefelsäure und rührten das Gemisch 10 Stunden bei 0°. Sofort trat eine charakteristische Rotfärbung ein,

¹⁾ Loc. cit.

und nach kurzer Zeit schieden sich reichlich Kristalle ab. Wir gossen auf Eis, nutschten ab und lösten die rohe Säure (4,5 g) aus Aceton um. Die derben Kristalle der *1-Äthyl-7-methoxy-3,4-dihydro-phenanthren-2-carbonsäure* (XVIa) schmolzen bei 222–223°.

$C_{18}H_{18}O_3$ Ber. C 76,57 H 6,43% Gef. C 76,58 H 6,63%

Ihr mit Hilfe von ätherischem Diazomethan gewonnener Methylester XVIIb schmolz bei 140–141°.

$C_{19}H_{20}O_3$ Ber. C 77,00 H 6,80% Gef. C 76,90 H 7,00%

Hydrierung der ungesättigten Säure XVIa.

a) In saurem Medium: 1,4 g der ungesättigten Carbonsäure XVIa in 20 cm³ Eisessig wurden in Gegenwart von 200 mg Pd-Tierkohle bei 60° unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 3 Stunden wurde 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung ergab 1,4 g Säure, die aus Aceton umgelöst in dicken Stäbchen vom Smp. 204–205° kristallisierte und die *1-Äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure* (VIIa) darstellte.

$C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,03 H 7,09% Gef. C 76,05 H 7,10%

Ihr mittels ätherischer Diazomethan-Lösung hergestellter Methylester VIIb schmolz bei 103° und gab im Gemisch mit dem oben aus VIIb durch Eliminierung der Ketogruppe erhaltenen Methylester VIIb keine Depression des Schmelzpunktes.

$C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43% Gef. C 76,23 H 7,53%

b) In alkalischem Medium: 11 g ungesättigte Säure XVIa wurden in einer Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd und 300 cm³ Wasser in Gegenwart von 10 g Rupe-Nickel bei 65° unter einem Anfangsdruck von 3 Atm. Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Stunden war die Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff beendet und wir arbeiteten in gewohnter Weise auf. Wir erhielten 8 g einer Säure, die bei 204° schmolz und mit der oben erhaltenen Säure VIIa keine Depression des Schmelzpunktes zeigte.

$C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,03 H 7,19% Gef. C 76,00 H 7,27%

5. Dehydrierungen.

Die Dehydrierungen der Säuren VIIa, Xa und XII wurden alle in der von Bachmann¹⁾ beschriebenen Weise durchgeführt. Gleiche Gewichtsmengen der Säure und von 10-proz. Pd-Tierkohle wurden zusammen im Reagenzglas von 8 mm Durchmesser 20 Minuten im Metallbad von 300° erhitzt. Dann wuschen wir den Ätherauszug des Dehydrierungsgemisches mit verdünnter Sodalösung und Wasser und dampften die ätherische Lösung zur Trockne ein.

a) Aus 300 mg 2-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnsäure (VIIa) gewannen wir so 200 mg gefärbte Kristalle. Wir nahmen sie in 10 cm³ Petroläther auf, filterten die Lösung durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd und kristallisierten den Eindampfungsrückstand des Filtrates aus Methanol um. Die glänzenden Blättchen des *1-Äthyl-7-methoxy-phenanthrens* (XI) schmolzen scharf bei 102°.

$C_{17}H_{18}O$ Ber. C 86,40 H 6,83% Gef. C 86,62 H 6,99%

b) Die Dehydrierung von 600 mg *1-Äthyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphtalin-2-essigsäure* (Xa) ergab 200 mg braunes Öl. Dieses wurde in 20 cm³ Pentan gelöst und durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd filtriert. Nach dem Eindampfen des beinahe farblosen Filtrates blieben 80 mg Öl zurück, aus welchem nach Umlösen aus Methanol Nadeln vom Smp. 98° gewonnen wurden. Sie zeigten mit dem oben erhaltenen *1-Äthyl-7-methoxy-phenanthren* (XI) eine deutliche Depression des Schmelzpunktes und stellen das *1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphtalin* dar (XIII).

$C_{17}H_{18}O$ Ber. C 85,67 H 7,61% Gef. C 85,51 H 7,79%

¹⁾ W. E. Bachmann & A. S. Dreiding, Festschrift Karrer 1949, S. 50.

c) Aus 600 mg C-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnsäure (XII) gewannen wir 220 mg braunes Öl, welches wir analog 5b reinigten. Die kleinen Nadelchen des *1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphthalins* (XIII) vom Smp. 98° zeigten keine Erniedrigung des Schmelzpunktes im Gemisch mit dem oben erhaltenen Dehydrierungsprodukt XIII.

$C_{17}H_{18}O$ Ber. C 85,67 H 7,61% Gef. C 85,70 H 7,68%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Die neue Synthese der α -Bisdehydro-doisylnsäure nach *Johnson* ergibt nach unseren Untersuchungen neben dem erwarteten 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthren-derivat zur Hauptsache eine Cyclopentano-naphthalin-essigsäure, wie durch Dehydrierung und Verknüpfung des erhaltenen Produktes mit der C-Nor-bisdehydro-doisylnsäure von *Billeter & Miescher* gezeigt werden konnte.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

28. Über die Fraktionierung von Gemischen durch Gegenstromextraktion I¹⁾

von **R. Rometsch.**

(21. XII. 49.)

Das Zerlegen von Stoffgemischen in ihre Komponenten gehört zu den täglichen unumgänglichen Aufgaben des Chemikers. Eine ganze Reihe verschiedenster Methoden stehen ihm zu diesem Zweck zur Verfügung, von denen einzelne im Laufe der Jahre bis zu einem sehr hohen Grade verfeinert worden sind. Trotzdem gibt es grosse und wichtige Gebiete der modernen Chemie — man denke etwa an die Antibiotika oder viele andere Klassen von Naturstoffen —, bei denen weitere Fortschritte wesentlich von der Vervollkommenung und Anpassung der Trennmethoden abhängen. Es scheint deshalb eine lohnende Aufgabe zu sein, die verschiedenen Trennverfahren einer eingehenden Betrachtung zu unterziehen.

Im Folgenden soll die Fraktionierung durch Verteilung zwischen zwei im Gegenstrom aneinander vorbeifliessenden, nicht mischbaren Lösungsmitteln behandelt werden, ein Verfahren, das immer dann

¹⁾ Ausführlichere Mitteilung zu einem kurzen Referat gleichen Titels, gehalten an der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Lausanne am 3. September 1949.

c) Aus 600 mg C-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnolsäure (XII) gewannen wir 220 mg braunes Öl, welches wir analog 5b reinigten. Die kleinen Nadelchen des *1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphthalins* (XIII) vom Smp. 98° zeigten keine Erniedrigung des Schmelzpunktes im Gemisch mit dem oben erhaltenen Dehydrierungsprodukt XIII.

$C_{17}H_{18}O$ Ber. C 85,67 H 7,61% Gef. C 85,70 H 7,68%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Die neue Synthese der α -Bisdehydro-doisylnolsäure nach *Johnson* ergibt nach unseren Untersuchungen neben dem erwarteten 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthren-derivat zur Hauptsache eine Cyclopentano-naphthalin-essigsäure, wie durch Dehydrierung und Verknüpfung des erhaltenen Produktes mit der C-Nor-bisdehydro-doisylnolsäure von *Billeter & Miescher* gezeigt werden konnte.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

28. Über die Fraktionierung von Gemischen durch Gegenstromextraktion I¹⁾

von **R. Rometsch.**

(21. XII. 49.)

Das Zerlegen von Stoffgemischen in ihre Komponenten gehört zu den täglichen unumgänglichen Aufgaben des Chemikers. Eine ganze Reihe verschiedenster Methoden stehen ihm zu diesem Zweck zur Verfügung, von denen einzelne im Laufe der Jahre bis zu einem sehr hohen Grade verfeinert worden sind. Trotzdem gibt es grosse und wichtige Gebiete der modernen Chemie — man denke etwa an die Antibiotika oder viele andere Klassen von Naturstoffen —, bei denen weitere Fortschritte wesentlich von der Vervollkommenung und Anpassung der Trennmethoden abhängen. Es scheint deshalb eine lohnende Aufgabe zu sein, die verschiedenen Trennverfahren einer eingehenden Betrachtung zu unterziehen.

Im Folgenden soll die Fraktionierung durch Verteilung zwischen zwei im Gegenstrom aneinander vorbeifliessenden, nicht mischbaren Lösungsmitteln behandelt werden, ein Verfahren, das immer dann

¹⁾ Ausführlichere Mitteilung zu einem kurzen Referat gleichen Titels, gehalten an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Lausanne am 3. September 1949.

von besonderem Interesse ist, wenn es gilt, empfindliche Gemische auf möglichst schonende Art zu zerlegen. Es wird eine einfache Ableitung des zu erwartenden Trenneffektes in einer Gegenstromextraktionskolonne angegeben. Ferner wird die experimentelle Bestimmung der Trennstufenzahl einer solchen Kolonne beschrieben und die Erfahrungen im Betrieb einer einfachen Rührkolonne mitgeteilt.

a) Prinzip und Apparatur.

Die Fraktionierung durch wiederholtes Verteilen zwischen zwei flüssigen Phasen beruht auf den gleichen Multiplikationsprinzipien wie die Fraktionierung durch Destillation¹⁾, die Fraktionierung im Thermodiffusionsrohr²⁾ oder in Austauschsäulen³⁾, die Racematspaltung durch Adsorption an Wollbändern⁴⁾ usw. Bei all diesen Verfahren wird eine unter Umständen sehr kleine Konzentrationsverschiebung, der Einzeleffekt, durch die Anwendung einer Kreislaufströmung vervielfacht. Die relative Konzentration zweier Stoffe sei z. B. links und rechts einer senkrechten Ebene, durch die ein ständiger Stofftransport stattfindet, verschieden gross. Wenn wir diesem System eine Kreislaufströmung aufprägen, derart, dass links eine Aufwärts- und rechts eine Abwärtsbewegung entsteht, und am oberen und unteren Ende der Anordnung die Strömungsrichtung durch Übertritt auf die andere Seite umgekehrt wird, dann fliesst der links in höherer Konzentration vorhandene Stoff ständig nach oben, während der andere Gemischbestandteil ständig nach unten wandert. Die an den Enden umkehrenden, bereits angereicherten Stoffanteile verursachen auf Grund des Einzeleffektes eine noch etwas höhere Konzentration im Gegenstrom, der seinerseits nach der Umkehr wieder höhere Konzentrationen erzeugt, usw., bis sich ein stationärer Zustand eingestellt hat, bei dem der Konzentrationsunterschied zwischen dem oberen und dem unteren Ende der Anordnung ein Vielfaches der ursprünglichen Konzentrationsverschiebung zwischen links und rechts betragen kann.

Dieser Multiplikationsvorgang ist insbesondere an der Destillation sehr eingehend untersucht worden¹⁾. Wegen der prinzipiellen Ähnlichkeit der Verfahren kann man viele der dabei gemachten Erfahrungen, Überlegungen und Berechnungen ohne weiteres sinngemäss auf die Gegenstromextraktion übertragen. Die Unterschiede zwischen den beiden Verfahren weisen den Weg zu ihren Besonderheiten und damit zu ihrer Verfeinerung und Vervollkommnung.

¹⁾ Vgl. z. B. W. Kuhn, *Helv.* **25**, 252 (1942), sowie spätere Arbeiten in der gleichen Zeitschrift.

²⁾ K. Clusius & G. Dickel, *Naturwissenschaften* **26**, 546 (1938); **27**, 148 (1939).

³⁾ H. C. Urey und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **57**, 321 (1935), sowie *J. chem. Physics.* **5**, 856 (1937); **7**, 34 (1939), sowie K. Clusius & E. Becker, *Z. phys. Ch.* **193**, 64 (1943).

⁴⁾ W. Kuhn & H. Martin, *Z. El. Ch.* **47**, 216 (1941).

Bei allen Gegenstromverfahren ist die Geschwindigkeit des Stoffaustausches zwischen den beiden Strömen der wichtigste Faktor für Konstruktion und Dimensionierung der Apparate. Während bei der Destillation, bei der Dampf und Kondensat im Gegenstrom aneinander vorbeifliessen, in praktischen Fällen nur die Diffusionsgeschwindigkeit im Dampf die Austauschgeschwindigkeit zwischen den beiden Phasen bestimmt, sind für die Vorgänge bei der Gegenstromextraktion die Diffusionsgeschwindigkeiten der gelösten Stoffe in den beiden flüssigen Phasen massgebend. Letztere sind im allgemeinen um mindestens 4—5 Zehnerpotenzen kleiner als die Diffusionsgeschwindigkeiten im Dampf. Überträgt man, unter Berücksichtigung dieser Grössenverhältnisse die halbquantitative Betrachtung von *W. Kuhn*¹⁾ über die optimale Destillationsgeschwindigkeit auf die Extraktion, dann erhält man ein eindruckliches Bild von den Möglichkeiten der Extraktionsverfahren zur Feinstfraktionierung von Gemischen und zugleich von ihren technischen Schwierigkeiten. Nach ¹⁾, S. 258, ist die optimale Destillationsgeschwindigkeit in einem zylindrischen Rohr gegeben durch

$$u_0 = 2 D/R,$$

wo *D* die Diffusionskonstante im Dampf und *R* der Radius des Rohres ist. Wegen der Kleinheit von *D* müssen wir im Falle der Extraktion entweder *u*₀ oder *R* sehr klein wählen, um günstige Trenneffekte zu erzielen. Da die Translationsgeschwindigkeit *u*₀ zugleich die Mengenleistung der Kolonne bestimmt, können wir sie nicht beliebig verkleinern. Immerhin sind, je nach der Konzentration der gelösten Stoffe, 10—100mal kleinere Werte zulässig als etwa der optimalen Destillationsgeschwindigkeit von Wasser entsprechen würde. Es bleiben aber dann immer noch 2—3 Grössenordnungen, um die *R* kleiner gemacht werden müsste. Das bedeutet, dass zur Erreichung optimaler Trenneffekte Flüssigkeitsschichten von nur ca. 1/100 mm Dicke im Gegenstrom aneinander vorbeigeführt werden müssten. Die Verwirklichung dieser Forderung ergäbe bereits in Kolonnen von wenigen Dezimetern Länge sehr hohe Trenneffekte; denn das Verhältnis *L/R* gibt — wie ebenfalls von der Destillation her bekannt ist — die maximal erreichbare Anzahl un vervollkommneter Einzelextraktionen an, die durch eine einzige Extraktion in der Kolonne ersetzt werden. Die experimentelle Ausführung so dünner Gegenstromschichten ist bisher auch nicht annähernd gelungen. Man kommt dem Ziel am nächsten, wenn man darauf verzichtet, die Gegenströme in zusammenhängenden Schichten zu führen und die beiden Phasen durch Verrühren zu kleinen Tröpfchen innig miteinander vermischt. Dabei ist man allerdings nicht mehr frei in der Wahl der Translationsgeschwindigkeit. Die Sink- oder Steiggeschwindigkeit der Tröpfchen (je nachdem wel-

¹⁾ Loc. cit., Anmerkung ¹⁾, S. 185.

che der beiden Phasen als die disperse gewählt wird) ist bei gegebener Dichtedifferenz und Viskosität proportional dem Quadrat des Tröpfchenradius. Praktisch wirkt sich das so aus, dass durch zu feines Verühren Stauungen auftreten, während grössere Tröpfchen eine zu geringe Austauschgeschwindigkeit ergeben. Doch haben *Jantzen* und Mitarbeiter schon 1927¹⁾ Rührkolonnen konstruiert, in denen mit verschiedenen Lösungsmittelpaaren brauchbare Verhältnisse von Translations- und Austauschgeschwindigkeit zu erreichen sind. *Ney & Lochte*²⁾ (1941) haben ähnliche Kolonnen verwendet und in einzelnen Fällen noch bedeutend günstigere Bedingungen erreicht.

Beide Gruppen von Autoren haben in der Extraktionskolonne diskontinuierliche Fraktionierungen von Basengemischen vorgenommen. Dabei wurde die Gemischlösung in einer Richtung durch die Kolonne geschickt und mit der in der entgegengesetzten Richtung strömenden Phase möglichst nur eine Gemischkomponente extrahiert. In einer nächsten Extraktion wurde, z. B. durch Anpassung der Säurekonzentration in der Extraktlösung, die Komponente mit der nächst kleineren Dissoziationskonstante isoliert usw. So konnte durch Variation des Verteilungskoeffizienten schliesslich das ganze Gemisch zerlegt werden.

1934 haben *Cornish* und Mitarbeiter³⁾ eine 8,4 m lange Gegenstromextraktionskolonne beschrieben, mit deren Hilfe sie in einem Arbeitsgang die Trennung und Reinigung verschiedener Vitamine erreichen konnten. Dem Apparat wurden an beiden Enden mit gleicher Geschwindigkeit reine Lösungsmittel zufließen gelassen und das zu trennende Gemisch durch einmalige Injektion in der Mitte zugegeben. Nach einiger Zeit konnte man oben und unten verschiedene Fraktionen auffangen; eine mittlere Fraktion blieb in der Kolonne zurück. Alle Stoffe, deren Verteilungskoeffizient k ⁴⁾ grösser als 1 ist, wanderten nach oben, während Stoffe mit $k < 1$ nach unten transportiert wurden. Für $k = 1$ verteilte sich das Gelöste vom Zufluss aus symmetrisch nach beiden Seiten. Für die mathematische Erfassung dieses Vorganges wurde die Analogie zur Diffusion und Wärmeleitung benutzt.

Die Verwendung der in der Kolonne verbleibenden Lösung als Mittelfraktion lässt auch bei der Anordnung nach *Cornish* et al. keine kontinuierliche Arbeitsweise zu. Zur Verarbeitung grösserer Mengen

¹⁾ *E. Jantzen*, „Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen“, Dechema-Monographie Nr. 48, Bd. 5, Berlin 1932; *K. Tiedcke*, Diss. Greifswald 1928; *W. v. Riegen*, Diss. Hamburg 1926.

²⁾ *W. O. Ney & H. L. Lochte*, Ind. Eng. Chem. **33**, 825 (1941).

³⁾ *R. E. Cornish, R. C. Archibald, Elizabeth A. Murphy & H. M. Evans*, Ind. Eng. Chem. **26**, 398 (1934).

⁴⁾ k wird hier und im Folgenden immer gleich dem Verhältnis der Gleichgewichtskonzentration im leichteren zur Gleichgewichtskonzentration im schwereren Lösungsmittel gesetzt.

muss der Prozess, entsprechend dem Fassungsvermögen der Kolonne, mehr oder weniger oft wiederholt werden. Es hat sich nun gezeigt, dass man eine solche Kolonne, mit Zufluss der reinen Lösungsmittel an den Enden und Substanzzugabe in der Mitte, bei gleichbleibendem Trenneffekt auch kontinuierlich betreiben kann: das zu trennende Gemisch lässt man als möglichst konzentrierte Lösung fortwährend in der Mitte der Kolonne zufließen. Mit der Zeit stellt sich ein stationärer Zustand ein, in dem alle Konzentrationen in der ganzen Kolonne konstant bleiben. An den Enden der Kolonne kann man dann ständig verdünnte Lösungen entnehmen, deren Gehalt an einzelnen Gemischbestandteilen von deren Verteilungskoeffizienten, vom Geschwindigkeitsverhältnis der durchfliessenden Lösungen und von der Trenngüte der Kolonne abhängen. Letztere ist im stationären Zustand genau gleich gross wie während der Einstellzeit, also auch gleich der Trenngüte der Kolonne von *Cornish* et al.

b) Trenneffekt im stationären Zustand bei Speisung der Kolonne in der Mitte und voller Entnahme an den Enden.

Die Berechnung des Trenneffektes aus den Diffusionskonstanten und den geometrischen Verhältnissen, entsprechend dem von *W. Kuhn* für die Destillation entwickelten Verfahren, ist natürlich bei der Gegenstromextraktion mit dispersen Phasen mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Es treten Grössen auf, die experimentell nicht genügend genau erfasst werden können, so dass es vorteilhafter erscheint, den Trenneffekt mit Hilfe des Trennstufenbildes zu erfassen und die Trennstufenzahl experimentell zu bestimmen.

Wir denken uns die Kolonne in $N = n + 1$ einzelne Kammern unterteilt (vgl. Fig. 1), die der Reihe nach von oben nach unten vom schwereren Lösungsmittel mit der Geschwindigkeit dV_s/dt und von unten nach oben vom leichteren Lösungsmittel mit der Geschwindigkeit dV_l/dt durchströmt werden¹⁾. Im Innern der Kammern werde, z. B. durch Verrühren, dafür gesorgt, dass die wieder getrennt austretenden Flüssigkeiten miteinander in bezug auf die gelöste Substanz im Gleichgewicht stehen. Dann ist eine solche Kammer das experimentelle Abbild einer theoretischen Trennstufe, ein in Betrachtungen zur Destillation gebräuchlicher Begriff. Der Verteilungskoeffizient des gelösten Stoffes — es handle sich zunächst um eine einheitliche Substanz — sei von der Konzentration unabhängig. Dies ist auch tatsächlich meistens der Fall, da man zur Vermeidung von Lösungsvermittlung und Emulsionsbildung gezwungen ist, die in die Kolonne eintretende Lösung sehr stark zu verdünnen. Es gelte also

$$c_{l,i} = k c_{s,i} \quad (1)$$

¹⁾ Mit Index l werden Volumina und Konzentration im leichteren Lösungsmittel, mit Index s im schwereren bezeichnet.

für jede der Kammern, also für $i = 0$ bis $i = N$. Wenn die Kammern alle gleich konstruiert sind und nirgends Stauungen entstehen können, ist das Verhältnis der in jedem Augenblick in jeder Zelle vorhandenen Volumina beider Flüssigkeiten gleich dem Geschwindigkeitsverhältnis, und es gilt

$$\frac{dV_1}{dt} / \frac{dV_s}{dt} = \frac{V_1}{V_s} = \varphi. \quad (2)$$

In der mittleren Zelle mit der Nummer $n = N/2$ fließt die Substanz mit konstanter Geschwindigkeit dQ/dt zu. Praktisch wird das meistens in Form einer konzentrierten Lösung in einem der beiden Lösungsmittel erfolgen, wobei der Zusatz an Lösungsmittel klein bleiben muss, um gegenüber dV_1/dt und dV_s/dt vernachlässigt werden zu können. Im stationären Zustand bleiben alle Konzentrationen erhalten. In jede Zelle tritt dann pro Zeiteinheit gleich viel Substanz ein wie sie verlässt und unter Berücksichtigung von (2) wird für $i = 0$ bis $i = N$

$$c_{s,i+1} \cdot V_s + c_{l,i-1} \cdot V_1 - c_{s,i} \cdot V_s - c_{l,i} \cdot V_1 = 0 \quad (3)$$

und mit (1) und (2)

$$c_{s,i+1} + c_{s,i-1} \cdot k \cdot \varphi - c_{s,i}(1 + k\varphi) = 0. \quad (4)$$

Für die unterste Kammer ($i = 0$) wird, da $c_{l,-1} = 0$ ist

$$c_{s,1} = c_{s,0}(1 + k\varphi). \quad (5)$$

In der zweiten Kammer ($i = 1$) ist

$$c_{s,2} = c_{s,1}(1 + k\varphi) - c_{s,0}k\varphi = c_{s,0}[(k\varphi)^2 + k\varphi + 1] \quad (6)$$

usw., allgemein wird

$$c_{s,i} = c_{s,0} \sum_{m=0}^{i-1} (k\varphi)^m = c_{s,0} \frac{(k\varphi)^{i+1} - 1}{k\varphi - 1}. \quad (7)$$

Von oben her bei der N -ten Zelle beginnend, ergibt sich entsprechend:

$$c_{s,N-i} = c_{s,N} \sum_{m=0}^{i-1} \left(\frac{1}{k\varphi}\right)^m = c_{s,N} \frac{\left(\frac{1}{k\varphi}\right)^{i+1} - 1}{\frac{1}{k\varphi} - 1}. \quad (8)$$

Die Konzentration in der n -ten Zelle in der Mitte der Kolonne können wir einmal nach Gl. (7) aus $c_{s,0}$ und ein zweites Mal nach

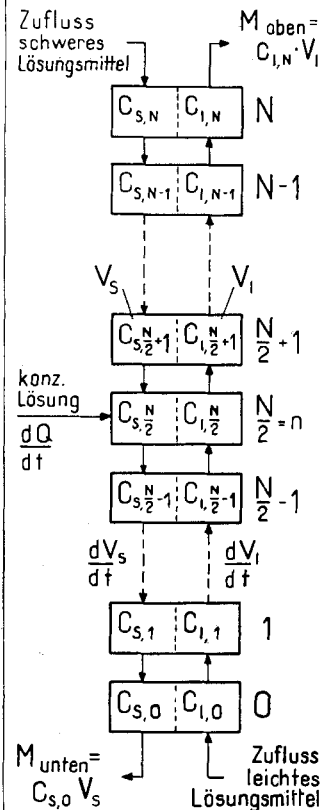


Fig. 1.

Gl. (8) aus $c_{s,N}$ ausrechnen. Durch Gleichsetzen der beiden Werte erhält man

$$\frac{c_{s,0}}{c_{s,N}} = \frac{\left(\frac{1}{k\varphi}\right)^{n+1} - 1}{\frac{k\varphi}{(k\varphi)^{n+1} - 1} - 1} = \left(\frac{1}{k\varphi}\right)^n \quad (9)$$

Das Verhältnis der am unteren Ende der Kolonne in der schwereren Lösung vorhandenen Stoffmenge zur Menge, die sich am oberen Ende im leichteren Lösungsmittel befindet, wird

$$\frac{M_{s, \text{unten}}}{M_{l, \text{oben}}} = \frac{c_{s,0} \cdot V_s}{c_{s,N} \cdot k \cdot V_l} = \left(\frac{1}{k\varphi}\right)^{n+1} \quad (10)$$

Die gleiche Formel erhielt *Stene*¹⁾ für den nicht stationären und für den stationären Zustand als Resultat einer umfangreichen mathematischen Untersuchung.

Zur Veranschaulichung von Trennvorgängen in der Extraktionskolonne ist es vorteilhaft, die Gl. (10) nochmals umzuformen, indem man den Bruchteil α der in der Zeiteinheit zugeführten Substanzmenge, der die Kolonne am unteren Ende mit dem schwereren Lösungsmittel verlässt, berechnet.

$$\alpha = \frac{1}{(k\varphi)^{n+1} + 1} \quad (11)$$

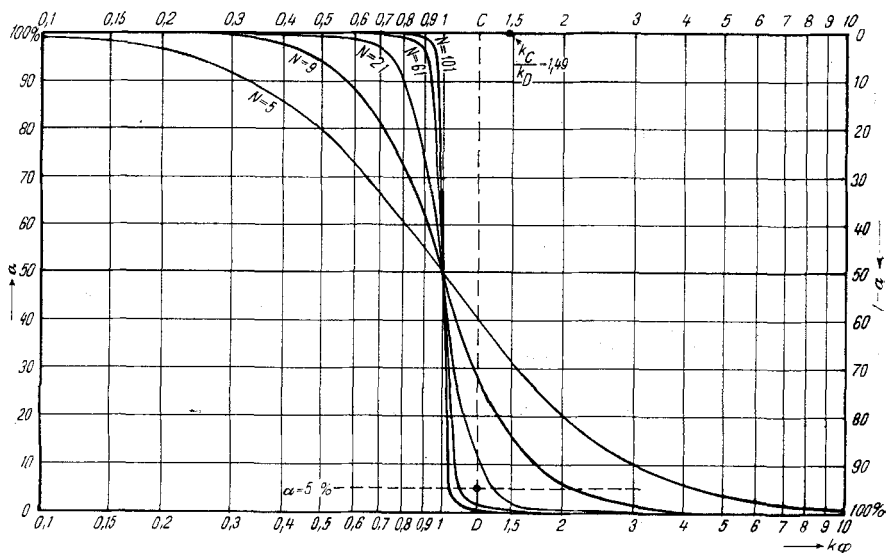


Fig. 2.

¹⁾ S. Stene, Ark. Kem. **18** A, Nr. 18, 1 (1944).

Als Funktion von $\log k\varphi$ graphisch dargestellt, ergeben die α symmetrische Kurven, die mit zunehmender Trennstufenzahl immer steiler werden. In Fig. 2 sind die α -Kurven für Kolonnen von insgesamt 5, 9, 21, 61 und 101 theoretischen Trennstufen wiedergegeben. Für jeden Wert von $k\varphi$ stellt der Abstand der α -Kurve vom unteren Rand der Figur den Anteil der Substanz dar, der die Kolonne unten verlässt und der Abstand vom oberen Rand den Anteil, der die Kolonne oben verlässt. Für $k\varphi = 1$ geht in allen Kolonnen die gelöste Substanz zu gleichen Teilen nach oben und nach unten.

c) Trennung von Substanzgemischen.

Das Arbeiten mit verdünnten Lösungen bringt, neben einer annähernden Unabhängigkeit der Verteilungskoeffizienten von der Konzentration, auch eine weitgehende Unabhängigkeit der verschiedenen Verteilungskoeffizienten der einzelnen Gemischbestandteile voneinander mit sich. Wir können also das Verhalten eines jeden Bestandteiles während der Extraktion für sich betrachten, wie wenn die anderen gar nicht vorhanden wären.

Liegt z. B. ein Gemisch zweier Substanzen mit den Verteilungskoeffizienten k_A und k_B vor, dann erhält man nach Gl. (11), als Funktion von $\log \varphi$ aufgetragen, zwei parallel verlaufende Kurven für die Anteile α_A und α_B , die die Kolonne am unteren Ende verlassen. In Fig. 3 sind diese Kurven für zwei Stoffe mit $k_A = 0,59$ und $k_B = 1,7$ wiedergegeben. Man entnimmt daraus, dass für $\varphi = 1$ bei $N = 9$ theoretischen Trennstufen das Gemisch aus gleichen Teilen A und B in Komponenten mit je 91% A resp. B zerlegt wird, während mit 21

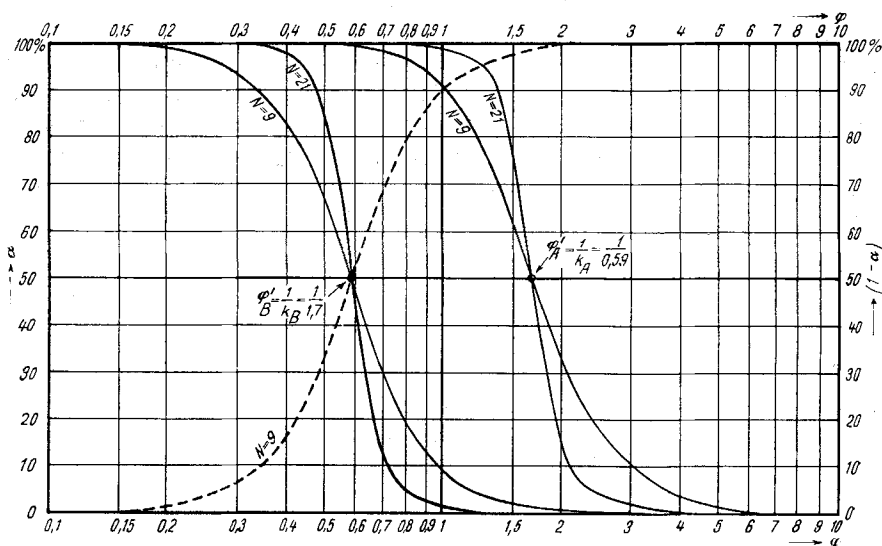


Fig. 3.

Trennstufen beim gleichen Gemisch bereits eine Trennung in die Komponenten von über 99% Reinheit möglich ist. Da die α -Kurven, bei Unabhängigkeit der k voneinander und von der Konzentration, für alle k die gleiche Form besitzen, ist es natürlich überflüssig, zur Bestimmung der Trennbarkeit eines Gemisches sämtliche α -Kurven seiner Bestandteile aufzuzeichnen. Vielmehr kann man aus dem Diagramm Fig. 2 für beliebige Gemische die zur Trennung erforderlichen Trennstufenzahlen oder die mit einer bestimmten Kolonne erreichbaren Reinheiten der Fraktionen ablesen, sobald die Verteilungskoeffizienten der einzelnen Gemischbestandteile bekannt sind. Es sei z. B. ein Gemisch aus gleichen Teilen zweier Stoffe mit den Verteilungskoeffizienten $k_C = 12,8$ und $k_D = 8,6$ gegeben, mit der Bedingung, dieses Gemisch in seine Bestandteile, jeder mit einer Reinheit von mindestens 95%, zu zerlegen. Wir suchen auf der logarithmischen $k\varphi$ -Skala der Fig. 2 den Punkt $k_C/k_D = 1,49$ auf, halbieren den Abstand dieses Punktes vom Punkt $k\varphi = 1$ und ziehen durch diesen Mittelpunkt eine Parallele C—D zur α -Achse. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Abszissenparallele $\alpha = 5\%$ liegt auf derjenigen α -Kurve, die einer Kolonne mit gerade genügender Trennstufenzahl für das vorliegende Problem entspricht. In unserem Fall liegt der Schnittpunkt zwischen den Kurven $N = 21$ und $N = 61$; eine Kolonne mit 40—45 Trennstufen würde den Anforderungen genügen. Aus den Schnittpunkten der Geraden C—D mit den übrigen α -Kurven kann man die zu erreichenden Reinheiten bei Verwendung von Kolonnen mit niedrigeren oder höheren Trennstufenzahlen ablesen. Besteht das ursprüngliche Gemisch nicht aus gleichen Anteilen seiner Komponenten, dann sind die abgelesenen Bruchteile natürlich noch mit dem Prozentgehalt des ursprünglichen Gemisches zu multiplizieren. Man erhält dann die Mengen eines jeden Gemischbestandteiles in den einzelnen Fraktionen.

Aus dem symmetrischen Verlauf der Kurven α_A und $(1-\alpha_B)$, letztere in Fig. 3 gestrichelt, ersieht man, dass für ein φ in der Mitte zwischen den reziproken Werten von k_A und k_B (auf der $\log \varphi$ -Skala) ein maximaler Trenneffekt erreicht wird. Tatsächlich haben die Größen

$$\alpha_A \cdot (1-\alpha_B) \text{ und } \frac{\alpha_A}{\alpha_A + \alpha_B} \frac{(1-\alpha_B)}{(1-\alpha_A) + (1-\alpha_B)}$$

beide bei

$$\varphi_{\max} = \frac{1}{\sqrt{k_A \cdot k_B}} \quad (12)$$

ein Maximum, d. h. das Produkt aus den Ausbeuten an beiden Komponenten, sowie das Produkt aus den Reinheiten beider Fraktionen ist ein Maximum, wenn φ die Bedingung (12) erfüllt und ein Gemisch aus gleichen Anteilen als Ausgangsmaterial vorliegt. Die Werte $k = 0,59$ und $k = 1,7$ für die Kurven der Fig. 3 wurden so gewählt, dass $\varphi_{\max} = 1$ ist. *Bush & Densen*¹⁾ fanden ebenfalls Gl. (12) als Bedingung für

¹⁾ *M. T. Bush & P. M. Densen*, Analytical Chem. **20**, 121 (1948).

eine maximale Trennung bei der diskontinuierlichen Extraktion mit ruhender Phase im *Craig*-Apparat.

Überwiegt die eine Komponente im ursprünglichen Gemisch, dann bleibt das maximale Ausbeuteprodukt natürlich bei $\varphi_{\max} = 1/\sqrt{k_A k_B}$. Das Maximum des Produktes aus den Reinheiten verschiebt sich aber mit steigender Ausgangskonzentration $A/A + B$ rasch nach höheren Werten, wenn $k_A > k_B$ ist. Es wird dann vorteilhaft sein, zunächst in einer ersten Extraktion nur eine Komponente möglichst rein zu erhalten, um dann in einer zweiten Extraktion die zurückgebliebene kleinere Menge des an der anderen Komponente angereicherten Gemisches in die Bestandteile zu zerlegen. Für $k_B > k_A$ oder $A/A + B < 1/2$ kann man, wegen der Symmetrie der α -Kurve das oben Gesagte sinngemäss umkehren.

Handelt es sich darum, aus einem beliebigen Gemisch mehrerer Bestandteile eine bestimmte Komponente mit einem mittleren Verteilungskoeffizienten zu isolieren, dann muss man in drei Fraktionen zerlegen, also zwei Extraktionen oder im vollkontinuierlichen Betrieb zwei hintereinandergeschaltete Kolonnen verwenden: Aus der ersten Kolonne muss der gewünschte Bestandteil knapp, aber noch mit guter Ausbeute mit dem einen, z. B. dem leichteren Lösungsmittel, austreten. Dadurch werden alle unerwünschten Begleit-substanzen, deren Verteilungskoeffizient kleiner ist als derjenige des gesuchten Stoffes, mit dem schwereren Lösungsmittel abgetrennt. In der zweiten Kolonne wird φ so eingestellt, dass die Hauptmenge der interessierenden Substanz gerade knapp mit dem schwereren Lösungsmittel nach unten wandert und alle Begleiter mit grösserem k mit dem leichteren Lösungsmittel abgesondert werden. Zur Ermittlung der beiden günstigsten φ -Werte kann man die Bedingung für ein Maximum des Produktes aus Ausbeute und Reinheit einer Komponente, $\alpha_A^2/\alpha_A + \alpha_B + \dots$, zu Hilfe nehmen. Da dieses Maximum aber nicht sehr ausgeprägt ist, sind oft andere Gründe, z. B. die Kristallisationsfähigkeit der zu isolierenden Substanz neben den bei hoher Ausbeute und endlicher Trennstufenzahl zwangsläufig mitextrahierten Begleitstoffen entscheidender.

d) Experimentelle Bestimmung der Trennstufenzahl.

Die Steilheit der Kurve von α als Funktion von $k\varphi$ gibt ein direktes Mass für die Trennstufenzahl einer Kolonne (vgl. Fig. 2 und 3). Differenziert man α nach $k\varphi$, so erhält man für $k\varphi = 1$

$$\left(\frac{d\alpha}{dk\varphi} \right)_{k\varphi=1} = -\frac{n+1}{4}. \quad (13)$$

oder

$$N+1 = -8 \left(\frac{d\alpha}{dk\varphi} \right)_{k\varphi=1}. \quad (14)$$

Zur experimentellen Ermittlung der Trennstufenzahl brauchen wir also nur für eine reine, einheitliche Substanz bei zwei verschiedenen Werten von φ den Anteil α , der die Kolonne unten verlässt, zu bestimmen. Die beiden φ -Werte sind so zu wählen, dass die $k\varphi$ ungefähr symmetrisch zu $k\varphi = 1$ und möglichst weit auseinander, aber noch auf dem linearen mittleren Teil der α -Kurve liegen. k ergibt sich aus dem Schnittpunkt der α -Kurve mit der $\alpha = 50\%$ -Linie, muss also nicht separat bestimmt werden.

e) Trenneffekt bei vollständigem Rücklauf an beiden Enden.

Auf Grund des schon mehrfach erwähnten Vergleiches der Gegenstromextraktion mit der Destillation stellt sich die Frage, ob es zweckmässig ist, die gesamten am oberen und unteren Ende einer Extraktionskolonne ankommenden Substanzmengen zusammen mit den Lösungsmitteln zu entnehmen. Bekanntlich muss man immer einen beträchtlichen Anteil der am oberen Ende einer Destillationskolonne ankommenden Dampfmenge als Flüssigkeit wieder durch die Kolonne zurückschicken, um überhaupt eine Fraktionierung im Gegenstrom zu ermöglichen. Bei sinkendem Rückflussverhältnis nimmt die effektive Trennstufenzahl ab, bis sie schliesslich bei vollständiger Entnahme den Wert 1 erreicht hat und die Destillation zum blossen Verdampfen und Wiederkondensieren geworden ist. Umgekehrt hat bei vollständigem Rückfluss, ohne Entnahme, die effektive Trennstufenzahl einer Destillationskolonne ein Maximum. Mit diesem Maximalwert pflegt man ihre Trenngüte zu beschreiben.

Hier treten nun wesentliche Unterschiede zwischen Destillation und Gegenstromextraktion auf, die dadurch bedingt sind, dass bei letzterer die Gegenstromgeschwindigkeiten nicht durch die Substanz selbst, sondern durch die als Träger wirkenden Lösungsmittel bestimmt werden. Um den Vergleich mit der Destillation zu vervollständigen, müssen wir den Trenneffekt einer Gegenstrom-Extraktionskolonne mit totalem Rückfluss an beiden Enden unter denselben vereinfachenden Annahmen, Gl. (1) und (2), wie bei der Extraktion mit totaler Entnahme berechnen: Zur Erzeugung des Rücklaufes werde die an den Enden ankommende Lösung eingedampft, der Rückstand der leichteren Lösung im zufließenden schwereren Lösungsmittel aufgenommen und umgekehrt. Da keine gelöste Substanz die Kolonne verlässt, muss die Zugabe auf einmal erfolgen. Nachdem der stationäre Zustand erreicht ist und sich die Konzentrationen nicht mehr ändern, findet, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Extraktion mit Entnahme, auch kein Substanztransport mehr statt. Es ist dann

$$c_{s,i} \cdot V_s = c_{l,i-1} \cdot V_l \quad (15)$$

und mit Gl. (1) erhält man für jede Kammer

$$c_{s,i} = k \varphi \cdot c_{s,i-1} \quad (16)$$

Das Verhältnis der Menge gelösten Stoffes im schwereren Lösungsmittel der untersten Kammer zur Substanzmenge im leichteren Lösungsmittel der obersten Kammer, das als Mass für den Trenneffekt dient, wird

$$\frac{M_{s, \text{unten}}}{M_{l, \text{oben}}} = \frac{c_{s,0} \cdot V_s}{c_{s,N} \cdot k \cdot V_l} = \left(\frac{1}{k \varphi} \right)^{N+1} \quad (17)$$

Für die Kolonne mit vollständiger Entnahme an den Enden war

$$\frac{M_{s, \text{unten}}}{M_{l, \text{oben}}} = \left(\frac{1}{k \varphi} \right)^{n+1} ; \text{ wo } N = 2n + 1. \quad (10)$$

$N + 1$ ist somit die theoretische Trennstufenzahl, die nur bei Extraktionen mit vollständigem Rücklauf erreicht werden kann. $n + 1 = (N + 1)/2$ ist die minimale effektive Trennstufenzahl bei vollständiger Entnahme. Sie kann, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Destillation nicht unter die Hälfte der theoretischen sinken, weil gleichzeitig mit dem Trennvorgang im Verlaufe der Extraktion ein bestimmter Rückfluss erzeugt wird. Andererseits lässt sich durch Erzeugung eines zusätzlichen Rückflusses — z. B. durch Entnahme der leichteren Lösung einige Trennstufen vor dem oberen Ende, bzw. der schwereren einige Trennstufen vor dem unteren Ende, teilweises Eindampfen und Rückführung in die Kolonne an der gleichen Stelle — im besten Falle eine Verdoppelung der Trennstufenzahl erreichen. Praktisch ist es vorteilhafter, eine Erhöhung der Trennstufenzahl durch entsprechende Verlängerung der Kolonne zu verwirklichen, da bei zusätzlicher Rückflussbildung die Mengenleistung der Kolonne abnimmt und die pro Gramm Substanz zum Eindampfen der Lösungsmittel aufzuwendende Energie grösser wird.

Experimentelles.

1. Apparat: Die Gültigkeit der vorstehenden Ergebnisse, insbesondere der Gl. (11), wurde an einer einfachen Laborkolonne folgender Konstruktion geprüft (vgl. Fig. 4): In einem Glasrohr von 35 mm lichter Weite befindet sich ein Siebplattenrührer mit 25 in gleichmässigen Abständen von je 4 cm angeordneten, um eine vertikale Achse rotierenden Siebplatten. In der Mitte zwischen je zwei rotierenden Platten ist eine feste Siebplatte angebracht, ebenso am oberen und unteren Ende des Rührers als Abschluss gegen die 20 cm langen Abklärssäulen. Das leichtere Lösungsmittel fliesst auf der Höhe der untersten rotierenden Platte zu und sammelt sich, nachdem es zwischen den festen und rotierenden Platten innig mit dem schwereren vermischt worden ist, oberhalb des Rührers wieder zu einer homogenen Phase, um ganz oben die Kolonne über einen Überlauf zu verlassen. Das schwere Lösungsmittel fliesst am oberen Ende des Rührers zu und durch ein am untersten Ende der Kolonne angesetztes, in einen Überlauf mündendes Steigrohr wieder ab. Es hat sich gezeigt, dass es günstig ist, die Kolonne jeweils mit demjenigen Lösungsmittel zu füllen, dessen Durchflussgeschwindigkeit die grössere ist, und die Trennschicht zwischen den beiden Phasen einige cm über bzw. unterhalb des Rührers festzuhalten. Letzteres wird durch Regulierung der Überlaufhöhen erreicht.

Bei Verwendung von Lösungsmitteln, deren Löslichkeit ineinander nicht unerheblich ist, wie etwa beim Paar n-Heptan/Methanol, machte diese Regulierung zunächst einige Schwierigkeiten. Jedes der Lösungsmittel wird natürlich vor dem Zulauf in die Kolonne

mit dem anderen gesättigt. Je näher die Arbeitstemperatur bei der kritischen Lösungstemperatur liegt, um so grösser sind die Temperaturkoeffizienten der gegenseitigen Löslichkeiten. Für das Gemisch n-Heptan/Methanol liegt die kritische Lösungstemperatur bei 51,5°. Schon geringe Schwankungen um 25° herum verursachen beträchtliche Verschiebungen der gegenseitigen Sättigungskonzentrationen der beiden Lösungsmittel und damit

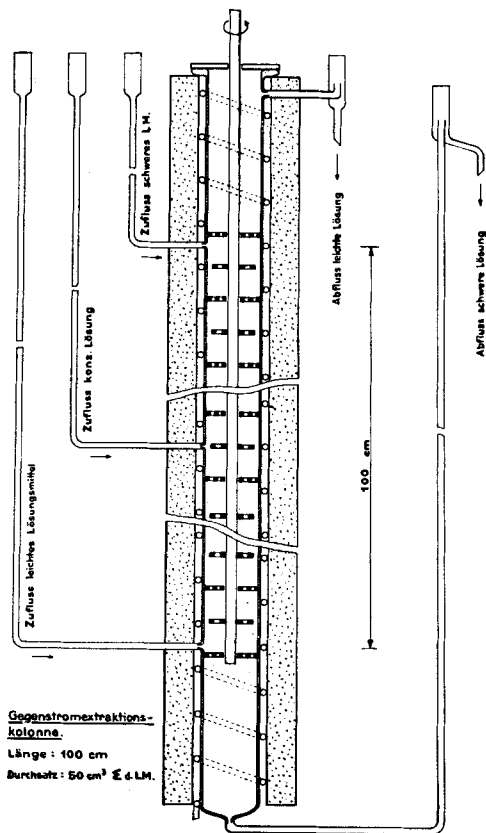


Fig. 4.

der spezifischen Gewichte der beiden Phasen in der Kolonne. Das hat zur Folge, besonders wenn die Kolonne mit der Heptan-Phase gefüllt ist, dass die Lage der Trennschicht nicht stabil ist und sich vorübergehend die eine Phase auf Kosten der anderen in der Kolonne ansammelt. Bei 0° liegen die Verhältnisse bereits etwas günstiger. Die Kolonne wurde deshalb mit einer Kühlschleife, in der Eiswasser zirkuliert, umgeben und die Lösungsmittel vor dem Zulauf mit Eiswasser gekühlt. Das hat zugleich den Vorteil, dass die Unterschiede in den Verteilungskoeffizienten bei 0° grösser sind als bei 25°, wie man z. B. den Angaben von Cornish et al. [l. c. S. 187] über Cholesterin, Ergosterin und Sitosterin entnehmen kann.

Mit dem Lösungsmittelpaar n-Heptan/Methanol wurden, wie unter d) beschrieben, bei 0° Bestimmungen der Trennstufenzahl vorgenommen. Als Testsubstanzen dienten Cholesterin, p-Dimethylaminoazobenzol und 2-Äthylamino-naphtalin-<1 azo 1>-benzol-<4 azo 1>-benzol. Mit einer Tourenzahl des Rührers von 250 bis 400 U.p.M. und einer Geschwindigkeit der Lösungsmittel von insgesamt 40 cm³ pro Minute ergaben sich folgende Werte für die theoretische Trennstufenzahl:

Cholesterin	8–10
p-Dimethylaminoazobenzol	9,0
2-Äthylaminonaphtalin-1-p-disazobenzol <1 azo 1>-benzol-<4 azo 1>-benzol	8,5

Das Lösungsmittelpaar Wasser/Chloroform verlangte wegen der grösseren Dichtedifferenz viel höhere Rührgeschwindigkeiten zur Erreichung der gleichen Trennstufenzahl. Mit Essigsäure als Testsubstanz erhielt man:

bei 450 U.p.M.	ca. 3
650 U.p.M.	ca. 5
730 U.p.M.	8 theoretische Trennstufen.

2. Trennung eines Gemisches: Der Trenneffekt der 1-m-Laborkolonne lässt sich am Beispiel der beiden fettlöslichen Farbstoffe p-Dimethylaminoazobenzol und 2-Äthylamino-naphtalin-<1 azo 1>-benzol-<4 azo 1>-benzol sehr schön demonstrieren. Der erstere, gelbe Farbstoff besitzt einen Verteilungskoeffizienten $k = 0,67$; der zweite, rote Farbstoff einen solchen von 1,6. Mit Hilfe dieser Zahlen liest man aus dem Diagramm Fig. 2 ab, dass ein Gemisch aus gleichen Teilen dieser Farbstoffe in der Extraktionskolonne mit $N = 9$ eine methanolige Lösung von 90% gelbem und 10% rotem und eine n-heptanige Lösung von 90% rotem und 10% gelbem Farbstoff ergibt. Dies wird erreicht mit einem Geschwindigkeitsverhältnis $\varphi = 1,1$. Tatsächlich fliesst oben eine bläulich-rote heptanische, unten eine gelbe methanolische Lösung ab. Fig. 5 zeigt die mit dem *Hardy*-Spektrophotometer ausgemessenen Absorptionskurven. Kurve 1 ist die Absorptionskurve der konzentrierten Zuflusslösung, zum Vergleich entsprechend der Verdünnung in der Kolonne 1:12 verdünnt, mit dem Absorptionsmaximum des gelben Farbstoffes bei 410 $m\mu$

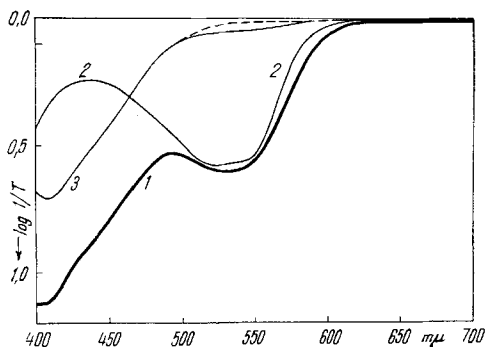


Fig. 5.

Transmissionskurven:

Kurve 1: Zuflusslösung, 1:12 verdünnt.

Kurve 2: n-heptanige Lösung.

Kurve 3: methanolige Lösung.

und demjenigen des roten bei 530 $m\mu$. In den Kurven 2 und 3 der heptanigen und der methanoligen Abflusslösung treten praktisch nur noch die Maxima der reinen Farbstoffe hervor. In Kurve 3 sind die 10% des roten, in der Methanolphase mitextrahierten Farbstoffes deutlich sichtbar; die Kurve des reinen gelben Farbstoffes verläuft auf der gestrichelten Linie.

Zusammenfassung.

Es wird eine einfache Ableitung des Fraktioniereffektes von Extraktionskolonnen für kontinuierlichen Betrieb mit Substanzzufluss in der Mitte der Kolonne und totaler Entnahme an den Enden angegeben.

Vergleichbarkeit und Unterschiede von Destillation und Gegenstromextraktion werden diskutiert, ebenso die günstigsten Bedingungen zur Trennung von Gemischen durch kontinuierliche Extraktion, insbesondere die Bedeutung des Geschwindigkeitsverhältnisses φ der beiden Lösungsmittel.

Ferner wird eine Methode zur experimentellen Bestimmung der effektiven Trennstufenzahl von Extraktionskolonnen und die Konstruktion einer Laborkolonne von 1 m Länge angegeben. Damit erzielte Ergebnisse werden mitgeteilt. In einer späteren Arbeit sollen weitere Kolonnen mit grösseren Trennstufenzahlen beschrieben werden.

Aus den Forschungslaboratorien
der CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

29. Über die Wirkung von Ultraschall auf Gerinnungskomponenten des Blutplasmas

von W. Hunzinger, H. Süllmann und G. Viollier.

(21. XII. 49.)

Schallwellen hoher Energie vermögen eine mehr oder weniger tiefgreifende Veränderung von Proteinen und anderen hochmolekularen Substanzen zu bewirken¹⁾. Voneinander verschiedene Proteine können sich dabei sehr verschieden verhalten. Unter den gleichen Bedingungen, unter denen zum Beispiel Eialbumin koaguliert wird, wird Serumalbumin vom Pferd durch die Schalleinwirkung nicht koaguliert²⁾. Beschallungsversuche können so zur Kenntnis der Eigenschaften einzelner Proteine beitragen.

Wir haben den Einfluss von Ultraschall auf die von mehreren Proteinen abhängigen Gerinnungseigenschaften des menschlichen Blutplasmas untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf die Wirkung von Ultraschall auf die nach Zusatz von Thrombokinasen und Ca^{++} bestimmte „Gerinnungszeit“ und auf den Fibrinogengehalt des Plasmas.

Material und Methoden.

Plasma. Dem von gesunden Personen stammenden Blut wurde bei der Entnahme $\frac{1}{9}$ seines Volumens 0,1-m. Natriumoxalatlösung zugesetzt. Das nach Zentrifugieren gewonnene Plasma wurde bis zu 30 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufgehoben.

¹⁾ Literatur siehe L. Bergmann, „Der Ultraschall“ (Berlin 1942); E. Hiedemann, „Grundlagen und Ergebnisse der Ultraschallforschung“ (Berlin 1939).

²⁾ L. A. Chambers & E. W. Florsdorf, J. Biol. Chem. **114**, 75 (1936). Vgl. hierzu auch R. O. Prudhomme & P. Grabar, Bl. Soc. Chim. Biol. **29**, 122 (1947).

Vergleichbarkeit und Unterschiede von Destillation und Gegenstromextraktion werden diskutiert, ebenso die günstigsten Bedingungen zur Trennung von Gemischen durch kontinuierliche Extraktion, insbesondere die Bedeutung des Geschwindigkeitsverhältnisses φ der beiden Lösungsmittel.

Ferner wird eine Methode zur experimentellen Bestimmung der effektiven Trennstufenzahl von Extraktionskolonnen und die Konstruktion einer Laborkolonne von 1 m Länge angegeben. Damit erzielte Ergebnisse werden mitgeteilt. In einer späteren Arbeit sollen weitere Kolonnen mit grösseren Trennstufenzahlen beschrieben werden.

Aus den Forschungslaboratorien
der CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

29. Über die Wirkung von Ultraschall auf Gerinnungskomponenten des Blutplasmas

von W. Hunzinger, H. Süllmann und G. Viollier.

(21. XII. 49.)

Schallwellen hoher Energie vermögen eine mehr oder weniger tiefgreifende Veränderung von Proteinen und anderen hochmolekularen Substanzen zu bewirken¹⁾. Voneinander verschiedene Proteine können sich dabei sehr verschieden verhalten. Unter den gleichen Bedingungen, unter denen zum Beispiel Eialbumin koaguliert wird, wird Serumalbumin vom Pferd durch die Schalleinwirkung nicht koaguliert²⁾. Beschallungsversuche können so zur Kenntnis der Eigenschaften einzelner Proteine beitragen.

Wir haben den Einfluss von Ultraschall auf die von mehreren Proteinen abhängigen Gerinnungseigenschaften des menschlichen Blutplasmas untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf die Wirkung von Ultraschall auf die nach Zusatz von Thrombokinasen und Ca^{++} bestimmte „Gerinnungszeit“ und auf den Fibrinogengehalt des Plasmas.

Material und Methoden.

Plasma. Dem von gesunden Personen stammenden Blut wurde bei der Entnahme $\frac{1}{9}$ seines Volumens 0,1-m. Natriumoxalatlösung zugesetzt. Das nach Zentrifugieren gewonnene Plasma wurde bis zu 30 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufgehoben.

¹⁾ Literatur siehe L. Bergmann, „Der Ultraschall“ (Berlin 1942); E. Hiedemann, „Grundlagen und Ergebnisse der Ultraschallforschung“ (Berlin 1939).

²⁾ L. A. Chambers & E. W. Florsdorf, J. Biol. Chem. **114**, 75 (1936). Vgl. hierzu auch R. O. Prudhomme & P. Grabar, Bl. Soc. Chim. Biol. **29**, 122 (1947).

Prothrombinfreies Plasma. Etwa 20 cm³ Plasma wurden dreimal durch doppelte Seitz-Filter filtriert. Die filtrierten Plasmaproben gerannen nach Zusatz von Thrombokinase und Calciumchlorid in mehreren Stunden nicht. Sie wurden für jede Versuchsreihe frisch hergestellt.

Fibrinogenlösung. Als Fibrinogenpräparat diente „Fraktion I“ von Cohn et al.¹⁾. Neben Fibrinogen enthält das Präparat noch andere Eiweisskörper und Salze¹⁾²⁾. Die Lösungen wurden filtriert; in einer Versuchsreihe wurden sie gegen physiol. Kochsalzlösung bei +4° C dialysiert.

Thrombokinase und Thrombin. Es wurden Präparate von F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, verwendet.

Beschallung. Auf den Schallkopf der Ultraschallapparatur („Sonostat“ der Siemens-Reiniger-Werke, Erlangen) wurde ein Metallrohr aufgesetzt und mit Gummi gedichtet. Der so entstandene Becher wurde mit Wasser gefüllt und von aussen mittels einer Wasserkühlschlange gekühlt. Der schwingende Quarz im Boden des Bechers erzeugt einen Wassersprudel, nach dessen Maximalhöhe (15 bis 20 mm) der Hochfrequenzsender (800 kHz) auf Resonanz mit dem Quarz abgestimmt wurde. Die vom Quarz (10 cm²) abgestrahlte Schalleistung betrug 55 Watt. Zur Beschallung wurden 8 bis 12 cm³ Plasma oder Fibrinogenlösung in dünnwandige Reagensgläser gegeben und diese in den Sprudel getaucht. Die Beschallung geschah ohne Ausschluss von Luft.

Elektrophorese. Die Plasmaproben wurden gegen einen Oxalat-Veronal-Acetatl-Puffer (pH = 8,5; Ionenstärke = 0,1) bei +4° dialysiert. Die Elektrophorese erfolgte bei 5,5 Volt/cm während 4 Stunden. Aufnahmeverfahren: Schrägspalt-Zylinderlinsenmethode³⁾.

Gerinnungszeit. Die „Gerinnungszeit“ der Plasmaproben wurde unter den von Quick⁴⁾ für die Bestimmung der „Prothrombinzeit“ angegebenen Bedingungen bestimmt. Dabei wird dem Oxalat enthaltenden Plasma Calciumchlorid und Thrombokinase zugesetzt und bei 38° die Zeit bis zum Auftreten des Fibringerinnsels gemessen. Diese Zeit, die sich im allgemeinen auf 1/2 Sekunde genau bestimmen lässt, betrug mit dem von uns verwendeten Thrombokinasepräparat für normales Plasma 19 bis 22 Sekunden; etwas längere Zeiten wurden mit einigen nicht ganz frischen Plasmaproben erhalten.

Die mit dieser sogenannten Einphasenmethode bestimmten „Prothrombinzeiten“ sind kein eindeutiges Mass für die vorhandene Prothrombinaktivität. Sie hängen u. a. vielmehr noch von der Aktivität von wenigstens einer weiteren, in der klassischen Gerinnungslehre nicht vorgesehenen Plasmakomponente ab, die zusammen mit Thrombokinase und Ca⁺⁺ die Thrombinbildung aus Prothrombin beschleunigt⁵⁾. Aus einer Veränderung der „Gerinnungszeit“ schliessen wir hier deshalb nur auf eine Veränderung im „Prothrombinsystem“, das Prothrombin sowie die übrigen zu seiner Umwandlung nötigen Plasmabestandteile — ausser Thrombokinase und Ca⁺⁺, die bei der Bestimmung zugegeben werden — umfassen soll.

Fibrinogenbestimmung. Fibrinogen wurde als Fibrin bestimmt⁶⁾. In der Regel wurde dazu 1 cm³ Plasma bzw. Fibrinogenlösung mit physiol. Kochsalzlösung auf ein Volumen von 30 cm³ gebracht. In den Versuchen mit den Fibrinogenlösungen enthielt die Kochsalzlösung 0,02-m. Phosphatpuffer, pH = 6,4. Die Gerinnung wurde in den ersten Versuchen durch Recalcifizieren, in den weiteren durch Zusatz von Thrombin bewirkt. Die Lösungen mit Plasma blieben 1 Stunde, die mit Fibrinogen mindestens 4 Stunden bei 37° stehen. Nach Isolierung des Gerinnsels wurde auf eine Nachgerinnung geprüft, die nie mit normalem Plasma, manchmal mit beschalltem Plasma und häufiger mit Lösungen des

¹⁾ E. J. Cohn et al., J. Clin. Invest. **23**, 417 (1944).

²⁾ J. T. Edsall et al., ebenda **23**, 557 (1944).

³⁾ J. S. L. Philpot, Nature **141**, 283 (1938); H. Svensson, Koll. Z. **87**, 180 (1939).

⁴⁾ A. J. Quick, M. Stanley-Brown & F. W. Bancraft, Am. J. med. Sci. **190**, 500 (1935).

⁵⁾ Näheres über den jetzigen Stand der Blutgerinnungsforschung z. B. bei P. A. Owren, Acta med. Scand. Suppl. 194 (1947); H. E. Schultze, Arch. exp. Path. Pharmacol. **207**, 173 (1949).

⁶⁾ G. E. Cullen & D. D. van Slyke, J. Biol. Chem. **41**, 587 (1920).

Fibrinogenpräparates beobachtet wurden. Die gewaschenen Fibringerinnsel wurden nach *Kjeldahl* verascht. Zur Umrechnung der gefundenen Stickstoffmenge auf Fibrinogen wurde der Faktor 6,25 verwendet.

Mit beschallten Proben wurden häufig nur kleine, wenig zusammenhängende Gerinnsel oder auch nur Flocken erhalten. In der Annahme, diese Gerinnsel oder Ausflokungen leichter isolieren zu können, wenn sie von einem normalen Fibringerinnsel „eingefangen“ werden, wurde in Parallelversuchen den Lösungen noch 1 cm³ unbeschalltes Plasma bzw. Fibrinogen zugesetzt. Die zugegebene Fibrinogenmenge wurde dann von der gefundenen abgezogen.

Ergebnisse.

1. Gerinnungszeit.

Aus Tabelle I sind die mit neun verschiedenen Plasmaproben vor und nach der Beschallung erhaltenen Gerinnungszeiten zu ersehen. Sie zeigt, dass in vitro mit Ultraschall eine stark verminderte Gerinnungsfähigkeit des Plasmas erreicht werden kann¹⁾.

Tabelle I.

Gerinnungszeit von unverdünnten Plasmaproben.

Beschallungs- dauer (Minuten)	Gerinnungszeit (Sekunden)								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
0	18,8	21,6	23,5	22,5	22,3	24,0	22,2	26,2	23,2
5	24,6	32,1	29,5	26,1	24,4	26,6	—	—	25,1
15	26,2	49,7	(75)*	28,5**)	29,1	37,5	47,0	53,1	28,6
30	(65)*	(70)*	(185)*	45,0	42,6	55,6	(71)*	(147)*	38,8
60	—	—	—	—	—	—	(111)*	(>300)	(>300)

*) Kein Koagulum, nur Flöckchen.

**) 10 Minuten beschallt.

Die Gerinnungszeiten sind von allen Proben schon nach einer Beschallungsdauer von fünf Minuten deutlich verlängert²⁾. Nach 30 Minuten langer Beschallung ist die Gerinnungsfähigkeit von fünf Proben so weit gestört, dass nach dem Recalcifizieren und dem Zusatz von Thrombokinase überhaupt kein Fibrinkoagulum mehr gebildet wird, sondern nur noch die Bildung von zusammenhanglosen Fibrinflöckchen zu beobachten ist. Die bis zum Auftreten der Flöckchen verstreichende Zeit lässt sich nur mit annähernder Genauigkeit bestimmen; die hierher gehörenden Zahlen sind in der Tabelle eingeklammert.

Die in den Plasmaproben gemessene Temperatur steigt während der Beschallung auf maximal 38°. Wird Plasma 30 Minuten lang bei 40° gehalten, so ist die Gerinnungszeit um 2 bis 3 Sekunden verlängert. Für die nach Beschallung festgestellte Verlängerung der Gerinnungszeit kann also eine Temperaturwirkung nur von untergeordneter Bedeutung sein.

¹⁾ K. *Stuhlfaul* & K. H. *Wuttge* fanden eine Verzögerung der Gerinnung bei der Beschallung von Gesamtblut (Klin. Wschr. **27**, 662 [1949]).

²⁾ Die „Gerinnungszeit“ (G.Z.) ist keine lineare Funktion der Aktivität des „Prothrombinsystems“. Verdünnt man normales Plasma (mit einer G.Z. von 20 Sek.) auf das Doppelte, so beträgt die G.Z. etwa 27 Sekunden, bei vierfacher Verdünnung 35 Sekunden und bei achtfacher 55 Sekunden.

2. Einfluss von prothrombinfreiem Plasma.

Um den Einfluss eines durch die Beschallung verminderten Fibrinogengehaltes auf die Gerinnungszeit festzustellen, haben wir beschallte Plasmaproben mit prothrombinfreiem Plasma und (zum Vergleich) auch mit physiologischer Kochsalzlösung auf das Vierfache verdünnt und die Prothrombinaktivität in den parallelen Ansätzen bestimmt. Die Gerinnungszeiten der verdünnten Plasmaproben lassen ebenfalls die mit der Beschallungsdauer fortschreitende Zerstörung von Komponenten des Prothrombinsystems erkennen (Tabelle II). Zwei von den beschallten Plasmaproben (Plasma I und V nach 30 Minuten langer Beschallung), die unverdünnt oder nach Verdünnung mit Kochsalzlösung bei der „Gerinnung“ kein Koagulum, sondern nur Flöckchen geben, vermochten mit prothrombinfreiem Plasma ein normales Koagulum oder doch ein zusammenhängendes Fibringerinnsel zu bilden. Das lässt vermuten, dass das mit dem prothrombinfreien Plasma zugesetzte Fibrinogen einen durch die Beschallung verminderten Fibrinogengehalt ausgleicht. Mit den beiden anderen Proben (Plasma II und III nach 30 Minuten Beschallung), deren Gerinnungszeiten stärker verlängert waren als die der zuerst genannten Proben I und V, wurde dagegen auch nach Zusatz von prothrombinfreiem Plasma kein Koagulum erhalten, sondern es entstanden nur Flöckchen oder spärliche Gerinnsel. Hier ist das Prothrombinsystem offensichtlich so weit inaktiviert, dass bei ausreichender Fibrinogenmenge in der Verdünnung keine normale Gerinnung mehr stattfinden kann.

Tabelle II.

Gerinnungszeiten nach Verdünnung mit prothrombinfreiem Plasma (Pr.-frei Plasma) und physiologischer Kochsalzlösung (NaCl).

Beschallungs- dauer (Minuten)	Gerinnungszeit (Sekunden)							
	I		II		III		V	
	Pr.-frei Plasma	NaCl	Pr.-frei Plasma	NaCl	Pr.-frei Plasma	NaCl	Pr.-frei Plasma	NaCl
0	34,9	34,0	35,7	34,6	41,0	38,9	35,7	37,3
5	43,9	48,3	60,5	55,2	58,8	52,7	41,5	42,2
15	50	51	80	(128)	122	(169)	45,6	48,5
30	87	(185)	(80)	(>300)	(176)	(>300)	61	(84)

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Verlängerung der Gerinnungszeit bei kurzer Beschallung ausschliesslich auf einer Schädigung des Prothrombinsystems beruht, da hier der Zusatz von Fibrinogen (in Form von prothrombinfreiem Plasma) keinen wesentlichen Einfluss auf die Gerinnungszeit hat, im Vergleich zu der Gerinnungszeit der mit Kochsalzlösung verdünnten Probe. Andererseits

geben die Versuche Hinweise auf eine Fibrinogenzerstörung, die aber nur für die Gerinnungszeit von länger beschallten Proben von Bedeutung sein kann.

3. Fibrinogen im Plasma.

Die Einwirkung von Ultraschall führt bei allen Plasmaproben zu einer mit der Beschallungsdauer fortschreitenden Abnahme des Fibrinogengehaltes (Tabelle III). Diese Abnahme ist nicht bei allen Proben gleich gross. Das durch die Ultraschallwirkung veränderte Fibrinogen flockt im Plasma nicht aus; die Proben sind nach der Beschallung völlig klar.

Tabelle III.

Fibrinogengehalt im Plasma vor und nach Beschallung.

In den Versuchen „ohne Zusatz“ wurde zur Bestimmung 1 cm³ der Plasmaprobe verwendet, in den „mit Zusatz“ wurde ausserdem 1 cm³ von der unbeschallten Plasmaprobe zugegeben.

Beschallungs- dauer (Minuten)	mg% Fibrinogen								
	I	V		VI		VII	VIII	IX	
	ohne Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz	mit Zusatz	mit Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz
0	288	398	397	270	265	257	214	212	214
5	254	366	376	236	237	—	—	155	173
15	242	337	370	166	197	213	139	88	161
30	*)	—	280	133	175	175	92	39	95
60	—	—	—	—	—	147	69	(0**)	42***)

*) Kein Koagulum, nur Trübung.

**) Kein Koagulum, klare Flüssigkeit.

***) Nach Gerinnung mit Thrombin und CaCl₂.

Halbsättigung mit Natriumchlorid erzeugt in beschalltem Plasma eine geringere und langsamer auftretende Flockung als in unbeschalltem; nach langer Beschallung entsteht mit NaCl überhaupt keine Flockung mehr. Wenigstens ein Teil des durch die Beschallung veränderten Fibrinogens ist also im Plasma durch Natriumchlorid nicht mehr fällbar.

Die Ergebnisse der elektrophoretischen Versuche bestätigen, dass Fibrinogen bei der Beschallung zerstört wird. Die mit Proben von Plasma VIII erhaltenen Diagramme sind in den Figuren wiedergegeben. Nach 15 Minuten langer Beschallung ist der hauptsächlich dem Fibrinogen zuzuordnende Gipfel deutlich reduziert und die „Fibrinogenzacke“ fehlt ganz auf dem Diagramm, das von der während 60 Minuten beschallten Probe erhalten wird.

Die Auswertung der vorläufig von fünf Proben nach Beschallung erhaltenen Elektrophoresediagramme lässt keine deutliche Veränderung der übrigen Plasmaproteine erkennen.

Die einerseits ohne Zusatz, andererseits mit Zusatz von unbeschalltem Plasma in der gleichen Probe bestimmten Fibrinogengehalte

erfordern eine besondere Aufmerksamkeit. (Plasma V, VI und IX in Tabelle III.) Es ist zunächst einerlei, ob man für die Fibrinogenbestimmung in normalem Plasma von diesem 1 cm^3 oder 2 cm^3 verwendet. Innerhalb einer Fehlergrenze von weniger als 2% wird der

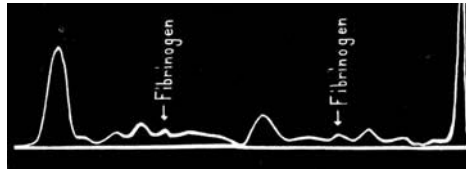


Fig. 1. Vor Beschallung.

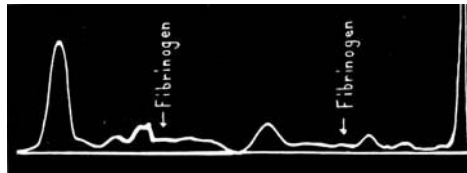


Fig. 2. Nach 15 Minuten Beschallung.

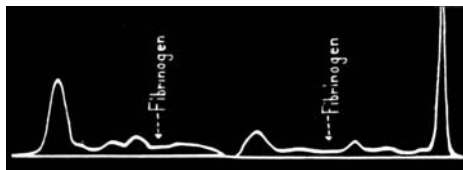


Fig. 3. Nach 60 Minuten Beschallung.

Elektrophorese-Diagramme (links absteigende, rechts aufsteigende Grenzsichten)
von Plasma VIII vor und nach Beschallung.

gleiche Fibrinogengehalt gefunden. Bestimmt man aber den Fibrinogengehalt von beschalltem Plasma ohne und mit Zusatz von normalem Plasma, werden voneinander abweichende Werte erhalten. Mit Zusatz von normalem Plasma ergibt sich für das beschallte Plasma immer ein höherer Fibrinogengehalt als ohne Zusatz. Dieser Unterschied wird um so grösser, je länger die Proben beschallt wurden. Er beruht nicht auf einem Verlust bei der Isolierung des Fibringerinnsels, das sich, wenn auch nicht immer ohne Schwierigkeit, aus den meisten Lösungen der beschallten und ohne Zusatz von Normalplasma geronnenen Plasmaproben quantitativ gewinnen liess. In das Fibrinkoagulum von normalem Plasma wird also offenbar ein aus der beschallten Plasmaprobe stammendes Eiweiss eingeschlossen.

Diese Beobachtung wurde auf etwas andere Weise überprüft. Dazu dienten Versuche, in denen wir normales oder beschalltes Plasma nach der üblichen Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung mit Thrombin gerinnen liessen, das Gerinnsel zur Fibrinogenbestim-

mung isolierten und nun die vom Gerinnsel befreite „Restlösung“ als Verdünnungsflüssigkeit für eine Fibrinogenbestimmung in normalem Plasma verwendeten. Aus Tabelle IV ist zu ersehen, dass die Gerinnung von normalem Plasma in der „Restlösung“ von ebenfalls normalem Plasma zu keiner nennenswerten Erhöhung der als Fibrinogen bestimmten Eiweissmenge führt.

Tabelle IV.

Fibrinogen nach Gerinnung in physiol. Kochsalzlösung und in der vom Gerinnsel befreiten „Restlösung“.

Versuch	Beschallungs- dauer (Minuten)	Plasma cm ³	Gerinnung in	Fibrinogen mg%
a)	0	1,0	physiol. NaCl	258
b)	0	1,0	„Restlösung“ von a)	268
c)	0	4,0	physiol. NaCl	268
d)	0	1,0	„Restlösung“ von c)	271
e)	30	4,0	physiol. NaCl	152
f)	0	1,0	„Restlösung“ von e)	710

Lässt man die Gerinnung von normalem Plasma dagegen in der „Restlösung“ von einer während 30 Minuten beschallten Probe vor sich gehen, so erhält man für das normale Plasma einen viel zu hohen „Fibrinogen“-Gehalt (in dem Versuch f der Tabelle IV 710 mg%, an Stelle des richtigen von 258 mg%).

Die Ultraschalleinwirkung führt nicht nur zu einer Abnahme des gerinnungsfähigen Fibrinogens, sondern scheint auch die Fähigkeit des Fibrinogens zu betreffen, bei der Gerinnung ein zusammenhängendes, voluminöses Fibrinnetz (Koagulum) zu bilden. Nach kurzer Beschallung wird noch ein typisches, wenn auch deutlich verkleinertes Koagulum erhalten; nach längerer Beschallung entstehen meistens nur lose zusammenhängende Gerinnsel oder Flocken. Diese verminderte Fähigkeit des Fibrinogens von beschalltem Plasma, ein weitmaschiges Fibrinnetz zu bilden, lässt sich nur teilweise auf den geringeren Fibrinogengehalt, wie er bestimmt wurde, zurückführen¹⁾. Nur in lange und besonders wirksam beschallten Plasmaproben (z. B. Plasma IX nach 30 und 60 Minuten langer Beschallung, vgl. Tabelle III) kann die vorhandene Fibrinogenmenge zur Bildung eines auch nur annähernd normalen Koagulums nicht mehr als ausreichend betrachtet werden. Entweder ist das Fibrinogen, das nur in Form von unzusammenhängenden Gerinnseln oder von Flocken gerinnt, durch die Ultraschallwirkung so verändert, dass es wohl noch mit Thrombin reagiert, aber zur Bildung eines normalen Fibrinnetzes nicht mehr imstande ist, oder es sind besondere, im ausreichend beschallten Plasma auftretende Milieubedingungen (z. B. der Einfluss einer Veränderung von anderen Plasmaproteinen), die die Bildung eines normalen Fibringerinnsels mehr oder weniger verhindern.

¹⁾ Zum Beispiel genügt das in 0,25 cm³ normalem Plasma enthaltene Fibrinogen, um bei der Gerinnung ein Koagulum zu bilden, das 30 cm³ Flüssigkeit einschliesst. Nach der Beschallung wurden aber schon bei einem höheren Fibrinogengehalt „atypische“ Gerinnungen beobachtet.

4. Wirkung verschiedener Schallenergien.

In grossen Zügen ist ein gleichsinniger Verlauf der Inaktivierung des Prothrombinsystems einerseits (vgl. Gerinnungszeiten in Tabelle I) und der Fibrinogenabnahme andererseits (Tabelle III) in den jeweils zu einer Versuchsreihe gehörenden Plasmaproben zu erkennen. Diese Wirkung des Ultraschalls ist in verschiedenen Proben aber nicht gleich gross. Wir nehmen vorläufig an, dass die Unterschiede weniger vom Plasma, sondern in erster Linie von der noch nicht hinreichend genauen Dosierung der Schallenergie abhängen, deren Intensität in den Versuchslösungen selbst nicht gemessen wurde.

Tabelle V.

Wirkung verschiedener Schallenergien.
Beschallungsdauer: 5 Minuten.

Watt/10 cm ²	Gerinnungszeit (Sekunden)	Fibrinogen (mg%)
0	22,3	192
25	23,4	173
45	27,6	161
55	32,6	108

In einer Versuchsreihe mit Proben von einem Plasma wurde die dem Quarz zugeführte Energie variiert. Die Plasmaproben wurden während 5 Minuten beschallt; Fibrinogen wurde ohne Zusatz von normalem Plasma nach dem Recalcifizieren bestimmt. Die in Tabelle V aufgeführten Ergebnisse orientieren über die mit der Energie zunehmende Gerinnungszeit und Fibrinogenzerstörung.

5. Fibrinogen in den Fibrinogenlösungen.

Die mit den Lösungen des Fibrinogenpräparates gemachten Versuche bestätigten die mit Plasma nachgewiesene Fibrinogenzerstörung durch Ultraschall. In den Fibrinogenlösungen findet bei der Beschallung eine Koagulation von Eiweiss statt, zum Unterschied von dem völlig klarbleibenden Plasma. Nach Abtrennung der koagulierten Proteine verbleiben in den Lösungen noch die in Tabelle VI angegebenen Eiweissmengen. Sie betragen nach 60 Minuten langer Beschallung in dem einen Versuch 72 %, in dem anderen 53 % von den in den nicht beschallten Lösungen vorhandenen Eiweissmengen. Der Fibrinogengehalt (Tabelle VII) ist in den beschallten Lösungen stärker vermindert, als der Gehalt an Gesamteiweiss in den vom koagulierten Eiweiss befreiten Proben. Das zeigt, dass höchstens ein Teil des durch die Beschallung veränderten Fibrinogens in dem koagulierten Eiweiss enthalten sein kann. Nach 60 Minuten langer Beschallung haben die beiden Lösungen ihre Gerinnungsfähigkeit vollständig (Lösung B)

oder doch nahezu vollständig (Lösung A) eingebüsst. Diese verminderte oder mangelnde Gerinnungsfähigkeit nach Beschallung lässt sich auch nachweisen, wenn man die Fibrinogenlösungen nicht — wie das bei der Fibrinogenbestimmung geschieht — verdünnt, sondern unverdünnt mit Thrombin versetzt.

Tabelle VI.

Gesamt-Eiweiss in Fibrinogenlösungen nach Abtrennung der bei der Beschallung koagulierten Proteine.

Lösung A gegen physiol. NaCl-Lösung dialysiert; Lösung B nicht dialysiert.

Beschallungs- dauer (Minuten)	mg% Eiweiss	
	A	B
0	813	815
15	—	680
30	787	494
60	584	435

Tabelle VII.

Fibrinogen in Fibrinogenlösungen vor und nach Beschallung.

Beschallungs- dauer (Minuten)	mg% Fibrinogen			
	A		B	
	ohne Zusatz	mit Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz
0	476	497	486	516
15	—	—	296	346
30	406	447	68	135
60	*)	183	0	75

*) Nicht isoliert; nur Flöckchen.

Ebenso wie bei den Fibrinogenbestimmungen im Plasma wurden auch mit den Fibrinogenlösungen Parallelbestimmungen ohne und mit Zusatz von unbeschalltem Fibrinogen gemacht. Mit Zusatz von unbeschallter Fibrinogenlösung (1 cm^3) zu den beschallten Proben (1 cm^3) wurden auch hier höhere „Fibrinogen“-Mengen gefunden als ohne den Zusatz; aber im Gegensatz zu den Ergebnissen mit Plasma wurden bereits mit der unbeschallten Lösung höhere Werte erhalten, wenn das zur Bestimmung verwendete Volumen der Fibrinogenlösung verdoppelt wurde.

Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse soll nach Abschluss weiterer Untersuchungen erfolgen.

Die Versuche wurden unter Verwendung der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes durchgeführt.

Zusammenfassung.

Ultraschall bewirkt in vitro eine Verlängerung der nach Zusatz von Thrombokinase und Calciumchlorid bestimmten „Gerinnungszeiten“ von menschlichem Blutplasma. Daraus wird auf eine Inaktivierung des „Prothrombinsystems“ geschlossen.

Die Beschallung führt zu einer Abnahme des als Fibrin bestimmten Fibrinogengehaltes im Plasma und in Lösungen eines Fibrinogenpräparates. Diese Fibrinogenzerstörung im Plasma ist auch elektrophoretisch nachweisbar.

Das durch Beschallung denaturierte Fibrinogen koaguliert im Plasma nicht. In den Fibrinogenlösungen tritt koaguliertes Eiweiss auf.

Eiweisslaboratorium der Medizinischen Klinik,
Chirurgische Klinik und Institut für physikalische
Therapie der Universität Basel.

30. Sur la liquéfaction de l'empois d'amidon par l' α -amylase humaine.

Sur les enzymes amylolytiques XIII¹⁾

par Kurt H. Meyer, F. Duckert et Ed. H. Fischer.

(21 XII 49)

L'hydrolyse des polysaccharides du type de l'amidon est effectuée principalement par 2 groupes d'enzymes.

1. Les β -amylases, qui détachent molécule à molécule les restes de maltose à partir des extrémités non réductrices des chaînes, et sont pour cette raison appelées amylases saccharifiantes.

2. Les α -amylases, qui scindent les liaisons 1—4 glucosidiques à un endroit quelconque de la molécule et forment ainsi d'abord des polyoses élevés nommés dextrines. C'est pourquoi on appelle ces enzymes amylases dextrinisantes. Il suffit de la scission d'une seule liaison par molécule pour scinder celle-ci en deux parties, ce qui entraîne une baisse «initiale» rapide de la viscosité, caractéristique de ces enzymes. Les polyoses formés seront à leur tour scindés en unités plus petites.

La plupart des auteurs admettent maintenant que la liquéfaction des empois d'amidon, la première réaction enzymatique connue²⁾, est

¹⁾ XIIe communication, Helv. **32**, 1146 (1949).

²⁾ E. F. Leuchs, Poggendorff's Ann. Phys. Ch. **22**, 623 (1831).

Zusammenfassung.

Ultraschall bewirkt in vitro eine Verlängerung der nach Zusatz von Thrombokinase und Calciumchlorid bestimmten „Gerinnungszeiten“ von menschlichem Blutplasma. Daraus wird auf eine Inaktivierung des „Prothrombinsystems“ geschlossen.

Die Beschallung führt zu einer Abnahme des als Fibrin bestimmten Fibrinogengehaltes im Plasma und in Lösungen eines Fibrinogenpräparates. Diese Fibrinogenzerstörung im Plasma ist auch elektrophoretisch nachweisbar.

Das durch Beschallung denaturierte Fibrinogen koaguliert im Plasma nicht. In den Fibrinogenlösungen tritt koaguliertes Eiweiss auf.

Eiweisslaboratorium der Medizinischen Klinik,
Chirurgische Klinik und Institut für physikalische
Therapie der Universität Basel.

30. Sur la liquéfaction de l'empois d'amidon par l' α -amylase humaine.

Sur les enzymes amylolytiques XIII¹⁾

par Kurt H. Meyer, F. Duckert et Ed. H. Fischer.

(21 XII 49)

L'hydrolyse des polysaccharides du type de l'amidon est effectuée principalement par 2 groupes d'enzymes.

1. Les β -amylases, qui détachent molécule à molécule les restes de maltose à partir des extrémités non réductrices des chaînes, et sont pour cette raison appelées amylases saccharifiantes.

2. Les α -amylases, qui scindent les liaisons 1—4 glucosidiques à un endroit quelconque de la molécule et forment ainsi d'abord des polyoses élevés nommés dextrines. C'est pourquoi on appelle ces enzymes amylases dextrinisantes. Il suffit de la scission d'une seule liaison par molécule pour scinder celle-ci en deux parties, ce qui entraîne une baisse «initiale» rapide de la viscosité, caractéristique de ces enzymes. Les polyoses formés seront à leur tour scindés en unités plus petites.

La plupart des auteurs admettent maintenant que la liquéfaction des empois d'amidon, la première réaction enzymatique connue²⁾, est

¹⁾ XIIe communication, Helv. **32**, 1146 (1949).

²⁾ E. F. Leuchs, Poggendorff's Ann. Phys. Ch. **22**, 623 (1831).

due à l'action de l'enzyme dextrinisant et non à un enzyme particulier qui abaisserait la viscosité sans scinder les liaisons glucosidiques. Cette question n'avait pas encore pu être tranchée jusqu'ici pour 2 raisons: l'absence d'un enzyme dextrinisant pur et l'absence d'une méthode de dosage assez sensible pour mesurer une très petite proportion de groupes réducteurs.

La mise au point d'une telle méthode de dosage¹⁾ et la cristallisation de l' α -amylase de salive humaine²⁾ nous ont permis de résoudre ce problème.

Nous avons examiné 2 sortes d'empois d'amidon de pomme de terre. Un premier empois a été préparé en faisant partiellement gonfler les grains d'amidon tout en évitant de les faire éclater. Dans ces conditions, l'amylopectine reste dans le grain tandis qu'une partie de l'amylose passe en solution. Un deuxième empois a été préparé dans les mêmes conditions que le premier, mais jusqu'à éclatement des grains. Dans ce cas, le milieu est beaucoup plus homogène et l'amylopectine est répartie dans la solution.

Ces empois ont été soumis à l'action de l' α -amylase de salive recristallisée et nous avons mesuré le temps nécessaire pour que la viscosité baisse de moitié, ainsi que le nombre des groupes réducteurs libérés dans ce temps. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau N° 1.

Tableau 1.

Dégradation des empois d'amidon de pomme de terre par l' α -amylase de salive cristallisée.

	Nature de l'empois	
	grains non éclatés	grains éclatés
Viscosité relative initiale	8	22
Concentration de l'enzyme	$3 \cdot 10^{-5}$ mg/cm ³	$3 \cdot 10^{-5}$ mg/cm ³
Temps <i>t</i> de liquéfaction*)	15 min. 20 sec.	4 min.
Pourcentage des liaisons scindées au temps <i>t</i> **)	0,15	0,04
Pourcentage des liaisons scindées par min.	0,01	0,01

*) Temps pour obtenir la demi-viscosité relative de l'empois.

**) Le pourcentage des liaisons scindées est déterminé par dosage des groupes réducteurs formés, rapportés à la quantité de substrat utilisé.

Pour des concentrations en enzyme et en substrat identiques, nous avons trouvé que la proportion de liaisons scindées par unité de temps est la même dans les deux cas et que la baisse de viscosité est plus rapide lorsque l'empois est formé de grains éclatés. Nous expliquons ce phénomène de la manière suivante:

¹⁾ G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 286 (1948).

²⁾ K. H. Meyer, Ed. H. Fischer, A. Staub & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 2158 (1948).

Dans le premier empois, la viscosité dépend principalement des grains non éclatés qui contiennent les particules d'amylopectine. Du fait de leur surface réduite, ceux-ci ne sont que difficilement attaqués par l'enzyme qui scinde, par contre, facilement les molécules d'amylose en solution. Cette dernière action ne modifie que peu la viscosité de l'empois.

Dans le second empois formé de grains éclatés les micelles d'amylopectine sont dispersées dans toute la solution. Leur répartition provoque une forte viscosité du milieu, mais facilite en même temps leur attaque par l'enzyme. Celui-ci scindera donc plus d'amylopectine (et par conséquent moins d'amylose) que dans le premier cas, ce qui provoquera une baisse plus rapide de la viscosité.

A ce phénomène se superpose un autre agissant dans le même sens.

Dans le grain d'amidon, les micelles d'amylopectine sont fortement enchevêtrées, et il faut rompre un grand nombre de ces chaînes pour obtenir des agrégats plus petits. Lorsque le grain éclate, les micelles sont déjà partiellement dispersées et il suffit de la scission d'un petit nombre de chaînes pour obtenir des micelles plus petites.

Nous avons répété les mêmes expériences avec de la salive humaine brute agissant sur les 2 sortes d'empois. Les résultats ont été identiques à ceux obtenus avec de l' α -amylase de salive cristallisée, tant au point de vue de la baisse de viscosité que de la quantité des groupes réducteurs formés.

Nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes:

1. Dans la salive humaine brute, il n'existe pas d'enzyme liquéfiant qui abaisserait la viscosité des empois d'amidon formés de grains éclatés ou non, sans scinder un nombre appréciable de liaisons.

2. Dans la salive humaine brute, il n'existe pas d'enzyme qui scinde des liaisons glucosidiques sans abaisser la viscosité d'une manière appréciable. La salive ne contient donc pas d'amylase saccharifiante (β -amylase).

Partie expérimentale.

Enzymes.

I. Solution d' α -amylase de salive humaine 2 fois cristallisée. Degré de pureté 6200 mg maltose par mg N. Activité: 6 mg maltose par cm^3 .

II. Solution de salive humaine diluée de 1 à 50 par l'eau distillée. Degré de pureté: 790 mg maltose par mg N. Activité: 6 mg maltose par cm^3 .

Empois.

I. Empois de grains d'amidon non éclatés. On fait couler une suspension aqueuse froide d'amidon de pommes de terre (18 g dans 40 cm^3) dans une solution préalablement chauffée à 65° de chlorure de sodium et de tampon phosphate 6,9 (560 cm^3). La concentration finale en phosphate est de 0,01-m et en chlorure de sodium 0,0035 m. L'agitation doit être suffisante pour rendre l'empois homogène, mais ne doit pas faire éclater les grains. On laisse l'empois à 65° pendant 15 min. puis le refroidit à température ordinaire.

II. Empois de grains d'amidon éclatés. L'empois se prépare comme ci-dessus mais, à 92° et sous violente agitation. Dans ce cas la totalité des grains éclate.

Détermination de la viscosité.

Celle-ci est effectuée à 18°. Le viscosimètre est constitué par une pipette de 5 cm³ marquée de 2 repères, qui plonge dans un bēcher contenant 200 cm³ d'empois. On aspire l'empois dans la pipette et mesure le temps d'écoulement entre les 2 repères. Une fois la viscosité propre de l'empois déterminée, on ajoute, sous bonne agitation, 1 cm³ d'une solution d' α -amylase de salive et mesure la viscosité à intervalles aussi rapprochés que possible.

Dosage des groupes réducteurs libérés.

Nous avons utilisé le dosage colorimétrique à l'acide dinitro-3,5-salicylique de *Noelting & Bernfeld*¹⁾, mais en portant la concentration du substrat de 0,5% à 3% et le temps de la réaction enzymatique de 3 min. respectivement à 4 min. et 15 min. 20 sec., c'est-à-dire les temps nécessaires pour que la viscosité relative de l'empois tombe de moitié. Les autres conditions (pH, concentration des sels et température) restent inchangées.

Ces recherches ont été encouragées par des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

RÉSUMÉ.

L' α -amylase de salive humaine pure et la salive humaine brute ont exactement la même action sur les empois d'amidon, tant au point de vue de la viscosité que de l'apparition de groupes réducteurs. Il en est conclu que la salive humaine ne contient ni «enzyme spécifiquement liquéfiant», ni «enzyme saccharifiant» (β -amylase).

Laboratoires de chimie organique et inorganique
de l'Université de Genève.

31. Purification de l'amylopectine.

Recherches sur l'amidon 46²⁾

par Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons.

(21 XII 49)

Il existe plusieurs méthodes pour séparer les deux constituants de l'amidon: l'amylose, non ramifié, et l'amylopectine, ramifiée. L'amylose peut être obtenu pur par extraction à l'eau tiède de l'amidon ou par cristallisation à partir d'une solution aqueuse d'amidon, saturée de butanol ou de cyclohexanol³⁾.

¹⁾ *G. Noelting & P. Bernfeld*, *Helv.* **31**, 286 (1948).

²⁾ 45e communication, *Helv.* **32**, 1102 (1949).

³⁾ *T. J. Schock*, *Am. Soc.* **69**, 2957 (1942); voir aussi *K. H. Meyer & P. Rathgeb*, *Helv.* **31**, 1533 (1948).

II. Empois de grains d'amidon éclatés. L'empois se prépare comme ci-dessus mais, à 92° et sous violente agitation. Dans ce cas la totalité des grains éclate.

Détermination de la viscosité.

Celle-ci est effectuée à 18°. Le viscosimètre est constitué par une pipette de 5 cm³ marquée de 2 repères, qui plonge dans un bēcher contenant 200 cm³ d'empois. On aspire l'empois dans la pipette et mesure le temps d'écoulement entre les 2 repères. Une fois la viscosité propre de l'empois déterminée, on ajoute, sous bonne agitation, 1 cm³ d'une solution d' α -amylase de salive et mesure la viscosité à intervalles aussi rapprochés que possible.

Dosage des groupes réducteurs libérés.

Nous avons utilisé le dosage colorimétrique à l'acide dinitro-3,5-salicylique de *Noelting & Bernfeld*¹⁾, mais en portant la concentration du substrat de 0,5% à 3% et le temps de la réaction enzymatique de 3 min. respectivement à 4 min. et 15 min. 20 sec., c'est-à-dire les temps nécessaires pour que la viscosité relative de l'empois tombe de moitié. Les autres conditions (pH, concentration des sels et température) restent inchangées.

Ces recherches ont été encouragées par des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

RÉSUMÉ.

L' α -amylase de salive humaine pure et la salive humaine brute ont exactement la même action sur les empois d'amidon, tant au point de vue de la viscosité que de l'apparition de groupes réducteurs. Il en est conclu que la salive humaine ne contient ni «enzyme spécifiquement liquéfiant», ni «enzyme saccharifiant» (β -amylase).

Laboratoires de chimie organique et inorganique
de l'Université de Genève.

31. Purification de l'amylopectine.

Recherches sur l'amidon 46²⁾

par Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons.

(21 XII 49)

Il existe plusieurs méthodes pour séparer les deux constituants de l'amidon: l'amylose, non ramifié, et l'amylopectine, ramifiée. L'amylose peut être obtenu pur par extraction à l'eau tiède de l'amidon ou par cristallisation à partir d'une solution aqueuse d'amidon, saturée de butanol ou de cyclohexanol³⁾.

¹⁾ *G. Noelting & P. Bernfeld*, *Helv.* **31**, 286 (1948).

²⁾ 45e communication, *Helv.* **32**, 1102 (1949).

³⁾ *T. J. Schock*, *Am. Soc.* **69**, 2957 (1942); voir aussi *K. H. Meyer & P. Rathgeb*, *Helv.* **31**, 1533 (1948).

Par contre, on ne disposait pas de méthodes permettant d'obtenir de l'amylopectine complètement exempte d'amylose, les différentes méthodes employées pour l'extraction de l'amylose laissant toujours une certaine quantité de celui-ci dans l'amylopectine.

On avait cru que, par passage d'une solution d'amylopectine partiellement débarrassée d'amylose à travers une colonne de coton hydrophile, il était possible d'éliminer les dernières traces d'amylose qui restaient adsorbées sur la colonne. Mais on a démontré¹⁾²⁾ que l'amylose n'est en réalité pas adsorbé sur la colonne, mais forme, avec des graisses éluées du coton, un complexe ne donnant pas de coloration bleue à l'iode. Il n'y avait donc pas séparation, mais masquage de la réaction caractéristique de l'amylose. Le passage à travers une colonne de coton hydrophile dégraissé laissait subsister la coloration bleue à l'iode de l'amylose.

Cette constatation, ainsi que le fait que l'amylose³⁾⁴⁾ peut être précipité de ses solutions par les acides gras, nous donna l'idée d'adsorber l'amylose encore contenu dans une solution d'amylopectine sur un excès d'acide gras à l'état solide.

Effectivement, nous avons trouvé que par agitation avec de l'acide stéarique finement divisé, ou par passage à travers une colonne chromatographique contenant cet acide gras, il est possible d'adsorber quantitativement l'amylose. Le composé d'addition amylose-acide stéarique est insoluble, car les filtrats obtenus après l'adsorption d'une solution d'amylose sur l'acide stéarique ne contiennent presque pas de sucres réducteurs après hydrolyse acide.

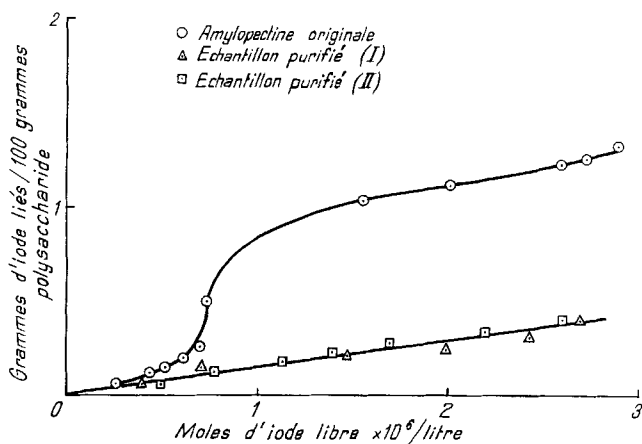


Fig. 1.

¹⁾ T. J. Schoch, Adv. in carbohydrate chemistry, Vol. 1, 247 (New York, 1943).

²⁾ R. S. Higginbotham & G. A. Morrison, J. Textile Inst. **40**, T 208 (1949).

³⁾ T. J. Schoch & C. B. Williams, Am. Soc. **66**, 1232 (1944).

⁴⁾ E. J. Wilson, T. J. Schoch & C. S. Hudson, Am. Soc. **65**, 1380 (1943).

Dans les mêmes conditions d'adsorption, l'amylopectine n'est pas adsorbée.

Nous avons appliqué cette méthode de séparation à de l'amylopectine contenant encore environ 3% d'amylose. L'amylopectine isolée du filtrat, et purifiée d'éventuelles traces d'acide stéarique, s'est montrée exempte d'amylose à l'analyse potentiométrique à l'iode (fig. 1, I et II).

Nous avons donc ainsi à notre disposition une méthode facile pour la préparation d'amylopectine exempte de traces d'amylose.

Partie expérimentale.

Préparation de l'amylose et de l'amylopectine.

L'amylose et l'amylopectine d'amidon de pomme de terre ont été préparés par électrodécantation d'après la méthode de Samec¹⁾.

L'amylopectine déposée a été diluée par de l'eau et soumise à nouveau à l'électrodécantation; cette opération a été répétée plusieurs fois pour éliminer autant d'amylose que possible. Les dosages potentiométriques à l'iode ont été effectués selon la méthode de Bates, French & Rundle²⁾, modifiée par Wilson, Schoch & Hudson³⁾. En admettant qu'à l'état le plus pur l'amylose adsorbe 21% d'iode, nous en avons déduit que l'amylose et l'amylopectine ainsi préparés contenaient respectivement 90% et 3% d'amylose.

Adsorption de l'amylose.

Environ 0,2 g d'amylose ont été dissous dans 1 cm³ de KOH 6-n. Après dilution et neutralisation à l'acide acétique jusqu'au pH 5 à 6, on a complété par l'eau à 50 cm³. A 40 cm³ de cette solution on a ajouté 1 g d'acide stéarique dissous dans 2 cm³ d'éthanol chaud, tout en agitant vigoureusement pendant 15 min. Après filtration, le filtrat (36 cm³) fut hydrolysé et le glucose formé dosé selon Bertrand. Le filtrat contenait au total 6 mg de glucose. Comme la quantité primitive d'amylose correspondait à 140 mg de glucose, 95% de l'amylose ont été adsorbés par l'acide stéarique.

Dans une autre expérience, nous avons rempli une colonne chromatographique d'un mélange de 1 g d'acide stéarique fraîchement précipité dans l'eau à partir d'une solution éthanolique, et de 1 g de «Filter-Cel», produit de la Johns Manville Corporation, New-York. A travers cette colonne, nous avons fait passer 30 cm³ d'une solution d'amylose de 0,4% portée au pH 5 à 6 par l'acide acétique et nous avons élué par 15 cm³ d'eau. Les 44 cm³ recueillis contenaient 7,1 mg de glucose après hydrolyse. Comme la solution primitive contenait l'équivalent de 104 mg de glucose, 93,3% de l'amylose ont été adsorbés.

Purification de l'amylopectine.

1 g d'amylopectine (contenant 3% d'amylose) a été dissous dans 150 cm³ d'eau à 95°. Après centrifugation le pH fut amené à 5 par l'acide acétique. 5 cm³ de cette solution contenaient après hydrolyse 41,6 mg de glucose. On ajouta alors 0,5 g d'acide stéarique dissous dans 2 cm³ d'éthanol chaud et agita pendant 15 min. Après filtration 5 cm³ du filtrat contenaient après hydrolyse 40 mg de glucose. Le reste du filtrat fut précipité par 400 cm³ d'acétone à 0°. L'amylopectine ainsi isolée fut séparée en 2 fractions. L'une d'elle fut séchée à l'alcool, puis à l'éther (échantillon I), l'autre soumise à une extraction poussée par l'éther, redissoute dans l'eau, reprécipitée à l'acétone, et séchée finalement à l'alcool

¹⁾ M. Samec, Koll. Z. **94**, 350 (1941).

²⁾ F. L. Bates, D. French & R. E. Rundle, Am. Soc. **65**, 142 (1943).

³⁾ E. J. Wilson, T. J. Schoch & C. S. Hudson, Am. Soc. **65**, 1380 (1943).

puis à l'éther (échantillon II). Ces 2 fractions d'amylopectine purifiée ont été analysées par un titrage potentiométrique à l'iode. Les courbes calculées sur les données de ces analyses montrent que dans les deux cas on se trouve en présence d'une amylopectine pure (fig. 1).

L'un de nous (G.C.G.) remercie vivement le Comité de Bourses de l'Université de Londres de l'appui généreux qu'il lui a donné.

RÉSUMÉ.

L'amylose qui se trouve dans l'amylopectine brute peut être éliminé quantitativement par adsorption sur de l'acide stéarique solide, ce qui permet d'obtenir de l'amylopectine exempte de traces d'amylose.

Laboratoires de chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

32. Fractionnement de l'amylopectine. Recherches sur l'amidon 47

par Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons¹⁾.

(21 XII 49)

Nous avons vu, dans le travail précédent, que nous disposons maintenant de différentes méthodes pour la séparation de l'amidon en ses deux constituants, l'amylopectine, ramifiée, et l'amylose, non ramifiée. A son tour l'amylose peut être séparée en plusieurs fractions différant par leur degré de polymérisation, au moyen de précipitations ou de cristallisations fractionnées²⁾.

Par contre, le fractionnement de l'amylopectine présente plus de difficultés et le seul essai de fractionnement tenté jusqu'ici a été décrit par Kerr³⁾. Cet auteur a effectué une précipitation fractionnée de l'amylopectine au moyen d'un mélange butanol-méthanol. Il obtint trois fractions différant par leur viscosité et par leur coloration à l'iode. Mais l'amylopectine sur laquelle il travaillait contenait certainement encore de l'amylose, car nous savons actuellement que la purification sur coton qu'il a employée est inefficace³⁾.

Nous savons⁴⁾ qu'en ajoutant une quantité limitée d'iode à une solution d'amidon de façon à ne former un complexe qu'avec une par-

¹⁾ Boursier de l'Université de Londres.

²⁾ K. H. Meyer, P. Bernfeld & E. Wolff, *Helv.* **23**, 854 (1940); R. W. Kerr, *Arch. Biochem.* **7**, 377 (1945); K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **31**, 1533 (1948); K. H. Meyer, G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 103 (1948); F. C. Cleveland & R. W. Kerr, *Am. Soc.* **71**, 16 (1949); J. F. Forster & R. M. Mixon, *Am. Soc.* **65**, 618 (1943).

³⁾ R. S. Higginbotham & G. A. Morrison, *J. Textile Inst.* **40**, T 208 (1949); T. J. Schoch, *Adv. in Carbohydrate Chemistry*, Vol. I, New York (1945).

⁴⁾ K. H. Meyer, P. Bernfeld, P. Rathgeb & P. Gürtler, *Helv.* **31**, 1536 (1948).

puis à l'éther (échantillon II). Ces 2 fractions d'amylopectine purifiée ont été analysées par un titrage potentiométrique à l'iode. Les courbes calculées sur les données de ces analyses montrent que dans les deux cas on se trouve en présence d'une amylopectine pure (fig. 1).

L'un de nous (G.C.G.) remercie vivement le Comité de Bourses de l'Université de Londres de l'appui généreux qu'il lui a donné.

RÉSUMÉ.

L'amylose qui se trouve dans l'amylopectine brute peut être éliminé quantitativement par adsorption sur de l'acide stéarique solide, ce qui permet d'obtenir de l'amylopectine exempte de traces d'amylose.

Laboratoires de chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

32. Fractionnement de l'amylopectine. Recherches sur l'amidon 47

par Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons¹⁾.

(21 XII 49)

Nous avons vu, dans le travail précédent, que nous disposons maintenant de différentes méthodes pour la séparation de l'amidon en ses deux constituants, l'amylopectine, ramifiée, et l'amylose, non ramifiée. A son tour l'amylose peut être séparée en plusieurs fractions différant par leur degré de polymérisation, au moyen de précipitations ou de cristallisations fractionnées²⁾.

Par contre, le fractionnement de l'amylopectine présente plus de difficultés et le seul essai de fractionnement tenté jusqu'ici a été décrit par Kerr³⁾. Cet auteur a effectué une précipitation fractionnée de l'amylopectine au moyen d'un mélange butanol-méthanol. Il obtint trois fractions différant par leur viscosité et par leur coloration à l'iode. Mais l'amylopectine sur laquelle il travaillait contenait certainement encore de l'amylose, car nous savons actuellement que la purification sur coton qu'il a employée est inefficace³⁾.

Nous savons⁴⁾ qu'en ajoutant une quantité limitée d'iode à une solution d'amidon de façon à ne former un complexe qu'avec une par-

¹⁾ Boursier de l'Université de Londres.

²⁾ K. H. Meyer, P. Bernfeld & E. Wolff, *Helv.* **23**, 854 (1940); R. W. Kerr, *Arch. Biochem.* **7**, 377 (1945); K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **31**, 1533 (1948); K. H. Meyer, G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 103 (1948); F. C. Cleveland & R. W. Kerr, *Am. Soc.* **71**, 16 (1949); J. F. Forster & R. M. Mixon, *Am. Soc.* **65**, 618 (1943).

³⁾ R. S. Higginbotham & G. A. Morrison, *J. Textile Inst.* **40**, T 208 (1949); T. J. Schoch, *Adv. in Carbohydrate Chemistry*, Vol. I, New York (1945).

⁴⁾ K. H. Meyer, P. Bernfeld, P. Rathgeb & P. Gürtler, *Helv.* **31**, 1536 (1948).

tie seulement de l'amylose ou de l'amylopectine en solution, il est possible de précipiter ce complexe de la solution par l'électrodialyse. En répétant plusieurs fois ce procédé avec la solution surnageante, il est possible de réaliser un fractionnement.

Nous avons donc essayé de fractionner l'amylopectine par la méthode à l'iode et d'examiner chimiquement les différentes fractions obtenues afin de déterminer si l'amylopectine qu'elles contiennent présente des différences de constitution.

Sur les différentes fractions obtenues nous avons mesuré:

- a) le degré de polymérisation¹⁾
- b) la proportion en groupes terminaux²⁾
- c) la conversion limite par la β -amylase³⁾
- d) l'absorption de la lumière par les complexes iodés⁴⁾
- e) le contenu éventuel en amylose⁵⁾
- f) la teneur en phosphore⁶⁾.

Tableau I.

Fractionnement à l'iode d'une amylopectine rendue inhomogène par dégradation ménagée.

	Produit de départ	Fractions				
		1	2	3	4	5
Poids en %	100	28	25	19	10	4
Absorption lumineuse des complexes iodés	40	53	55	51	38	29

Tableau II.

Fractionnement à l'iode d'une amylopectine native.

	Produit de départ	Fractions						
		1	2	3	4	5	6	7
Poids en %	100	11	17	19	11	14	10	17
Absorption lumineuse des complexes iodés . . .	50	56	53	52	48	52	52	48
% maltose libéré par la β -amylase	60	62	61	62	61	60	61	62
% groupes terminaux . .	3,6	3,6		3,5			—	3,7
Degré de polymérisation .	1300	1600		1600			—	1200
Teneur en phosphore % .	0,065	0,05		0,06			—	0,06
Teneur en amylose % . .	0,5	0,0		—			—	0,0

¹⁾ K. H. Meyer, G. Noeltling & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 103 (1948).

²⁾ K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **32**, 1102 (1949).

³⁾ P. Bernfeld & P. Gürtler, *Helv.* **31**, 106 (1948).

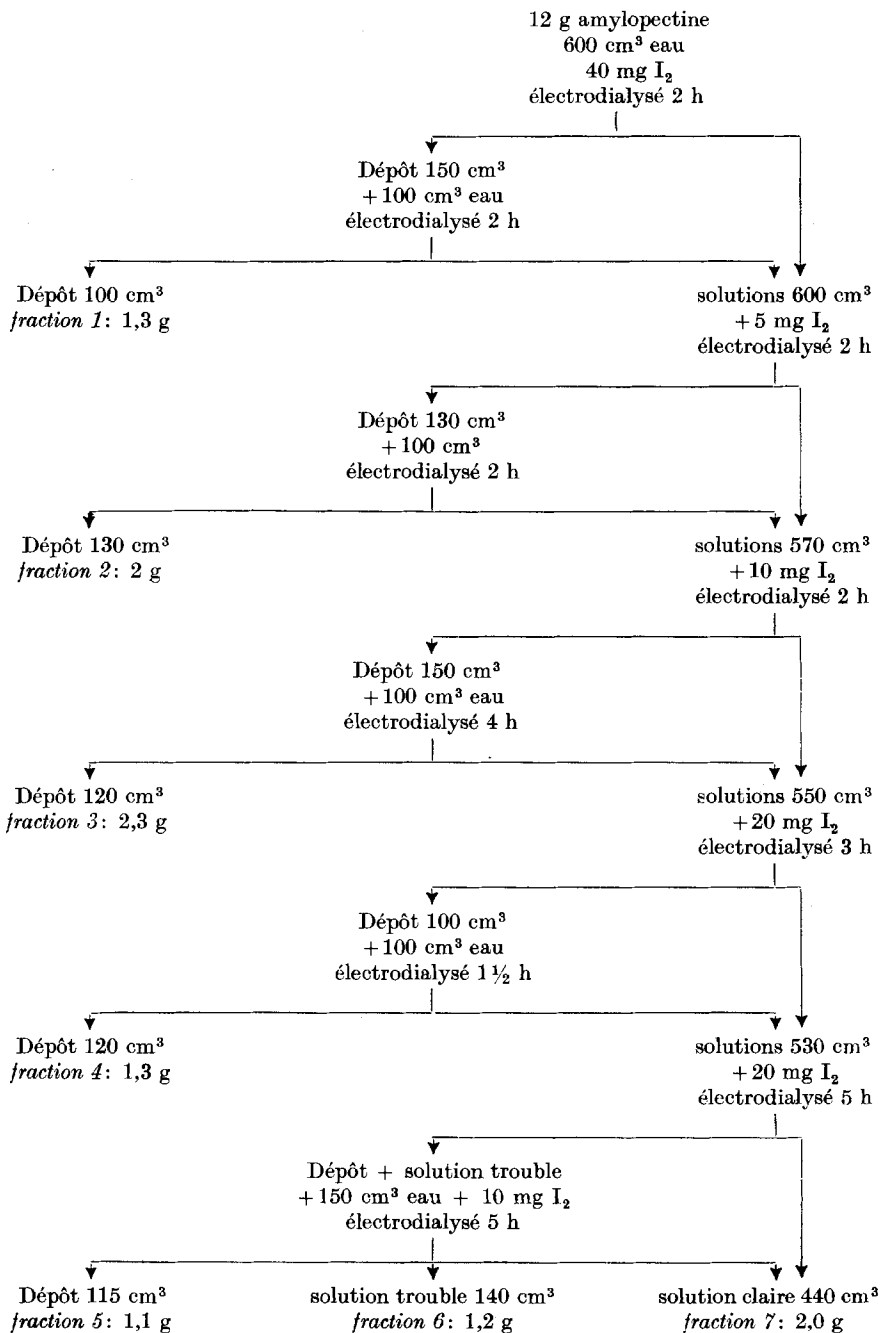
⁴⁾ R. M. McCready & W. Z. Hassid, *Am. Soc.* **65**, 1154 (1943).

⁵⁾ E. J. Wilson, J. T. Schoch & C. S. Hudson, *Am. Soc.* **65**, 1380 (1943).

⁶⁾ E. J. King, *Biochem. J.* **26**, 292 (1932).

Tableau III.

Fractionnement de l'amylopectine à l'iode.



Nous avons vérifié l'efficacité de cette méthode de fractionnement sur une amylopectine rendue inhomogène par dégradation partielle et qui contenait de ce fait des fractions de poids moléculaires différents. On obtient ainsi des fractions se distinguant nettement par l'absorption lumineuse de leurs complexes iodés (tableau I).

Nous avons alors appliqué cette méthode à de l'amylopectine native. Les résultats des analyses effectuées sur les différentes fractions du fractionnement à l'iode sont donnés dans le tableau II. On voit que les 7 fractions obtenues présentent les mêmes propriétés dans les limites de précision des méthodes de dosage employées.

Pendant chaque électrodialyse, il se forma 3 couches: au fond, un dépôt; à la surface, une solution limpide; au milieu, une solution trouble. Quoique différant par leurs propriétés physiques, les fractions d'amylopectine contenues dans ces trois couches possèdent cependant des propriétés chimiques identiques ou, du moins, très semblables. Nous savons d'autre part que l'amylopectine en solution se trouve sous forme de particules constituées par des molécules agrégées entre elles.

Par conséquent, nous interprétons la similitude chimique des différentes fractions d'amylopectine native, obtenues par la méthode de fractionnement à l'iode, de la manière suivante: les agrégats moléculaires des différentes fractions sont composés de molécules d'amylopectine chimiquement identiques, ou bien de mélanges très semblables d'amylopectines chimiquement différentes.

Partie expérimentale.

1. Préparation de l'amylopectine.

L'amylopectine a été préparée à partir de fécule de pomme de terre d'après la prescription de *Meyer & Rathgeb*¹⁾, mais sans filtrer la solution sur du coton. On obtient ainsi 90% de l'amylopectine de l'amidon. Celle-ci contient encore 0,5% d'amylose.

2. Fractionnement de l'amylopectine.

L'amylopectine obtenue ci-dessus a été triturée avec un peu d'eau pour en former une pâte. Puis, sous vigoureuse agitation et chauffage à 90°, on ajouta assez d'eau pour en former une solution à 2%. Celle-ci fut transvasée dans l'appareil à électrodialyse. Le tableau III donne le schéma du fractionnement. La tension employée était de 150 à 250 volts et l'ampérage de 20 à 30 milliampères. Il apparaît chaque fois un dépôt au fond, une solution claire à la surface, et une solution trouble entre les deux. Nous avons toujours électrodialysé le dépôt une seconde fois et réuni l'ensemble des solutions pour la suite du fractionnement.

3. Procédés analytiques.

a) Le degré de polymérisation a été mesuré par la méthode colorimétrique à l'acide dinitrosalicylique de *Meyer, Noelting & Bernfeld*²⁾.

b) La proportion en groupes terminaux a été établie par dosage de l'acide formique formé sous l'action de periodate selon *Meyer & Rathgeb*³⁾.

¹⁾ K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **31**, 1533 (1948).

²⁾ K. H. Meyer, G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 103 (1948).

³⁾ K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **32**, 1102 (1949).

c) La conversion limite par la β -amylase a été déterminée par la méthode de *Bernfeld & Gürtler*¹⁾.

d) L'absorption de la lumière par les complexes iodés a été déterminée par la méthode de *McCready & Hassid*²⁾, en employant le colorimètre de *Klett Summerson* (filtre rouge). Les chiffres indiqués dans les tableaux représentent les valeurs obtenues directement au colorimètre.

e) Les dosages potentiométriques à l'iode ont été effectués à 18° d'après la prescription de *Wilson, Schoch & Hudson*³⁾, en employant 2 cm³ d'alcali 2,5-n. pour la dissolution. En utilisant un potentiomètre sensible à 1 mV et en travaillant à basse concentration d'iode libre (3×10^{-6} mol./litres) on peut déceler facilement la présence de petites quantités d'amylose. Les pourcentages d'amylose ont été calculés par rapport à une absorption de 21,0 g d'iode par 100 g d'amylose pure⁴⁾.

f) La teneur en phosphore a été déterminée après digestion dans l'acide perchlorique selon la méthode de *King*⁵⁾.

RÉSUMÉ.

L'amylopectine d'amidon de pomme de terre a été séparée en différentes fractions par précipitation fractionnée par électrodialyse en présence d'iode. Ces fractions obtenues ne se distinguent pas du point de vue chimique.

Laboratoires de chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

33. Die Beeinflussung der elektrolytischen Metallabscheidung durch Verwendung schwingender Kathoden verschiedener Frequenz, besonders im Ultraschallgebiet⁶⁾

von Fr. Müller und H. Kuss.

(14. XII. 49.)

Für die praktische Anwendung der kathodischen Metallabscheidung in Galvanotechnik und Elektrometallurgie ist es von grösster Bedeutung⁷⁾, die Dicke des sog. Kathodenfilms, welchen die Metall- und Wasserstoffionen vor ihrer Abscheidung durch Wanderung, Diffusion und Konvektion durchdringen müssen, weitgehend zu verringern und die in ihm herrschende Metallionenkonzentration entsprechend der jeweiligen Stromdichte genügend hoch zu halten. Man kann auf diese Weise noch bei wesentlich höheren Stromdichten als sonst

¹⁾ *P. Bernfeld & P. Gürtler*, Helv. **31**, 106 (1948).

²⁾ *R. M. McCready & W. Z. Hassid*, Am. Soc. **65**, 1154 (1943).

³⁾ *E. J. Wilson, T. J. Schoch & C. S. Hudson*, Am. Soc. **65**, 1380 (1943).

⁴⁾ *R. S. Higginbotham & G. A. Morrison*, J. Textile Inst. **40**, T 201 (1949).

⁵⁾ *E. J. King*, Biochem. J., **26**, 292 (1932).

⁶⁾ Vorgetragen auf der Sommersammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft in Lausanne am 4. IX. 1949.

⁷⁾ *Fr. Müller*, Z. El. Ch. **43**, 812 (1937).

c) La conversion limite par la β -amylase a été déterminée par la méthode de *Bernfeld & Gürtler*¹⁾.

d) L'absorption de la lumière par les complexes iodés a été déterminée par la méthode de *McCready & Hassid*²⁾, en employant le colorimètre de *Klett Summerson* (filtre rouge). Les chiffres indiqués dans les tableaux représentent les valeurs obtenues directement au colorimètre.

e) Les dosages potentiométriques à l'iode ont été effectués à 18° d'après la prescription de *Wilson, Schoch & Hudson*³⁾, en employant 2 cm³ d'alcali 2,5-n. pour la dissolution. En utilisant un potentiomètre sensible à 1 mV et en travaillant à basse concentration d'iode libre (3×10^{-6} mol./litres) on peut déceler facilement la présence de petites quantités d'amylose. Les pourcentages d'amylose ont été calculés par rapport à une absorption de 21,0 g d'iode par 100 g d'amylose pure⁴⁾.

f) La teneur en phosphore a été déterminée après digestion dans l'acide perchlorique selon la méthode de *King*⁵⁾.

RÉSUMÉ.

L'amylopectine d'amidon de pomme de terre a été séparée en différentes fractions par précipitation fractionnée par électrodialyse en présence d'iode. Ces fractions obtenues ne se distinguent pas du point de vue chimique.

Laboratoires de chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

33. Die Beeinflussung der elektrolytischen Metallabscheidung durch Verwendung schwingender Kathoden verschiedener Frequenz, besonders im Ultraschallgebiet⁶⁾

von Fr. Müller und H. Kuss.

(14. XII. 49.)

Für die praktische Anwendung der kathodischen Metallabscheidung in Galvanotechnik und Elektrometallurgie ist es von grösster Bedeutung⁷⁾, die Dicke des sog. Kathodenfilms, welchen die Metall- und Wasserstoffionen vor ihrer Abscheidung durch Wanderung, Diffusion und Konvektion durchdringen müssen, weitgehend zu verringern und die in ihm herrschende Metallionenkonzentration entsprechend der jeweiligen Stromdichte genügend hoch zu halten. Man kann auf diese Weise noch bei wesentlich höheren Stromdichten als sonst

¹⁾ *P. Bernfeld & P. Gürtler*, Helv. **31**, 106 (1948).

²⁾ *R. M. McCready & W. Z. Hassid*, Am. Soc. **65**, 1154 (1943).

³⁾ *E. J. Wilson, T. J. Schoch & C. S. Hudson*, Am. Soc. **65**, 1380 (1943).

⁴⁾ *R. S. Higginbotham & G. A. Morrison*, J. Textile Inst. **40**, T 201 (1949).

⁵⁾ *E. J. King*, Biochem. J., **26**, 292 (1932).

⁶⁾ Vorgetragen auf der Sommersammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft in Lausanne am 4. IX. 1949.

⁷⁾ *Fr. Müller*, Z. El. Ch. **43**, 812 (1937).

arbeiten bzw. bei einer vorgegebenen Stromdichte noch in sehr verdünnten Lösungen gute Abscheidungsbedingungen erzielen. Von besonderer Bedeutung dabei ist die im Kathodenfilm tatsächlich vorhandene Metallionen- und auch Wasserstoffionenkonzentration, welche sich beide von derjenigen in der Hauptmenge des Elektrolyten vor allem bei höheren Stromdichten wesentlich unterscheiden können. Dies führt besonders bei den Metallen, die unter gleichzeitiger Wasserstoffentwicklung abgeschieden werden, wie z. B. Nickel, Chrom, Eisen u. a., dazu, dass selbst aus sauren Elektrolyten im Kathodenfilm mit einem höheren pH-Wert Metalloxyde oder basische Salze ausfallen. Diese können schon als nicht sichtbare Ausscheidungen in den Kathodenniederschlag eingebaut werden und dort Veränderungen in der Struktur, Haftfestigkeit und Härte des Metalls verursachen, die man früher ausschliesslich auf den mit in den Metallniederschlag eingehenden Wasserstoff zurückführte. Auf Einzelheiten dieser interessanten und recht komplexen Vorgänge kann hier nicht eingegangen werden¹⁾.

Die Beeinflussung der Ausdehnung und Zusammensetzung des Kathodenfilms geschieht ausser durch Massnahmen zur Erhöhung der Wanderungs- und Diffusionsgeschwindigkeit der Ionen, wie z. B. durch Temperaturerhöhung, vor allem durch geeignete Bewegung des Elektrolyten oder der Kathode oder beider gegeneinander. Hierüber sind in neuerer Zeit verschiedene Forschungsarbeiten durchgeführt worden²⁾.

Im Rahmen dieser Arbeitsgebiete stellten wir uns die Aufgabe, den Kathodenfilm durch Verwendung schwingender Kathoden bei verschiedenen Frequenzen, vor allem im Ultraschallgebiet, zu beeinflussen.

Bekanntlich erstreckt sich das eigentliche Ultraschallgebiet von Frequenzen oberhalb der menschlichen Hörgrenze, also etwa 20 000 Schwingungen/sec. = 20 000 Hertz (20 KHz) hinauf bis zu sehr hohen Frequenzen von mehreren Hundert Millionen Hertz. Die überraschenden Wirkungen, welche in der Chemie allmählich ein neues Gebiet, die sog. Phonochemie, zu erschliessen beginnen, beruhen z. T. auf der hohen Frequenz, z. T. auf der grossen Intensität, wobei die erstere vor allem auch für Messzwecke von grosser Bedeutung ist³⁾. Es gibt andererseits auch niederfrequenten Schall noch innerhalb des Hörbereichs, etwa ab 10 KHz, welcher infolge seiner grossen Intensität besondere Wirkungen zeigt.

¹⁾ *Fr. Müller, Heuer & Witnes, Z. El. Ch.* **47**, 135 (1941); *Fr. Müller, Chimia* **1**, 216 (1947).

²⁾ Literatur siehe z. B.: *Fr. Müller, Chimia* **1**, 216, 217 (1947); *B. Kushner, Metal Finishing* **46**, 55, 72 (1948).

³⁾ *E. Grossmann, Ultraakustik*, in *Handb. d. Exper. Phys.* **17**, 1 (1934); *L. Bergmann, Der Ultraschall* (Zürich 1949); *E. Hiedemann, Grundlagen und Ergebnisse der Ultraschallforschung* (Berlin und Leipzig 1939, Neuauflage in Vorbereitung); *W. Wood, Supersonics* (Brown University, 1939); *H. Biquard, Les ultrasons* (Paris 1948); *B. Carlin, Ultrasonics* (New York, 1949); *G. Schmid, Z. angew. Ch.* **49**, 117 (1936); **56**, 67 (1943); *A. Heuberger* (Ref.), *Chimia* **1**, 148 (1947).

Ultraschall wird oder wurde bisher in der Hauptsache nach zwei verschiedenen Methoden erzeugt. Einmal piezoelektrisch, indem man Quarzkristallplatten, die in einer bestimmten kristallographischen Richtung geschnitten sind, durch ein angelegtes elektrisches Hochfrequenzwechselfeld zu mechanischen Schwingungen anregt. Die Frequenz der mechanischen Grundschiwingung einer 1 cm dicken Quarzplatte liegt für eine Spannung von 50 KV in der Gegend von 300 KHz. Ein solcher piezoelektrischer Sender liefert ausserordentlich grosse Schallintensitäten von etwa 10 W/cm^2 . Das ist etwa 10000mal mehr als die Intensität gewöhnlichen starken Hörschalls, z. B. eines Kanonenschusses.

Die andere bekannte Methode zu Ultraschallerzeugung ist die sog. magnetostruktive, bei welcher ferromagnetische Stäbe oder Röhren durch ein hochfrequentes magnetisches Wechselfeld in kräftige mechanische Schwingungen versetzt werden.

In letzter Zeit ist noch die Methode der sog. Gasstromschwinggeneratoren¹⁾ zu grösserer Bedeutung gelangt, neuerdings in den Varianten der sog. Ultraschallpeife²⁾.

Über die Beeinflussung elektrochemischer Vorgänge durch Ultraschall ist bisher relativ wenig gearbeitet worden³⁾ — im Gegensatz zu zahlreichen Arbeiten in anderen chemischen, insbesondere kolloidchemischen Teilgebieten⁴⁾. Soweit sich die bisherigen wenigen elektrochemischen Arbeiten auf die eigentliche Metallabscheidung beziehen, krankten sie häufig daran, dass bei der Übertragung des Ultraschalls auf den Elektrolyten und die Kathode eine starke Dämpfung der ohnehin schon geringen, vom Sender abgestrahlten Energie eintrat.

Bei unseren Versuchen arbeiteten wir in der Hauptsache mit einem Magnetostruktionsender von 16 KHz, dessen schwingender Eisen/Nickelstab zur Vergrösserung der abstrahlenden Fläche tellerförmig erweitert war. Um nun die eben erwähnten Verluste bei der Übertragung des Ultraschalls zu verringern, verwendeten wir erstmalig den schwingenden Tellerkopf des Senders selbst als Kathode, um die abgestrahlte Schallenergie besser auszunützen. Der Elektrolyt wurde intensiv bewegt, bei den ersten Versuchen einfach durch einen mechanischen Rührer, später durch Umpumpen des Elektrolyten mit kontrollierter Geschwindigkeit.

Die auf der Tellerkathode (Oberfläche $3,5 \text{ cm}^2$) erzeugten Niederschläge müssen für eine spätere Prüfung — die mikroskopisch, bei Nickel und Kupfer auch röntgenographisch, und mechanisch erfolgt — von der Kathode abziehbar sein. Dazu wurde die abstrahlende Senderfläche zunächst aus einem cyanidischen, dann sauren Kupferbad stark verkupfert, poliert und nun mit einer Silberjodidzweischicht versehen. Diese wurde schliesslich noch schwach verkupfert, weil sie andernfalls bei der Beschallung beschädigt werden

¹⁾ *J. Hartmann & B. Trolle*, *J. sci. instr.* **4**, 101 (1927); *J. Hartmann*, *Phil. Mag.* **11**, 926 (1931); *Phys. Rev.* **20**, 719 (1932); *J. Phys. Radium* **6**, 123 (1935); **7**, 49 (1936); *J. Hartmann & E. v. Mathes*, *Akust. Z.* **4**, 126 (1939); *J. Hartmann*, *Ingeniørvidenskab. Skrifter* **1939**, No. 4; *L. Ehret & H. Hahnemann*, *Z. techn. Phys.* **23**, 245 (1942).

²⁾ *W. Janovsky & R. Pohlman*, *Z. angew. Phys.* **1**, 222 (1948). Weitere Literatur zu ¹⁾ und ²⁾ siehe *L. Bergmann*, *Anm.* ³⁾ S. 218.

³⁾ *W. Nikitin*, 1934–1940 (russisch) *Ref.*: *C.* **1935**, II, 3070; **1936**, II, 267; **1937**, I, 10; **1940**, II, 249 (allgemeine „akustisch-elektrochemische“ Erscheinungen im Gebiet des Hörschalles); *H. Neidhart*, *Schweiz. Pat.* 158257 (1931); *E. Kelsen*, *Österr. Pat.* 121986 (1929); *A. Poulverel*, *Brit. Pat.* 305139 (1928); *I. G. Farbenindustrie AG.*, *DRP.* 643722 (1934); *E. Dutt*, *Franz. Pat.* 749007 (1933); *B. Claus*, *Z. techn. Phys.* **16**, 80, 202 (1935); *T. Young & H. Kersten*, *J. Chem. Phys.* **4**, 426 (1936); *G. Schmid & L. Ehret*, *Z. El. Ch.* **43**, 408, 597 (1937); *Light Metals Res.* **5**, 484 (1937); *J. Rutgers*, *Physica* **5**, 46 (1938); *R. Piontelli*, *Acad. Lincei, Atti* **27**, 357 (1938); *B. Kushner*, *Metal Finishing* **46**, 55, 72 (1948); *Th. Rummel & K. Schmitt*, *Korrosion und Metallschutz* **19**, 101 (1943).

⁴⁾ Siehe Literatur unter *Anm.* ³⁾ S. 218, ferner z.B.: *R. Pohlman*, *Die Technik* **3**, 465 (1948); Referat über Ultraschalltagung, Erlangen 1949: *Angew. Chem.* **61**, 341 (1949).

konnte und dann eine gute Ablösung der abgeschiedenen Bleche nicht mehr gewährleistet war. Beim Hauptteil der Versuche war die gegenseitige Anordnung der Elektroden so getroffen, dass die Kathode senkrecht zur Anode schwingt. Lässt man die Kathode parallel zur Anode schwingen, so ergeben sich wesentlich geringere Effekte bzw. kommt es sogar zu einer Gefügauflockerung.

Mit senkrecht schwingender Kathode zeigten sich bei den untersuchten Metallen Kupfer, Nickel, Chrom und auch Messing z. T. ganz erhebliche Effekte in bezug auf die Oberflächenstruktur, Härte und

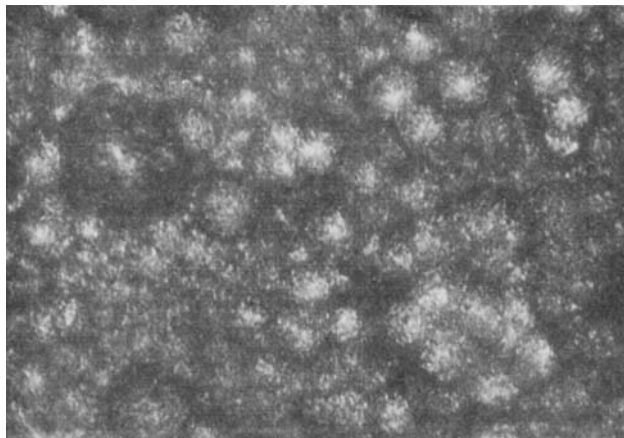


Fig. 1a.

Oberfläche von unbeschalltem Kupfer (142.8 A/dm^2 ,
aufgenommen mit Citophot, ca. 260fach.

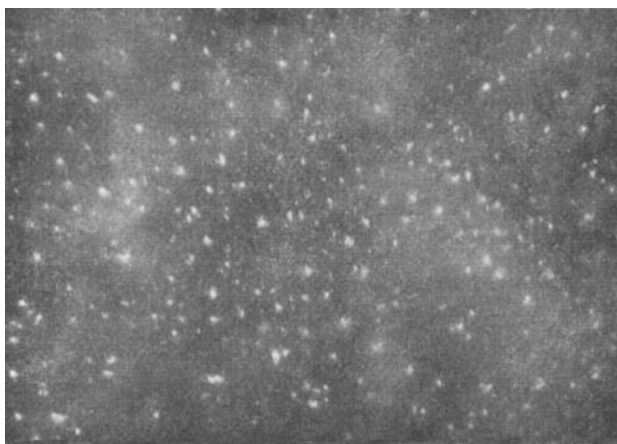


Fig. 1b.

Oberfläche von beschalltem Kupfer (142 A/dm^2 ,
aufgenommen mit Citophot, ca. 260fach.

Zerreissfestigkeit, von denen im folgenden nur einige Beispiele erwähnt seien¹⁾).

Bei der Elektrolyse eines für hohe Stromdichten geeigneten schwefelsauren Kupfersulfatbades bei 28° und einer Elektrolytgeschwindigkeit von ca. 20 cm/sec. bei der extrem hohen Stromdichte von etwa 140 A/dm² ergab sich unter Beschallung ein wesentlich feinkörnigerer und besser haftender Kupferniederschlag als ohne Beschallung – siehe Fig. 1a–1b²⁾. Auch aus sehr verdünnten Kupfersulfatlösungen mit nur 0,03% Cu – in diesem Fall natürlich bei entsprechend reduzierten, aber für diese Verdünnung immer noch erheblichen Stromdichten von etwa 6–10 A/dm² – liess sich das Kupfer noch festhaftend auf der Kathode abscheiden, während dies ohne Beschallung entweder gar nicht oder nur in ungenügender, lockerer Form möglich war. In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluss der Beschallung auf die Härte und Zerreissfestigkeit der Kathodenniederschläge untersucht. Es ergab sich dabei, dass die mit dem Zeiss'schen „Diritest“-Prüfgerät gemessenen Härtewerte bei beschallten Niederschlägen durchschnittlich um 40% höher lagen als bei unbeschallten. Für die Messung der Zerreissfestigkeit wurde auf der Tellerkathode zunächst eine dünne Kupferfolie befestigt und die auf ihr abgeschiedenen Kupfer- (und später auch Nickel-, Chrom- u. a.) Niederschläge nach geeigneter Formgebung in einer 50 kg-Zerreissmaschine auf ihre Zerreissfestigkeit geprüft, wobei von den gefundenen Werten die bekannten der Kupferunterfolie abgezogen wurden. Das Ergebnis solcher Messungen zeigt Fig. 2 mit einer erheblichen Steigerung des Zerreissfestigkeitswertes der

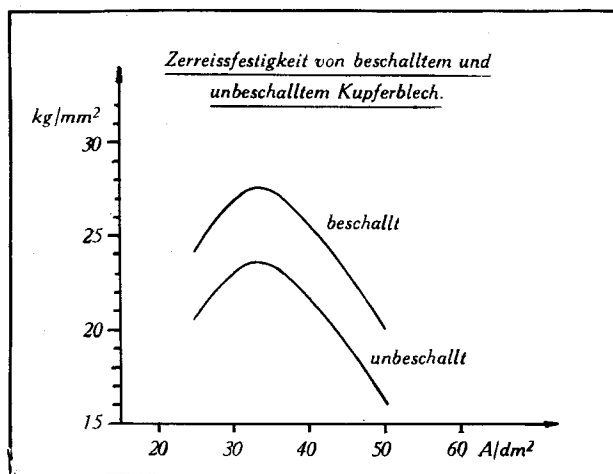


Fig. 2.

beschallten Kathode. Es muss dabei für diese und die Prüfungen an anderen Metallen ausdrücklich betont werden, dass die Werte der Härte und Zerreissfestigkeit wegen der Schwierigkeit der Folienuntersuchungen von den bekannten Werten an kompakten Metallen abweichen, dass es hier aber nur darauf ankommt, unter gleichen Bedingungen Vergleichswerte mit und ohne Beschallung zu erhalten.

Bei der kathodischen Abscheidung von Nickel – aus einem Sulfat/Chlorid-Bad mit Borsäurezusatz bei 40° – zeigte sich bei Beschallung eine wesentliche Verbesserung der Oberflächenstruktur. Der beschallte Niederschlag war nicht matt, sondern glänzend und

¹⁾ Entnommen aus der Dissertation *Kuss* (T. H., Dresden 1945).

²⁾ Entnommen aus *Chimia* I, 219 (1947).

zeigte am Rand keine knospenartigen Auswüchse, s. Fig. 3. Auch hier war die Härte des beschallten Niederschlages wesentlich grösser. Die Porenbildung war unter Beschallung geringer, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die ohne Beschallung leichter an der Kathode haftenden kleinen Wasserstoffbläschen bei der Beschallung durch Kavitation zu grösseren Gasblasen zusammentreten und so leichter entweichen können. Die Zerreissfestigkeit steigt bei der Beschallung auch an, s. Fig. 4.

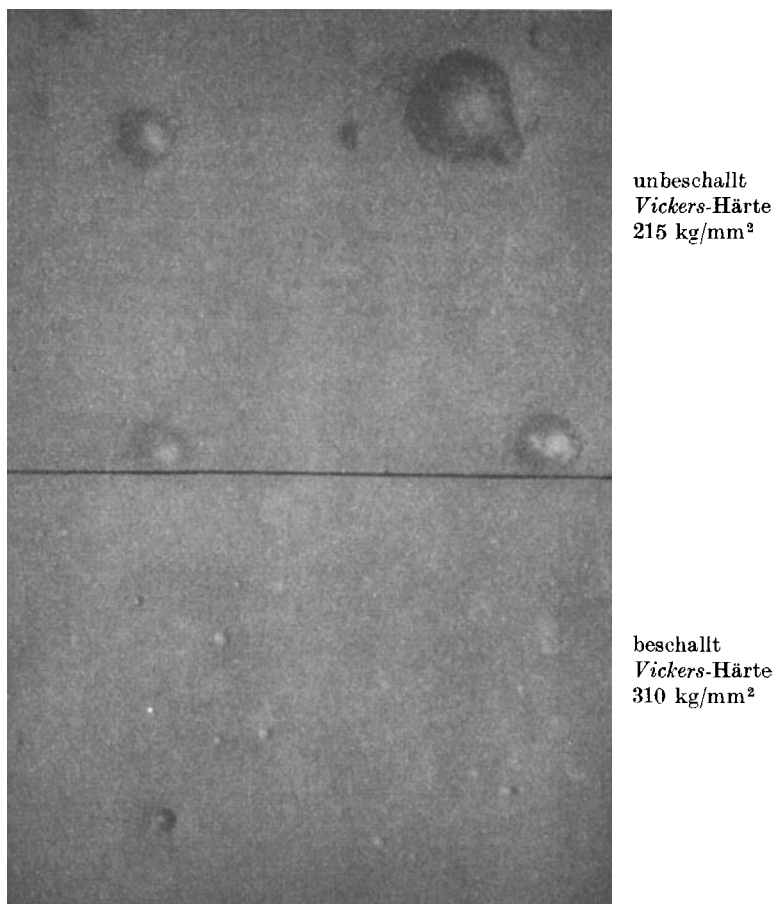


Fig. 3.

Vergleich der Oberflächen von beschalltem und unbeschalltem Nickelblech
(Vergr. 300fach) Stromdichte in beiden Fällen: 20 A/dm².

Längere Versuchsreihen wurden über den Einfluss der Beschallung auf die elektrolytische Verchromung durchgeführt. Da sich die Chromfolien schwer von der gegen das Chrombad unbeständigen Silberjodidzwischen-schicht abziehen liessen, wurde der Senderknopf ganz hartverchromt, dann verkupfert und darauf die später zu untersuchende Chromschicht niedergeschlagen. Die erzielten Niederschläge zeigten bei der Untersuchung in einem Vergleichsflächenprüfer der Firma *Busch* eine wesentlich feinkörnigere Struktur als die unbeschallten und eine bedeutende Härtesteigerung, die Fig. 5 in Abhängigkeit von

der Stromdichte zeigt. Interessanterweise trat noch ein anderer, zum Teil schon bei der Kupfer- und Nickelabscheidung beobachteter Effekt auf, nämlich eine Erhöhung der Stromausbeute bei Beschallung. Wir stellten diese durch Schichtdickenmessungen an Schliffen der Chromniederschläge fest. Die Schichtdicke ist zwar ohne Kenntnis des spezifischen Gewichts kein genaues Mass für die Stromausbeute. Bei uns aber deutet die Erhöhung der Härte und Zerreisfestigkeit auf ein Dichterwerden des Gefügebaues und

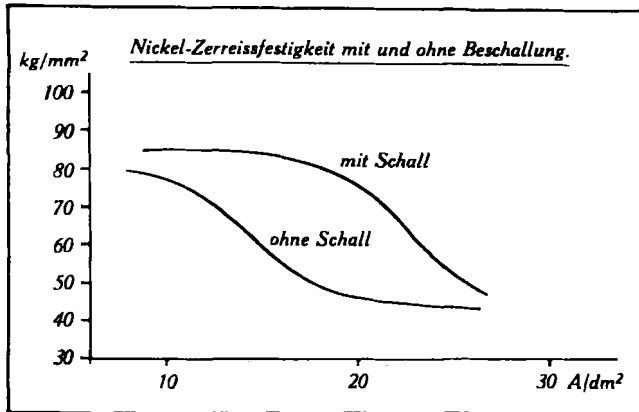


Fig. 4.

Zerreisfestigkeit von Nickel-Niederschlägen mit zusätzlicher Beschallung in Abhängigkeit von der Stromdichte.

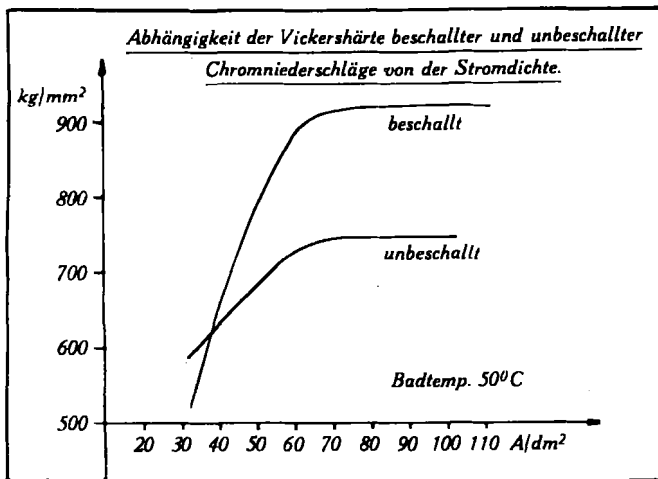


Fig. 5.

damit eher Erhöhung des spezifischen Gewichtes. Mit einer lokalen Erwärmung der Kathode kann die Stromausbeutesteigerung nicht zusammenhängen, da erfahrungsgemäss bei der Hartverchromung in diesem Temperaturgebiet eine Temperatursteigerung die Stromausbeute erniedrigt. Sicherlich spielt hier die Änderung der Polarisationsverhältnisse bei der gleichzeitigen Chrom- und Wasserstoffabscheidung eine wichtige Rolle, welche noch eingehend untersucht werden müsste.

Die Versuche mit anderen Metallen sollen hier nicht im Einzelnen angeführt werden. Erwähnenswert ist, dass bei der elektrolytischen Vermessung der Zinkgehalt des Messings bei Beschallung höher ist als ohne diese, ebenso die Stromausbeute.

Auch die anodische Oxydation des Aluminiums untersuchten wir in einer kurzen Versuchsreihe und stellten dabei fest, dass bei Beschallung eine Verzögerung des Oxydationsvorganges eintritt, was sich in dem flacheren und längeren Anstieg der Spannungskurve ausprägt. Dieses verzögerte Wachstum führt zu einer besseren Ausbildung der Sperrschicht, die in einer Härtesteigerung gekennzeichnet ist.

Wenn man nicht wie bisher den Sendekopf als Kathode verwendet, sondern den Schwinger im Elektrolyten zwischen Anode und Kathode anordnet, so ergeben sich in Übereinstimmung mit früheren Versuchen wegen der starken Dämpfung praktisch keine Effekte.

Ordnet man den als Kathode geschalteten Striktionssenderkopf so an, dass er nicht wie bisher senkrecht, sondern parallel zur Anode schwingt, so treten die beschriebenen Effekte nicht ein, sondern eher eine Gefügauflockerung, im Falle einer senkrechten Schwingrichtung dagegen eine Verdichtung und Verfestigung des Metallgefüges. Mit einer parallelen Anordnung in abgeänderter Form wurden auch Versuche zur Elektrolyse hochverdünnter Metallsalzlösungen von Kupfer und Gold in stark bewegten Elektrolyten durchgeführt.

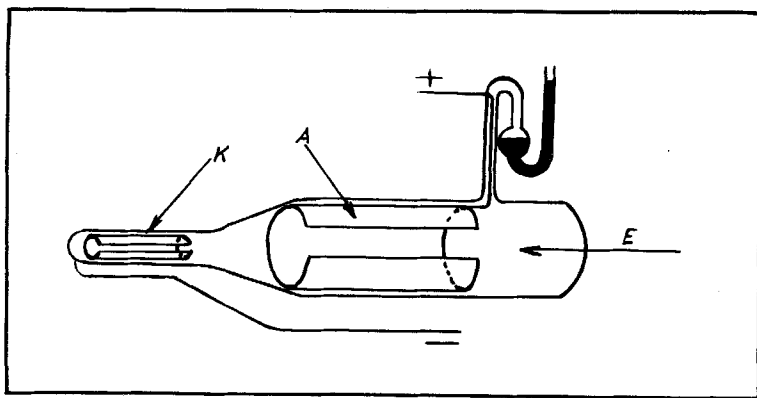


Fig. 6.

Aus einem grösseren Behälter strömte der durch eine Pumpe angetriebene Elektrolyt mit grosser Geschwindigkeit in das eigentliche Elektrolysegefäss ein und umspült die Kathode — siehe Fig. 6 — die in aus der Figur nicht ersichtlichen Weise am Striktionssender angelötet war — in dem linken engen Mundstück mit etwa 7—7,5 m/sec Geschwindigkeit. Es gelang dabei, bei sogar unter diesen Verdünnungen noch hohen Stromdichten von 2,0 A/dm² aus Lösungen mit nur 0,05 Milligramm Gold im Liter das Gold noch kathodisch abzuscheiden.

Auch mit intensivem hochfrequentem Schall wurden einige Versuche durchgeführt, und zwar mit einem piezoelektrischen Sender von 320 Kilohertz; eine einfache Schemaschaltung zeigt Fig. 7.

Gearbeitet wurde mit Kupfer-, Nickel- und Chromelektrolyten. Wie schon eingangs erwähnt, sind hier die Verluste infolge Reflexion beim Übergang des Ultraschalls in akustisch verschieden dichte Medien und durch Absorption im Elektrolyten usw. wesentlich

grösser. So zeigten sich zwar bei diesen Versuchen auch Verbesserungen des Gefüges, der Härte und Zerissfestigkeit, doch in geringerem Ausmass als bei den direkt als Kathode geschalteten Magnetostriktionssender; sie betrugen aber immerhin etwa 15–20%.

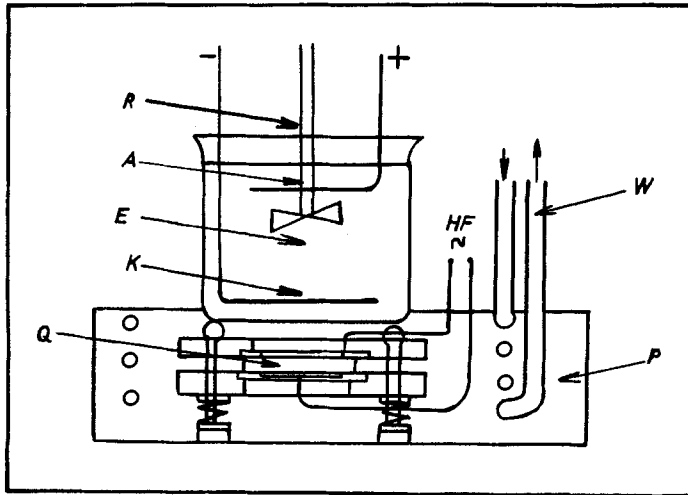


Fig. 7.

Q Schwingquarz. P Paraffinbad. W Wasserkühlung. K Kathode. A Anode.
E Elektrolyt. R Rührer. HF Zuleitung des HF-Wechselstromes.

Im Sinne der anfangs gemachten Ausführungen über die Beeinflussung der Kathodenfilme durch Geschwindigkeitsunterschiede von Kathode und Elektrolyt sind auch Effekte zu erwarten, wenn man in strömenden Elektrolyten die Kathode mit niedrigen Frequenzen und entsprechend höheren Amplituden schwingen lässt. Dies konnten wir durch Versuche mit elektromagnetischen Schwinggeräten der

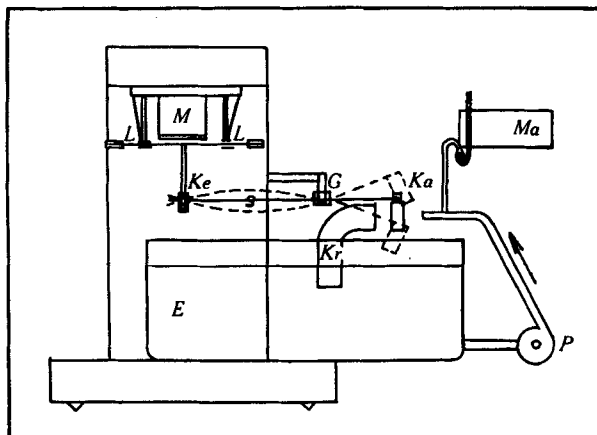


Fig. 8.

AEG. (sog. „Elektro-Kleinsäge“ mit einer Frequenz von 100 Hz) bestätigen, wobei wir durch entsprechenden Umbau des Gerätes Amplituden von 30—40 mm und mittlere Kathodengeschwindigkeiten von 6—8 m/sec erzielten. Schematisch ist die Anordnung in Fig. 8 und 8a skizziert.

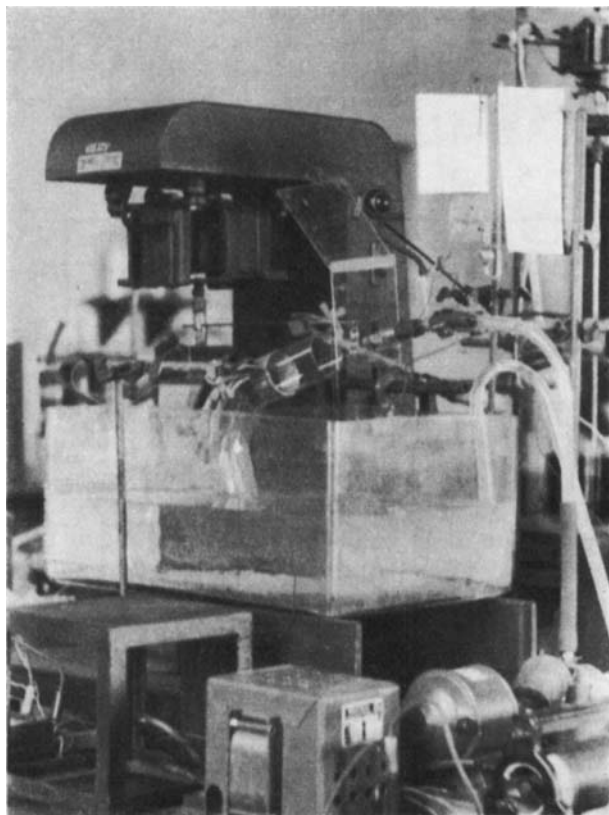


Fig. 8a.

Der an das Wechselstromnetz angeschlossene Magnet M bringt die auf eine Eigenfrequenz von 100 Hz abgestimmte Metallplatte L in Eigenschwingung, welche über die Klemme Ke auf den schwingenden Stab S übertragen wird. Am Ende des Stabes ist die Kathode Ka, ein auswechselbares Platinblech, in einer kleinen angelöteten Klemme befestigt. Der Elektrolyt E wird aus einem Sammelbecken mit Hilfe einer V₂A-Pumpe P an der Kathode vorbeigespritzt und in einem Krümmer Kr aufgefangen. Mittels des Manometers Ma lässt sich bei Verwendung von geeichten Düsen die Ausflussgeschwindigkeit konstant halten. Es ist nicht einfach, die geeignete Länge des Schwingstabes (abhängig vom Material und dessen Querschnitt) zu ermitteln. Messing von 2,5 mm Stärke erwies sich am widerstandsfähigsten, die meisten untersuchten Edelstahlstäbe brachen bei Belastungen in den auftretenden Schwingungsknoten. An Stelle des Knotens wird der Stab in einem Gummilager G befestigt. Die Eigenschwingung des Stabes entsteht dadurch, dass

der Stab kurz hinter einem Schwingungsknoten erregt wird; der Schwingstab war dabei an einem Ende konisch abgeschliffen, um sowohl die Trägheit zu verkleinern wie die Elastizität zu erhöhen; die Amplitude wird durch einen dem Magneten vorgeschalteten Widerstand geregelt. Man kann Amplituden von 60–80 mm erhalten, doch hielten weder die Stäbe noch die als Kathoden verwendeten Platinbleche diese Belastungen aus.

Die Versuche mit solchen niederfrequenten Magnetschwingern beschränkten sich auf die Elektrolyse von sehr verdünnten Kupfersulfatlösungen. Das Ergebnis war neben einer besseren Oberflächenstruktur des abgeschiedenen Kupfers eine beträchtliche Steigerung der Stromausbeute (um 75–100%,) die im Hinblick auf die schon hohe Elektrolytgeschwindigkeit von ca. 4 m/sec kaum zu erwarten war.

Schliesslich soll noch erwähnt werden, dass auch mit einem sog. „Siemens-Rüttler“ von 100 Hz einige orientierende Versuche mit einer schwefelsauren Kupfersulfatlösung unternommen wurden.

Bei diesem Gerät wird durch Wechselstrom von 50 Hz ebenfalls eine auf 100 Hz abgestimmte ziemlich schwere Stahllamelle in Schwingung versetzt, so dass dadurch das gesamte, handlich gebaute und gekapselte Gerät in Schwingung gebracht wird. Die Leistungsaufnahme des Schwingers beträgt 500 Watt. Die Schwingungen werden auf einen Elektrolysetrog unter Zwischenschaltung einer Filzplatte übertragen; der Schwinger selbst ist zur Erzielung einer möglichst grossen Amplitude an Gummiseilen aufgehängt. Auch hier wurden Feinstruktur der Oberfläche, Härte und Zerreiissfestigkeit bei Stromdichten von 25–70 A/dm² durch die starke Elektrolytbewegung in allen Fällen verbessert.

Zusammenfassung und Ausblick.

Als Ergebnis der kurz geschilderten Orientierungsversuche mit unter verschiedenen Frequenzen, besonders im Ultraschallgebiet schwingenden Kathoden konnte festgestellt werden, dass solche Schwingungen zu teilweise erheblichen Verfestigungen und Verbesserungen der Oberflächenschichten der abgeschiedenen Metalle, zur Erhöhung der Härte, Zerreiissfestigkeit und auch der Stromausbeute beitragen. Eine systematische Fortführung und Erweiterung solcher Versuche ist zweifellos von erheblicher theoretischer und praktischer Bedeutung. Die eingangs geschilderten notwendigen Untersuchungen des sog. Kathodenfilmes können durch solche Methoden sicherlich bedeutungsvoll gefördert werden. Die Beeinflussung und Verschiebung der Polarisationsverhältnisse von Metall- und Wasserstoffabscheidung, die wenigstens teilweise Verhinderung des Ausfallens und kathodischen Einbaues von oxydischen und basischen Einschlüssen spielen hier eine wichtige Rolle. Technisch können die geschilderten Effekte bei der Metallabscheidung vorläufig nur in den wenigen Fällen ausgewertet werden, wo eine besondere Güteverbesserung des kathodisch abgeschiedenen Metalles die aufgewendeten Kosten lohnt. Eine erfolgreiche wirtschaftliche technische Anwendung wird jedoch allgemein dann möglich sein, wenn Ultraschallsender magnetostriktiver Art mit grösseren abstrahlenden Flächen (wie sie inzwischen schon in der Ent-

wicklung begriffen sind) und auch Magnetschwinger niedriger Frequenz mit hoher Energieabgabe und geringen Dämpfungsverlusten zur Verfügung stehen. Im niederfrequenteren Ultraschallgebiet wird eine intensive Elektrolytbewegung an der Kathode nach den modernen Methoden der Ultraschallpfeife¹⁾, welche wegen des Wegfalls der elektrischen Anregung sehr wirtschaftlich arbeitet, interessante Forschungs- und Entwicklungsarbeiten ermöglichen können.

So kann man erwarten, dass auch auf dem elektrochemischen Teilgebiet die Anwendung des Ultraschalles wie auf vielen anderen Gebieten der Physikalischen Chemie, der Metallurgie, der zerstörungsfreien Werkstoffprüfung, der Medizin usw.²⁾ als Forschungsmittel und in praktischen Anwendungen steigende Bedeutung gewinnen wird. Die Beeinflussung der Passivität — im negativen wie im positiven Sinne — und die Erniedrigung und Erhöhung der Polarisation bei der Wasserstoffabscheidung lassen äusserst interessante Forschungsmöglichkeiten offen. Man könnte daran denken, durch Erhöhung der Überspannung des Wasserstoffes infolge Beschallung unedle Metalle, wie z. B. Aluminium und Magnesium, doch aus wässriger Lösung an der Kathode abzuscheiden (worüber übrigens bereits Patente vorliegen, die aber einer Nachprüfung nicht standhielten); man könnte vielleicht auch auf ähnliche Weise die Ladespannung der Akkumulatoren und damit ihren Wirkungsgrad verändern; man kann elektrophoretische Vorgänge an Anode und Kathode durch Beschallung beeinflussen usw. Bei der elektrolytischen Metallabscheidung wird die systematische Untersuchung des Beschallungseinflusses auf die Grenzfläche Metall/Elektrolyt noch sehr viele wertvolle Aufschlüsse von praktischer Bedeutung ebenso wie in der Metallurgie liefern (wo man z. B. gefunden hat, dass sich ein dem Ultraschallfeld ausgesetzter Aluminiumdraht viel leichter in geschmolzenem Sn verzinnen lässt als ohne Beschallung).

Domat/Ems, *Holzverzuckerungs AG.*, und Barcelona.

¹⁾ W. Janovsky & R. Pohlman, Z. angew. Phys. **1**, 222 (1948).

²⁾ Siehe Literatur unter ³⁾, S. 218 ferner z. B.: R. Pohlman, Die Technik **3**, 465 (1948); Referat über Ultraschalltagung, Erlangen 1949: Angew. Chem. **61**, 341 (1949).

34. *Addendum* zur Arbeit: Ein neues Provitamin D: das $\Delta^{5,7}$ -Norcholestadien-3 β -ol

von C. G. Alberti, B. Camerino und L. Mamoli †.

(10. XI. 49.)

Herr Dr. *Redel* macht uns darauf aufmerksam, dass in der Arbeit „Contribution à la synthèse du déhydro-7-cholestérol“ von J. *Redel* & B. *Gauthier* (Bl. 1948, 607), von uns S. 2039 in Fussnote ¹⁾ zitiert, für das UV.-Spektrum von $\Delta^{4,6}$ -Cholestadien-3 β -ol-acetat neben dem Absorptionsmaximum bei $\lambda = 239 \text{ m}\mu$ auch ein Maximum bei $\lambda = 248 \text{ m}\mu$ angegeben ist, was wir leider übersehen hatten.

Laboratori Scientifici della Soc. An. „Farmaceutici Italia“,
Milano, Sezione Chimica.

Verzeichnis der im Tauschverkehr eingehenden Zeitschriften ²⁾

(Stand 31. XII. 49.)

Liste des périodiques reçus en échange

(état au 31 XII 49)

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Abhandlungen der preuss. Akademie der Wissenschaften (Berlin). (PC) 2. Acta Chemica Scandinavica (Stockholm). 3. American Chemical Abstracts (Columbus, Ohio), zugleich Tauschstelle für Journal of The American Chemical Society (Nr. 45) und für Journal of Industrial and Engineering Chemistry (Nr. 53, 54, 55). 4. American Journal of Science (New Haven, Conn.). | <ol style="list-style-type: none"> 5. Anales de la Sociedad Científica Argentina (Buenos Aires). 6. Anales de la Sociedad española de Física y Química (Madrid). 7. Analytica chimica acta (Elsevier Publishing Company, Amsterdam). 8. Angewandte Chemie (Fronhausen/Lahn). 9. Annalen der Chemie (Weinheim). 10. Annales de l'Institut Pasteur (Paris). 11. Annales des Falsifications et des Fraudes (Paris). |
|---|---|

¹⁾ Helv. 32, 2039 (1949).

²⁾ Vgl. Helv. 16, 1414 (1933), 23, 1530 (1940) und 30, 1106 (1947). Die Zeitschriften ohne nähere Bezeichnung sind in der Chemischen Anstalt der Universität Basel, Spitalstrasse 51, aufgestellt; PC bedeutet Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel, Klingelbergstrasse 80; Ph bedeutet Pharmaz. Anstalt der Universität Basel, Totengässlein 3; B bedeutet Öffentliche Bibliothek, Schönbeinstrasse 20; C bedeutet Bibliothek der CIBA Aktiengesellschaft, Klybeckstrasse 141; G bedeutet Bibliothek der J. R. Geigy A.G., Schwarzwaldallee 215, alle in Basel. — Die Zeitschriften stehen, soweit vorhanden, den Mitgliedern der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft auf Anfrage bei den Direktionen der genannten Institute und Firmen zur Verfügung.

62. Memorie della Accademia nazionale dei Lincei (Roma, vgl. Nr. 17).
63. Mikrochemie, vereinigt mit Mikrochimica Acta (Wien).
64. Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmittelchemie und Hygiene (Eidg. Gesundheitsamt, Bern).
65. Monatshefte für Chemie (Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften) (Wien).
66. Nachrichten der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen.
67. Die Naturwissenschaften (Berlin-Charlottenburg).
68. Österreichische Apotheker-Zeitung (Wien). (Ph)
69. Österreichische Chemiker-Zeitung (Wien).
70. Official Gazette (Scientific Library Patent Office, Washington). (G)
71. Pharmaceutica Acta Helvetiae (Bern).
72. Physica (Hollandsche Maatschappij van Wetenschappen, Haarlem). (PC)
73. Proceedings Akademie van Wetenschappen (Amsterdam).
74. Proceedings of The Cambridge Philosophical Society.
75. Proceedings of The Royal Institution of Great Britain (London). (PC)
76. Proceedings of The Royal Society of Edinburgh (Edinburgh). (PC)
77. Proceedings of the US. National Museum (Washington).
78. Recueil des Travaux chimiques des Pays-Bas (S'Gravenhage).
79. Revue des Produits chimiques (*J. Debuigne*, Paris). (C)
80. Roczniki Chemii (Warschau).
81. Science (Dr. *W. L. Valentine*, Washington).
82. Science Progress (Dr. *A. W. Johnson*, Cambridge).
83. Scientia Pharmaceutica (Wien) (Beilage zu Öster. Apothekerzeitung). (Ph)
84. Schweizerische Apotheker-Zeitung (Prof. *P. Casparis*, Bern).
85. Schweizerische Medizinische Wochenschrift (Prof. *A. Gigon*, Basel).
86. Svensk Kemisk Tidskrift (Prof. *Myrbäck*, Stockholm).
87. Synthetische Methoden der organischen Chemie (*S. Karger AG.*, Basel).
88. Technisch-wetenschappelijke Tijdschrift (Antwerpen).
89. The Analyst (*J. H. Lane*, London).
90. Transactions of The Faraday Society (London).
91. Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft (Bern).
92. Zeitschrift für Elektrochemie (Karlsruhe).
93. Zeitschrift für wissenschaftl. Photographie (Leipzig).
94. Zeitschrift für Physiologische Chemie „Hoppe-Seyler“ (Tübingen).
95. Zentralblatt, chemisches (Russische Zone: Dr. *M. Pflücke*, Potsdam; US. Zone: Weinheim).

Errata.

Helv. **32**, 1980 (1949), Abhandlung Nr. 265 von *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, unterste Zeile, lies „ $\text{Ac} = \text{COCH}_3$ “ anstatt „ $\text{Ac} = \text{OCOCH}_3$ “.

Helv. **32**, 2159 (1949), Abhandlung Nr. 280 von *L. Willmann* und *H. Schinz*, Absatz Butanol-(1)-on-(3), 3. Zeile, lies „10,5 g Ketal, 7,2 cm³ Wasser, 6 cm³ Methanol“ anstatt „10,5 g Ketal, 7,2 cm³ Wasser“; ibid. Seite 2162, Absatz Säurechlorid XVI, 9. Zeile, lies „Eine Suspension von 2,2 g Natriumsalz“ anstatt „Eine Lösung von 2,2 g Äthylenketal der Acetessigsäure“.

Helv. **32**, 2561 (1949), Abhandlung Nr. 334 von *H. Schinz*, *C. F. Seidel* und *L. Ruzicka*, Anmerkung ⁶), beifügen: Helv. **32**, 611 (1949).

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Minnesfesten över *Berzelius* 20—22 September 1948. Bilaga, K. Svenska Vetenskapsakademiens Årsbok för År 1948. 56 pages. 14,5 × 22,5. *Almqvist et Wiksells Boktryckeri AB*, Stockholm.

Das Molekül und der Aufbau der Materie. Vorträge von *W. Kossel, F. Hund, E. Justi, O. Kratky* und *P. A. Thiessen*. Veranstaltet durch den Verband Deutscher Elektrotechniker in Gemeinschaft mit dem Ausseninstitut der Technischen Hochschule in Berlin. Herausgegeben von *K. W. Wagner*. Die Wissenschaft, Herausgeber: Prof. Dr. *Wilhelm Westphal*. Band 101. 154 Abb., VIII + 319 Seiten. 15,5 × 21 cm. *Friedr. Vieweg und Sohn*, Braunschweig 1949. Preis DM. 18.80.

Festschrift zur 125-Jahrfeier des Physikalischen Vereins zu Frankfurt am Main 1949. 47 pages. 16 × 24 cm. Herausgegeben im Auftrage des Vorstandes des Physikalischen Vereins von Dr. *Ludwig Protz*.

Monographs on theoretical and applied physics. Thermodynamics; an advanced treatment for chemists and physicists, by *E. A. Guggenheim*. XXIII + 395 pages. 18 × 26 cm. *North-Holland Publishing Company*. Amsterdam 1949.

Grundriss der Allgemeinen und Physikalischen Chemie, von Dr. *Walter Feitknecht*, o. Professor der Chemie an der Universität Bern. 78 Abb. 301 Seiten. 13 × 21 cm. *Ernst Reinhardt Verlag AG.*, Basel. 1949.

Les dérivés chimiques du caoutchouc naturel, par *J. Le Bras*, Ingénieur-Docteur E. P. C. I. Directeur du Centre de recherches de l'Institut Français du Caoutchouc, et *A. Delalande*, Ingénieur-Docteur I. C. P. Institut Français du Caoutchouc. Préface de *Jacques Duclaux*, Professeur au Collège de France. Matériaux de synthèse. Collection publiée sous la direction de Pierre Piganiol. XXIV + 486 pages, 47 figures, 14 × 22 cm. *Dunod Editeur* Paris 1950. Broché fr. fr. 1800.—.

Folia Pharmaceutica — Folya Farimasötika. Aylik eczacilik dergisi. Sahibi ve Basyazari: *Eczaci Malik Zâfir*. Vol. I No. 3 Août 1949. 16 pages, 16,5 × 24 cm. Editeur: *Malik Zâfir-Cagaloglu Yokusu*, Basak ap. Istanbul-Turkey. Prix 50 Kurustur.

Laboratory Manual for Principles and Processes of Pharmacy, by *Henry M. Burlage*, Ph. D., Editor, Dean and Professor of Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, University of Texas; *Joseph B. Burt*, Ph. D., Dean and Professor of Pharmacy, College of Pharmacy, University of Nebraska; *L. Wait Rising*, Ph. D., Professor of Pharmacy, College of Pharmacy, University of Washington. Second edition. XVII + 271 pages, 13 fig., 21 × 27,5 cm. *McGraw-Hill Book Company, Inc.* New York, Toronto, London 1949. Price sh. 24,—.

E. CHERBULIEZ, Président
Laboratoire de Chimie pharmac. de
l'Université, Genève.

W. D. TREADWELL, Vize-Präsident
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

E. BRINER, Lab. de Chim. techn., théor. et
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de l'Uni-
versité, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1950 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.

35. Über die Bildung von Glykokoll aus Brenztraubensäure in vivo und in vitro¹⁾

von R. Krueger.

(21. XII. 49.)

*Wiechowski*²⁾ und *Magnus-Levy*³⁾ haben zuerst erkannt, dass der Tierkörper zur Synthese von Glykokoll fähig ist. Sie fanden, dass nach Verfütterung von Benzoesäure mehr Glykokoll in Form von Hippursäure im Harn ausgeschieden wird, als im umgesetzten Körper-eiweiss vorhanden ist oder mit der Nahrung zugeführt wird. *Osborne & Mendel*⁴⁾ sowie *McCoy & Rose*⁵⁾ haben später festgestellt, dass auch wachsende Tiere von der Zufuhr von Glykokoll unabhängig sind, dass sie die Aminosäure also in grossem Umfang synthetisieren können. Die Frage, von welchen Substanzen diese Synthese ausgeht, wurde lange diskutiert. Es seien hier nur einige Verbindungen aufgezählt, die im Laufe der Zeit als mögliche Vorstufen angesehen worden sind: Leucin, Ornithin, Glutamin und Glutaminsäure, Serin, Harnsäure, Sarkosin, Essigsäure und Glyoxylsäure. Es handelte sich also vor allem um Aminosäuren, an stickstofffreie Vorstufen ist aber ebenfalls gedacht worden. Erst 1946 gelang es *Shemin*⁶⁾ mit Hilfe der Isotopenmethode eine Bildung von Glykokoll aus Serin sicherzustellen. L-Serin wird vom tierischen Organismus unter Abspaltung von Ameisensäure direkt in Glykokoll übergeführt. Andere Möglichkeiten der Glykokollentstehung im Organismus sind bisher nicht bekannt.

Durch Fütterungsversuche⁷⁾ stellten wir vor einiger Zeit fest, dass sich die Konzentration des freien Glykokolls in der Rattenleber durch die Ernährung stark beeinflussen lässt. So verursacht sowohl fettreiches als auch kohlehydratreiches Futter ein erhebliches Ansteigen der Glykokollwerte der Leber. Auffälligerweise verhält sich das Serin in der gleichen Versuchsanordnung anders, der Seringehalt der Leber wird allein durch fettreiches Futter in die Höhe getrieben. Wenn das Glykokoll ausschliesslich aus Serin entstände, hätte man eine gleichartige Beeinflussung der Konzentration beider Aminosäuren erwarten müssen. In diesem Zusammenhang gewann ein Neben-

¹⁾ Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der *Emil-Barell-Stiftung* ausgeführt, wofür auch an dieser Stelle herzlich gedankt sei.

²⁾ *W. Wiechowski*, Hofm. Beitr. **7**, 204 (1905).

³⁾ *A. Magnus-Levy*, Bioch. Z. **6**, 502 (1907), und ebendort S. 523.

⁴⁾ *T. Osborne & L. Mendel*, J. Biol. Chem. **20**, 351 (1915).

⁵⁾ *R. McCoy & W. C. Rose*, J. Biol. Chem. **117**, 581 (1937).

⁶⁾ *D. Shemin*, J. Biol. Chem. **162**, 297 (1946).

⁷⁾ *R. Krueger & O. Wiss*, Helv. **32**, 1341 (1949).

befund *Shemin's* (loc. cit.) an Bedeutung. Er hatte gefunden, dass das Meerschweinchen Ammoniumchlorid in höherem Masse für die Glykokollsynthese ausnutzen kann, als die Ratte. Da das Meerschweinchen als Pflanzenfresser ein Kohlehydratverwerter ist, schien mir dieser Umstand für die Aminierung einer stickstofffreien Glykokollvorstufe zu sprechen. Aus den Fütterungsversuchen und dieser Tatsache ergab sich mit einiger Wahrscheinlichkeit, dass dieses stickstofffreie Spaltprodukt im Kohlehydratstoffwechsel entstand. Da neuerdings eine spezifische Mikromethode¹⁾ zur Bestimmung des Glykokolls zur Verfügung steht, sollte versucht werden, dieses Spaltprodukt herauszufinden. In Experimenten mit Leberhomogenat konnten anfänglich keine Erfolge erzielt werden. Erst eine fortlaufende Bestimmung des freien Glykokolls in der Leber des lebenden Tieres ergab, dass offenbar die Brenztraubensäure die gesuchte Substanz darstellte. Gestützt auf diese Versuche gelang es dann, eine Bildung von Glykokoll aus Brenztraubensäure auch *in vitro* an Leberschnitten nachzuweisen. Das nötige Ammoniak musste dabei als Ammoniumchlorid zugegeben werden.

Experimenteller Teil.

Die Glykokollbildung im Leberhomogenat.

Methodik. Ausgewachsene Albinoratten werden durch Dekapitieren getötet und entblutet. Die Leber wird gleich nach der Entnahme gewogen und (meist von 3 Tieren zusammen) im vorgekühlten Mörser mit Quarz- oder Seesand 3 Minuten lang verrieben. Der Brei wird mit Phosphatpuffer von 5⁰ (pH 7,4 m/15 nach *Sørensen*) zu homogener Flüssigkeit verrührt und kurz zentrifugiert. Die flüssige Phase wird vom Niederschlag abgegossen und 2 cm³ davon in gewöhnliche *Warburg*-Gefässe von ca. 27 cm³ Inhalt pipetiert. Die Substrate werden möglichst schnell in einem weiteren cm³ Puffer zugegeben.

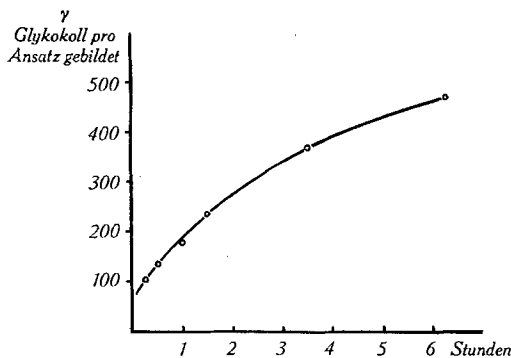


Fig. 1.

Nach Füllung mit O₂ oder N₂ werden die Gefässe 4 Stunden bei 38⁰ im Thermostaten geschüttelt (100 Ausschläge/Minute). Der Sauerstoffverbrauch der Homogenate wurde nur selten gemessen; ein so hergestelltes Homogenat verbraucht durchschnittlich 1000 mm³ Sauerstoff pro Stunde. Nach Beendigung des Versuches wird der Gefässinhalt mit Wasser

¹⁾ R. Krueger, *Helv.* **32**, 238 (1949).

quantitativ ausgespült und nach *Folin & Wu*¹⁾ mit Wolframsäure enteiweisst. Für die Glykokollbestimmung (loc. cit.) werden die Ansätze vor der Kohleadsorption endgültig auf 1:48 bis 1:70 verdünnt. Mit sofort enteiweissten, nicht digerierten Proben wird ebenso verfahren, sie dienen als Ausgangswerte.

Ergebnisse. Wird Rattenleberhomogenat wie beschrieben hergestellt und mehrere Stunden bei 38° im Thermostaten geschüttelt, bildet sich auch ohne Zusatz von Substrat eine grosse Menge Glykokoll. Die Kurve (Fig. 1) zeigt den Verlauf der Glykokollneubildung während 6 Stunden.

Ein aus Schweineleber in gleicher Weise hergestelltes Homogenat, das mit Pufferlösungen verschiedener pH-Werte angesetzt war, zeigte Maxima der Glykokollbildung bei pH 5,0 und 7,4. In den folgenden Versuchen wurde daher bei pH 7,4 gearbeitet. 12stündige Dialyse des Homogenats (Ratten) im Eisschrank bei 5° gegen Phosphatpuffer, oder Abzentrifugieren der Zelltrümmer bei 6000 T/Min schränkt die Neubildung von Glykokoll stark ein. Sie sinkt in so behandelten Ansätzen bis auf etwa $\frac{1}{10}$ derjenigen des ursprünglichen Homogenats. Durch Zugabe von m/50 DL-Serin liess sich die Anhäufung von Glykokoll vermehren, wofür ein Beispiel gegeben sei:

	In Sauerstoff	In Stickstoff
	γ Glykokoll pro Ansatz	
Sofort enteiweisst	222	
4 ^h bei 38° ohne Substrat	460	643
Dito mit m/50 DL-Serin	590	781

Da *Artom, Fishman & Morehead*²⁾ gezeigt haben, dass D-Serin toxisch wirken kann und nach *Shemin* aus D-Serin kein Glykokoll gebildet wird, ist anzunehmen, dass hier nur die L-Form, deren Konzentration m/100 betrug, wirksam war. Des weiteren wurden folgende Substanzen auf ihre Fähigkeit, die Glykokollbildung im Homogenat zu steigern, untersucht: Brenztraubensäure, Fumarsäure, α -Ketoglutarinsäure, Oxalessigsäure, Acetessigsäure, Citronensäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Glycerin, Glykogen, Essigsäure, Hippursäure, L-Ornithin, L-Glutamin, L-Glutaminsäure, L-Prolin und L-Leucin.

Die Substanzen wurden wenn nötig als Natriumsalze und in Konzentrationen von m/50—m/100 (pro Gefäss) zugefügt. Waren sie stickstofffrei, wurde auch Ammoniak in Form von Ammoniumchlorid dargeboten. Alle diese Versuche sind negativ verlaufen. Geringe Steigerungen der Glykokollproduktion, die hier und da auftraten, konnten nicht regelmässig reproduziert werden und gingen kaum über die Fehlergrenze der Methode hinaus. Auch Verwendung anderer Tierarten (Schwein, Meerschweinchen) und anderer Organe (Niere) brachten nur negative Resultate. An diesem Punkt schien ein Wechsel der Methode angezeigt. Dafür waren vor allem zwei Gründe massgebend. Einmal konnte die gesuchte Glykokollbildung von oxydativen Vorgängen abhängen oder selbst oxydativ verlaufen und war dann mindestens besser in intaktem Gewebe nachzuweisen, vielleicht sogar auf intaktes Gewebe beschränkt. Zum andern hatte sich herausgestellt, dass im Homogenat nicht nur eine erhebliche Glykokollbildung stattfand, sondern auch andere Aminosäuren stetig ihre Konzentration vermehrten. Überraschenderweise wurde das auch für das Serin gefunden (mikrobiologisch nach *Dunn* und Mitarbeitern³⁾ bestimmt). Da nach den bekannten Vorstellungen aber das Glykokoll aus dem Serin stammen sollte, hätte man eher das Gegenteil erwarten sollen. Das Ansteigen noch anderer Aminosäuren (Alanin) liess den Verdacht aufkommen, dass es sich bei diesen Vorgängen wenigstens zum Teil um autolytische Abspaltung der Aminosäuren aus präformiertem Eiweiss handle. Es wurde daher auf weitere *Warburg*-Versuche verzichtet und die Untersuchung an lebenden Tieren fortgeführt.

¹⁾ O. Folin & H. Wu, J. Biol. Chem. **38**, 81 (1919), und **41**, 367 (1920).

²⁾ C. Artom, W. Fishman & R. Morehead, Federation Proc. **4**, 81 (1945).

³⁾ M. S. Dunn, S. Shankman, M. Camien, W. Frankl & L. Rockland, J. Biol. Chem. **156**, 703 (1944).

Bildung von freiem Glykokoll in der Leber lebender Tiere.

In den Ernährungsversuchen hatten wir die beachtlichen Mengen freier Aminosäuren in der Leber genauer kennen gelernt. Es war sehr wahrscheinlich, dass diese in freier Form vorliegenden Substanzen zuerst auf Änderungen der Stoffwechsellage reagieren würden. Es bestand die Hoffnung, dass sich vor allem hier vorübergehende Einflüsse durch von aussen zugeführte Substanzen würden fassen lassen. Wenn injizierte Stoffe auf ihren Einfluss untersucht werden sollen und es sich nicht um Blut, sondern um schwerer zugängliche Organe handelt, ist die Gewinnung eines Ausgangswertes und die fortlaufende Beobachtung einer bestimmten Komponente im Organ nur durch operative Methoden zu erreichen. Das bedeutete in unserem Falle, dass Leberstückchen in bestimmten Zeitabständen herausgenommen und auf ihren Glykokollgehalt untersucht werden mussten. Nach Exzision der ersten Probe konnten die fraglichen Substanzen injiziert werden, die Beeinflussung der folgenden Werte war vielleicht geeignet, Rückschlüsse auf die Glykokollsynthese zuzulassen. Nach einigen orientierenden Vorversuchen stellte sich heraus, dass es möglich ist, die Leber von narkotisierten Tieren durch 4—5maliges Entfernen von Lappenstücken sukzessive bis auf etwa $\frac{2}{3}$ der ursprünglichen Grösse zu reduzieren, ohne dass die Tiere dabei unmittelbaren Schaden nehmen. Die Konzentration von freiem Glykokoll und Alanin in den jeweils noch unversehrten Leberanteilen zeigte in den Kontrollexperimenten indessen einen langsamen, kontinuierlichen Abfall.

Entnahme von Leberstücken am lebenden Tier. Die Methodik sei hier nur kurz angedeutet, sie wird an anderem Ort ausführlich beschrieben werden.

Kaninchen oder Katzen werden mit Numal (*Hoffmann-La Roche*) narkotisiert. Die Injektion des Narkotikums kann intravenös oder intramuskulär erfolgen. Ist volle Narkosewirkung eingetreten, wird das Tier so auf dem Rücken gelagert, dass die Leber leicht zugänglich ist. Das Fell wird abrasiert und die Bauchhöhle von links her breit eröffnet. Ein Leberlappen wird vorgeholt und etwa 3 cm von seiner Spitze mit einem Faden umschlungen. Nach Knüpfen eines Knotens kann der abgeschnürte Leberteil abgetrennt werden. Er wird sanft ausgepresst und nach genauer Wägung im Mörser mit Seesand gründlich verrieben. Nach Verrühren des Breies mit Wasser wird zentrifugiert und mit Wolframsäure enteiweiss. Im Extrakt wird das Glykokoll wie üblich bestimmt. Ist auf diese Weise ein Ausgangswert gesichert, wird die zu untersuchende Substanz in eine Mesenterialvene injiziert und damit durch den Pfortaderkreislauf der Leber zugeführt. 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Injektion wird die Spitze eines neuen Leberlappens abgeschnitten und ebenso auf ihren Glykokollgehalt untersucht. Am Ende des Versuches wird das Tier durch Dekapitieren getötet.

Versuche über Glykokollbildung aus Serin in der Kaninchenleber.

Zunächst wurde die Verwendbarkeit der beschriebenen Methode geprüft, denn es war ja noch nicht sicher, ob sich durch intravenöse Gabe von Vorläufersubstanzen die Konzentration der freien Aminosäuren der Leber würde beeinflussen lassen. Vier Kaninchen von etwa 2 kg Körpergewicht wurde daher DL-Serin eingespritzt und die Menge freien Glykokolls in den nacheinander abgenommenen einzelnen Leberstückchen bestimmt. Die Tiere hatten vor dem Versuch einen Tag gehungert. Die Verdünnung der Extrakte für die Glykokollbestimmung war 1:48. Das Glykokoll ist in mg/100 g frische Leber berechnet. (Siehe obere Tabelle S. 237.)

Während also im Kontrollversuch, wo die entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung eingespritzt wurde, kontinuierlicher Abfall der Glykokollwerte auftrat, liess sich durch die Serininjektion eine Steigerung verursachen, die ihr Maximum nach ca. 30 Minuten erreichte und sich nach einer Stunde wieder ausgeglichen hatte. Die Erhöhung des Glykokollgehalts über den Ausgangswert betrug 20—45%. Damit war eine Bestätigung der *Shemin*'schen Versuche gewonnen und zugleich die Brauchbarkeit der Methode bewiesen.

Tier Nr.	1	2	3	4	5
DL-Serin injiziert . . .	100 mg	100 mg	150 mg	150 mg	2 cm ³
	Glykokoll in mg %				0,9% NaCl
Leberstück vor Injektion	27,2	37,0	31,2	53,5	30,0
nach Injektion 15 Min.	39,0	44,2	38,5	68,5	28,0
nach Injektion 30 Min.		40,5	30,4	67,3	25,3
nach Injektion 45 Min.		41,5	43,7	66,0	25,7
nach Injektion 60 Min.		39,7		57,6	20,0
nach Injektion 75 Min.		31,9			

Versuche über Glykokollbildung aus Brenztraubensäure in der Katzenleber.

Verglichen mit der Leber anderer Tiere enthält die Katzenleber besonders wenig Glykokoll. Obwohl es sich um junge Tiere handelte (meist von 1–2 kg) fanden wir weniger als die Hälfte des in Meerschweinchen- oder Kaninchenlebern enthaltenen. Als Endverdünnung des Leberextraktes für die Glykokollbestimmung wurde deshalb 1:12,6 gewählt. Ausser dem Glykokoll wurde teilweise noch das Alanin¹⁾ mitbestimmt, um sicher zu sein, dass die gefundenen Reaktionen nicht nur für eine Aminosäure Gültigkeit hätten, den Befunden also allgemeinere Bedeutung zukäme. Zuerst seien einige Kontrollversuche mit Injektion von physiologischer Kochsalzlösung beschrieben, damit deutlich wird, was unter einem negativen Versuch zu verstehen ist:

Tiergewicht	2 kg	1,4 kg	2 kg	1,5 kg	1,5 kg	1,2 kg	
cm³ 0,9% NaCl-Lösung eingespritzt	2	1,4	2	1,5	1,2	1	
	Glykokoll in mg%				Alanin mg%		
Leberstück vor Injektion	17,0	13,8	16,3	21,0	13,4	6,5	6,9
nach Injektion 15 Min.	15,1	—	14,8	17,0	—	7,0	5,1
nach Injektion 30 Min.	13,6	14,2	14,3	15,1	13,8	7,0	6,0
nach Injektion 45 Min.	12,6	11,8	12,2	16,3	11,4	7,2	6,9
nach Injektion 60 Min.	11,3	12,4	11,7	13,6	12,0	7,2	6,6

Eine sehr erhebliche Zunahme des Glykokolls konnte dagegen durch Injektion des Natriumsalzes der Brenztraubensäure hervorgerufen werden (ich habe mich noch besonders davon überzeugt, dass das Präparat (*Hoffmann-La Roche*) kein Glykokoll enthielt). Interessanterweise ist dieser Effekt im Verlaufe der Untersuchungen eine Zeitlang ausgeblieben und selbst Erhöhung der Brenztraubensäuredosis brachte ihn nicht wieder hervor. Wie sich herausstellte, sind die Katzen in dieser Zeit versehentlich gefüttert worden. Offenbar ist ein geringer Glykogengehalt der Leber eine Vorbedingung für den positiven Ausgang der Versuche. Bei Tieren, die zwei Tage gehungert hatten, wurde nach Brenztraubensäuregabe ausnahmslos eine starke Vermehrung der Glykokollkonzentration der Leber (von 18–118%) beobachtet. Kontrollversuche mit Injektionen von Kochsalzlösung ergaben im Hunger und bei normalem Ernährungszustand keine Unterschiede. Dass der Glykogengehalt der Ansätze die Glykokollbestimmung nicht stört, habe ich schon früher (*loc. cit.*) gezeigt. Die folgende Tabelle enthält die Versuche mit Brenztraubensäureinjektion. Die Unterschiede zwischen den gefütterten und den hungernden Tieren fallen sofort ins Auge:

¹⁾ Das Alanin bestimmte freundlicherweise Herr Dr. O. Wiss nach seiner Methode (*Helv. 31, 22 (1948)*).

		Hungertiere				
Tiergewicht		1,6 kg	1,8 kg	1,5 kg	1,7 kg	
Brenztraubensäure injiziert . .		200 mg	220 mg	200 mg	200 mg	
		1,5 cm ³	1,6 cm ³	1 cm ³	1,5 cm ³	
		Glykokoll in mg%				
Leberstück vor Injektion . . .		11,7	7,5	9,4	19,2	
nach Injektion 15 Min. . . .		14,6	5,2	10,5	23,4	
nach Injektion 30 Min. . . .		19,5	11,3	12,7	22,6	
nach Injektion 45 Min. . . .		15,9	10,0	9,8	19,2	
nach Injektion 60 Min. . . .		15,5	8,8	8,3	15,8	
		Tiere gefüttert				
Tiergewicht		1,3 kg	1,3 kg	1 kg	2,2 kg	2,8 kg
Brenztraubensäure injiziert . .		60 mg	200 mg	400 mg	300 mg	700 mg
		1 cm ³	1,5 cm ³	1,5 cm ³	2 cm ³	3 cm ³
		Glykokoll in mg%				
Leberstück vor Injektion . . .		19,9	11,1	9,2	17,9	12,4
nach Injektion 15 Min. . . .		18,8	10,5	9,1	14,8	8,9
nach Injektion 30 Min. . . .		—	9,6	9,7	14,3	8,0
nach Injektion 45 Min. . . .		15,8	10,3	9,9	14,2	7,6
nach Injektion 60 Min. . . .		14,6	—	10,0	10,2	7,5

Eine weitere Bestätigung der Brauchbarkeit der verwendeten Methode ergaben die Fälle, wo nach der Injektion der Brenztraubensäure das Alanin zugleich mit dem Glykokoll bestimmt wurde. Bekanntlich wird Brenztraubensäure vom Organismus in Alanin übergeführt, es war nach der Injektion also Anstieg des freien Alanins zu erwarten. Wie die nachstehenden Experimente beweisen, wurde diese Erwartung bestätigt, die Alaninbildung drückt sich durch Zunahme des freien Alanins in der Leber aus:

Tiergewicht	1,3 kg		1,1 kg	
Brenztraubensäure injiziert . .	200 mg in 1,2 cm ³		200 mg in 1,2 cm ³	
	Glykokoll in mg %	Alanin in mg %	Glykokoll in mg %	Alanin in mg %
Leberstück vor Injektion . . .	7,2	14,9	16,3	13,6
nach Injektion 15 Min. . . .	16,0	29,8	14,7	15,2
nach Injektion 30 Min. . . .	14,0	—	24,4	27,7
nach Injektion 45 Min. . . .	15,8	33,7	19,1	—
nach Injektion 60 Min. . . .	13,3	21,2	17,3	21,6

Durch Beigabe von Cocarboxylase oder äquivalenter Mengen Ammoniumchlorid zur Injektionsflüssigkeit konnte die Glykokollbildung in der Leber nicht mehr gesteigert werden. Erwähnt sei noch, dass Versuche mit L-Arginin, L-Ornithin, L-Glutaminsäure, L-Alanin und Acetessigsäure bisher negativ ausgingen. Untersuchungen über die Glykokollbildung aus Essigsäure und Oxalessigsäure sind noch nicht abgeschlossen.

Versuche mit Gewebeschnitten.

Aus den oben dargestellten Versuchen am lebenden Tier konnte gefolgert werden, dass die Brenztraubensäure bei der Glykokollbildung eine erhebliche Rolle spielt, man konnte sogar annehmen, dass Glykokoll aus Brenztraubensäure entsteht. Eine solche Reaktionsweise mag auf den ersten Blick unwahrscheinlich anmuten, da das Kohlenstoff-skelett der Brenztraubensäure drei C-Atome besitzt, das des Glykokolls dagegen nur zwei. Von den verschiedensten Seiten sind aber Beweise dafür beigebracht worden, dass die Brenztraubensäure im biologischen Abbau in einen 2-C-Körper umgewandelt werden kann. Die Versuche am ganzen Tier hatten in unserem Falle die Richtung gewiesen, der Beweis für die Richtigkeit der Annahme musste durch die Verifizierung der Ergebnisse mit einer bekannten Methode angestrebt werden. Dafür kam vor allem die *Warburg-Methode* in Frage. Wegen der früheren Misserfolge mit der Homogenattechnik wurde jetzt an Schnitten gearbeitet.

Methodik. Die Versuchstiere hungerten am Anfang einen Tag, später immer zwei Tage vor dem Versuch. Die Tiere werden durch Dekapitieren getötet und entblutet. Katzen werden durch Kopfschlag betäubt, die V. jugularis wird durchschnitten und das Blut aufgefangen. Die Lebern werden entnommen und sofort mit dem Rasiermesser auf einer eingekühlten Platte zu feinem Brei zerhackt. Die entstandenen Würfelchen Lebergewebe sollen 0,2–0,6 mm Kantenlänge haben. Als Schwimmflüssigkeit für die Schnittchen wird *Krebs-Ringer-Phosphat* vom pH 7,4 benutzt, der Brei wird vor dem Abfüllen in die Gefässe 3mal damit gewaschen. Je Gefäss wird 2 cm³ der Suspension pipettiert. Das Substrat wird in einem weiteren cm³ des Puffers zugegeben, die Gefässe werden nach der Gasfüllung 4 Stunden bei 38° im Thermostaten geschüttelt. Im allgemeinen wird der Gaswechsel nicht bestimmt, eine solche Suspension (3 cm³) braucht durchschnittlich 800–900 mm³ Sauerstoff pro Stunde. Nach dem Versuch werden die Schnitte mit 5 cm³ Wasser aus den Gefässen herausgespült und der Ansatz wird zum Herauslösen des freien Glykokolls aus den Schnitten kurz aufgekocht. Es folgt Abkühlen unter fließendem Wasser und Fällung des noch in Lösung befindlichen Eiweisses mit 1 cm³ 10-proz. Natriumwolframatlösung und 1 cm³ $\frac{2}{3}$ -n. Schwefelsäure. Nach der Filtration kann sich die Glykokollbestimmung anschliessen.

Glykokollbildung in Schnitten, die in Puffer suspendiert waren.

Alle in der beschriebenen Art angesetzten Versuche verliefen negativ, wie der hier gezeigte mit Hackbrei von Meerschweinchenleber, der zugleich die Verlässlichkeit der Doppelbestimmungen erkennen lässt:

	Glykokoll in γ/cm^3 Ansatz	
Sofort enteiweisst	88	
Puffer allein	95, 103	} 4 Stunden bei 38° in O ₂
m/100 Brenztraubensäure . . .	95, 99	
m/100 BTS + NH ₄ Cl	98, 95	
m/100 BTS + Glutamin	95, 98	
m/100 BTS + Cocarboxylase . .	98, 95	
m/100 BTS + Glutamin + Cocarboxylase	96, 97	

Die Brenztraubensäure wurde als Natriumsalz zugegeben, das Glykokoll ist in γ/cm^3 Ansatz berechnet, gilt also für Schnittchen und Suspensionsflüssigkeit zusammen. In sämtlichen Versuchen trat eine ziemlich hohe Glykokollbildung aus präformiertem Substrat auf, wie aus der Differenz der sofort enteiweissten und nach 4 Stunden enteiweissten Ansätze zu ersehen ist. Versuche mit Schnitten von Rattenleber und Taubenbrustmuskel

verliefen ebenso unbefriedigend. Da die Tierversuche an der Katzenleber positiv gewesen waren, wurden Katzenlebern untersucht. Hier zeigte sich das erste Mal eine geringe Glykokollzunahme (5%), wenn Brenztraubensäure zugegeben wurde:

	Glykokoll in γ/cm^3 Ansatz	
Puffer allein	40,5	39,25
m/50 Brenztraubensäure . . .	41,3	42,0
m/50 Brenztraubensäure + Glutamin	39,7	39,4

4 Stunden
bei 38° in O₂

Dass auch bei der Katze, wo die Versuche in vivo so bedeutende Steigerungen ergeben hatten, in vitro nur so wenig Glykokoll gebildet wurde, musste an der Verschlechterung der Reaktionsbedingungen liegen.

Glykokollbildung aus Brenztraubensäure.

Um die Reaktionsbedingungen wieder möglichst physiologisch zu gestalten, wurde der Leberhackbrei nicht mehr ausgewaschen und statt in Puffer im Serum des gleichen Tieres suspendiert. Statt die Schnittchen mit dem Rasiermesser herzustellen, wurde als praktisch erkannt, die *Latapie*-Mühle zu verwenden und beim Schneiden des Lebergewebes die konvexe zweite Scheibe aus der Mühle zu entfernen, wie es *Szent-György*¹⁾ vorgeschlagen hat. Die Katzenleber wird bei schnellem Drehen in saubere kleine Schnittchen von 0,2—0,4 mm Länge zerschnitten, da sie sehr festes Stützgewebe besitzt. Die schwer zerreisbaren Gefässtränge bleiben vor der rotierenden Scheibe hängen. Sämtliche Manipulationen wurden unter Eiskühlung und mit eiskühlten Instrumenten ausgeführt. Während des Pipettierens wurde die Schnittsuspension mit einem kleinen Motor schnell umgerührt, die Gleichmässigkeit der Doppelbestimmungen liess sich dadurch noch verbessern. Das Trockengewicht eines Gefässinhaltes mit nicht ausgewaschenem Leberbrei und Serum war durchschnittlich 450 mg. Das Serum wurde aus geronnenem Blut des Versuchstieres durch 15 Minuten langes Zentrifugieren bei 3000 T/Min hergestellt. Vergleicht man die Glykokollsynthese von Katzenleberschnitten in Serum und Puffer, so erhält man folgendes Bild:

	Glykokoll in γ/cm^3 Ansatz	
Sofort enteweit	41,5	} In Serum
Serum allein	56,0	
Brenztraubensäure m/100 . . .	66,5	
Brenztraubensäure m/50 . . .	75,2	
Nach 4 Stunden bei 38° in O ₂		
Puffer allein	57,7	} In Pufferl- sung
Brenztraubensäure m/100 . . .	58,5	
Brenztraubensäure m/50 . . .	56,5	

Der Vergleich zwischen den beiden Reihen zeigt, dass mit dem Serum offenbar ein Faktor zugeführt wird, der für die Reaktion notwendig ist und durch das Suspendieren in Pufferlösung zu sehr verdünnt wird. Da vom Serum immer nur verhältnismässig kleine Mengen zur Verfügung stehen, auch der hohe Eiweissgehalt beim Verarbeiten störend wirkt, wurde ein Kochsaft aus Muskulatur hergestellt. Dieser enthielt den in der Pufferlösung fehlenden Faktor ebenfalls.

¹⁾ A. *Szent-György*, Z. physiol. Ch. **236**, 1 (1935).

Glykokollbildung aus Brenztraubensäure und Ammoniumchlorid.

Zur Bereitung des Kochsaftes wurde die gut zugängliche Muskulatur der Katze abgeschnitten und mit der Schere zerkleinert. Die Stückchen wurden mit *Krebs-Ringer-Phosphat* überdeckt und 15 Minuten am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Filtrieren erhielt man eine klare, gelbliche Flüssigkeit, die durchschnittlich 22 γ Glykokoll im cm^3 enthielt. In solchem Kochsaft suspendierter ungewaschener Hackbrei (*Latapie-Mühle*) bildete nach Zusatz von m/60 Brenztraubensäure 13% mehr Glykokoll als ohne Zusatz:

	Glykokoll in γ/cm^3 Ansatz	
Kochsaft allein	62, 63	} 4 Stunden bei 38° in O_2
Kochsaft mit m/60 Brenztraubensäure	71, 73	

Durch Zugabe von m/50 DL-Serin und m/100 L-Glutaminsäure, L-Asparaginsäure, L-Leucin, L-Alanin und L-Prolin zu den Brenztraubensäureansätzen liess sich keine zusätzliche Steigerung erreichen. Diese Verbindungen kommen daher wohl nicht als Ammoniakdonatoren für die Reaktion in Frage. Dagegen lässt sich durch Beimischung äquivalenter Mengen Ammoniumchlorid die Glykokollsynthese selbst in stark ausgewaschenen Schnitten noch erheblich steigern. Die folgende Tabelle enthält Versuche mit 8mal ausgewaschenen Schnitten. Die Waschflüssigkeit war Pufferlösung, die Schnitte wurden 8mal 2 Minuten mit einem Rührwerk schnell darin bewegt. Ein *Warburg*-Gefäss enthielt in 3 cm^3 durchschnittlich 150 mg Trockensubstanz, pro Ansatz und Stunde war der Sauerstoffverbrauch 400 mm^3 .

	in Sauerstoff		in Stickstoff	
	Glykokoll in γ/cm^3 Ansatz			
Sofort enteiweisst	32,5		32,5	
4 Stunden bei 38°:				
Kochsaft allein	38,5	37,5	49,5	51,0
m/60 NH_4Cl	41,5	—		
m/60 Brenztraubensäure	32,0	34,5	36,0	33,5
m/60 Brenztraubensäure + m/60 NH_4Cl	50,0	47,2		
Sofort enteiweisst	37,5		37,5	
4 Stunden bei 38°:				
Kochsaft allein	45,0		61,0	
NH_4Cl m/50	44,0		60,0	
Brenztraubensäure m/50	40,5		58,5	
m/50 Brenztraubensäure + m/50 NH_4Cl	51,5		55,0	

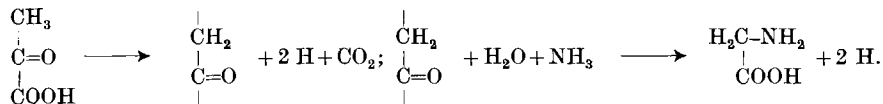
Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, geht die Reaktion ausschliesslich in Anwesenheit von Sauerstoff vor sich. In Stickstoffatmosphäre wird zwar im ganzen mehr Glykokoll gebildet, Zugabe von Brenztraubensäure oder Brenztraubensäure und Ammoniumchlorid steigert die Synthese aber nicht. Das anaerob entstehende Glykokoll muss also aus anderen Quellen stammen. Nach Zugabe von m/1000 Adenosintriphosphorsäure wurde Hemmung der Glykokollbildung beobachtet; alle Ansätze, die ATP enthielten, blieben hinter denen mit reinem Kochsaft zurück. Es sei hier noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, dass positive Versuche nur mit Lebern von Tieren erhalten wurden, die ausgiebig (2 Tage) gehungert hatten. Sobald in den enteiwissten Extrakten Glykogen als milchige Trübung sichtbar war, wie oft nach einem Tag Hunger, war kaum Glykokollbildung aus Brenztraubensäure nachzuweisen. Das ist erklärlich, da in den Schnitten rege Glykolyse vor sich geht und dabei aus präformiertem Glykogen das 10 bis 20fache der zugesetzten Brenztraubensäure gebildet werden kann.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Exzision kleiner Leberstücke ist für die Untersuchung des Kohlehydratstoffwechsels schon von *Cori & Pucher*¹⁾ und *Molitor & Pollak*²⁾ herangezogen worden. Der Aminosäurestoffwechsel wurde meines Wissens in dieser Art noch nicht untersucht. Dass es sich bei der Beeinflussung des Aminosäuregehalts der Leber durch die injizierten Substanzen nicht um Artefakte handelt, geht aus den Kontrollexperimenten mit Kochsalzlösung und den Versuchen, wo sich die bekannte Alaninbildung aus Brenztraubensäure nachweisen liess, einwandfrei hervor. Ausserdem spricht gegen eine solche Annahme, dass eine Bildung von Glykokoll aus Brenztraubensäure auch mit der *Warburg*-Methode in Leberschnitten nachgewiesen werden konnte.

In den Versuchen mit Katzenleberschnitten hat sich herausgestellt, dass zur Glykokollsynthese aus Brenztraubensäure in vitro folgende Bedingungen erfüllt sein müssen: 1. Die Tiere müssen vor der Leberentnahme 2 Tage hungern. 2. Die Gasatmosphäre muss Sauerstoff enthalten. 3. Ein noch nicht definierter, in Serum und Muskelkochsaft enthaltener Faktor muss zugegen sein. 4. Zu stark ausgewaschenen Schnitten muss Ammoniumchlorid als Ammoniakdonator zugegeben werden.

Zum Reaktionsmechanismus kann folgendes gesagt werden: Unwahrscheinlich ist, dass aus Brenztraubensäure zuerst Serin entsteht und dieses dann in Glykokoll umgewandelt wird. Gegen eine solche Reaktionsweise sprechen vor allem unsere Ernährungsversuche. Fanden wir doch nach Fettfütterung für das Glykokoll der Rattenleber durchschnittlich 28,6 mg%, für das Serin 25,7 mg%, bei der Kohlehydratfütterung aber für Glykokoll 28,5 mg% und für Serin nur 17,6 mg%. Würde die Brenztraubensäure zuerst in Serin übergehen und dieses dann Glykokoll liefern, wäre eine solche Differenz der Werte nicht möglich. Viel grösser ist die Wahrscheinlichkeit für die Aminierung eines aus Brenztraubensäure gebildeten 2-C-Körpers. So liesse sich die Anlagerung von Ammoniak an das von *Martius*³⁾ postulierte Radikal vorstellen:



Die Reaktion würde einen Wasserstoffacceptor benötigen.

Untersuchungen über die Fähigkeit von Essigsäure, Acetylphosphat und Acetaldehyd zur Glykokollbildung sind im Gange. Ausserdem soll versucht werden, die Reaktionsbedingungen im *Warburg*-Versuch besser kennen zu lernen und günstiger zu gestalten.

¹⁾ C. F. Cori & G. Pucher, J. Pharmacol. exp. Therap. **21**, 377 (1923).

²⁾ H. Molitor & L. Pollak, A. exp. Pharmac. **154**, 280 (1930).

³⁾ C. Martius, Z. physiol. Ch. **279**, 96 (1943).

Zusammenfassung.

1. In Rattenleberhomogenat wird aus zugesetztem DL-Serin aerob und anaerob Glykokoll gebildet.

2. Es wird eine Methode beschrieben, die Konzentration von freien Aminosäuren der Leber während einer Stunde am lebenden Tier zu messen. Die Aminosäuren werden in nacheinander exzidierten Leberstückchen bestimmt. Der Einfluss injizierter Substanzen auf den Aminosäuregehalt des Organes kann auf diese Weise festgestellt werden.

3. In der Leber von lebenden Katzen kann die Konzentration von freiem Glykokoll durch Injektion von Brenztraubensäure auf über das Doppelte erhöht werden. Gleichzeitig verdoppelt sich der Alaningehalt. In Kontrollexperimenten sinkt der Glykokoll- und Alaningehalt langsam und kontinuierlich ab.

4. Nicht ausgewaschene Schnitte von Katzenleber vermögen aus Brenztraubensäure Glykokoll zu bilden. Werden sie ausgewaschen, so tritt die Glykokollsynthese erst auf, wenn noch Ammoniumchlorid hinzugefügt wird.

5. Für die Glykokollbildung ist ein in Serum und Muskelkochsaft enthaltener Faktor notwendig. Sie ist ausserdem an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden und kann bei höherem Glykogengehalt der Leber nicht nachgewiesen werden.

Fräulein *N. Karlen* danke ich für ihre Hilfe bei den Versuchen.

Physiologisch-chemisches Institut
der Universität Basel.

36. Die Messung von Oberflächenspannungen nach der Ringmethode mit neuen apparativen Hilfsmitteln

von **B. Stahlberger** und **A. Guyer**.

(26. XII. 49.)

Die Messung von Oberflächenspannungen wird bei vielen physikalisch-chemischen Untersuchungen zum nützlichen Hilfsmittel, wenn es Erscheinungen zu erfassen und zu beurteilen gilt, die von den Oberflächeneigenschaften der beteiligten Stoffe abhängig sind. In vielen Fällen handelt es sich bei diesen Stoffen um reine Flüssigkeiten oder Lösungen. Um ihre Oberflächenspannung zu bestimmen, steht eine ganze Reihe von Methoden zur Verfügung, deren eingehende Besprechung man im Buche von *A. Weissenberger*¹⁾ findet.

¹⁾ *A. Weissenberger*, *Physical Methods of Organic Chemistry*, Vol. I (1945).

Zusammenfassung.

1. In Rattenleberhomogenat wird aus zugesetztem DL-Serin aerob und anaerob Glykokoll gebildet.

2. Es wird eine Methode beschrieben, die Konzentration von freien Aminosäuren der Leber während einer Stunde am lebenden Tier zu messen. Die Aminosäuren werden in nacheinander exzidierten Leberstückchen bestimmt. Der Einfluss injizierter Substanzen auf den Aminosäuregehalt des Organes kann auf diese Weise festgestellt werden.

3. In der Leber von lebenden Katzen kann die Konzentration von freiem Glykokoll durch Injektion von Brenztraubensäure auf über das Doppelte erhöht werden. Gleichzeitig verdoppelt sich der Alaningehalt. In Kontrollexperimenten sinkt der Glykokoll- und Alaningehalt langsam und kontinuierlich ab.

4. Nicht ausgewaschene Schnitte von Katzenleber vermögen aus Brenztraubensäure Glykokoll zu bilden. Werden sie ausgewaschen, so tritt die Glykokollsynthese erst auf, wenn noch Ammoniumchlorid hinzugefügt wird.

5. Für die Glykokollbildung ist ein in Serum und Muskelkochsaft enthaltener Faktor notwendig. Sie ist ausserdem an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden und kann bei höherem Glykogengehalt der Leber nicht nachgewiesen werden.

Fräulein *N. Karlen* danke ich für ihre Hilfe bei den Versuchen.

Physiologisch-chemisches Institut
der Universität Basel.

36. Die Messung von Oberflächenspannungen nach der Ringmethode mit neuen apparativen Hilfsmitteln

von **B. Stahlberger** und **A. Guyer**.

(26. XII. 49.)

Die Messung von Oberflächenspannungen wird bei vielen physikalisch-chemischen Untersuchungen zum nützlichen Hilfsmittel, wenn es Erscheinungen zu erfassen und zu beurteilen gilt, die von den Oberflächeneigenschaften der beteiligten Stoffe abhängig sind. In vielen Fällen handelt es sich bei diesen Stoffen um reine Flüssigkeiten oder Lösungen. Um ihre Oberflächenspannung zu bestimmen, steht eine ganze Reihe von Methoden zur Verfügung, deren eingehende Besprechung man im Buche von *A. Weissenberger*¹⁾ findet.

¹⁾ *A. Weissenberger*, *Physical Methods of Organic Chemistry*, Vol. I (1945).

Die Ringabreissmethode ist die heute wohl am meisten angewendete. Sie ist für die Messung von Oberflächenspannungen, weniger aber für Grenzflächenspannungen, universell anwendbar. Mit geeigneten apparativen Mitteln ausgeführt, ist sie sehr zuverlässig und rasch. Voraussetzung ist, dass zur sorgfältigen Messung die nötigen Korrekturen nach der von *Harkins*¹⁾ gründlich studierten und ausgearbeiteten Theorie berücksichtigt werden. Wie kaum bei einer andern Messmethode, ist die Wartung und Reinigung der mit den zu messenden Flüssigkeiten in Kontakt kommenden Apparateile leicht und mühe-los. Vor allem aber liefert die Ringmethode aus den Messdaten absolute Werte der Oberflächenspannung.

Bei der Entwicklung der Ringmethode bot die apparative Gestaltung am meisten Schwierigkeiten. Es stellt sich das Problem, den Ring unter langsam und kontinuierlich zunehmender messbarer Spannung von der Flüssigkeitsoberfläche abzuziehen, um den maximalen Zug vor dem Abreissen des Ringes festzustellen. Durch eine spezifische Formänderung des hochgehobenen Flüssigkeitsvolumens erreicht die Spannung ihr Maximum nicht bei jener Ringhöhe, bei welcher dieser abreisst, sondern stets und oft bedeutend früher. Diese Erscheinung rührt von der ständigen Formänderung der hochgehobenen Flüssigkeitssäule unter dem Einfluss der Oberflächenspannung her. Der geometrischen und mathematischen Erfassung dieser Vorgänge widmete *Harkins* volle Aufmerksamkeit.

Für die apparative Lösung des Problems ergeben sich die folgenden Forderungen:

1. Die maximale Spannung vor dem Abreissen des Ringes muss messbar sein.
2. Die Spannungszunahme hat langsam, dauernd und gleichmässig zu erfolgen.
3. Das Erzeugen der Spannung durch Senken des Flüssigkeitsspiegels oder Heben des Ringes muss erschütterungsfrei vor sich gehen.

Um diesen Bedingungen zu genügen, hat *Harkins* ein Präzisionsinstrument geschaffen, unter Zuhilfenahme einer hochempfindlichen Kettenwaage mit beträchtlichem Aufwand an zusätzlichen mechanischen Einrichtungen. Aus seinen eigenen Ausführungen geht aber hervor, dass das Arbeiten mit diesem Apparat ausserordentlich heikel ist. Darnach scheint es ein wahres Kunststück, die maximale Spannung messbar zu erfassen. Doch waren auf diesem Wege Resultate zu erreichen, deren Fehler unter $\pm 0,25\%$, bei ganz sorgfältigem Arbeiten unter $\pm 0,1\%$ liegen sollen.

Das verbreitetste Instrument für Oberflächenspannungsmessungen nach der Ringmethode ist das Tensiometer nach *Du Noüy*. Zur

¹⁾ *W. D. Harkins*, Am. Soc., **52**, 1751 (1930); *A. Weissenberger*, loc. cit., Seite 149.

Erzeugung und Messung der Spannung wird an Stelle der Waage ein Torsionsdraht verwendet. Sowohl bei dem rein manuell bedienten, wie bei dem halbmechanisierten *Du Noüy*-Tensiometer wird vermutlich nicht die maximale Spannung erfasst, weil die Kraftmessung im Moment des Abreissens des Ringes erfolgt. Meist ist durch die manuelle Bedienung keine genügende Koordination der zweifachen Bewegung — Horizontalhalten des Waagebalkens bzw. des Hebelarmes der Torsionswaage und Senken oder Heben des Flüssigkeitsspiegels — gewährleistet. Das System gerät in Schwingungen, und eine sehr genaue Messung scheint nicht möglich. *Harkins* empfiehlt daher das Instrument nur für Messungen mit kleineren Ansprüchen an Genauigkeit.

Im Verlaufe eigener Bemühungen, neue apparative Mittel zu finden zur raschen und zuverlässigen Messung von Oberflächenspannungen nach der Ringmethode, fiel unsere Aufmerksamkeit auf eine neue Analysenwaage, wie sie von der Firma *Mettler* hergestellt wird. Diese ist nach neuen Prinzipien konstruiert und gestattet in einem gewissen Bereich eine kontinuierliche Wägung. Bei der optischen Ablesevorrichtung erscheint auf einer Mattscheibe eine gleitende Skala von 100 Teilstrichen, die je nach Einstellung der Empfindlichkeit der Waage 1 g bzw. 100 mg umfassen. Die Milligramme bzw. die Zehntelmilligramme lassen sich zwischen den Teilstrichen leicht schätzen.

Diese Waage erschien uns nach gewissen Anpassungen als das zweckmässige Instrument zur Messung von Oberflächenspannungen nach der Ringmethode. Die Waagschale wurde dazu ersetzt durch einen genau gleich schweren Ringsatz, bestehend aus Kompensationsgewicht, Ring und Aufhängevorrichtung. Als Zusatzapparat musste ein Messtisch, der das Gefäss mit der zu messenden Flüssigkeit trägt, geschaffen werden, der ein absolut erschütterungsfreies Absenken ermöglicht. Dazu eignete sich eine Vorrichtung nach Art einer Glycerinbremse, wobei sich der Kolben, der den Messtisch trägt, unter dem Einfluss der Schwerkraft sehr langsam und regelmässig senkt. Die Schmierung der Gleitlager durch die Bremsflüssigkeit selbst gewährleistet eine völlig vibrationsfreie Bewegung. Das Heben des Messtisches bis zum Eintauchen des Ringes geschieht dank des im Kolben eingebauten selbsttätigen Ventils sehr leicht von Hand. Der ganze Zusatzapparat findet in der für die Messung vollständig abgeschlossenen Waage Platz (siehe Fig. 1).

Die Messung selbst läuft ohne jede Bedienung des Apparates ab, und der Beobachter hat lediglich auf der optischen Ablesevorrichtung die im Verlauf der Messung auftretende maximale Spannung in Milligrammen abzulesen. Die Messwerte werden durch die im folgenden gegebene Rechnung in die Oberflächenspannung von der Dimension Dyn/cm übergeführt.

Ist die Waage auf hohe Empfindlichkeit eingestellt, wo die optische Skala nicht für den ganzen Messbereich genügt, so müssen vor der Messung die notwendigen, evtl. in einem Vorversuch ermittelten automatisch betätigten Gewichte abgehoben werden.

Auf den Einbau eines Thermostaten für Messungen bei anderer als Raumtemperatur wurde bis anhin verzichtet, wenn gleich dies ohne Schwierigkeit möglich ist.

Der Messring erheischt besondere Sorgfalt bei der Handhabung und Reinhaltung. Seine exakteste Ausmessung ist Voraussetzung für genaue Bestimmungen. Er besteht aus einer Legierung von Platin mit 10% Iridium, wobei das letztere dem Platin eine gewisse Härte verleiht. Die Drahtdicke wurde unter dem Mikroskop ausgemessen und ein Durchschnittswert ermittelt. Der Ringdurchmesser wurde vermittelt einer Präzisionsschublehre

bestimmt. Die Aufhängung am Ringbügel aus derselben Legierung muss eine genau horizontale Lage der Ringebene gewährleisten.

Die Messung einer vorbereiteten Lösung dauert mit Einschluss der Reinigung von Ring und Gefäß kaum länger als fünf Minuten. Die als Tensiometer eingerichtete Waage wird durch einfachen Ersatz des Ringsystems und des Messtisches durch die Waagschale wieder für analytische Wägungen benützbar.



Fig. 1.

Zur Messung von Oberflächenspannungen eingerichtete Analysenwaage.

Auf eine ausführliche Besprechung der Auswertung der Messungen unter Berücksichtigung des in der Formel auftretenden Korrekturfaktors soll hier verzichtet werden (siehe hiezu *Weissenberger*, loc. cit.). Eine knappe Darstellung des Rechnungsganges für einige eigene Bestimmungen dürften zum Verständnis der Methode beitragen.

Die Berechnung erfolgt nach der folgenden Formel

$$\sigma = \frac{g}{4\pi} \cdot \frac{GF}{R};$$

dabei bedeuten σ = Oberflächenspannung in Dyn/cm
 g = Erdbeschleunigung, 980 g cm sec⁻²
 G = Maximale Spannung in Grammen
 R = Mittlerer Ringradius in Zentimeter
 F = Korrekturfaktor nach *Harkins*

Der Korrekturfaktor F berücksichtigt die Abweichung der geometrischen Form der gehobenen Flüssigkeitsmenge vom Zylinder, für den die Gleichung ohne den Faktor F genügen würde. Der Faktor F ist abhängig von der Höhe des Ringes über dem Flüssigkeitsspiegel, der Spannung bzw. dem Gewicht der gehobenen Flüssigkeitssäule, sowie den Ringdimensionen.

$$F = f(R^3/V, R/r), \text{ oder } f(R^3\varrho/G, R/r),$$

Dabei bedeuten ϱ = Spezifisches Gewicht der Flüssigkeit
 r = Halbmesser des Ringdrahtes in Zentimeter

Für die Funktion F hat *Harkins* umfangreiche Tabellen für Ringe verschiedener Dimensionen aufgestellt, deren Werte für den Ring unserer Messungen in Tabelle 1 zusammengefasst sind:

Tabelle 1.

Werte des Korrekturfaktors F für den Ring mit den Daten

$$R = 0,968 \text{ cm}, r = 0,0335 \text{ cm}, R/r = 28,90; V = \frac{G}{\varrho}.$$

R^3/V	F	R^3/V	F	R^3/V	F	R^3/V	F
0,30	1,008	0,52	0,932	0,88	0,882	1,80	0,814
31	1,002	53	930	90	880	85	811
32	0,997	54	928	92	877	90	809
33	992	55	926	94	875	95	806
34	987	56	924	96	873	2,00	804
35	982	57	923	98	871	10	800
36	978	58	921	1,00	869	20	795
37	974	59	920	05	865	30	791
38	970	60	918	10	860	40	787
39	967	62	915	15	856	50	784
40	963	64	912	20	852	60	780
41	960	66	909	25	848	70	776
42	997	68	906	30	844	80	772
43	954	70	903	35	840	90	768
44	951	72	900	40	837	3,00	765
45	948	74	898	45	834	10	761
46	945	76	895	50	831	20	758
47	942	78	893	55	828	30	754
48	940	80	890	60	825	40	751
49	938	82	888	65	822	50	747
50	936	84	886	70	819	—	—
51	934	86	884	75	816	—	—

Zur Prüfung der Messmethode wurden die Oberflächenspannungen einer Reihe von Lösungen wässrigen Äthylalkohols gemessen und Literaturwerten gegenüber gestellt. Die Alkoholkonzentration wurde pyknometrisch bestimmt, wodurch gleichzeitig das spezifische Gewicht für die Berechnung des Korrekturfaktors zur Verfügung stand. Die Messdaten und die daraus berechneten Oberflächenspannungen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Oberflächenspannung wässriger Lösungen von Äthylalkohol (bei 25°).

Ringdimensionen: $R = 0,968 \text{ cm}$ $R^3 = 0,907 \text{ cm}^3$
 $r = 0,0335 \text{ cm}$ $R/r = 28,90$

Formel: $\sigma = \frac{g}{4 \pi R} G \cdot F = 80,65 \cdot G \cdot F$

Alkohol- gehalt	Spezi- fisches Gewicht	Maximale Spannung	Korrektur- faktor	Oberflächen- spannung		Abweichung vom Literaturwert	
				gemessen	Litera- tur*)		
				σ Dyn/cm	σ Dyn/cm	Dyn/cm	%
Wasser (25° C)	0,998	1,026	0,882	73,1	72,9	+ 0,2	0,27
(19° C)	0,997	1,012	0,880	71,8	71,9	- 0,1	0,14
2,15	0,996	0,896	0,869	62,8	62,7	+ 0,1	0,16
5,0	0,991	0,800	0,858	55,3	55,5	- 0,2	0,36
8,9	0,985	0,713	0,848	48,7	48,5	+ 0,2	0,41
16,0	0,975	0,658	0,841	44,6	44,7	- 0,1	0,22
18,0	0,972	0,5905	0,831	39,5	39,5	± 0	± 0
29,1	0,955	0,498	0,816	32,7	33,0	- 0,3	0,9
37,65	0,941	0,4625	0,811	30,4	30,0	+ 0,4	1,3
56,8	0,897	0,4206	0,807	27,3	27,0	+ 0,3	1,1
75,5	0,855	0,3913	0,804	25,3	25,0	+ 0,3	1,2
93,7	0,806	0,3616	0,803	23,4	23,0	+ 0,4	1,7

*) Die Literaturvergleichswerte stammen aus Internat. Crit. Tables, Bd. IV, Seite 467, zitiert aus *Bircumshaw*, Soc. **121**, 887 (1922).

Die Werte für die Maximalspannung stellen den Durchschnitt von jeweils 5 Messungen dar. Eine Fehlbestimmung von 1 mg ergibt in der daraus errechneten Oberflächenspannung eine Differenz von ca. 0,1 Dyn/cm.

Die Literaturwerte, die zum Vergleich herangezogen wurden, messen sich eine Genauigkeit bei von $\pm 0,3$ Dyn/cm. Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist, gehen nur zwei von den zwölf ermittelten Oberflächenspannungen um 0,1 Dyn/cm über diese Fehlergrenzen hinaus. Die beschriebene, apparativ modifizierte Ringabreissmethode zur Ermittlung von Oberflächenspannungen dürfte für betriebstechnische Zwecke allgemein geeignet sein und auch für viele wissenschaftliche Bestimmungen genügen.

Zusammenfassung.

Zur Ermittlung von Oberflächenspannungen wurde die Ringabreissmethode studiert. Ein zweckmässiges Instrument zur Erfassung der dabei zu messenden sog. maximalen Spannung wurde in einer speziellen Analysenwaage gefunden, die nach dem Prinzip

der Gewichtskompensation konstruiert ist und eine kontinuierliche Wägung über einen genügend grossen Gewichtsbereich mit der geforderten Genauigkeit gestattet. Mit Hilfe eines einfachen Zusatzgerätes gestaltet sich die Oberflächenspannungsmessung automatisch und recht genau. Die Brauchbarkeit der Methode wird durch eine Reihe von Messungen belegt.

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

37. Contributo alla conoscenza dell'essenza concreta di gaggia farnese (*Acacia farnesiana Willd.*)

di Domenico La Face.

(6 I 50)

La profumeria utilizza le essenze concrete — raramente le pomate — dei fiori della gaggia farnese (*Acacia farnesiana Willd.*) e della gaggia romana (*Acacia cavenia Hook. et Arn.*), Mimosacee arbustive le cui culture da profumeria si sono estese nell'Europa Meridionale durante il XIX secolo¹). Nonostante l'interesse destato dal loro profumo ed il costo di esse, queste essenze sono state solo sommariamente esaminate.

Walbaum ha studiato la pomata di gaggia preparata in India per digestione nei grassi fusi e l'essenza concreta di fabbricazione provenzale ottenuta per estrazione eteropetrolica²).

Altri dati sono stati esposti in pubblicazioni del Bollettino *Schimmel & C.*³) e da *Kerschbaum* che nella stessa epoca ha scoperto nella gaggia la presenza del farnesolo⁴), ma senza pubblicare, al riguardo, alcuna prova sperimentale.

La porzione di essenza volatile contenuta nei fiori è molto bassa, dell'ordine di 40–50 g per 100 kg, e la quantità di fiori trattata annualmente nel Mondo è di circa 15 tonnellate, il che corrisponde ad una produzione totale compresa tra 6 e 7,5 kg di essenza distillabile in corrente di vapore d'acqua.

Le essenze della gaggia farnese si differenziano da quelle della gaggia romana per il fatto che nelle une è assente l'eugenolo che, viceversa, costituisce il 40–50% delle altre; ma, secondo *Walbaum*, ambedue conterrebbero il salicilato di metile. È stata inoltre svelata, nei prodotti della gaggia farnese, la presenza dell'aldeide benzoica, dell'alcool benzilico, del paracresolo, dell'aldeide anisica, di un'aldeide a odore caprico dal semicarbazone F. 97°, di un chetone a odore di violetta dal semicarbazone F. 143° e dal p-bromofenilidrazzone F. 103–107°, di un chetone a odore di menta dal semicarbazone F. 177–178° e, infine, di un'aldeide a odore cuminico dal semicarbazone F. 200–201°.

Sembrava pure verosimile la presenza del linalolo et del geraniolo, e *Kerschbaum* aveva isolato dall'essenza il farnesolo.

¹) Per quanto riguarda la produzione e i caratteri analitici di queste essenze, confrontare: *Naves & Mazuyer*, Les Parfums naturels, p. 199–202, Paris 1939, e Natural Perfume Materials, p. 165–168, New York 1947.

²) J. pr. [2] 68, p. 249 (1903).

³) Ber. *Schimmel*, ott. 1899, 58; apr. 1901, 16; apr. 1903, 17; apr. 1904, 21.

⁴) *Haarmann & Reimer*, Br. Tedesco 149.603 (1902); Frdl. 7, 762 (1905); Br. Francese 328.146 (1902); Br. U.S.A. 735.978 (1903).

der Gewichtskompensation konstruiert ist und eine kontinuierliche Wägung über einen genügend grossen Gewichtsbereich mit der geforderten Genauigkeit gestattet. Mit Hilfe eines einfachen Zusatzgerätes gestaltet sich die Oberflächenspannungsmessung automatisch und recht genau. Die Brauchbarkeit der Methode wird durch eine Reihe von Messungen belegt.

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

37. Contributo alla conoscenza dell'essenza concreta di gaggia farnese (*Acacia farnesiana Willd.*)

di Domenico La Face.

(6 I 50)

La profumeria utilizza le essenze concrete — raramente le pomate — dei fiori della gaggia farnese (*Acacia farnesiana Willd.*) e della gaggia romana (*Acacia cavenia Hook. et Arn.*), Mimosacee arbustive le cui culture da profumeria si sono estese nell'Europa Meridionale durante il XIX secolo¹). Nonostante l'interesse destato dal loro profumo ed il costo di esse, queste essenze sono state solo sommariamente esaminate.

Walbaum ha studiato la pomata di gaggia preparata in India per digestione nei grassi fusi e l'essenza concreta di fabbricazione provenzale ottenuta per estrazione eteropetrolica²).

Altri dati sono stati esposti in pubblicazioni del Bollettino *Schimmel & C.*³) e da *Kerschbaum* che nella stessa epoca ha scoperto nella gaggia la presenza del farnesolo⁴), ma senza pubblicare, al riguardo, alcuna prova sperimentale.

La porzione di essenza volatile contenuta nei fiori è molto bassa, dell'ordine di 40–50 g per 100 kg, e la quantità di fiori trattata annualmente nel Mondo è di circa 15 tonnellate, il che corrisponde ad una produzione totale compresa tra 6 e 7,5 kg di essenza distillabile in corrente di vapore d'acqua.

Le essenze della gaggia farnese si differenziano da quelle della gaggia romana per il fatto che nelle une è assente l'eugenolo che, viceversa, costituisce il 40–50% delle altre; ma, secondo *Walbaum*, ambedue conterrebbero il salicilato di metile. È stata inoltre svelata, nei prodotti della gaggia farnese, la presenza dell'aldeide benzoica, dell'alcool benzilico, del paracresolo, dell'aldeide anisica, di un'aldeide a odore caprico dal semicarbazone F. 97°, di un chetone a odore di violetta dal semicarbazone F. 143° e dal p-bromofenilidrazzone F. 103–107°, di un chetone a odore di menta dal semicarbazone F. 177–178° e, infine, di un'aldeide a odore cuminico dal semicarbazone F. 200–201°.

Sembrava pure verosimile la presenza del linalolo et del geraniolo, e *Kerschbaum* aveva isolato dall'essenza il farnesolo.

¹) Per quanto riguarda la produzione e i caratteri analitici di queste essenze, confrontare: *Naves & Mazuyer*, *Les Parfums naturels*, p. 199–202, Paris 1939, e *Natural Perfume Materials*, p. 165–168, New York 1947.

²) J. pr. [2] 68, p. 249 (1903).

³) Ber. *Schimmel*, ott. 1899, 58; apr. 1901, 16; apr. 1903, 17; apr. 1904, 21.

⁴) *Haarmann & Reimer*, Br. Tedesco 149.603 (1902); Frdl. 7, 762 (1905); Br. Francese 328.146 (1902); Br. U.S.A. 735.978 (1903).

Io ho studiato l'assoluta, cioè la parte solubile nell'alcool, di una concreta di gaggia farnese ottenuta a Reggio Calabria (Italia) con un rendimento di 0,45 %.

I caratteri di essa, I, differiscono sensibilmente da quelli delle essenze assolute prodotte sulla costa Ligure, III, descritte da G. *Rovesti*¹⁾. Essi sono invece più vicini a quelli di una assoluta di origine provenzale, II, descritta da Y. R. *Naves*²⁾.

I. D_4^{20} : 0,9725	n_D^{20} : 1,5033	$[\alpha]_D$: +12,92°	I. acidi: 45,9	I. esteri: 19,1
II. D_4^{20} : 0,984	—	—	I. acidi: 62,8	I. esteri: 33,5;
			I. esteri dopo formilazione	a freddo: 181,3
III. D_4^{20} : 1,0165—1,066				
	n_D^{20} : 1,514—1,521	—	I. acidi: 18—55	I. esteri: 97—243 ³⁾

Egualemente molto differenti da quelli di I e II, sono i caratteri della maggior parte delle assolute commerciali⁴⁾.

Allo scopo di sottrarre i prodotti acidi ed i derivati fenolici agli inconvenienti dell'idrolisi e dell'alcoolisi, non ho seguito la tecnica abituale di studio delle assolute, che consiste nell'isolare direttamente le frazioni volatili per distillazione in corrente di vapore d'acqua o per codistillazione con un poliolo. Ho estratto, invece, il complesso dei prodotti acidi o fenolici ed almeno una parte dei costituenti lattonici, trattando l'assoluta con una soluzione acquosa di idrato di sodio: soltanto dopo ho effettuato la distillazione in corrente di vapore d'acqua surriscaldato, a pressione ridotta, per isolare i composti odoranti neutri. Ed infine, poichè nelle essenze concrete l'esistenza dei derivati degli alcoli e dei fenoli non è sempre limitata ad esteri volatili di acidi inferiori, ho saponificato la frazione neutra non volatile nell'intento di ottenere, eventualmente, nuove porzioni di alcoli o di fenoli allo stato libero.

Questo studio mi ha condotto alle constatazioni che saranno esposte più avanti, rimaste in gran parte incomplete malgrado la forte quantità di essenza presa in esame ed i mezzi di indagine estesi alle tecniche microchimiche.

Il fatto più notevole è l'assenza del salicilato di metile, sebbene sia stato trovato, in piccola quantità, l'acido salicilico. L'assenza del salicilato di metile, che *Walbaum* ha invece trovato nell'assoluta di origine provenzale, può attribuirsi a caratteri stagionali, o piuttosto

¹⁾ Profumi Italici 3, 277 (1925).

²⁾ *Naves & Mazuyer*, Les Parfums naturels 198, (1939).

³⁾ Nessun altro autore ha osservato indici di esteri così alti (*Naves & Mazuyer*, op. cit. p. 201); neppure nel caso dell'assoluta di gaggia romana, che si può sospettare mescolata all'assoluta di gaggia farnese.

⁴⁾ Il prezzo di vendita delle essenze di gaggia — come si è stabilito comunemente — corrisponde alla metà del costo della materia prima; il che deve indurre a fare delle riserve nell'interpretazione dei caratteri analitici e della costituzione chimica dei prodotti commerciali.

al fatto che la gaggia romana, la cui essenza è particolarmente ricca in esteri, non è coltivata nella regione di Reggio Calabria, mentre le due specie crescono vicine in Provenza e fioriscono ambedue in ottobre-novembre.

Un altro fatto importante è la presenza, accanto ai ceridi abituali dei prodotti dei fiori, di forti quantità di acido palmitico libero (circa il 50% degli acidi liberi dell'assoluta).

Degli altri acidi presenti ho potuto identificare l'acido isobutirrico, l'acido benzoico, l'acido salicilico.

L'essenza contiene inoltre un cresolo ed uno o più etilfenoli.

La presenza della cumarina è stata osservata più volte nel corso dello studio.

Sembra, comunque, che l'odore della gaggia sia in gran parte dovuto al complesso odorante: cresolo, etilfenolo, cumarina.

Non ho riscontrato il chetone a odore di menta, la cui presenza è stata segnalata dai chimici della Ditta *Schimmel*; ho invece isolato, sotto forma di fenilsemicarbazoni, un ossiacetofenone ed un chetone idroaromatico a odore di violetta.

Sebbene le microanalisi del derivato di quest'ultimo non siano state soddisfacenti, e nell'impossibilità di purificare maggiormente il prodotto, ottenuto in piccolissima quantità, secondo i dati esposti nella parte sperimentale, sono indotto a supporre che si tratti dell' α -ionone otticamente attivo, costituente già incontrato in svariati prodotti odoranti vegetali da *Y. R. Naves & G. R. Parry*¹⁾ e da *Y. R. Naves*²⁾.

Accanto ai chetoni, la frazione neutra volatile dell'assoluta di gaggia contiene in quantità rilevante il n-eicosano³⁾, $C_{20}H_{42}$, l'alcool benzilico ed i suoi esteri, il linalolo, l' α -terpineolo e il nerolidolo o il farnesolo (o tutti e due).

Questo lavoro ha potuto essere effettuato grazie all'appoggio del *Consiglio Nazionale delle Ricerche di Roma* e del *Centro di studio per le essenze di Reggio Calabria* (Dir. Prof. *Fr. La Face*), e della Ditta *L. Givaudan & Cie S.A.*, Vernier-Genève, che ha messo i suoi laboratori a disposizione. Esso è stato ispirato e guidato dal Dr. *Yves-René Naves*.

Parte sperimentale.

Le microanalisi sono state eseguite da Mlle *D. Höhl* (*L. Givaudan & Cie*, Vernier). I punti di fusione sono corretti. Δn equivale a $(n_D - n_C) \times 10^4$.

Essenza concreta di gaggia jarnese. Essa è stata prodotta nei dintorni di Reggio Calabria nell'ottobre 1948 con tutte le garanzie di autenticità. L'assoluta, da me preparata nel modo abituale con un rendimento del 36%, si presentava come un prodotto bruno-verdastro, della consistenza del miele e dall'odore possente, tenace e caratteristico.

d_4^{20} : 0,9725; n_D^{20} : 1,5033; Δn : 121,6; $[\alpha]_D$: +12,92° (CCl_4 ; c = 10,02)

I. acidi: 45,9; I. esteri: 19,1

¹⁾ Helv. **30**, 421 (1947).

²⁾ Helv. **32**, 1065 (1949).

³⁾ Il n-eicosano è stato ricordato da *Prophète* tra i costituenti delle cere di rosa (Bl. [4] **39**, 1607 (1926)); ma secondo *Chibnal* e coll. (Biochem. J. **28**, 2189 (1934)) questo complesso non sarebbe che un miscuglio di paraffine.

Isolamento dei fenoli. 519 g di assoluta sono stati trattati con $4 \times 1250 \text{ cm}^3$ di soluzione di idrato di sodio al 3%, in presenza di etere. Le soluzioni alcaline riunite sono state estratte con etere in un percolatore per 45 ore. Si sono così ottenuti 9 g della frazione fenolica che, rettificata, ha dato:

0,4 g; $E_{2,8} = 70-75^\circ$, a odore cresolico;
 2,15 g; $E_{2,8} = 80-95^\circ$, a odore che richiama quello del p-etilfenolo;
 0,75 g; $E_{2,8} = 106-128^\circ$, a odore di cuoio di Russia e di castoreo;
 5,0 g; di residuo ceroso, dall'odore debole di cuoio.

Le due prime frazioni, trattate col cloruro di dinitro-3-5-benzoile e piridina, hanno dato dei nitrobenzoati. Della prima frazione si sono ottenuti 0,3 g di estere che, dopo ricristallizzazione dall'alcool, fondeva a $103,5-104^\circ$.

$C_{14}H_{10}O_6N_2$ Calc. C 55,63 H 3,335 N 9,27%
 (302,236) Trov. ,, 55,66 ,, 3,30 ,, 9,20%

La seconda frazione ha dato 0,4 g di un estere fondente, dopo eguale trattamento, a $85-86^\circ$.

$C_{15}H_{12}O_6N_2$ Calc. C 56,96 H 3,82 N 8,86%
 (316,262) Trov. ,, 56,94 ,, 3,41 ,, 8,56%

Isolamento degli acidi e dei lattoni. La soluzione alcalina che, dopo 45 ore, non cedeva più quantità apprezzabili di prodotto all'etere, è stata saturata con anidride carbonica e quindi sottoposta alla percolazione prolungata a freddo, separando ogni 8-9 ore l'estratto ottenuto e saturando di nuovo con anidride carbonica dopo 3-4 operazioni. L'estrazione si è protratta per 43 giornate di 8-9 ore, sino a quando, cioè, l'entità del prodotto estratto è divenuta insignificante.

Sin dal principio gli estratti emanavano odore di cumarina e presentavano un aspetto ceroso; poichè vari saggi preliminari avevano dimostrato che la loro composizione non differiva sensibilmente, sono stati riuniti. Il totale pesava 108 g. Il prodotto, distillato, ha dato:

8,25 g liquido, $E_{2,7} = 56-125^\circ$;
 58,65 g butirroso, $E_{2,7} = 180-197^\circ$; F. $55-58^\circ$;
 32,4 g residuo a odore di acidi grassi.

La seconda frazione era costituita essenzialmente da acido palmitico, identificato con la preparazione del palmitato di benziltiuronio che, ricristallizzato dall'alcool a 95%, fondeva a $139-139,5^\circ$ e dell'anilide fondente, dopo analogo trattamento, a $89-90^\circ$.

$C_{24}H_{42}O_2N_2S$ Calc. C 68,20 H 10,02 N 6,63 S 7,57%
 (422,653) Trov. ,, 68,48 ,, 9,75 ,, 6,54 ,, 7,69%

$C_{22}H_{37}ON$ Calc. C 79,70 H 11,25 N 4,23%
 (345,532) Trov. ,, 79,87 ,, 11,19 ,, 4,21%

La prima frazione era solo parzialmente solubile in una soluzione di idrogeno-carbonato di sodio al 10%: la parte solubile pesava 4,8 g, la parte insolubile 3,3 g.

La parte insolubile, a odore di fieno tagliato e di grassi, è stata trattata con l'ammoniaca¹⁾. Si è ottenuto 0,55 g di prodotti insolubili, che sono stati ripresi con pentano, a $-15/-20^\circ$. Sono rimasti insolubili 0,11 g di un prodotto semicristallino, semiceroso a forte odore di cumarina e di foglie di fico da cui non è stato possibile estrarre un prodotto definito, nè per cristallizzazione, nè per sublimazione sotto vuoto elevato. 0,5 g sono stati disciolti a $+5^\circ$ circa in $1,2 \text{ cm}^3$ di acido nitrico di $d = 1,42$ e, dopo un quarto d'ora, il prodotto è stato precipitato su ghiaccio, asciugato, ricristallizzato in alcool a 50%. Si è ottenuto 0,12 g di un miscuglio eutectico di nitro-6 e di nitro-8-cumarina, fondente a $140-141^\circ$ ²⁾.

$C_6H_5O_4N_4$ (191,138) Calc. N 7,33% Trov. N 7,51%

¹⁾ Dean, Ind. Eng. Chem. **7**, 519 (1915).

²⁾ Dey & Krishnamurti, J. Indian Chem. Soc. **4**, 197 (1927).

Isolamento degli acidi. La soluzione scaricata dal percolatore è stata acidificata con acido fosforico sino al viraggio del rosso congo, e gli acidi liberati sono stati estratti con l'etere.

Si sono ottenuti 43 g di un prodotto vischioso e semicristallino a forte odore butirrico e caprilico. Questo miscuglio è stato esterificato a refluxo per 5 ore insieme con 250 cm³ di alcool metilico preventivamente addizionato di 4,6 g di acido solforico. Si sono ottenuti, così, con qualche perdita nelle frazioni più volatili, 39 g di esteri e, dalle loro acque di lavaggio, si sono isolati 2,4 g di acidi a odore predominante di acido acetico (reazione del cacadile affermativa).

Gli esteri sono stati quindi frazionati per distillazione tralasciando i prodotti distillabili al disotto di 130°/3 mm, debolmente odoranti.

Le prime frazioni, più abbondanti (38%), erano costituite da isobutirrato di metile.

L'acido è stato identificato, dopo saponificazione, mediante la preparazione dell'isobutirrato di fenilfenacile F. 89—90°, dopo ricristallizzazione dall'alcool.

$C_{18}H_{18}O_3$ (282,324) Calc. C 76,57 H 6,43% Trov. C 76,70 H 6,45%

Le frazioni superiori, a odore di benzoato e salicilato di metile, dall'indice di esteri 361,5, sono state trattate con una soluzione di idrato di sodio al 3%.

Sono stati ottenuti 2,25 g di una frazione I costituita prevalentemente da benzoato di metile e 1,4 g di una frazione II ricca di salicilato di metile.

I. $D_4^{20} = 1,0773$; $n_D^{20} = 1,5182$; $\Delta n = 168$

II. $D_4^{20} = 1,1650$; $n_D^{20} = 1,5340$; $\Delta n = 211$

L'acido benzoico è stato identificato per saponificazione e per sublimazione, F. 121,5—122° (in tubo saldato), nonchè per preparazione del benzoato di benziltiuronio F. 166,5—167° (saggio del miscuglio).

L'acido salicilico è stato identificato, dopo saponificazione, mediante la preparazione del salicilato di benziltiuronio, F. 146—147°¹⁾, dopo ricristallizzazione nell'alcool acquoso al 50%.

$C_{15}H_{16}O_3N_2S$ (304,354) Calc. N 9,20 S 10,53% Trov. N 9,13 S 10,12%

La frazione che distillava dopo il benzoato ed il salicilato di metile ($E_3 = 125^\circ$) e del peso di 2,0 g fondeva a 153—157°. Essa non è stata studiata.

Studio dei costituenti neutri. La frazione di essenza assoluta insolubile nella soluzione di idrato di sodio, del peso di 325 g, è stata sottoposta all'azione di una corrente di vapore surriscaldato a 140° sotto 40—45 mm.

Si sono ottenuti 76 g di distillato ricco di cristalli traslucidi di paraffine. Questo distillato è stato deparaffinato per trattamento con l'alcool etilico a 80% alla temperatura tra -5° et 0°, ottenendo 56 g di prodotti solubili.

La frazione paraffinica ricristallizzata dall'alcool assoluto, a F. 35,5—36,5°, risponde alla composizione centesimale del n-eicosano.

$C_{20}H_{42}$ (282,53) Calc. C 85,03 H 14,98% Trov. C 84,75 H 15,27%

Crioscopia nella canfora, trovato: P.M. 285; nel ciclopentadecanone, trovato P.M. 292.

Il prodotto deparaffinato aveva i seguenti caratteri: $D_4^{20} = 0,9564$; $\alpha_D = +3,37^\circ$; $n_D^{20} = 1,4951$; $\Delta n = 146$; I. acidi = 11,1; I. esteri = 69,7; alcoli combinati (espressi in alcool benzilico) = 13,45%; alcoli primari (e secondari) liberi, per acetilazione piridinica²⁾ = 23,45%.

Il residuo non volatile presentava: I. acidi = 10,3; I. esteri = 58,25.

52,7 g della frazione deparaffinata sono stati frazionati per distillazione:

¹⁾ Donleavy, Am. Soc. **58**, 1005 (1936); Veibel & Lilehund, Bl. [5] **5**, 1157 (1938).

²⁾ Naves, Helv. **30**, 1613 (1947).

N°	E/mm	Peso	distillato %	D ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Δn (Abbe)	α_D
1	40—45/2,5	1,20	2,27	0,8511	1,4840	139	- 0,70
2	45—74/2,8	1,05	4,26	0,9434	1,4948	130	in.
3	74—80/2,8	3,00	9,95	1,0216	1,5071	152	in.
4	80—83/2,8	1,30	12,41	0,9962	1,5031	148	+ 0,40
5	83—90/2,8	0,70	13,73	—	1,4992	153	+ 1,00
6	90—96/2,7	2,40	18,26	1,0065	1,5010	158	+ 2,20
7	96—102/2,7	1,95	21,96	1,0464	1,5065	156	+ 7,70
8	102—104/2,7	3,10	27,84	1,0552	1,5160	171	+ 12,60
9	104—109/2,7	3,35	34,11	1,0627	1,5208	172	+ 10,00
10	109—116/2,7	1,15	36,23	1,0336	1,5191	179	+ 4,25
11	116—140/2,7	1,32	38,73	1,0095	1,5105	165	+ 2
12	140—150/2,7	1,28	41,19	0,9594	1,5028	136	in.
13	150—156/2,7	3,40	47,59	0,9346	1,4965	122	in.
14	156—158/2,7	1,80	51,00	0,9268	1,4950	124	in.
15	158—165/2,7	1,80	54,41	0,9384	1,4979	124	in.
16	165—172/2,7	1,90	58,01	0,9492	1,5000	130	in.
17	172—182/2,7	1,60	61,04	0,9534	1,5029	127	in.
18	182—192/2,7	1,00	62,92	0,9603	1,5060	140	in.
19	192—205/2,7	0,95	64,71	—	1,5089	141	in.
20	205—213/2,7	2,50	69,45	0,9631	1,5119	125	in.
Res.		13,35	Totale 50,08				

8,1 g delle frazioni 1—6 riunite sono state saponificate per ebollizione di 30 minuti in presenza di 65 cm³ di soluzione alcoolica normale di idrato di sodio. La frazione neutra risultante (5,9 g) è stata trattata per 72 ore, alla temperatura del laboratorio, con 5 g di anidride ftalica et 30 cm³ di piridina anidra. Dopo saponificazione degli esteri ftalici isolati come sali di sodio, si è ottenuto 2,7 g di alcoli ftalizzabili in queste condizioni e 1,8 g di una frazione contenente gli alcoli terziari. I due prodotti sono stati frazionati in palloni di Widmer. Il prodotto ftalizzabile ha dato 1,8 g di alcool benzilico quasi puro:

$$E_{1,6} = 75-76^\circ; D_4^{20} = 1,0412; n_D^{20} = 1,5392; \Delta n = 175,8;$$

che è stato identificato per preparazione del suo alfofanato, F. 191^o (saggio del miscuglio¹⁾), nonché per ossidazione in aldeide benzoica (odore).

Il prodotto non ftalizzabile ha dato una frazione principale (0,9 g) E_{2,2} = 60—62°; D₄²⁰ = 0,8762; n_D²⁰ = 1,4644; Δn = 105,5; α_D^{20} = +6,42°, a odore di essenza di petit grain saponificata, e di cui 0,5 g trattati con 0,65 g di isocianato di xenile hanno dato, dopo ricristallizzazioni nel benzene, 0,22 g di xeniluretano di linalolo, F. 90—91° (saggio del miscuglio).

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N} & \text{Calc. C } 79,01 & \text{H } 7,81 \quad \text{N } 4,01\% \\ (349,454) & \text{Trov. ,, } 78,86 & \text{,, } 7,92 \quad \text{,, } 3,90\% \end{array}$$

Il residuo di distillazione della frazione non ftalizzabile (contenuto nel pallone e nella colonna di distillazione), del peso di 0,44 g, è stato trattato con 0,5 g di isocianato di p-nitrofenile, per 96 ore alla temperatura del laboratorio e poi per un ora a bagno maria, in presenza di 3 cm³ di tetracoloro di carbonio. È stato ottenuto, dopo ricristallizzazione

¹⁾ Vedi *Naves & Grampoloff*, Helv. **25**, 1508 (1942).

nell'etere di petrolio e nel benzene, 0,16 g di p-nitro-feniluretano dell' alfa-terpineolo, F. = 120–120,5° (saggio del miscuglio).

$C_{17}H_{23}O_4N_2$	Calc.	C 63,93	H 7,26	N 8,77%
(319,370)	Trov. „	64,28	„ 7,21	„ 8,77%

Le frazioni 7–11 (7,5 g; I. acidi = 8,3; I. esteri = 204,6) che emanavano odori di acetofenone e di lampone, sono state saponificate con una soluzione alcoolica di idrato di sodio a refluxo.

La frazione neutra è stata trattata con 5 g di reattivo P di *Girard & Sandulesco* (cloruro di aceto-idrazide-piridinio). I chetoni rigenerati alla temperatura del laboratorio in ambiente di acido cloridrico 2-n., pesavano 1,1 g e la frazione neutra 4,3 g.

La frazione chetonica, liquido spesso di colore scuro, è stata trattata con 1 g di fenil-4-semicarbazide in presenza di 15 cm³ di alcool metilico e di 1 cm³ di acido acetico.

La miscela grezza dei fenilsemicarbazoni ottenuti, magma vischioso e colloidale, è stato purificato per mezzo di cristallizzazioni nell'alcool metilico ottenendo delle frazioni definite.

I. 0,1 g, F. 172–173°, poco solubile.

$C_{15}H_{15}O_2N_3$	Calc.	C 66,9	H 5,62	N 15,6%
(269,294)	Trov. „	66,74	„ 5,45	„ 15,43%

Alcuni cristalli, al contatto di una soluzione acquosa bollente di acido ossalico, hanno sviluppato un odore aromatico del tipo di quello dell'acetofenone.

II. 0,03 g, F. = 182–182,5°, più solubile.

$C_{19}H_{25}ON_3$ (311,314)	Cal.	C 73,28	H 8,09	N 13,49%
$C_{20}H_{27}ON_3$ (325,547)	„ „	73,79	„ 8,37	„ 12,92%
$C_{21}H_{29}ON_3$ (339,466)	„ „	74,28	„ 8,62	„ 12,39%
	Trov. „	73,07	„ 8,15	„ 13,61%

La miscela con il fenilsemicarbazone del *d*- α -ionone F. = 181–181,5°¹⁾, non ha mostrato differenza del punto di fusione.

Alcuni cristalli messi a contatto di una soluzione acquosa bollente di acido ossalico, hanno sviluppato odore di violetta.

I prodotti che non avevano reagito con il reattivo P (4,3 g) sono stati rettificati in corrente di vapore d'acqua surriscaldato a pressione ridotta, nell'apparecchio di *Naves*. Sono stati isolati 3,4 g di prodotti volatili (D_4^{20} = 0,9281; n_D^{20} = 1,5180) che sono stati frazionati per distillazione in un pallone di *Widmer*.

Le teste (2,1 g) contenevano principalmente dell'alcool benzilico, identificato mediante ossidazione cromica in aldeide benzoica, mescolato probabilmente con alcoli terpenici e con sesquiterpeni.

La frazione seguente (0,45 g), n_D^{20} = 1,4940, ossidata con il miscuglio cromatico, ha dato 0,32 g di una frazione aldeidica a odore citrino, da cui si è ottenuto 0,08 g di semicarbazone del farnesal, ricristallizzato dall'alcool metilico, F. 133–134° (saggio del miscuglio). Il prodotto conteneva dunque del nerolidolo, o del farnesolo, o tutti e due.

RIASSUNTO.

Lo studio dell'essenza assoluta preparata a partire dall'essenza concreta della gaggia farnese, *Acacia farnesiana*, fabbricata in Calabria, ha dimostrato l'assenza dell'eugenolo e del salicilato di metile che sono dei costituenti importanti delle essenze della gaggia romana, *Acacia cavenia*.

¹⁾ *Naves*, Helv. **30**, 770 (1947).

Sono stati isolati e caratterizzati i composti seguenti: un miscuglio di cresoli, una miscela di etilfenoli, gli acidi butirrico, palmitico, benzoico e salicilico, l'eicosano, un ossiacetofenone, un chetone — dalla formula degli iononi (probabilmente l' α -ionone otticamente attivo). È dimostrata la presenza della cumarina, dell'alcool benzilico, del linalolo, dell' α -terpineolo, del nerolidolo o del farnesolo (o tutti e due) in parte esterificati.

Laboratori di Ricerche di *L. Givaudan & Cie S.A.*,
Vernier-Genève;

Centro di Studio per le essenze, Reggio Calabria (Italia).

38. Systematische Untersuchungen über tuberkulostatisch wirksame primäre Amine

von **G. Brubacher** und **E. Suter**.

(12. IX. 49.)

In Ergänzung zu einer früheren Mitteilung¹⁾, in der über die tuberkulostatische Wirkung von einigen Verbindungen, die unter dem Gesichtspunkt der Strukturähnlichkeit²⁾ ausgewählt worden waren, berichtet wurde, bringen wir im folgenden Angaben über entsprechende Untersuchungen mit einer Reihe von Verbindungen, die als isoster mit der p-Aminobenzoessäure (PAB) bzw. mit dem p-Aminobenzoessäure-äthylester zu formulieren sind.

Die in Oberflächenkulturen von *Vallée* auf *Lockemann*-Nährlösung ermittelten tuberkulostatischen Wirkungen der mit p-Aminobenzoessäure zu vergleichenden Verbindungen: 2-(p-Aminophenyl)-propen und p-Amino-benzamidin zeigt Tabelle 1, oberer Teil, der noch zur Ergänzung die früher ermittelten Werte von Verbindungen dieser Reihe enthält.

2-(p-Aminophenyl)-propen, eine bereits von *J. v. Braun*³⁾ beschriebene Verbindung, wurde von uns durch Bromierung von p-Nitrocumol, anschliessende Halogenwasserstoffabspaltung und Reduktion bereitet.

Die recht hohe Wirksamkeit des 2-(p-Aminophenyl)-propens wird in Kulturen, die 10% Serum enthalten, sehr stark reduziert.

¹⁾ *H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer & E. Suter*, *Helv.* **30**, 540 (1947).

²⁾ Siehe *H. Erlenmeyer*, Les composés isostères et le problème de la ressemblance en chimie, *Bl. Soc. chim. biol.* **30**, 792 (1948).

³⁾ *A.* **472**, 39 (1929).

Sono stati isolati e caratterizzati i composti seguenti: un miscuglio di cresoli, una miscela di etilfenoli, gli acidi butirrico, palmitico, benzoico e salicilico, l'eicosano, un ossiacetofenone, un chetone — dalla formula degli iononi (probabilmente l' α -ionone otticamente attivo). È dimostrata la presenza della cumarina, dell'alcool benzilico, del linalolo, dell' α -terpineolo, del nerolidolo o del farnesolo (o tutti e due) in parte esterificati.

Laboratori di Ricerche di *L. Givaudan & Cie S.A.*,
Vernier-Genève;

Centro di Studio per le essenze, Reggio Calabria (Italia).

38. Systematische Untersuchungen über tuberkulostatisch wirksame primäre Amine

von **G. Brubacher** und **E. Suter**.

(12. IX. 49.)

In Ergänzung zu einer früheren Mitteilung¹⁾, in der über die tuberkulostatische Wirkung von einigen Verbindungen, die unter dem Gesichtspunkt der Strukturähnlichkeit²⁾ ausgewählt worden waren, berichtet wurde, bringen wir im folgenden Angaben über entsprechende Untersuchungen mit einer Reihe von Verbindungen, die als isoster mit der p-Aminobenzoessäure (PAB) bzw. mit dem p-Aminobenzoessäure-äthylester zu formulieren sind.

Die in Oberflächenkulturen von *Vallée* auf *Lockemann*-Nährlösung ermittelten tuberkulostatischen Wirkungen der mit p-Aminobenzoessäure zu vergleichenden Verbindungen: 2-(p-Aminophenyl)-propen und p-Amino-benzamidin zeigt Tabelle 1, oberer Teil, der noch zur Ergänzung die früher ermittelten Werte von Verbindungen dieser Reihe enthält.

2-(p-Aminophenyl)-propen, eine bereits von *J. v. Braun*³⁾ beschriebene Verbindung, wurde von uns durch Bromierung von p-Nitrocumol, anschliessende Halogenwasserstoffabspaltung und Reduktion bereitet.

Die recht hohe Wirksamkeit des 2-(p-Aminophenyl)-propens wird in Kulturen, die 10% Serum enthalten, sehr stark reduziert.

¹⁾ *H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer & E. Suter*, *Helv.* **30**, 540 (1947).

²⁾ Siehe *H. Erlenmeyer*, Les composés isostères et le problème de la ressemblance en chimie, *Bl. Soc. chim. biol.* **30**, 792 (1948).

³⁾ *A.* **472**, 39 (1929).

Tabelle 1.

Tuberkulostatische Wirkung von Verbindungen, isoster mit PAB oder isoster mit p-Aminobenzoesäure-äthylester.

Isoster mit	Formel $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R};$ R =	Oberflächenkultur in <i>Lockemann-Nährlösung</i>	
		Mol/l	SZ
PAB	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$	$4 \cdot 10^{-4}$	0,5
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$	$> 1 \cdot 10^{-3}$	$< 0,2$
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$1 \cdot 10^{-3}$	0,2
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$	$> 2 \cdot 10^{-4}$	< 1
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$2 \cdot 10^{-5}$	10
p-Amino- benzoesäure- äthylester	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$5 \cdot 10^{-6}$	40
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{NHCH}_2\text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$2 \cdot 10^{-4}$	1
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$2,5 \cdot 10^{-6}$	80
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NHCH}_2\text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$> 2 \cdot 10^{-4}$	< 1
	$\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$2 \cdot 10^{-6}$	100

Weiterhin wurde noch die Wirkung dieser Verbindung auf *Staphylococcus aureus* und *Bacterium coli* geprüft¹⁾. Auch in einer Konzentration von 1 : 1000 war hier keinerlei bakteriostatische oder baktericide Wirkung zu beobachten, so dass dieser Verbindung keine antagonistische Wirkung zur p-Aminobenzoesäure zukommt.

Die tuberkulostatische Wirkung der mit dem p-Aminobenzoesäureäthylester isosteren Verbindungen: 2-(p-Aminophenyl)-penten-(1) und N₁-Äthyl-p-amino-benzamidin enthält Tabelle 1, unterer Teil,

¹⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* für die Durchführung dieser biologischen Prüfungen unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

der noch ergänzend die entsprechenden Werte der früher untersuchten Verbindungen dieser Reihe wiedergibt.

Zur Darstellung von 2-(p-Aminophenyl)-penten-(1) wurde β -Propylzimtsäure nitriert. Die so erhaltene β -Propyl-p-nitro-zimtsäure, deren Konstitution durch oxydativen Abbau zur p-Nitrobenzoesäure bewiesen wurde, wurde zum 2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1) decarboxyliert und dieses mit SnCl_2 und Salzsäure zum entsprechenden Amin reduziert.

N_1 -Äthyl-p-aminobenzamidin wurde aus p-Nitrobenzoesäure-imino-äthylester durch Umsetzung mit Äthylamin und darauffolgende Reduktion gewonnen.

Herrn Prof. H. Erlenmeyer danken wir bestens für die Anregung zu dieser Arbeit und seine wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil¹⁾.

Darstellung von 2-(p-Aminophenyl)-propen²⁾. 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan.

5,86 g p-Nitrocumol, bereitet nach R. D. Haworth & L. Barker³⁾, wurden in 16 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 6,38 g N-Bromsuccinimid und 41 mg frisch bereitetem Dibenzoylperoxyd 6½ Stunden am Rückfluss in gelindem Sieden erhalten. Das nach der Aufarbeitung erhaltene, gelb gefärbte Öl (8,5 g) kristallisierte auch nach monatelangem Stehen nicht. Bei 110° beginnt sich die Verbindung unter HBr-Entwicklung zu zersetzen.

2-(p-Nitrophenyl)-propen.

a) Aus 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan durch Destillation: 23 g rohes 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan wurden der Hochvakuumdestillation unterworfen. Die bei 105—109°/1—2 mm (130—140° Badtemperatur) siedenden Anteile (6 g) kristallisierten und lieferten nach dem Umkristallisieren aus Petroläther 2,2 g 2-(p-Nitrophenyl)-propen vom Smp. 52—55°. Eine bei 54—55° schmelzende Analysenprobe wurde im Hochvakuum bei 45° getrocknet.

4,350 mg Subst. gaben 10,58 mg CO_2 und 2,26 mg H_2O

3,16 mg Subst. gaben 0,237 cm³ N_2 (21°, 747 mm)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 66,25 H 5,56 N 8,59%

Gef. „ 66,37 „ 5,81 „ 8,56%

b) Aus 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan mittels alkoholischer Kalilauge: 9,4 g rohes 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan wurden mit 50 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge (ca. 2 Mol.) drei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die vom Kaliumbromid befreite Lösung wurde zur Hälfte im Vakuum eingedampft, mit 50 cm³ Wasser versetzt und zweimal ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung wurde unter Zusatz weniger Körnchen Hydrochinon eingedampft und der Rückstand im Vakuum (0,7 mm) fraktioniert. Die bei 80—95° übergehende Fraktion (2,92 g) erstarrte in der Kälte und schmolz bei 46—51°. Nach Umkristallisieren aus Petroläther erhielt man 1,5 g (25% der Theorie) vom Smp. 51—54°.

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

²⁾ Vgl. J. v. Braun, loc. cit.

³⁾ Soc. 1939, 1302.

2-(p-Aminophenyl)-propen.

400 mg 2-(p-Nitrophenyl)-propen wurden unter Eiskühlung in eine Lösung von 2,8 g kristallisiertem Zinn(II)-chlorid in 3 g konz. Salzsäure eingetragen. Es wurde etwas Äther hinzugefügt und das Reaktionsgemisch zwei Tage lang geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde nun in Wasser gelöst und die Lösung unter Wasserkühlung mit 10-proz. Sodalösung neutralisiert. Anschliessend wurde vorsichtig mit 20-proz. Kalilauge bis zur Auflösung des gebildeten Zinnhydroxyds versetzt. Das als Emulsion ausgeschiedene 2-(p-Aminophenyl)-propen wurde sofort in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit 2-n. HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur auf ein kleines Volumen eingengt und mit konz. HCl versetzt. Es fielen 100 mg eines mikrokristallinen Pulvers vom Smp. 231–233° aus (*v. Braun* gibt 230–235° an). Das salzsaure Salz wurde durch wiederholtes Umfällen aus Wasser mit konz. HCl in schönen mikrokristallinen Rhomboedern erhalten.

Zur Analyse wurde die Substanz über KOH und Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz und anschliessend 24 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

4,049 mg Subst. gaben 9,44 mg CO₂ und 2,61 mg H₂O
 C₉H₁₂NCl Ber. C 63,71 H 7,13% Gef. C 63,62 H 7,21%

p-Amino-benzamidin-dihydrochlorid.

Diese Verbindung wurde nach den Angaben von *A. P. T. Easson & F. L. Pyman*¹⁾ aus p-Nitrobenzamidin-hydrochlorid durch Reduktion mit salzsaurem Zinn(II)-chlorid-lösung und granuliertem Zinn oder durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel erhalten, jedoch fanden wir stets den Smp. 284–286° (Lit. 320°).

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

2,100 mg Subst. gaben 0,379 cm³ N₂ (23°, 744 mm)
 C₇H₁₁N₃Cl₂ Ber. N 20,20% Gef. N 20,36%

Darstellung von 2-(p-Aminophenyl)-penten-(1).
 β-Propyl-p-nitrozimtsäure.

1 g β-Propyl-zimtsäure wurde innerhalb einer halben Stunde unter mechanischem Rühren bei 0° in ein Gemisch von 9 cm³ konz. Salpetersäure und 4,5 cm³ konz. Schwefelsäure eingetragen und das Reaktionsgemisch noch anderthalb Stunden bei 0° mechanisch gerührt. Anschliessend wurde der Kolbeninhalt auf Eis gegossen und der ausgeschiedene Kristallbrei abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Man erhielt so 1,16 g (52% der Theorie) eines gelbstichigen Kristallpulvers vom Smp. 87–104°. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Benzol ergab 650 mg β-Propyl-p-nitrozimtsäure.

Die Verbindung kristallisiert aus Benzol in sehr hellen, gelbgrünstichigen Rhomboedern vom Smp. 108–110°. Nach dem Schmelzen wird sie wieder fest und schmilzt endgültig bei 119,5°. Durch längeres Erhitzen auf 90° wird die niederschmelzende Form in die höher schmelzende übergeführt.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus wässrigem Alkohol umkristallisiert und zwei Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

5,386 mg Subst. gaben 12,03 mg CO₂ und 2,52 mg H₂O
 4,62 mg Subst. gaben 0,238 cm³ N₂ (22°, 741 mm)
 C₁₂H₁₃O₄N Ber. C 61,27 H 5,57 N 5,96%
 Gef. „ 60,95 „ 5,24 „ 5,81%

¹⁾ Soc. 1931, 2994.

Oxydativer Abbau.

100 mg β -Propyl-p-nitrozimtsäure wurden in eine Lösung von 1 g Kaliumdichromat in 4 cm³ konz. Schwefelsäure und 3 cm³ Wasser eingetragen und 5 Minuten im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit 10 cm³ Wasser verdünnt. Die ausgeschiedenen Kristalle erwiesen sich als p-Nitrobenzoesäure.

2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1).

250 mg β -Propyl-p-nitrozimtsäure wurden in 1 g Chinolin gelöst und unter Zugabe von 0,03 g Kupferpulver auf 185° erhitzt. Bei dieser Temperatur setzte eine lebhaft Gasentwicklung ein. Die Temperatur wurde innerhalb 20 Minuten auf 195° gesteigert. Nach dem Erkalten wurde vom Kupferpulver abfiltriert, in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Verdampfen des Äthers zurückgebliebene Öl wurde im Vakuum destilliert. Bei 140° gingen 130 mg (67% der Theorie) über. Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum destilliert. Sdp.₁₃ 135—137°.

4,383 mg Subst. gaben 11,11 mg CO₂ und 2,71 mg H₂O

3,280 mg Subst. gaben 0,222 cm³ N₂ (25°, 736 mm)

C₁₁H₁₃O₂N Ber. C 69,09 H 6,87 N 7,33%

Gef. „ 69,17 „ 6,92 „ 7,51%

2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1) hat einen charakteristischen, sehr intensiven, etwas an Nitrobenzol erinnernden Geruch.

2-(p-Aminophenyl)-penten-(1)-hydrochlorid.

340 mg 2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1) wurden mit etwas Äther in die Lösung von 2 g kristallisiertem Zinn(II)-chlorid in 1,8 cm³ konz. HCl eingetragen und 1 ½ Tage geschüttelt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch wie beim Aminophenyl-propen beschrieben aufgearbeitet. Das hierbei erhaltene Hydrochlorid, 160 mg (46% der Theorie), beginnt sich bei 180° zu zersetzen und schmilzt endgültig bei 210°.

Zur Analyse wurde das salzsaure Salz noch einigemal aus Wasser mit konz. Salzsäure umgefällt, im Vakuum über KOH und H₂SO₄ bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschliessend im Hochvakuum bei 40° 2 Stunden nachgetrocknet.

4,038 mg Subst. gaben 9,85 mg CO₂ und 2,96 mg H₂O

C₁₁H₁₆NCl Ber. C 66,82 H 8,16% Gef. C 66,57 H 8,20%

Darstellung von N₁-Äthyl-p-aminobenzamidin.N₁-Äthyl-p-nitrobenzamidin.

4,6 g p-Nitrobenzoesäure-iminoäthylester-hydrochlorid wurden in die Lösung von 2 cm³ Äthylamin in 8 cm³ Methanol eingetragen. Die entstandene klare Lösung wurde nach 12 Stunden mit 40 cm³ 2-n. NaOH versetzt, worauf sich ein gelbes Öl abschied, welches nach dem Anreiben erstarrte. Der Kristallbrei gab, zweimal aus Benzol und Petroläther umkristallisiert, 2,2 g N₁-Äthyl-p-nitrobenzamidin (57% der Theorie).

Die Verbindung bildet gelb gefärbte Kristalle, die aus Benzol umkristallisiert bei 82—84° schmelzen und sich beim Stehen in eine höher schmelzende Form vom Smp. 105—107° umwandeln.

Zur Analyse wurde eine kleine Probe wiederholt aus Benzol umkristallisiert und 4 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,182 mg Subst. gaben 8,54 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O

3,00 mg Subst. gaben 0,575 cm³ N₂ (21°, 742 mm)

C₉H₁₁O₂N₃ Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75%

Gef. „ 55,73 „ 5,67 „ 21,73%

Hydrochlorid: Aus Alkohol-Äther, Smp. 210–212° (Zers.).

4,938 mg Subst. gaben 8,56 mg CO₂ und 2,29 mg H₂O

4,31 mg Subst. gaben 0,691 cm³ N₂ (19°, 735 mm)

C₉H₁₂O₂N₃Cl Ber. C 47,06 H 5,27 N 18,30%

Gef. „ 47,31 „ 5,19 „ 18,16%

Pikrat: Aus Alkohol-Wasser, Smp. 165,5–167°.

3,050 mg Subst. gaben 0,530 cm³ N₂ (23°, 741 mm)

C₁₅H₁₄O₉N₆ Ber. N 19,93% Gef. N 19,54%

N₁-Äthyl-p-aminobenzamidin-monohydrochlorid.

1,15 g N₁-Äthyl-p-nitrobenzamidin-hydrochlorid wurden in 30 cm³ Alkohol gelöst und mit *Raney*-Nickel als Katalysator hydriert. Es resultierten 920 mg schneeweisser, äusserst hygroskopischer Kristalle vom Smp. 221–223°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol und anschliessendem Trocknen im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd war die Substanz analysenrein.

3,050 mg Subst. gaben 6,034 mg CO₂ und 1,958 mg H₂O

1,630 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N₂ (28°, 738 mm)

C₉H₁₄N₃Cl Ber. C 54,01 H 7,07 N 21,05%

Gef. „ 53,81 „ 7,16 „ 21,21%

N₁-Äthyl-p-aminobenzamidin-monohydrochlorid-monohydrat.

Beim Stehen an der Luft nimmt die oben beschriebene Verbindung eine Molekel Kristallwasser auf und verändert sich dann nicht mehr weiter. Über Schwefelsäure wird das Kristallwasser wieder abgegeben.

4,910 mg Subst. gaben 8,918 mg CO₂ und 3,223 mg H₂O

C₉H₁₆ON₃Cl Ber. C 49,65 H 7,41% Gef. C 49,57 H 7,35%

N₁-Äthyl-p-amino-benzamidin-dihydrochlorid.

250 mg des Monohydrochlorids wurden in wenig Alkohol gelöst und mit konz. alkoholischer Salzsäure gefällt. Es fielen 250 mg schneeweisser Kristalle aus, welche nach dem Trocknen im Vakuum über H₂SO₄ den Smp. 265–266° (Zers.) zeigten.

5,249 mg Subst. gaben 8,816 mg CO₂ und 3,133 mg H₂O

C₉H₁₃N₃Cl₂ Ber. C 45,78 H 6,41% Gef. C 45,83 H 6,68%

Das Dihydrochlorid ist nicht hygroskopisch.

Die Analysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wurde eine Reihe von z. T. neu dargestellten Verbindungen, die als isoster mit p-Aminobenzoesäure bzw. mit p-Aminobenzoesäure-äthylester zu formulieren sind, auf ihre tuberkulostatische Wirkung geprüft.

Universität Basel,

Anstalt für anorganische Chemie und Hygienische Anstalt.

39. Biologische Citrullinsynthese.

II. Mitteilung¹⁾

von A. F. Müller und F. Leuthardt.

(23. I. 50.)

Wir haben in früheren Arbeiten den Einfluss des Glutamins und der Ureidoglutarsäure auf die biologische Citrullinsynthese im Leberhomogenat untersucht und den Nachweis geleistet, dass das Ferment-system, welches die Synthese bewirkt, in den Mitochondrien lokalisiert ist²⁾³⁾. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir weitere Versuche über die Citrullinsynthese in Mitochondriensuspensionen, die aus Leber der Ratte gewonnen wurden.

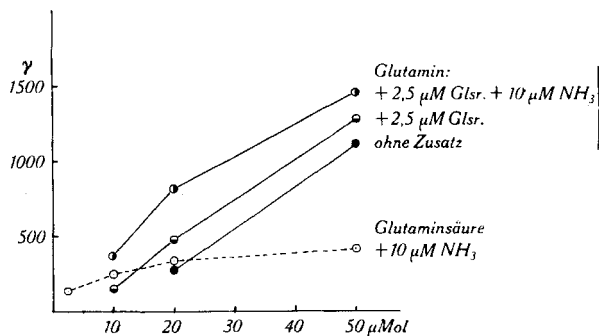


Fig. 1.

Mitochondriensuspension (0,5 cm³). Ratte mit Fleisch gefüttert, 24 Stunden auf Hunger. Versuchsdauer: 15 Minuten bei 38°. Gasatmosphäre 95% O₂ + 5% CO₂. Gesamtvolumen 3,0 cm³. Ornithin 0,0033-m., Phosphatpuffer (pH 7,0) 0,004-m., NaHCO₃ 0,013-m., Mg⁺⁺ 0,01-m., A.T.P. 0,00066-m., KCl bis zur Isotonie zugesetzt. Abszisse: Glutaminsäure (gestrichelt) oder Glutamin (ausgezogen), μMol in 3 cm³. Ordinate: Citrullinbildung in γ.

Wir haben in der genannten Arbeit²⁾ gezeigt, dass bei höheren Konzentrationen (oberhalb etwa 7–10 μMol/cm³) Glutamin bedeutend mehr Citrullin liefert als die gleiche Menge Glutaminsäure in Gegenwart von Ammoniumionen. Bei kleinen Konzentrationen ist Glutaminsäure unter allen Bedingungen wirksamer. Wir konnten nun weiter feststellen, dass eine kleine Menge Glutaminsäure für die Reaktion unentbehrlich ist. Bei hohen Konzentrationen von Glutamin

¹⁾ Diese Arbeit wurde mit Hilfe der Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz ausgeführt, der wir für ihre Unterstützung den besten Dank aussprechen.

²⁾ F. Leuthardt, A. F. Müller & H. Nielsen, Helv. **32**, 744 (1949).

³⁾ F. Leuthardt & A. F. Müller, Exper. **4**, 478 (1948).

entsteht durch Hydrolyse der Säureamidgruppe genügend Glutaminsäure. Bei niederen Konzentrationen ist das nicht der Fall, daher sinkt die Aktivität des Glutamins unterhalb etwa $20\text{--}30\ \mu\text{Mol}/3\ \text{cm}^3$ Ansatz rasch auf kleine Werte ab. Man kann aber durch Zusatz von geringen Mengen Glutaminsäure ($2,5\ \mu\text{Mol}/3\ \text{cm}^3$) zum Glutamin die Citrullinbildung stark erhöhen, besonders dann, wenn noch Ammoniumionen zugesetzt werden. Wie Figur 1 zeigt, sind $15\ \mu\text{Mol}$ Glutamin + $2,5\ \mu\text{Mol}$ Glutaminsäure (in $3\ \text{cm}^3$ Ansatz) ohne Ammoniak ebenso wirksam wie $15\ \mu\text{Mol}$ Glutaminsäure + $10\ \mu\text{Mol}$ Ammoniumchlorid. Die Wirksamkeit des Glutamins kann aber nicht durch die hydrolytische Spaltung seiner Säureamidgruppe erklärt werden. Wenn nämlich zum Glutamin ausser der kleinen Menge Glutaminsäure noch Ammoniumchlorid zugesetzt wird, tritt eine weitere Steigerung der Citrullinsynthese ein. Die Menge von etwa $10\ \mu\text{Mol}\ \text{NH}_4^+/3\ \text{cm}^3$ stellt bereits das Optimum der Ammoniakkonzentration dar (vgl. Tabelle 1). Die Citrullinbildung könnte also nicht mehr steigen, wenn einfach durch Hydrolyse des Glutamins die Ammoniakkonzentration weiter vermehrt würde. Man muss daher eine direkte Reaktion der Säureamidgruppe annehmen. Das Glutamin ist die einzige bisher bekannte Verbindung, welche nicht nur das Ammoniak ersetzen kann, sondern ihm bei Gegenwart kleiner Mengen Glutaminsäure auch bedeutend überlegen ist. Es handelt sich hier offenbar um eine spezifische Reaktion des Glutamins, denn Asparagin ist völlig unwirksam, trotzdem es ebenso leicht desaminiert wird wie Glutamin.

Tabelle 1.

Konzentration des Ammoniumsalzes	Glutaminsäure in $3\ \text{cm}^3$	
	$50\ \mu\text{Mol}$	$20\ \mu\text{Mol}$
	γ Citrullin	γ Citrullin
$10\ \mu\text{Mol}/3\ \text{cm}^3$	930	610
$20\ \mu\text{Mol}/3\ \text{cm}^3$	870	550

Mitochondriensuspension ($0,5\ \text{cm}^3$). Ratte mit Fleisch gefüttert, 24 Stunden auf Hunger. Versuchsdauer: 15 Minuten bei 38° . Gasatmosphäre $95\%\ \text{O}_2 + 5\%\ \text{CO}_2$. Gesamtvolumen $3,0\ \text{cm}^3$. Ornithin, Phosphatpuffer, NaHCO_3 , Mg^{++} , A.T.P., KCl, vgl. Text zu Figur 1.

In einigen Versuchen wurde am Schluss nicht nur das Citrullin, sondern auch die Menge der noch vorhandenen Substrate (Glutamin und Glutaminsäure), sowie das freie Ammoniak bestimmt. Glutamin und Glutaminsäure wurden nach den Angaben von *Krebs*¹⁾ mit Hilfe des *Clostridium Welchii* bestimmt. Es wird am Schluss fast die gesamte Menge des zugesetzten Glutamins oder der Glutaminsäure als Glutaminsäure wieder gefunden (*Clostridium Welchii* decarboxyliert sowohl die Säure als auch das Amid). Das Defizit ($2\text{--}3\ \mu\text{Mol}$

¹⁾ H. A. Krebs, Biochem. J. **43**, 51 (1948).

auf 50 μMol) übersteigt kaum die Fehlergrenze der Methode und ist sicher kleiner als die gebildete Menge Citrullin, besonders bei Gegenwart von Glutamin. In Versuch 3 von Fig. 2 wurden 10 μMol Citrullin synthetisiert; es fehlen aber am Schluss nur etwa 2,5 μMol Glutaminsäure. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass die Glutaminsäure bei der Reaktion mit dem Ornithin nicht verbraucht wird. Das Defizit ist durch unvollständige Decarboxylierung oder durch Nebenreaktionen zu erklären. Bei einer Glutaminkonzentration von 20 $\mu\text{Mol}/3\text{ cm}^3$ sind nach 15 Minuten etwa 75% des Säureamids noch vorhanden, bei 50 μMol etwa 40%. Bei der letzten Konzentration haben wir am Versuchsende zwischen 10 und 17 μMol Ammoniumsalm gefunden. Wie oben bereits erwähnt, ist diese Konzentration optimal und genügt nicht, den Unterschied zwischen der Citrullinbildung aus Glutaminsäure + NH_4^+ einerseits und Glutamin andererseits zu erklären. In den Versuchen mit Glutaminsäure verschwindet ein Teil des zugesetzten Ammoniaks, und zwar wird mehr verbraucht, als dem entstandenen Citrullin entspricht. Auch hier sind Nebenreaktionen anzunehmen, die Ammoniak fixieren.

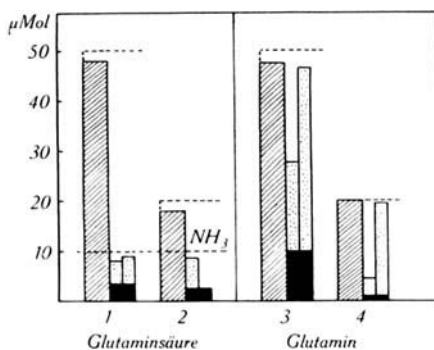


Fig. 2.

Mitochondriensuspension (0,5 cm^3). Ratte mit Fleisch gefüttert, 24 Stunden auf Hunger. Versuchsdauer: 15 Minuten bei 38°. Gasatmosphäre 95% O_2 + 5% CO_2 . Gesamtvolumen 3,0 cm^3 . Ornithin, Phosphatpuffer, NaHCO_3 , Mg^{++} , A.T.P., KCl vgl. Text zu Figur 1. Am Versuchsende wurde Citrullin und (nach Enteiweißen durch 1 Minute langes Erhitzen im siedenden Wasserbad) Glutaminsäure, Glutamin und Ammoniak bestimmt. Die gestrichelten horizontalen Linien geben die Menge der zugesetzten Substrate an (pro 3 cm^3). Versuch 1: 50 μMol Glutaminsäure + 10 μMol NH_3 ; Versuch 2: 20 μMol Glutaminsäure + 10 μMol NH_3 ; Versuch 3: 50 μMol Glutamin; Versuch 4: 20 μMol Glutamin. Schraffierte Säulen: Gesamtmenge Glutaminsäure am Versuchsende (im Versuch 3 und 4: Glutaminsäure + Glutamin). Schwarze Säulen: Citrullin. Punktierte Säulen: Ammoniak, und zwar Säule links vor Desamidierung mit Cl. Welchii, Säule rechts nach Decarboxylierung. In Versuch 3 und 4 gibt die Differenz die Menge des am Versuchsende vorhandenen Glutamins.

Wie wir bereits in früheren Arbeiten¹⁾ mitgeteilt haben, reagiert die α -Ureidoglutarsäure nur dann mit Ornithin, wenn ein Substrat

¹⁾ F. Leuthardt, A. F. Müller & H. Nielsen, *Helv.* **32**, 744 (1949).

wie Fumarat zugegen ist, welches die oxydative Phosphorylierung und damit die Resynthese des A.T.P. unterhält¹⁾. Die Glutaminsäure kann diesen Prozess selbst in Gang halten, ist also von anderen Atmungssubstraten unabhängig. Im Gegensatz zum Glutamin liefert die Ureidosäure auch bei höheren Konzentrationen nur dann Citrullin, wenn Ammoniumionen zugegen sind. Wir beobachteten unter diesen Bedingungen aber auch hier eine starke Steigerung durch kleine Mengen Glutaminsäure (2 μ Mol/3 cm³) (Fig. 3).

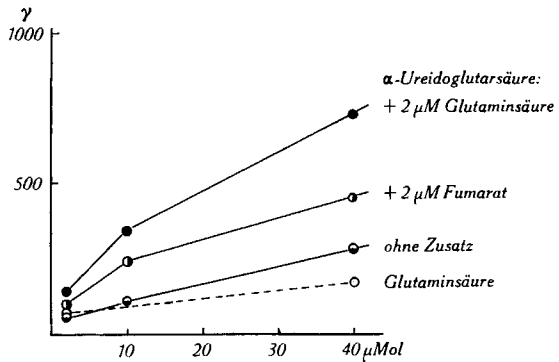


Fig. 3.

Mitochondriensuspension (0,5 cm³). Ratte mit Fleisch gefüttert, 24 Stunden auf Hunger. Versuchsdauer: 12 Minuten bei 38°. Gasatmosphäre 95% O₂ + 5% CO₂. Gesamtvolumen 3,0 cm³. Ornithin 0,005-m., Mg⁺⁺ 0,0066-m., A.T.P., NaHCO₃, Phosphatpuffer und KCl wie im Versuch von Figur 1. Ordinate: Citrullinbildung in γ pro 3 cm³. Abszisse: Menge der α -Ureidoglutarinsäure (ausgezogene Linien) oder Glutaminsäure (punktirierte Linie) in 3 cm³. Alle Ansätze enthalten NH₄Cl. Die Ansätze mit 2 und 10 μ Mol Ureidoglutar- oder Glutaminsäure enthalten 10 μ Mol NH₄Cl/3 cm³, die übrigen 20 μ Mol NH₄Cl. ● Ureidoglutarinsäure + NH₄Cl; ○ Ureidoglutarinsäure + NH₄Cl + 2 μ Mol Fumarat; ● Ureidoglutarinsäure + NH₄Cl + 2 μ Mol Glutamat.

Alle diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Glutaminsäure bei der Citrullinsynthese katalytisch wirkt, d. h. dass sie durch eine zyklisch verlaufende Reaktion immer wieder regeneriert wird.

Sehr aktive Mitochondriensuspensionen bilden auch ohne Zusatz von Glutaminsäure bei Gegenwart von Ammoniak beträchtliche Mengen Citrullin. Setzt man zu solchen Suspensionen kleine Mengen Glutaminsäure zu, so wird mehr Citrullin gebildet, als der zugesetzten Menge Glutaminsäure entspricht (Fig. 4). Dies zeigt, dass die Bildung des zusätzlichen Citrullins zum grössten Teil auf Kosten des vorhandenen Ammoniaks erfolgt und dass offenbar die Glutaminsäure diesen Prozess beschleunigt. Man erhält derartig aktive Suspensionen aus den Lebern von Tieren, die vor dem Versuch während ca. 10 Tagen

¹⁾ Nur in sehr aktiven Suspensionen (Tiere mit Fleisch gefüttert und während der Verdauung getötet) ist die Ureidoglutarinsäure gelegentlich ohne Fumaratzusatz wirksam. (Vgl. die Bemerkung über Einfluss der Ernährung auf S. 267.)

mit Fleisch ernährt und während der Verdauung (d. h. ohne die übliche Hungerperiode) getötet wurden. Der hohe Leerwert (ohne Zusatz von Glutaminsäure) ist entweder dadurch zu erklären, dass die Mitochondrien bereits genügend Glutaminsäure aus dem Eiweiss der Nahrung aufgenommen haben, um die Synthese in Gang zu

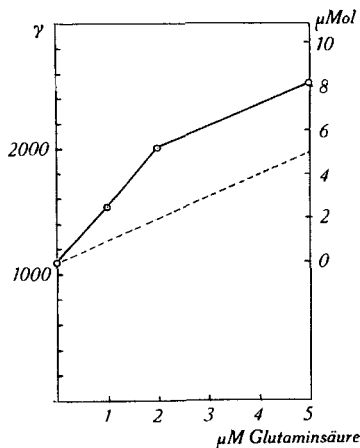


Fig. 4.

Mitochondriensuspension ($0,5 \text{ cm}^3 = 1,88 \text{ mg N}$). Ratte mit Fleisch gefüttert, während der Verdauung getötet. Versuchsdauer: 30 Minuten bei 38° . Gasatmosphäre 95% $\text{O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$. Gesamtvolumen $3,0 \text{ cm}^3$. Ornithin $0,0066\text{-m.}$, Phosphatpuffer (pH 7,0) $0,004\text{-m.}$, NaHCO_3 $0,013\text{-m.}$, Mg^{++} $0,0066\text{-m.}$, A.T.P. $0,00033\text{-m.}$, KCl bis zur Isotonie, NH_4Cl $0,0066\text{-m.}$ Ordinate: links Citrullinbildung in γ , rechts Citrullinbildung in μMol nach Abzug des Leerwertes ohne Glutaminsäure. Die punktierte Linie gibt die Citrullinmenge an, die der zugesetzten Glutaminsäure äquivalent ist. Abszisse: μMol Glutaminsäure in 3 cm^3 .

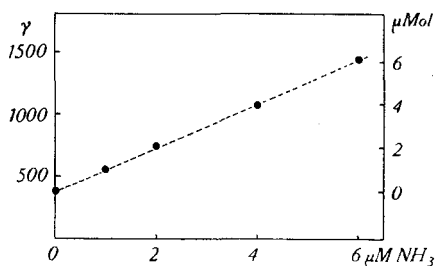


Fig. 5.

Mitochondriensuspension ($0,5 \text{ cm}^3 = 2,25 \text{ mg N}$). Ratte mit Fleisch gefüttert und während der Verdauung getötet. Versuchsdauer: 30 Minuten bei 38° . Gasatmosphäre 95% $\text{O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$. Gesamtvolumen $3,0 \text{ cm}^3$. Ornithin, Phosphatpuffer NaHCO_3 , Mg^{++} , A.T.P., KCl wie im Versuch von Figur 4. Glutaminsäure $0,01\text{-m.}$ Abszisse: μMol $\text{NH}_4\text{Cl}/3 \text{ cm}^3$. Ordinate: links Citrullinbildung in γ , rechts Citrullinbildung in μMol nach Abzug des Leerwertes ohne NH_4Cl . Die punktierte Linie gibt die Citrullinmenge an, die dem zugesetzten Ammoniumsalz äquivalent ist.

halten, oder dass aus einem noch unbekannten Grunde das Ferment-system derart aktiviert worden ist, dass auch die normalerweise in den Geweben vorhandene Menge Glutaminsäure genügt.

In solchen Suspensionen wird das zugesetzte Ammoniak (bei Gegenwart von Glutaminsäure) vollständig in Citrullin übergeführt. Die gebildete Menge Citrullin ist äquivalent der zugesetzten Menge Ammoniak (Fig. 5).

Die oben erwähnte starke Erhöhung der Fermentaktivität bei Tieren, die mit Fleisch ernährt wurden, beschränkt sich nicht auf die Citrullinsynthese. Wir haben z. B. auch bei der Oxydation des Pyruvats einen ähnlichen Einfluss der Ernährung beobachtet und werden auf diese Frage in einer späteren Arbeit zurückkommen.

Experimenteller Teil.

Tiermaterial. Es wurden männliche Albinoratten im Gewicht von 100–180 g verwendet. Die Tiere wurden teilweise mit gemischter, teilweise mit ausschliesslicher Fleischkost ernährt. Erstere wurden vor dem Versuch 48 Stunden auf Hunger gesetzt, letztere nur 24 Stunden oder gar nicht.

Herstellung des Homogenats und der Mitochondriensuspension. Wir verweisen auf unsere früheren Mitteilungen¹⁾²⁾.

Milieu. Dazu diene, wenn nichts anderes bemerkt ist, 0,017-m. Phosphatpuffer und KCl, das bis zur Isotonie der Gesamtlösung zugesetzt wurde. Gesamtvolumen 3,0 cm³, Gasatmosphäre 95% O₂ + 5% CO₂.

Substanzen. Die meisten verwendeten Produkte wurden von *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, bezogen. Glutamin wurde aus Rübensaft nach *Vickery* und Mitarbeitern³⁾, α -Ureidoglutarinsäure aus L(+)-Glutaminsäure und Kaliumcyanat nach bekannten Methoden dargestellt. A.T.P. wurde nach *Needham* unter Berücksichtigung der Angaben von *Le Page* bereitet⁴⁾.

Analytische Methoden.

Citrullinbestimmung nach *Archibald*⁵⁾.

Glutamin und Glutaminsäure wurden mit *Clostridium Welchii* S.R. 12 nach den Angaben von *Gale*⁶⁾ und *Krebs*⁷⁾ bestimmt. Glutaminsäure wie auch Glutamin werden spezifisch decarboxyliert, wobei letzteres bei Gegenwart eines Detergens (Cetyl-trimethylammoniumbromid, „Cetavlon“) vorgängig noch desaminiert wird. Die Einzelheiten sind am angegebenen Ort beschrieben⁸⁾. Wir bestimmten einerseits die CO₂-Entwicklung bei Zugabe des *Clostridiums* manometrisch, andererseits das Ammoniak vor und nach Einwirkung der Bakterien nach der Methode von *Sobel* und Mitarbeitern⁹⁾.

¹⁾ *F. Leuthardt, A. F. Müller & H. Nielsen, Helv. 32, 744 (1949).*

²⁾ *F. Leuthardt & A. F. Müller, Exper. 4, 478 (1948).*

³⁾ *H. B. Vickery, G. W. Pucher & H. E. Clark, J. Biol. Chem. 109, 39 (1935).*

⁴⁾ *D. M. Needham, Biochem. J. 36, 113 (1942); G. A. Le Page in W. W. Umbreit, R. H. Burris & J. F. Stauffer, Manometric techniques and related methods, Burgess Publ. Comp., Minneapolis 1945.*

⁵⁾ *R. M. Archibald, J. Biol. Chem. 156, 121 (1944).*

⁶⁾ *E. F. Gale, Biochem. J. 39, 46 (1945).*

⁷⁾ *H. A. Krebs, Biochem. J. 43, 51 (1948).*

⁸⁾ *J. Frei & F. Leuthardt, Helv. 32, 1137 (1949).*

⁹⁾ *A. E. Sobel, M. Mayer & S. P. Gottfried, J. Biol. Chem. 156, 355 (1944).*

Zusammenfassung.

Aus den bisher bekannten Tatsachen über die biologische Citrullinsynthese in der Leber geht soviel mit Sicherheit hervor, dass die Glutaminsäure unentbehrlich ist. Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, dass sie während des Prozesses wieder regeneriert wird, also katalytisch wirkt. Glutamin ist sicher keine Zwischenstufe der Synthese. Dies geht schon daraus hervor, dass in der Leber das Ferment, welches die Reaktion zwischen Glutaminsäure, Ammoniak und Adenosintriphosphat katalysiert, nicht in den korpuskulären Elementen (Mitochondrien, Mikrosomen) lokalisiert ist, sondern sich unter den löslichen Substanzen findet¹⁾. Andererseits aber ist Glutamin bei Gegenwart einer kleinen Menge Glutaminsäure viel wirksamer als Ammoniak, und zwar muss angenommen werden, dass die Säureamidgruppe ohne vorangehende Hydrolyse direkt reagiert.

Die Bedeutung der α -Ureidoglutarsäure ist noch nicht abgeklärt. Sie liefert zwar im hydrogencarbonatfreien Milieu mehr Citrullin als die Glutaminsäure, aber nur bei Gegenwart von Ammoniak, und ausserdem erfährt ihre Wirksamkeit bei allen Konzentrationen eine bedeutende Steigerung durch Zusatz kleiner Mengen Glutaminsäure. Ausser dem Citrullin sind bisher keine Ureidosäuren sicher als Produkte des tierischen Stoffwechsels bekannt. Die Verbindungen, die man aus dem Urin isoliert hat, sind sehr wahrscheinlich Kunstprodukte. Das Auftreten der α -Ureidoglutarsäure bei der Citrullinsynthese wäre das erste Beispiel dieser Art. Es kann aus den bisher bekannten Tatsachen noch nicht geschlossen werden, dass sie unter natürlichen Bedingungen als Zwischenprodukt auftritt.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

40. Die Umwandlung der Glutaminsäure in Asparaginsäure in den Mitochondrien der Leber²⁾

(mit Bemerkung über das Vorkommen einer Transaminase in *Clostridium Welchii*)

von A. F. Müller und F. Leuthardt.

(23. I. 50.)

*Ratner & Pappas*³⁾ haben aus der Leber ein Fermentsystem isoliert, welches die folgende Reaktion katalysiert: Citrullin + Asparaginsäure \rightarrow Arginin + Äpfelsäure. Die Asparaginsäure kann nicht

¹⁾ J. Frei & F. Leuthardt, im Druck.

²⁾ Diese Arbeit wurde mit Hilfe der Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz ausgeführt, der wir für ihre Unterstützung den besten Dank aussprechen.

³⁾ S. Ratner & A. Pappas, J. Biol. Chem. **179**, 1183, 1199 (1949).

Zusammenfassung.

Aus den bisher bekannten Tatsachen über die biologische Citrullinsynthese in der Leber geht soviel mit Sicherheit hervor, dass die Glutaminsäure unentbehrlich ist. Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, dass sie während des Prozesses wieder regeneriert wird, also katalytisch wirkt. Glutamin ist sicher keine Zwischenstufe der Synthese. Dies geht schon daraus hervor, dass in der Leber das Ferment, welches die Reaktion zwischen Glutaminsäure, Ammoniak und Adenosintriphosphat katalysiert, nicht in den korpuskulären Elementen (Mitochondrien, Mikrosomen) lokalisiert ist, sondern sich unter den löslichen Substanzen findet¹⁾. Andererseits aber ist Glutamin bei Gegenwart einer kleinen Menge Glutaminsäure viel wirksamer als Ammoniak, und zwar muss angenommen werden, dass die Säureamidgruppe ohne vorangehende Hydrolyse direkt reagiert.

Die Bedeutung der α -Ureidoglutarsäure ist noch nicht abgeklärt. Sie liefert zwar im hydrogencarbonatfreien Milieu mehr Citrullin als die Glutaminsäure, aber nur bei Gegenwart von Ammoniak, und ausserdem erfährt ihre Wirksamkeit bei allen Konzentrationen eine bedeutende Steigerung durch Zusatz kleiner Mengen Glutaminsäure. Ausser dem Citrullin sind bisher keine Ureidosäuren sicher als Produkte des tierischen Stoffwechsels bekannt. Die Verbindungen, die man aus dem Urin isoliert hat, sind sehr wahrscheinlich Kunstprodukte. Das Auftreten der α -Ureidoglutarsäure bei der Citrullinsynthese wäre das erste Beispiel dieser Art. Es kann aus den bisher bekannten Tatsachen noch nicht geschlossen werden, dass sie unter natürlichen Bedingungen als Zwischenprodukt auftritt.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

40. Die Umwandlung der Glutaminsäure in Asparaginsäure in den Mitochondrien der Leber²⁾

(mit Bemerkung über das Vorkommen einer Transaminase in *Clostridium Welchii*)

von A. F. Müller und F. Leuthardt.

(23. I. 50.)

*Ratner & Pappas*³⁾ haben aus der Leber ein Fermentsystem isoliert, welches die folgende Reaktion katalysiert: Citrullin + Asparaginsäure \rightarrow Arginin + Äpfelsäure. Die Asparaginsäure kann nicht

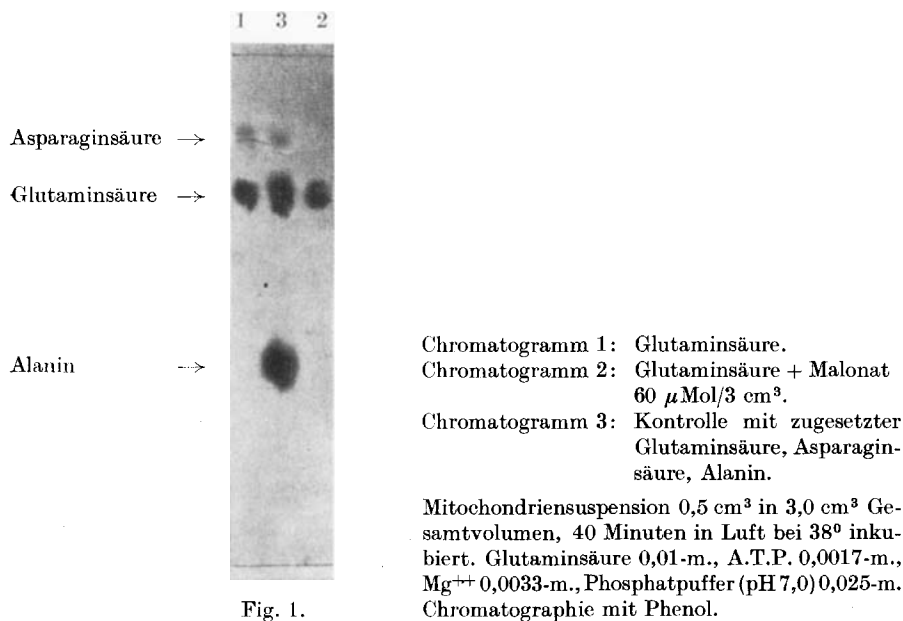
¹⁾ J. Frei & F. Leuthardt, im Druck.

²⁾ Diese Arbeit wurde mit Hilfe der Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz ausgeführt, der wir für ihre Unterstützung den besten Dank aussprechen.

³⁾ S. Ratner & A. Pappas, J. Biol. Chem. **179**, 1183, 1199 (1949).

durch die Glutaminsäure ersetzt werden. Die Autorin nimmt daher im Gegensatz zur bisherigen Auffassung¹⁾ an, dass bei der Argininsynthese die Asparaginsäure und nicht die Glutaminsäure den Stickstoff liefert. Da aber im kompletten Homogenat die Glutaminsäure sehr wirksam ist, muss man annehmen, dass im Gewebe eine rasche Umwandlung der Glutaminsäure in Asparaginsäure möglich ist. Bei Zusatz von Asparaginsäure geht die Argininsynthese im Leberhomogenat sogar langsamer vor sich als mit Glutaminsäure, weil die erstere die oxydative Resynthese des Adenosintriphosphats (A.T.P.) nicht zu unterhalten vermag. Erst bei Zusatz von Succinat oder Fumarat erhält man mit Asparaginsäure gleiche Werte wie mit Glutaminsäure, nie aber höhere Werte²⁾.

In dieser Arbeit zeigen wir, dass die Mitochondrien der Leber die Glutaminsäure tatsächlich in Asparaginsäure überführen und dass sie eine sehr intensiv wirkende Transaminase enthalten. Die Asparaginsäure wurde durch Papierchromatographie identifiziert.



Die Mitochondrien enthalten die gesamten Fermente des Tricarbonsäurezyklus³⁾. Es ist also anzunehmen, dass nach Desaminierung der Glutaminsäure zur Ketoglutarinsäure Oxalessigsäure entsteht, welche mit der überschüssigen Glutaminsäure unter Bildung

¹⁾ H. Borsook & J. W. Dubnoff, J. Biol. Chem. **141**, 717 (1941); P. P. Cohen & M. Hayano, J. Biol. Chem. **166**, 251 (1946).

²⁾ H. Fahrlander, P. Favarger & F. Leuthardt, Helv. **31**, 942 (1948).

³⁾ J. Mauron & F. Leuthardt, unveröffentlichte Untersuchungen.

von Asparaginsäure reagiert. Der Zusatz von Malonat hemmt, wie zu erwarten, die Bildung der Asparaginsäure, weil durch Malonat die Dehydrierung der Bernsteinsäure verhindert wird.

Figur 1 zeigt die Bildung der Asparaginsäure aus Glutaminsäure in einer Mitochondriensuspension im Papierchromatogramm. Bei Gegenwart von Malonat in einer Konzentration von $60 \mu \text{ Mol/3 cm}^3$ Ansatz ist die Asparaginsäure im Chromatogramm nicht mehr sichtbar.

Nach den Untersuchungen von Ratner ist die Argininsynthese eine A.T.P.-abhängige Reaktion. Erfolgt die Synthese in Gegenwart von Glutaminsäure, so muss dieselbe zuerst in Asparaginsäure verwandelt werden. Die letzte Stufe dieser Reaktion, die Transaminierung, ist vom A.T.P. unabhängig und wird durch Malonat nicht gehemmt. Dies wird durch den Versuch in Tabelle 1 bestätigt. Da sich Glutaminsäure spezifisch durch *Clostridium Welchii* bestimmen lässt¹⁾ und da die Transaminierung zwischen Glutaminsäure und Oxalessigsäure umkehrbar ist²⁾, haben wir die Gegenreaktion, Bildung der Glutaminsäure aus Oxalessigsäure, untersucht.

Tabelle 1.

33-proz. Homogenat: $0,1 \text{ cm}^3$ 10 Minuten bei 38° in Luft inkubiert. Gesamtvolumen $3,0 \text{ cm}^3$. Asparaginsäure und α -Ketoglutarsäure $0,013\text{-m.}$, Mg^{++} $0,0033\text{-m.}$, Phosphatpuffer (pH 7,4) $0,0066\text{-m.}$ KCl bis zur Isotonie zugesetzt. Bestimmung der gebildeten Glutaminsäure durch Decarboxylierung mit *Cl. Welchii*.

	$\mu \text{ Mol Glutaminsäure}$ pro Ansatz
60 $\mu \text{ Mol Malonat.}$	7,1
ohne Malonat	7,2
3 $\mu \text{ Mol A.T.P.}$	6,6
ohne A.T.P.	7,2

Das Studium der Lokalisation der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase in der Zelle durch fraktionierte Zentrifugation ergab, dass sowohl die lösliche Fraktion des Protoplasmas als auch die Mitochondrien das Ferment enthalten. Da es sich um ein sehr aktives Enzym handelt, besteht die Möglichkeit, dass die Aktivität der Mitochondrien auf Adsorption oder ungenügender Trennung der Fraktionen beruht. Die Fermentaktivität, bezogen auf den Stickstoff, bleibt aber auch nach zweimaligem kurzem Auswaschen der Mitochondrien nahezu konstant (Tabelle 2). Wir dürfen daher annehmen, dass das Ferment tatsächlich ein Bestandteil der Mitochondrien ist. Die Bedingungen für die Messung der Fermentaktivität sind offenbar im kompletten Homogenat nicht optimal, sonst dürfte, wenn man die Umsätze in den Fraktionen auf das ursprüngliche

¹⁾ H. A. Krebs, Biochem. J. **43**, 51 (1948).

²⁾ A. E. Braunstein & M. G. Kritzmann, Enzymologia **2**, 129 (1937/38).

Homogenat bezieht, in Tabelle 2 die Summe von II und III nicht grösser sein als I.

Tabelle 2.

Ansätze 40 Minuten bei 38° in Luft inkubiert. Gesamtvolumen 3,0 cm³. Asparaginsäure, Ketoglutarsäure 0,013-m.; Phosphatpuffer (pH 7,4) 0,0066-m.; Mg⁺⁺ 0,0033-m. KCl bis zur Isotonie zugefügt. Bestimmung der Glutaminsäure mit Cl. Welchii.

Fraktionen: (siehe Erklärung)	Glutaminsäure durch Trans- aminierung entstanden:	
	μ Mol/mg N	μ Mol/cm ³ ursprgl. Homogenat
I. Homogenat	30	132
II. Überstehendes	50	134
III. Mitochondriensuspension .	73	42
IV. Mitochondrien 2 \times ausgew.	70	29

Fraktionierung: Alle Operationen bei 0°. 2 g Leber werden 1 Minute in isotonischem KCl homogenisiert. Gesamtvolumen 15,0 cm³: Homogenat (I). 12 cm³ dieses Homogenats werden 25 Minuten bei 3600 U./Min. zentrifugiert (1500 g) und dekantiert, Volumen 11 cm³: Überstehendes (II). Aus dem Rückstand werden durch viermalige Zentrifugation mit isotonischem Mannit (5,75%) die Mitochondrien abgetrennt und dann 10 Minuten bei 18000 U./Min. (24000 g) sedimentiert, bis das Überstehende klar ist. Die abzentrifugierten Mitochondrien werden in isotonischem KCl aufgenommen (Vol. 6 cm³): Mitochondriensuspension (III). 3 cm³ dieser Suspension werden zweimal je 5 Minuten bei 24000 g mit isotonischer Mannitlösung gewaschen und wieder mit 3 cm³ isotonischem KCl aufgenommen: Mitochondrien 2mal ausgewaschen (IV). Alle Fraktionen 10mal mit isotonischem KCl verdünnt. Die Ansätze enthalten immer 0,5 cm³ der verdünnten Fraktionen.

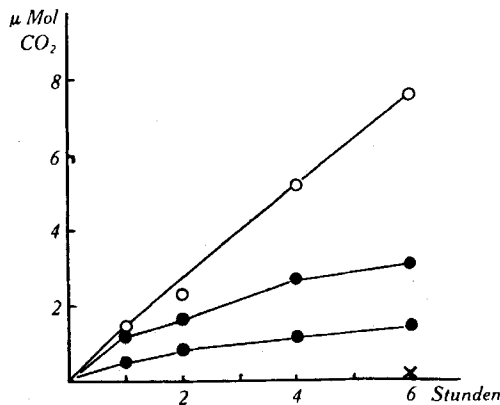


Fig. 2.

Asparaginsäure und α -Ketoglutarsäure: 50 Mol/2,6 cm³. Suspension von Cl. Welchii 0,3 cm³ pro Ansatz. Gesamtvolumen 2,6 cm³. Inkubation in Warburg-Gefässchen während 6 Stunden. Acetatpuffer pH 4,2 nach Krebs.

Abszisse: Zeit in Stunden. Ordinate: Decarboxylierung in μ Mol CO₂. • Ansätze mit Asparaginsäure. o Ansatz mit Asparaginsäure + α -Ketoglutarsäure. x CO₂-Menge nach 6 Stunden bei Zusatz von „Cetavlon“.

Stickstoff pro Ansatz: Homogenat 224 γ , Überstehendes 145 γ , Mitochondrien-suspension 57 γ , Mitochondrien ($2 \times$ ausgewaschen) 42 γ .

Bei der Glutaminsäurebestimmung beobachteten wir, dass die Decarboxylierung der Glutaminsäure mit Cl. Welchii nur dann spezifisch verläuft, wenn das von *Krebs*¹⁾ empfohlene Detergens („Cetavlon“, Cetyl-trimethylammoniumbromid), 6 mg/2,6 cm³ Ansatz, zugesetzt wird. Asparaginsäure und in vermehrtem Masse Asparaginsäure bei Gegenwart von α -Ketoglutarinsäure werden durch unseren Stamm von Cl. Welchii langsam decarboxyliert, wenn kein „Cetavlon“ zugesetzt ist. Da α -Ketoglutarinsäure ohne Zusatz durch den Organismus nicht decarboxyliert wird, liegt die Vermutung nahe, dass Cl. Welchii einerseits die Asparaginsäure langsam decarboxyliert, andererseits aber eine Transaminase enthält, die aus Asparaginsäure und α -Ketoglutarinsäure Glutaminsäure bildet. Dadurch lässt sich die vermehrte CO₂-Entwicklung bei Gegenwart der Asparaginsäure und der Ketosäure erklären (vgl. Fig. 2).

Experimenteller Teil.

Methodik.

Tiermaterial. Es wurden männliche Albinoratten im Gewicht von 150–200 g verwendet. Die Tiere wurden optimal ernährt und vor dem Versuch 48 Stunden auf Hunger gesetzt.

Herstellung des Homogenats und der Mitochondriensuspension. Wir verweisen auf unsere früheren Mitteilungen²⁾³⁾ und auf die Anmerkung bei den einzelnen Versuchen.

Substanzen. Die meisten verwendeten Produkte wurden von *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, bezogen. A.T.P. wurde nach *Needham* unter Berücksichtigung der Angaben von *Le Page* bereitet⁴⁾.

Analytische Methoden.

Vorbereitung der Ansätze für die Chromatographie. Nach den Angaben von *Awapara*⁵⁾ wurde der Ansatz mit dem vierfachen Volumen kaltem Alkohol vermischt, zentrifugiert, dekantiert und zum Alkohol das vierfache Volumen Chloroform zugegeben. Die überstehende wässrige Phase, welche die Aminosäuren enthält, wurde abpipettiert und eine kleine Menge zur Chromatographie auf den Papierstreifen aufgetragen.

Chromatographie. Wir hielten uns im grossen und ganzen an die Angaben von *Dent*⁶⁾. Es wurde eine mit Wasser gesättigte Phenollösung verwendet. Das Standgefäss enthielt in einer separaten Schale eine NaCN-Lösung. Wir arbeiteten mit *Whatman*-Papier Nr. 1 bei Zimmertemperatur und liessen im allgemeinen die Streifen zur Trennung der Aminosäuren während 48 Stunden in der Phenollösung; das untere Ende des Streifens berührte den Boden des Standgefässes, so dass die Phenollösung kontinuierlich abfliessen konnte. Diese Anordnung gestattet eine deutliche Trennung von Asparaginsäure und

¹⁾ *H. A. Krebs*, *Biochem. J.* **43**, 51 (1948).

²⁾ *F. Leuthardt, A. F. Müller & H. Nielsen*, *Helv.* **32**, 744 (1949).

³⁾ *F. Leuthardt & A. F. Müller*, *Exper.* **4**, 478 (1948).

⁴⁾ *G. A. Le Page* in *W. W. Umbreit, R. H. Burris & J. F. Stauffer*, *Manometric techniques and related methods*, Burgess Publ. Comp., Minneapolis 1945.

⁵⁾ *J. Awapara*, *Arch. Biochem.* **19**, 173 (1949).

⁶⁾ *C. E. Dent*, *Biochem. J.* **43**, 169 (1948).

Glutaminsäure, die auf den gewöhnlichen 12 Stunden-Chromatogrammen sehr nahe beieinander liegen. Als Reagens zum Nachweis der Aminosäuren bedienten wir uns einer 0,1-proz. Ninhydrinlösung in iso-Propylalkohol.

Glutaminsäure wurde mit Cl. Welchii S.R. 12 nach den Angaben von Gale¹⁾ und Krebs²⁾ bestimmt. Die Einzelheiten sind a.a.O. beschrieben³⁾.

Zusammenfassung.

1. Homogenat oder Suspensionen von Mitochondrien aus Rattenleber bilden aus Glutaminsäure Asparaginsäure. Die Asparaginsäure wurde durch Papierchromatographie nachgewiesen. Malonat hemmt die Reaktion.

2. Die Lebermitochondrien enthalten eine sehr wirksame Transaminase (Glutaminsäure-Oxallessigsäure).

3. Da die Mitochondrien alle Fermente des Tricarbonsäurecyclus enthalten, wird angenommen, dass nach der Desaminierung der Glutaminsäure zur α -Ketoglutarinsäure Oxallessigsäure entsteht, welche mit der überschüssigen Glutaminsäure unter Bildung von Asparaginsäure reagiert.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

41. Derivate des α -Aminopyrrols.

I. Mitteilung.

Sterische Resonanzbeeinflussung

von C. A. Grob und P. Ankli.

(27. I. 50.)

In einer früheren Mitteilung⁴⁾ wurde gezeigt, dass das Kondensationsprodukt I aus Formylbernsteinsäure-äthylester und Alanin-äthylester bei der Behandlung mit Alkalialkoholat nicht in das Dihydropyridin-Derivat IIa, sondern in das substituierte α -Pyrrolon III übergeht. Das analoge Kondensationsprodukt IVa aus Formylbernsteinsäure-dinitril (Oxymethylen-äthylendicyanid) (V, R = H) und Alanin-äthylester ergab bei der Behandlung mit Alkalialkoholat ein ähnliches Resultat. An Stelle eines Dihydropyridin-Derivates IIb entstand in guter Ausbeute ein Derivat des α -Aminopyrrols, nämlich die bicyclische Verbindung VIIIa. In der Folge zeigte es sich, dass diese Reaktion auch auf andere Derivate des Aminomethylen-bernsteinsäure-dinitrils (IV) anwendbar ist. Die so erhältlichen substi-

¹⁾ E. F. Gale, Biochem. J. **39**, 46 (1945).

²⁾ H. A. Krebs, Biochem. J. **43**, 51 (1948).

³⁾ J. Frei & F. Leuthardt, Helv. **32**, 1137 (1949).

⁴⁾ C. A. Grob & P. Ankli, Helv. **32**, 2010 (1949).

Glutaminsäure, die auf den gewöhnlichen 12 Stunden-Chromatogrammen sehr nahe beieinander liegen. Als Reagens zum Nachweis der Aminosäuren bedienten wir uns einer 0,1-proz. Ninhydrinlösung in iso-Propylalkohol.

Glutaminsäure wurde mit Cl. Welchii S.R. 12 nach den Angaben von Gale¹⁾ und Krebs²⁾ bestimmt. Die Einzelheiten sind a.a.O. beschrieben³⁾.

Zusammenfassung.

1. Homogenat oder Suspensionen von Mitochondrien aus Rattenleber bilden aus Glutaminsäure Asparaginsäure. Die Asparaginsäure wurde durch Papierchromatographie nachgewiesen. Malonat hemmt die Reaktion.

2. Die Lebermitochondrien enthalten eine sehr wirksame Transaminase (Glutaminsäure-Oxallessigsäure).

3. Da die Mitochondrien alle Fermente des Tricarbonsäurecyclus enthalten, wird angenommen, dass nach der Desaminierung der Glutaminsäure zur α -Ketoglutarinsäure Oxallessigsäure entsteht, welche mit der überschüssigen Glutaminsäure unter Bildung von Asparaginsäure reagiert.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

41. Derivate des α -Aminopyrrols.

I. Mitteilung.

Sterische Resonanzbeeinflussung

von C. A. Grob und P. Ankli.

(27. I. 50.)

In einer früheren Mitteilung⁴⁾ wurde gezeigt, dass das Kondensationsprodukt I aus Formylbernsteinsäure-äthylester und Alanin-äthylester bei der Behandlung mit Alkalialkoholat nicht in das Dihydropyridin-Derivat IIa, sondern in das substituierte α -Pyrrolon III übergeht. Das analoge Kondensationsprodukt IVa aus Formylbernsteinsäure-dinitril (Oxymethylen-äthylendicyanid) (V, R = H) und Alanin-äthylester ergab bei der Behandlung mit Alkalialkoholat ein ähnliches Resultat. An Stelle eines Dihydropyridin-Derivates IIb entstand in guter Ausbeute ein Derivat des α -Aminopyrrols, nämlich die bicyclische Verbindung VIIIa. In der Folge zeigte es sich, dass diese Reaktion auch auf andere Derivate des Aminomethylen-bernsteinsäure-dinitrils (IV) anwendbar ist. Die so erhältlichen substi-

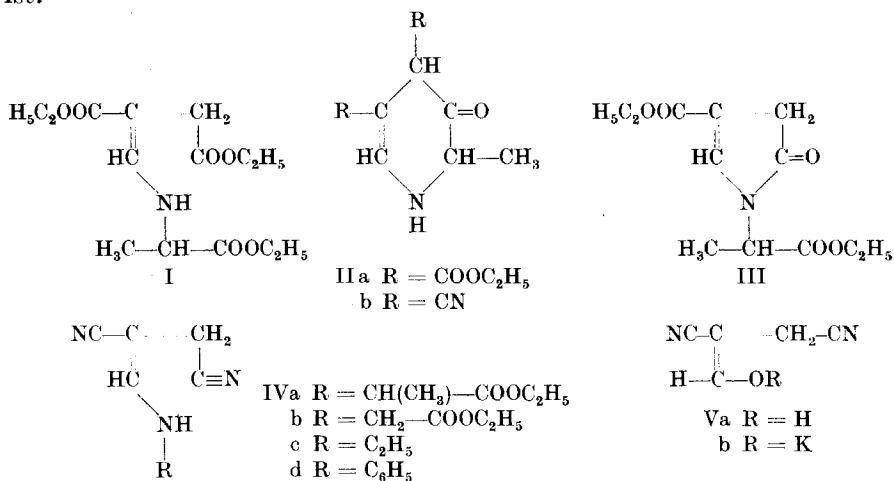
¹⁾ E. F. Gale, Biochem. J. **39**, 46 (1945).

²⁾ H. A. Krebs, Biochem. J. **43**, 51 (1948).

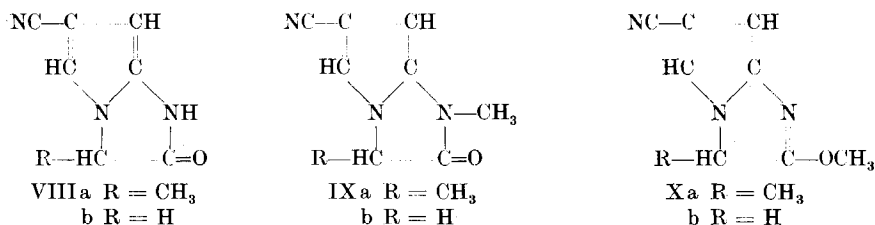
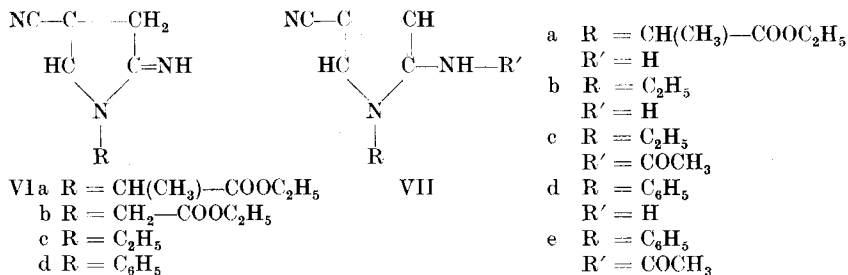
³⁾ J. Frei & F. Leuthardt, Helv. **32**, 1137 (1949).

⁴⁾ C. A. Grob & P. Ankli, Helv. **32**, 2010 (1949).

tuieren α -Aminopyrrole zeigen in mancher Hinsicht ein interessantes Verhalten, wovon in dieser und in einer weiteren Mitteilung die Rede ist.



Das noch nicht beschriebene Oxymethylen-äthylendicyanid (Va), welches nur als Salz beständig ist, wurde durch Kondensation von Äthylendicyanid mit Ameisensäure-äthylester in Gegenwart von Kalium-tert. Amylat erhalten. Das Kaliumsalz Vb lieferte mit Alanin-äthylester das (α -Carbäthoxy-äthylaminomethylen)-bernsteinsäure-dinitril (IVa). Mit Glycin-äthylester, Äthylamin und Anilin wurden die analogen Verbindungen IVb bis d erhalten¹⁾.



¹⁾ Die Kondensationsprodukte mit Glycin- und Alanin-ester sind seither von F. Bergel & A. Cohen beschrieben worden: U.S. 2384068; Chem. Abstr. **40**, 2853 (1946).

Das Kondensationsprodukt IVa, ein Derivat des β -Aminoacrylonitrils, ging in Gegenwart von Alkalialkoholaten in guter Ausbeute in eine kristalline Verbindung der Zusammensetzung $C_8H_7ON_3$ über. Da sie sich mit den üblichen Mitteln nicht dehydrieren liess, mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung erzeugte und in wasserfreiem Milieu kein Salz bildete, konnte es sich nicht um das Dihydropyridin-Derivat IIb handeln. Vielmehr war unter Addition des Iminowasserstoffatoms an die Cyanogruppe Ringschluss zu einem nicht fassbaren α -Pyrrolimin VIa eingetreten. Letzteres isomerisiert spontan zum α -Aminopyrrolderivat VIIa und erleidet unter Alkoholabspaltung Ringschluss zum bicyclischen Lactam VIIIa¹⁾. Das Kondensationsprodukt IVb lieferte in analoger Reaktionsfolge das bicyclische Lactam VIIIb. Dass diesen Verbindungen nicht die ebenfalls denkbare Imidazonstruktur XI ($R = CH_3$ oder H) zukommen kann, wird weiter unten begründet.

Die intermediäre Bildung von α -Aminopyrrolen kann an Hand des Äthylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitrils (IVc) gezeigt werden. Die Behandlung dieser Verbindung mit Kaliumäthylat führt zu einer luftempfindlichen Base, dem 2-Amino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIb).

In der Literatur werden diese wenig stabilen, basischen Pyrrolderivate durchwegs als echte α -Amino-pyrrole formuliert²⁾, obschon die α -Pyrrolimin-formen VIa bis d, über welche sie in unserem Falle zweifellos entstehen, diskutierbar wären; dies um so mehr, als sich für die analogen Oxyverbindungen, z. B. die Verbindung III, die α -Pyrrolonform als zutreffend erwiesen hat³⁾. Da aber diese Verbindungen relativ starke Basen sind und weder in saurem noch in alkalischem Milieu Ammoniak abspalten, ziehen wir ebenfalls die Formulierung als α -Aminopyrrole vor.

Mit Acetanhydrid liefert das 2-Amino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIb) ein beständiges N-Acetylderivat VIIc, welches mit Ehrlich's Reagenz die für Pyrrolderivate mit freier α -Stellung charakteristische Rotfärbung gibt. Ausgehend vom Oxymethylen-äthylen-dicyanid (V) und Anilin werden in einer analogen Reaktionsfolge das 2-Amino-1-phenyl-4-cyano-pyrrol und sein N-Acetylderivat (VIIId und e) erhalten. Es ist bemerkenswert, dass das primäre Kondensationsprodukt IVd nicht einheitlich ist⁴⁾. Anscheinend liegt die Form IVd im Gemisch mit der isomeren Schiff'schen Base vor, in der sich die Doppelbindung in Konjugation zum Benzolring befindet. Es würde sich somit um einen Fall von prototroper Tautomerie handeln, der aber nicht weiter untersucht wurde.

¹⁾ Wie uns privat mitgeteilt wurde, sind Ringschlüsse dieser Art fast gleichzeitig auch in den Laboratorien der Firma *Hoffmann-La Roche & Cie. AG.*, Basel und Welwyn Garden City, beobachtet worden.

²⁾ H. Fischer & H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Bd. I, S. 110, Leipzig 1934; ferner H. Fischer, H. Guggemos & A. Schäfer, *A.* **540**, 30 (1939).

³⁾ C. A. Grob & P. Ankli, loc. cit.

⁴⁾ Siehe Experimenteller Teil.

Das bicyclische Lactam VIIIa ist eine relativ saure Verbindung und löst sich schon in verdünnten Alkalicarbonaten. Während Eisen(III)-chlorid keine Farbe erzeugt, fällt die Reaktion mit *Ehrlich's* Reagenz positiv aus. Mit Dimethylsulfat wird die N-Methylverbindung IXa gebildet. Diazomethan liefert neben 80% obiger N-Methylverbindung 20% des isomeren Methyläthers Xa. Beide sind unlöslich in verdünnten Alkalihydroxyden und Mineralsäuren. Die Methylierung des Lactams VIIIb verlief analog, indem ausser dem N-Methylderivat IXb der Methyläther Xb entstand. Diese Reaktionen sprechen gegen die Formulierung der Lactame VIIIa und b als Imidazol-4-Derivate XI ($R = CH_3$ bzw. H), welche in der Literatur als schwache Basen beschrieben werden¹⁾. Ebenso können die Methyläther Xa und b nicht als Imidazolderivate XII formuliert werden, da diese deutlich basischen Charakter haben müssten. Im übrigen ist die Entstehung einer neutralen N-Methylverbindung aus einem Imidazolonderivat wie XI nicht ohne Umlagerung möglich.

Eindeutig widerlegt werden die alternativen Formeln XI und XII durch die Infrarot- und Ultraviolett-Spektren. Das IR.-Spektrum des Lactams VIIIa weist die für die NH- und CO-Gruppe charakteristischen Banden bei 2,93 bzw. 5,80 μ auf. Im Spektrum des N-Methylderivates IXa ist die NH-Bande abwesend. In demjenigen der O-Methylverbindung Xa fehlt sowohl die NH-Bande als auch die CO-Bande; dafür ist eine neue bei 6,29 μ vorhanden, welche der N=C-Doppelbindung entspricht.

Wie aus Fig. 1 hervorgeht, liefern das Lactam VIIIa und sein N-Methylderivat IXa fast identische UV.-Spektren. Andererseits sind in bezug auf Lage der Maxima und Minima die Spektren des dem Lactam VIIIa entsprechenden Anions XV sowie des Methyläthers Xa sehr ähnlich und nur durch eine geringe Rotverschiebung von den beiden obigen Spektren verschieden. Man muss deshalb annehmen, dass in allen vier Verbindungen eine ähnliche Elektronenverteilung besteht. Da für den Methyläther die Iminoätherstruktur X durch die chemischen Befunde und das IR.-Spektrum gesichert ist, müssen im Lactam VIIIa und in seinem N-Methylderivat IXa die Elektronen weitgehend in Richtung auf die zwitterionische Grenzform XIIIa verschoben oder verschiebbar sein. Diese Mesomerie, die schon in der gewöhnlichen Carbonamidgruppe eine gewisse Rolle spielt²⁾, wird im vorliegenden System um so ausgeprägter sein, als hier Konjugation der π -Elektronen der Carbonamidgruppe zum Pyrrolring möglich ist. Daneben spielen sicher noch Grenzformeln wie XIIIb beim Lactam bzw. XIV beim Methyläther eine gewisse Rolle.

¹⁾ Siehe z. B. H. Finger, J. pr. [2], **76**, 93 (1907).

²⁾ F. Arndt & B. Eistert, B. **71**, 2040 (1938).

Die Mesomerie in Richtung auf die zwitterionischen Strukturen XIIIa und b hat zur Folge, dass das Wasserstoffatom der Amidgruppe relativ leicht als Proton ablösbar wird, was die bereits in verdünnter Sodalösung eintretende Salzbildung erklärt. Ein weiterer Anstoss zur Stabilität des Anions XV wird durch die Ausbreitungsmöglichkeit der negativen Ladung auf die benachbarte Carbonylgruppe und den Pyrrolring gegeben.

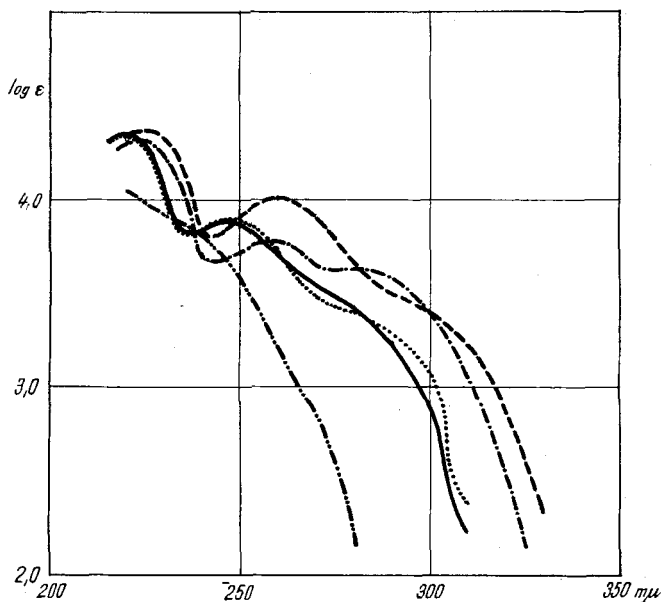
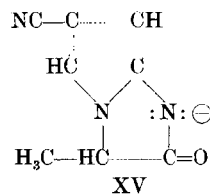
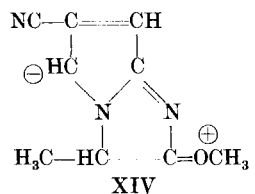
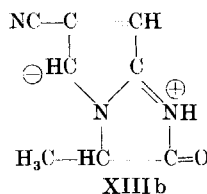
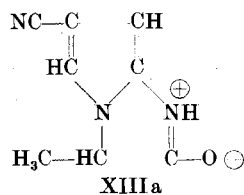
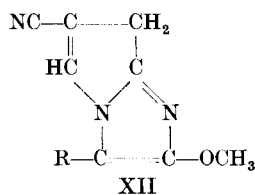
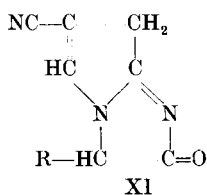


Fig. 1.

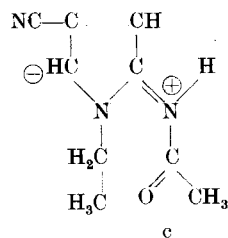
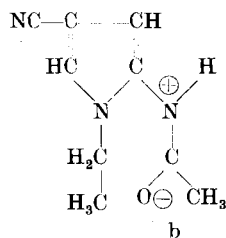
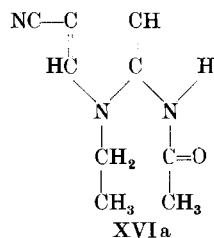
- Bicyclisches Lactam VIII a in Äthanol. λ_{\max} . 220 und 246 m μ ; log ϵ 4,35 bzw. 3,9.
 --- Bicyclisches Lactam VIII a in 0,1-n. NaOH. λ_{\max} . 225 und 260 m μ ; log ϵ 4,37 bzw. 4,01.
 N-Methylderivat IXa in Äthanol. λ_{\max} . 220 und 247 m μ ; log ϵ 4,35 bzw. 3,9.
 -.-.- O-Methylderivat Xa in Äthanol. λ_{\max} . 223 und 255 m μ ; log ϵ 4,32 bzw. 3,78.
 - - - - 2-Acetamino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIc oder XVIa) in Äthanol.

Es ist nun bemerkenswert, dass die Resonanz zwischen der mesomeren Carbonamidgruppe und dem Pyrrolring an gewisse sterische Voraussetzungen gebunden ist. So genügt die Flankierung durch Carbonylgruppe und Pyrrolring allein nicht, um dem Imidwasserstoff eine merkliche Acidität zu verleihen, denn das vergleichbare 2-Acetyl-amino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (XVIa), welches auch durch die Grenzformeln XVIb und c wiedergegeben werden kann, bildet auch in Natronlauge kein Salz. Ferner ist sein UV.-Spektrum (Fig. 1) deutlich von demjenigen des bicyclischen Lactams verschieden. Während dieses zwei deutliche Maxima bei 220 μ und 246 μ aufweist,

besitzt das einfache Pyrrolderivat XVI oberhalb 220μ überhaupt kein Maximum bei allgemein niedrigerer Extinktion. Daraus ist zu schließen, dass in dieser Verbindung die Elektronen der mesomeren Carbonamidgruppe gar nicht oder nur in untergeordnetem Masse nach Grenzformel XVIc mit dem π -Elektronensystem des Pyrrolringes in Wechselwirkung treten. Das unterschiedliche chemische und optische Verhalten der beiden Verbindungen kann nur auf einen sterischen Faktor zurückgeführt werden, nämlich auf die im Lactam durch die Doppelringstruktur aufgezwungene Coplanarität des Pyrrolringes und der mesomeren Carbonamidgruppe. Diese Coplanarität ist aber bekanntlich Voraussetzung für die Resonanz im Gesamtsystem.



Im monocyclischen Pyrrolderivat XVI sowie in dessen Anion könnte nennenswerte Resonanz nur bei Fixierung der drehbaren Acetamidgruppe in der Ebene des Pyrrolringes eintreten. Die Betrachtung von Kalottenmodellen¹⁾, welche wenigstens ein angenähertes Bild des wahren Sachverhaltes geben, zeigt nun, dass die in Frage kommenden planaren Grenzstrukturen wie XVIb und c infolge Hinderung durch den ortho-Substituenten nicht ohne Spannung realisierbar sind²⁾. Daraus dürfte geschlossen werden, dass die Resonanz zwischen Carbonamidgruppe und Pyrrolring gehindert ist. Da im all-

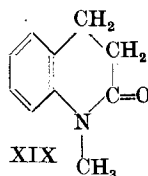
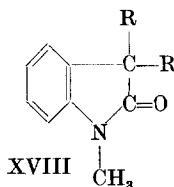
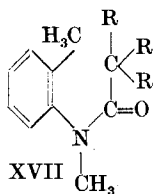


¹⁾ Es wurden *Fisher-Hirschfelder*-Modelle benützt.

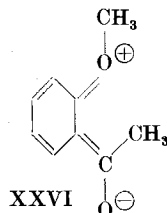
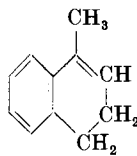
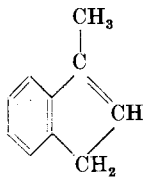
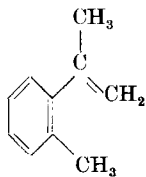
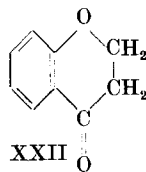
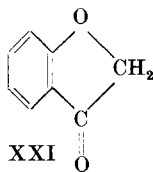
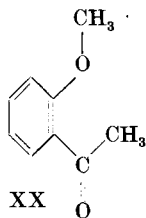
²⁾ Das gilt auch dann, wenn die Seitenkette um 180° um die C—N-Bindung gedreht wird.

gemeinen die Farbe mit der Grösse der Resonanz zwischen polaren Grenzformen vertieft wird, muss die Absorption der offenen Verbindung XVI relativ kurzwellig ausfallen¹⁾.

Im Gegensatz dazu ist im bicyclischen Lactam XIII die Coplanarität des konjugierten Systems durch den Ringschluss erzwungen und die Resonanz dadurch in höchstem Masse begünstigt, was sich in der erhöhten Acidität und in der längerwelligen UV.-Absorption äussert. Die Beobachtung, dass Ringschluss bei sonst gleichem Chromophor zu einer Rotverschiebung im Spektrum führen kann, ist schon mehrfach gemacht worden²⁾. Erwähnt seien beispielsweise die von *Ramart-Lucas* und Mitarbeitern untersuchten Verbindungen vom Typus XVII, XVIII und XIX.



Diese Autoren zeigten, dass die nach längeren Wellen verschobene Absorption der cyclischen Verbindungen XVIII und XIX einzig auf dem Ringschluss, also auf einem sterischen Effekt beruhen kann³⁾. Erwähnt seien ferner die Rotverschiebungen beim Übergang von o-Methoxyacetophenon (XX) zu seinen cyclischen Derivaten XXI und XXII⁴⁾ sowie vom o-Methylstyrol-derivat XXIII zum Inden-derivat XXIV und 1,2-Dihydronaphtalin-derivat XXV⁵⁾.



¹⁾ Siehe *L. N. Ferguson*, *Chem. Reviews* **43**, 385 (1948).

²⁾ Siehe z. B. *Mme Ramart-Lucas*, *Bl. [5]* **9**, 850 (1942), **10**, 13 (1943).

³⁾ *Mme Ramart-Lucas & Mlle Biguard*, *Bl. [5]* **2**, 1383 (1935).

⁴⁾ *Mme Ramart-Lucas & M. J. Hoch*, *Bl. [5]* **2**, 1381 (1935).

⁵⁾ *Mme Ramart-Lucas & M. J. Hoch*, *Bl. [5]* **5**, 848 (1938).

Die oben gegebene Erklärung dürfte auch hier gültig sein, da bei diesen nicht ringgeschlossenen Verbindungen ein Teil der für die Resonanz (und damit für die Lichtabsorption) massgebenden polaren Grenzformen, wie z. B. XXVI, sterisch etwas gehindert sind. In den analogen cyclischen Verbindungen dagegen ist die Resonanz infolge der erzwungenen Coplanarität sehr begünstigt.

Der eine von uns (C.A.G.) dankt der *Haco-Gesellschaft AG.*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit. Wir möchten ferner auch an dieser Stelle Herrn Prof. *R. B. Woodward*, Cambridge, USA., für die Aufnahme und Interpretation der IR.-Spektren, sowie Herrn Prof. *Sune Bergström*, Lund, für einen Teil der UV.-Spektren bestens danken.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Kaliumsalz des Formylbernsteinsäure-dinitrils (Vb).

50 g Äthylendicyanid, in 500 cm³ absolutem Benzol gelöst, wurden während zwei Tagen über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Zur filtrierten Lösung wurde nach dem Vermischen mit 52 g trockenem Ameisensäure-äthylester unter Feuchtigkeitsausschluss, N₂-Atmosphäre und Turbinieren die abgekühlte Lösung von 26 g Kalium in einer Mischung von 180 cm³ absolutem tert. Amylalkohol und 500 cm³ absolutem Benzol in dünnem Strahle zufließen gelassen. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das gelbe, mikrokristalline Kaliumsalz abgenutscht, mit einer Mischung gleicher Teile absolutem Alkohol und absolutem Äther gewaschen und im Vakuum während vier Stunden bei ca. 80° getrocknet. Ausbeute an rohem Kaliumsalz 82 g. Aus absolutem Alkohol kristallisierte eine Probe des pulverigen, hellgelben Produktes in bräunlichen, flachen Nadeln, die bei 205–210° schmolzen. Die Substanz ist sehr hygroskopisch und zersetzt sich bereits beim Umkristallisieren. Sie ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

(α -Carbäthoxyäthylaminomethylen)-bernsteinsäure-dinitril (IVa).

38 g Kaliumsalz Vb, 40 g DL-Alanin-äthylester-hydrochlorid in 60 cm³ Eisessig und 140 cm³ absolutem Alkohol wurden eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die ätherische Lösung wurde mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der zähflüssige, braune Rückstand destillierte bei 0,02 mm und 195–200° Badtemperatur und lieferte 44,5 g (82% der Theorie) eines gelben, zähflüssigen Öles. Eine Probe aus der Mittelfraktion des nochmals destillierten Produktes wurde analysiert.

2,563 mg Subst. gaben 5,456 mg CO₂ und 1,391 mg H₂O

1,995 mg Subst. gaben 0,359 cm N₂ (23°, 739 mm)

C₁₀H₁₃O₂N₃ Ber. C 57,95 H 6,32 N 20,28%
(207,23) Gef. „ 58,09 „ 6,07 „ 20,18%

Carbäthoxymethylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitril (IVb)¹⁾.

20 g Kaliumsalz Vb und 19 g Glycin-äthylester-hydrochlorid wurden mit 70 cm³ absolutem Alkohol und 30 cm³ Eisessig eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde wie oben aufgearbeitet. Das Rohprodukt destillierte bei 0,02 mm und 195–205° Badtemperatur und lieferte 19,8 g (75% der Theorie)

¹⁾ Die Versuche mit Glycinerster wurden von Dr. *E. Sorkin* ausgeführt.

eines gelben, zähflüssigen Öles, das nach einigen Tagen kristallisierte. Umlösen aus Alkohol-Wasser gab farblose, rhombische Blättchen vom Smp. 57°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während zwölf Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

4,010 mg Subst. gaben 8,175 mg CO₂ und 2,031 mg H₂O

1,939 mg Subst. gaben 0,372 cm³ N₂ (18°, 730 mm)

C₉H₁₁O₂N₃ Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75%
(193,20) Gef. „ 55,63 „ 5,67 „ 21,62%

Die Substanz löst sich gut in Äthanol, Methanol und Chloroform, weniger gut in Äther.

2-Oxo-3-methyl-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrol¹⁾
(bicyclisches Lactam) (VIIIa).

Zur abgekühlten Lösung von 8,3 g Kalium in einer Mischung von 60 cm³ absolutem tert. Amylalkohol und 150 cm³ absolutem Benzol wurde unter Feuchtigkeitsausschluss, N₂-Atmosphäre und Turbinieren eine Lösung von 40 g IVa in 200 cm³ absolutem Benzol zufließen gelassen. Unter Wärmeentwicklung schied sich sofort ein bräunlichgelber Niederschlag aus. Nach dreistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde unter Turbinieren mit 200 cm³ Eiswasser versetzt, die rot gefärbte, wässrige Phase abgetrennt und die Benzol-Amylalkohol-Lösung zweimal mit 2-n. NaOH nachgewaschen. Beim Ansäuern der vereinigten, alkalischen Auszüge mit 2-n. HCl fiel das Produkt als gelblicher kristalliner Niederschlag aus, der abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen wurde. Ausbeute 22,8 g. Aus dem Filtrat konnten durch Ausschütteln mit Chloroform noch 2,4 g gewonnen werden, total also 25,2 g (81,0% der Theorie). Zur Reinigung wurde das Produkt in heissem Chloroform unter Zugabe von wenig Methanol gelöst und durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Zur Analyse wurde noch zweimal umkristallisiert und im Hochvakuum zwei Stunden bei 80° getrocknet. Farblose Nadeln, Smp. 165–166° (bei ca. 140° Umwandlung in rhombische Blättchen).

3,664 mg Subst. gaben 8,018 mg CO₂ und 1,463 mg H₂O

2,957 mg Subst. gaben 0,681 cm³ N₂ (18°, 733 mm)

C₈H₇ON₃ Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,08%
(161,16) Gef. „ 59,70 „ 4,44 „ 26,05%

Die Reaktion wurde in etwas geringerer Ausbeute auch mit Na-Methylat und Na-Äthylat im entsprechenden Alkohol ausgeführt.

Die Substanz ist gut löslich in Äthanol und Methanol, weniger gut in Chloroform und Äther, unlöslich in Petroläther und kaltem Wasser. Eine äthanolische Lösung gibt mit *Ehrlich's* Reagenz nach einigen Minuten eine hellrote Färbung.

2-Oxo-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrol¹⁾
(bicyclisches Lactam) (VIIIb).

15 g IVb, in 50 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit der Lösung von 3,3 g Kalium in einer Mischung von 22,0 cm³ absolutem tert. Amylalkohol und 60 cm³ absolutem Benzol versetzt, gaben nach der obigen Aufarbeitung 10,4 g (91% der Theorie) des bicyclischen Lactams. Das gelbbraune Produkt war in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Eine Probe wurde dreimal aus einer Mischung gleicher Teile Methanol und Aceton umkristallisiert und zur Analyse während zwei Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Farblose, rhombische Blättchen, Zers. ab 280° (Umwandlung bei ca. 250°).

3,909 mg Subst. gaben 8,214 mg CO₂ und 1,129 mg H₂O

1,690 mg Subst. gaben 0,428 cm³ N₂ (22°, 737 mm)

C₈H₅ON₃ Ber. C 57,14 H 3,43 N 28,56%
(147,13) Gef. „ 57,34 „ 3,23 „ 28,57%

Die äthanolische Lösung der Substanz gibt mit *Ehrlich's* Reagenz nach einigen Minuten eine hellrote Färbung.

¹⁾ Ringbezeichnung nach *Patterson & Capell*, The Ringindex of Organic Compounds, New York 1940.

Äthylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitril (IVc).

5 g Kaliumsalz Vb und 2,8 g Äthylamin-hydrochlorid wurden mit 15 cm³ absolutem Alkohol und 5 cm³ Eisessig während 15 Minuten unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Äther unter Zusatz von wenig Chloroform verteilt. Die ätherische Lösung wurde mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Destillation des zähflüssigen Rückstandes bei 0,02 mm und 140—145° Badtemperatur gab 3,3 g (71% der Theorie) eines schwach gelb gefärbten Öles, das beim Anreiben kristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther schmolzen die farblosen Nadeln bei 102—103°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während drei Stunden bei 50° getrocknet.

3,992 mg Subst. gaben 9,087 mg CO₂ und 2,380 mg H₂O

1,269 mg Subst. gaben 0,359 cm³ N₂ (24°, 734 mm)

C₇H₉N₃ Ber. C 62,20 H 6,71 N 31,09%

(135,16) Gef. „ 62,12 „ 6,67 „ 31,40%

Die Substanz ist gut löslich in Äthanol, Methanol und Chloroform, weniger gut in Benzol und Äther.

2-Amino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIb).

2 g IVc wurden in 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss und N₂-Atmosphäre zu einer Lösung von 0,63 g Kalium in 10 cm³ absolutem Alkohol gegeben. Das braun gefärbte Reaktionsgemisch wurde während zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde wiederholt mit kleinen Portionen 2-n. HCl ausgeschüttelt und die vereinigten Auszüge unter Eiskühlung bis zur alkalischen Reaktion mit 2-n. NaOH versetzt, wobei sich das Aminopyrrol als Öl ausschied. Dieses wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, in einem Kragenkölbchen bei 0,02 mm und 130—140° Badtemperatur destilliert, gab 1,7 g (85% der Theorie) eines farblosen Öles, das sich nach kurzer Zeit rot färbte. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum destilliert und sofort verbrannt.

3,987 mg Subst. gaben 9,086 mg CO₂ und 2,453 mg H₂O

C₇H₉N₃ (135,16) Ber. C 62,20 H 6,71% Gef. C 62,19 H 6,89%

Die Substanz ist sehr unbeständig und färbt sich auch im Vakuum nach einigen Stunden dunkelrot. Ein Teil der Substanz wurde mit einem Tropfen Methanol versetzt und gut verschlossen bei -15° aufbewahrt. Nach einigen Tagen hatten sich wenige Kristalle gebildet. Nach nochmaliger Destillation kristallisierte das Produkt aus Chloroform-Petroläther beim Impfen in farblosen, abgeschnittenen Pyramiden, die bei 34—35° schmolzen und sich nach kurzer Zeit gelbbraun färbten.

2-Acetamino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIc).

200 mg frisch destilliertes VIIb wurden mit 5 cm³ Essigsäureanhydrid unter Feuchtigkeitsausschluss während 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, im Vakuum zur Trockene verdampft und der kristalline Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 mm und 130° Badtemperatur sublimiert. Aus Chloroform-Petroläther kristallisierte das farblose Produkt in sehr feinen, verfilzten Nadeln, Smp. 154°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während zwei Stunden bei 80° getrocknet.

3,635 mg Subst. gaben 8,165 mg CO₂ und 2,068 mg H₂O

1,006 mg Subst. gaben 0,215 cm³ N₂ (24°, 734 mm)

C₉H₁₁ON₃ Ber. C 61,00 H 6,26 N 23,72%

(177,20) Gef. „ 61,30 „ 6,37 „ 23,72%

Die Substanz löst sich gut in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform, weniger gut in Benzol und Äther.

Phenylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitril (IVd), bzw. Anil
des Formylbernsteinsäure-dinitrils.

2,92 g Kaliumsalz Vb wurden in 3 cm³ Wasser gelöst, mit 2,4 g Anilin versetzt und zur Lösung des Anilins 3 cm³ Eisessig zugetropft. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit Wasser verdünnt und abkühlen gelassen, wobei sich 2,1 g Anilid abschieden. Durch Umlösen aus verdünntem Methanol wurden Nadeln vom Smp. 148—155° erhalten. Zur Analyse wurde noch zweimal aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht änderte, und 30 Minuten bei 0,03 mm und 90° getrocknet. Das Präparat stellt vermutlich ein Gemisch der obigen Isomeren dar.

$C_{11}H_9N_3$ Ber. C 72,11 H 4,95 N 22,94%
(183,20) Gef. „ 72,04 „ 4,71 „ 22,74%

Das Isomerengemisch ist löslich in Methanol, Aceton, weniger gut in Chloroform, schwer in Äther.

Nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 0,03 mm und 140° Badtemperatur schmolz die Substanz bei 148—149°. Nach einstündigem Kochen in Xylol und Umkristallisieren aus wässrigem Methanol wurden dünne Blättchen erhalten, welche bei 139—140° schmolzen. Zur Analyse wurde zwei Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 10,059 mg CO₂ und 1,682 mg H₂O
1,974 mg Subst. gaben 0,398 cm³ N₂ (13°, 726 mm)

$C_{11}H_9N_3$ Ber. C 72,11 H 4,95 N 22,94%
(183,20) Gef. „ 72,05 „ 4,94 „ 22,98%

Es dürfte hier eines der beiden Isomeren vorliegen.

2-Amino-1-phenyl-4-cyano-pyrrol (VIIId) und
2-Acetamino-1-phenyl-4-cyano-pyrrol (VIIe).

1,8 g des obigen Isomerengemisches wurden mit der Lösung von 1,04 g Kalium in 25 cm³ absolutem Alkohol versetzt und zwei Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde am Vakuum eingeeengt, mit Wasser versetzt und zweimal ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde wiederholt mit kleinen Portionen 2-n. HCl extrahiert, die sauren Auszüge alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieben 1,8 g Base als bräunlicher Sirup. Dieser färbte sich an der Luft rot, liess sich jedoch bei 0,03 mm unzersetzt bei 120° Badtemperatur destillieren. Mit HCl-Gas in Äther wurde ein unbeständiges Hydrochlorid gebildet.

1,8 g rohe Base wurden mit 5 cm³ Acetanhydrid während 10 Minuten auf 90° erwärmt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (2,2 g), der nach einiger Zeit kristallisierte, wurde aus Chloroform-Hexan umgelöst. Farblose, zugespitzte Stäbchen, Smp. 171°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol-Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum drei Stunden bei 80° getrocknet.

3,950 mg Subst. gaben 10,030 mg CO₂ und 1,725 mg H₂O
6,378 mg Subst. gaben 1,078 cm³ N₂ (22°, 734 mm)

$C_{13}H_{11}ON_3$ Ber. C 69,32 H 4,92 N 18,66%
(225,24) Gef. „ 69,29 „ 4,89 „ 18,89%

Die Reaktion mit *Ehrlich's* Reagenz war positiv.

Methylierung des bicyclischen Lactams VIIIda zu IXa und Xa.

a) Mit Diazomethan. 2 g der Verbindung VIIIda wurden in 15 cm³ Methanol gelöst und unter Eiskühlung und Umschütteln in kleinen Portionen ätherische Diazomethanolung zugegeben. Nach Abklingen der N₂-Entwicklung wurde mit einem Überschuss von Diazomethan während einer Stunde bei –15° stehen gelassen, dann mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Äther unter Zusatz von Chloroform gelöst, die Lösung mit 2-n. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton-Petroläther umgelöst 1,3 g des N-Methylderivates IXa. Die Mutterlauge wurde im Va-

kuum eingedampft und der Rückstand (760 mg) an 23 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen bis zum Verhältnis 4:1 eluierten Fraktionen gaben 540 mg des O-Methylderivates Xa. Mit Petroläther-Benzol 1:4 und Benzol wurden noch 200 mg N-Methylderivat eluiert. Die N-Methylverbindung (total 1,5 g) kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen Nadeln, Smp. 178—79°. Eine Probe wurde zur Analyse noch zweimal umkristallisiert und während zwei Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,073 mg Subst. gaben 9,240 mg CO_2 und 1,900 mg H_2O
 1,518 mg Subst. gaben 0,326 cm^3 N_2 (27°, 744 mm)
 4,058 mg Subst. verbrauchten 7,115 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (NCH_3 -Best.)
 $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$ Ber. C 61,70 H 5,18 N 23,99 — CH_3 8,58%
 (175,18) Gef. „ 61,91 „ 5,22 „ 23,92 „ 8,79%

Die Substanz löst sich gut in Chloroform und Aceton, etwas weniger gut in Äthanol und Methanol, schlecht in Äther. In verdünntem NaOH ist sie unlöslich. Die äthanolische Lösung gibt mit *Ehrlich's* Reagenz eine hellrote Färbung.

Die O-Methylverbindung kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen, rechtwinkligen Blättchen vom Smp. 133—134°. Eine noch zweimal umkristallisierte Probe wurde zur Analyse im Hochvakuum zwei Stunden bei 70° getrocknet.

4,205 mg Subst. gaben 9,553 mg CO_2 und 1,992 mg H_2O
 1,742 mg Subst. gaben 0,373 cm^3 N_2 (26°, 743 mm)
 3,514 mg Subst. verbrauchten 5,994 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*)
 $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$ Ber. C 61,70 H 5,18 N 23,99 — OCH_3 17,71%
 (175,18) Gef. „ 61,99 „ 5,30 „ 23,90 „ 17,64%

Die Substanz löst sich in allen Lösungsmitteln etwas besser als die N-Methylverbindung. In 2-n. HCl und 2-n. NaOH ist sie unlöslich. Die äthanolische Lösung gibt mit *Ehrlich's* Reagenz eine kirschrote Färbung.

b) Mit Dimethylsulfat. Zu einer Lösung von 500 mg der Verbindung VIIIa in 2 cm^3 2-n. NaOH und 8 cm^3 Wasser wurden unter Umschütteln 400 mg Dimethylsulfat zuge tropft. Nach kurzer Zeit begann das Methylderivat in feinen Nadeln auszukristallisieren. Das Reaktionsgemisch wurde noch eine Stunde geschüttelt, dann die Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (420 mg) schmolz bei 176—178°. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther schmolzen die farblosen Nadeln bei 178—179° und gaben mit dem unter a) beschriebenen N-Methylderivat keine Depression.

Methylierung des bicyclischen Lactams VIIIb zu IXb und Xb.

a) Mit Diazomethan. 1 g der Verbindung VIIIb wurde fein verrieben, in 30 cm^3 Methanol aufgeschwemmt und unter Eiskühlung und Turbinieren im Verlaufe von sechs Stunden mit kleinen Portionen ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Dann wurde nach Zugabe einiger Tropfen Essigsäure im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand unter gelindem Erwärmen mit ca. 10 cm^3 2-n. NaOH ausgezogen und abgenutscht. Aus dem alkalischen Filtrat konnten durch Ansäuern 530 mg Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Das methylierte, in 2-n. NaOH unlösliche Gemisch (460 mg) wurde an 14 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ersten mit Petroläther-Benzol eluierten Fraktionen gaben 105 mg der O-Methylverbindung Xb. Die nächsten Fraktionen lieferten 350 mg der N-Methylverbindung IXb. Das N-Methylderivat kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 210° (ab ca. 160° Umwandlung). Eine noch zweimal umkristallisierte Probe wurde im Hochvakuum während zwei Stunden bei 80° getrocknet und analysiert.

3,364 mg Subst. gaben 7,320 mg CO_2 und 1,267 mg H_2O
 1,454 mg Subst. gaben 0,338 cm^3 N_2 (24°, 742 mm)
 8,528 mg Subst. verbrauchten 15,420 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (NCH_3 -Best.)
 $\text{C}_8\text{H}_7\text{ON}_3$ Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,08 — CH_3 9,33%
 (161,16) Gef. „ 59,38 „ 4,32 „ 26,18 „ 9,24%

Die Substanz ist wenig löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform.

Das O-Methylderivat IXb kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 151°. Eine mehrmals umkristallisierte Probe wurde zur Analyse zwei Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,685 mg Subst. gaben 8,060 mg CO₂ und 1,406 mg H₂O

1,983 mg Subst. gaben 0,456 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

2,624 mg Subst. verbrauchten 5,140 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

C₈H₇ON₃ Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,08 – OCH₃ 19,26%

(161,16) Gef. „ 59,69 „ 4,27 „ 25,99 „ 19,48%

Die Substanz löst sich in den oben angegebenen Lösungsmitteln etwas besser als die N-Methylverbindung.

b) Mit Dimethylsulfat. 500 mg der Verbindung VIIIb wurden in 2 cm³ 2-n. NaOH und 8 cm³ Wasser gelöst und mit 400 mg Dimethylsulfat wie die Verbindung VIIIa methyliert. Ausbeute 440 mg des N-Methylderivates IXb vom Smp. 210°.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung E. Thommen).

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Quarz-Spektrograph, Modell DU, aufgenommen.

Zusammenfassung.

N-substituierte Aminomethylen-bernsteinsäure-nitrile der allgemeinen Formel IV gehen unter der Einwirkung von Alkalialkoholaten in α -Aminopyrrolderivate VII über. Die in gleicher Weise erhältlichen Derivate des 1-Carbäthoxymethyl-2-amino-pyrrols (VIa und b) erleiden spontan einen weiteren Ringschluss und bilden bicyclische Lactame VIII. Letztere unterscheiden sich deutlich vom analog gebauten α -Acetyl-amino-pyrrol (XV) durch ihre stark erhöhte Acidität und längerwellige Absorption im UV.

Ein Vergleich der Eigenschaften und Spektren des bicyclischen Lactams VIIIa mit jenen des entsprechenden N- und O-Methyläthers legt es nahe, für das Lactam einen mesomeren Zustand anzunehmen, der sich durch die Grenzformeln VIIIa, XIIIa und b umschreiben lässt. Die Resonanz zwischen diesen Grenzformeln ist durch den ebenen Bau des Lactams besonders begünstigt und wirkt sich auf die Acidität und die UV.-Absorption in charakteristischer Weise aus. Diese Tatsache tritt besonders beim Vergleich mit dem analog gebauten, jedoch monocyclischen 1-Äthyl-2-acetyl-amino-4-cyano-pyrrol (XV), in welchem die Resonanz eher gehindert ist, deutlich hervor.

Es werden andere in der Literatur beschriebene Fälle, in denen Ringschlüsse ohne weitere Veränderung des Chromophors bathochrom wirkten, erwähnt und darauf hingewiesen, dass die Änderung der UV.-Absorption wahrscheinlich auch eine Folge sterischer Resonanzbeeinflussung ist.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

42. Der enzymatische Abbau des Scillirosids zum Scillirosidin.

22. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

von A. Stoll und J. Renz.

(27. I. 50.)

Aus der roten Varietät der Meerzwiebel (*Scilla* (= *Urginea*) *maritima* (Baker) L., Fam. Liliaceae), die seit langem zur Vertilgung von Ratten verwendet wird, haben wir vor acht Jahren das Scillirosid²⁾, den Hauptträger der spezifischen Wirkung auf Ratten isoliert und beschrieben. Das Scillirosid ist ein Glykosid; es besteht aus dem Aglykon und 1 Mol Glucose und besitzt wie das chemisch nahe verwandte Scillaren A auch eine sehr starke Wirkung auf das Herz.

Die Untersuchungen über seine Konstitution³⁾ waren dadurch erschwert, dass das Aglykon als solches bisher nicht isoliert werden konnte, so dass die Abbaureaktionen vom Glykosid aus durchgeführt werden mussten. Die Zucker-Aglykonbindung von Herzglykosiden, bei denen der Zuckeranteil aus Glucose besteht, ist ganz allgemein mit Säuren schwer verseifbar, so dass hierzu meist Bedingungen notwendig sind, die eine Veränderung bzw. weitgehende Zerstörung des Aglykons mit sich bringen. Die in letzter Zeit bei schwer spaltbaren Herzglykosiden mehrfach mit Erfolg angewandte Verseifungsmethode mit Aceton-Salzsäure nach *Mannich*⁴⁾ führte beim Scillirosid zu keinem brauchbaren Ergebnis. Bei der sauren Hydrolyse des Scillirosids entstanden neben 1 Mol Glucose nur dunkelgefärbte, amorphe Produkte, aus denen keine kristallisierten Fraktionen gewonnen werden konnten. Wie aus der Untersuchung über die Konstitution des Scillirosids hervorgeht, sind die besonders empfindlichen Stellen des Aglykons eine Kerndoppelbindung, die sehr wahrscheinlich zwischen C₈ und C₉ lokalisiert ist, eine dazu benachbarte tertiäre Hydroxylgruppe an C₁₄, ferner ein acetyliertes Enol-Hydroxyl in α -Stellung zur Carboxylgruppe des doppelt ungesättigten, 6gliedrigen Lactonringes.

Bis vor kurzem war es in keinem Fall möglich gewesen, bei den Herzglykosiden die Bindung zwischen Aglykon und Zucker auf dem schonenden, enzymatischen Wege zu lösen. Auch die rote Meerzwiebel enthält kein Ferment, das die glykosidische Bindung des Scillirosids aufzuspalten vermöchte.

¹⁾ 21. Mitt., Helv. **32**, 293 (1949).

²⁾ A. Stoll & J. Renz, Helv. **25**, 43 (1942).

³⁾ A. Stoll & J. Renz, Helv. **25**, 377 (1942); A. Stoll, J. Renz & A. Helfenstein, Helv. **26**, 648 (1943).

⁴⁾ C. Mannich & G. Siewert, B. **75**, 750 (1942).

Die Untersuchung der Herzglykoside der Samen von *Coronilla glauca* L. (Fam. Papilionaceae)¹⁾ führte zu der Feststellung, dass die genuinen, nur mit Glucose verbundenen Aglykone von einem Enzymsystem der Samen bis zu den Aglykonen abgebaut werden. Es gelang, vier verschiedene, neue Aglykone zu identifizieren, die einerseits zum Strophanthidin, andererseits zu gewissen *Digitalis*-Aglykonen in näherer Beziehung stehen. Neu war die Beobachtung, dass Enzyme der *Coronillasamen* Glucosereste von Glykosiden, denen übrigens verschiedene Aglykone zugrunde liegen, gleicherweise bis zur zuckerfreien Stufe abzuspalten vermögen. Das Enzymsystem der *Coronillasamen* erweist sich insofern als spezifisch, als es mit Hilfe der α -Glucosidase der Hefe oder der β -Glucosidase des Emulsins nicht gelingt, die *Coronillaglykoside* zu spalten.

Dieser Befund veranlasste uns, auch auf das *Scillirosid* der Meerzwiebel, das wie erwähnt nur aus Glucose und Aglykon besteht, die Enzyme der *Coronilla* einwirken zu lassen. Das Ergebnis war positiv; es konnte mit guter Ausbeute eine kristallisierte, zuckerfreie Verbindung isoliert werden, die sich auf Grund ihrer Eigenschaften und der Analysen als intaktes Aglykon des *Scillirosids* erwies. Für diesen Abbau eignen sich nicht nur die zerkleinerten, nicht vorbehandelten Samen, sondern besonders auch Enzympräparate, die z. B. durch Extraktion der *Coronillasamen* mit Fettlösungsmitteln oder durch Vorextraktion mit Alkohol oder Methanol erhalten werden. Die Herzglykoside und das *Furocumarinyglykosid* der Samen werden so entfernt, ohne dass die enzymatische Aktivität leidet. Die Enzyme können auch mit Wasser oder Pufferlösungen aus dem Pflanzenmaterial extrahiert und aus diesen Auszügen mit Alkohol gefällt werden. Solche Enzympräparate sind wasserlöslich und eignen sich für die Glykosidspaltung unter Bedingungen, die für die präparative Aufarbeitung des Aglykons günstig sind.

Auf der Suche nach leichter zugänglichem Enzymmaterial für die fermentative Spaltung des *Scillirosids* fanden wir, dass auch *Luzernesamen* (*Medicago sativa* L.) befähigt sind, den Glucoserest des *Scillirosids* abzuspalten. Diese Beobachtung ist insofern bemerkenswert, als sowohl die Samen als auch die übrigen Teile der *Luzerne*pflanze frei von Herzglykosiden sind. Über die interessanten Enzymsysteme, die sich in *Coronilla*- und in *Luzernesamen* vorfinden, werden wir in einer besonderen Arbeit später berichten.

Das Aglykon des *Scillirosids*, das wir *Scillirosidin* nennen, besitzt die Zusammensetzung $C_{26}H_{34}O_7$. Wie aus den Analysen und der Lactontitration hervorgeht, enthält das Aglykon die Acetylgruppe noch, die nach den früheren Untersuchungen im Lactonring sitzt. Das *Scillirosidin* kristallisiert aus wässrigem Methanol in bis

¹⁾ A. Stoll, A. Pereira & J. Renz, *Helv.* **32**, 293 (1949).

1 cm langen Nadeln, die bei 173—175⁰¹) schmelzen. Der Drehwert liegt bei $-22,6^{\circ}$ ($[\alpha]_D^{20}$ in Methanol). Als charakteristische Merkmale sind in Fig. 1 die im Laboratorium von Prof. *T. Reichstein*, Basel, neu aufgenommenen UV.-Spektren von Scillirosid und Scillirosidin abgebildet.

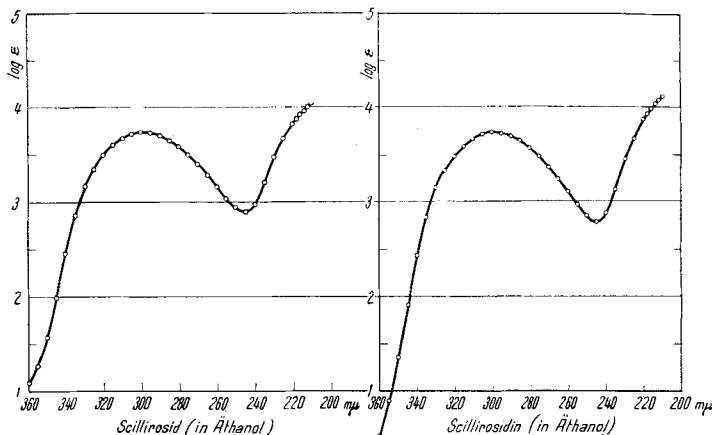


Fig. 1.

Aus der Identität der beiden Spektren geht hervor, dass das Aglykon bei der enzymatischen Hydrolyse, insbesondere in bezug auf den die Acetylgruppe tragenden Lactonring intakt geblieben ist.

Das Scillirosidin löst sich bei Zimmertemperatur bereits in der 20fachen Menge Methanol. Bei der Acetylierung entsteht ein Monoacetyl-scillirosidin, $C_{28}H_{36}O_8$, das aus Methanol in glasklaren, meist viereckigen Plättchen kristallisiert und bei 256⁰ schmilzt. Das reine Acetylderivat löst sich erst in der ca. 100fachen Menge siedendem Methanol.

Das Scillirosidin ist ausgezeichnet durch eine sehr hohe Herzwirksamkeit. Die Toxizität nach *Hatcher*²⁾ liegt bei 0,057 mg. Unseres Wissens steht damit das Aglykon des Scillirosids an der Spitze aller bis jetzt bekannten Herzgifte. Erst kürzlich ist im Hellebrigenin³⁾ ein Aglykon bekannt geworden, das sich durch eine sehr hohe Wirksamkeit auszeichnet und dessen Acetylierung mit einer Steigerung der Toxizität einhergeht. Die Acetylverbindung des Scillirosidins ist dagegen weniger wirksam. Das Hellebrigenin und das Scillirosidin sind die einzigen bisher bekannt gewordenen Aglykone, die gegenüber ihren Glykosiden eine erhöhte Toxizität aufweisen. In der folgenden Ta-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

²⁾ Die Werte, die an der Katze bestimmt wurden und sich auf 1 kg Tier bei intravenöser Infusion beziehen, verdanken wir einer Privatmitteilung von Prof. *E. Rothlin*, Basel.

³⁾ *J. Schmutz*, *Helv.* **32**, 1442 (1949).

belle sind vergleichbare Toxizitätswerte einiger Aglykone und ihrer dazugehörigen Glykoside zusammengestellt.

Tabelle 1.
Toxizitätswerte einiger Glykoside und Aglykone

Substanz	Formel	M.G.	Toxizität nach <i>Hatcher</i>	
			mg/kg	10 ⁻³ Millimol/kg
Scillirosid	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₂	620	0,120 ¹⁾	0,194
Scillirosidin	C ₂₆ H ₃₄ O ₇	458	0,057 ¹⁾	0,124
Acetyl-scillirosidin	C ₂₈ H ₃₆ O ₈	500	0,152 ¹⁾	0,304
Hellebrin	C ₃₆ H ₅₄ O ₁₅	734	0,104 ²⁾	0,142
Desgluco-hellebrin	C ₃₀ H ₄₂ O ₁₀	562	0,087 ²⁾	0,155
Hellebrigenin	C ₂₄ H ₃₂ O ₆	416	0,077 ²⁾	0,185
Acetyl-hellebrigenin	C ₂₆ H ₃₄ O ₇	458	0,064 ²⁾	0,140
k-Strophanthosid	C ₄₂ H ₆₄ O ₁₆	872	0,126 ³⁾	0,144
Cymarin	C ₃₀ H ₄₄ O ₉	548	0,111 ³⁾	0,202
Strophanthidin	C ₂₃ H ₃₂ O ₆	404	0,285 ³⁾	0,705

In der letzten Spalte der Tabelle ist vergleichsweise die letale Infusionsdosis nach *Hatcher* in Millimolen angeführt; daraus geht besonders deutlich die Wirksamkeitssteigerung hervor, die bei der Überführung des Glykosids Scillirosid in das Aglykon Scillirosidin eintritt.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Scillirosidin. Um Raum zu sparen, beschreiben wir im folgenden nur ein Beispiel für die enzymatische Spaltung des Scillirosids mit Coronillasamen. Bei der Verwendung von Luzernesamen oder des aus Samen herausgelösten Enzyms verfährt man ganz analog.

Eine Aufschwemmung von 400 g mit Äther und Methanol vorextrahierten Samen der *Coronilla glauca*⁴⁾ in 2,5 Liter Wasser, zu der man die Lösung von 5 g Scillirosid in 125 cm³ Alkohol zumischt, wird nach Zugabe von etwas Toluol während 3 Tagen bei 35° schwach gerührt, wobei das pH des Versuchsansatzes zwischen 5,7 und 6 schwankt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 6 Litern Alkohol verdünnt, nach kurzem Rühren die Samenmasse von der wässrig-alkoholischen Lösung abfiltriert und noch zweimal mit Alkohol extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum auf 1 Liter konzentriert, worauf man das gebildete Aglykon mit Chloroform extrahiert. Der Eindampfrückstand der Chloroformlösung wird in 2 Litern 50-proz. Methylalkohol aufgenommen, diese Lösung mit Bleiacetat behandelt und das Filtrat der Bleifällung im Vakuum konzentriert. Darauf wird das Genin erneut in Chloroform übergeführt und die Chloroformlösung zur Trockne eingedampft. Den Eindampfrückstand (4,3 g) löst man in Benzol-Chloroform (1:1) und filtriert durch eine Säule aus Aluminiumoxyd. Die mit Benzol-Chloroform gewonnenen Fraktionen enthalten das in den Coronillasamen nach der Vorextraktion zurückgebliebene Furocumarin (Smp. 163°⁵⁾). Die mit reinem und mit 0,5% Methanol-haltigem

¹⁾ Bestimmung von Prof. *E. Rothlin*, Pharmakol. Labor der *Sandoz AG.*, Basel.

²⁾ *J. Schmutz*, *Helv.* **32**, 1442 (1949).

³⁾ *E. Rothlin*, *Schweiz. med. Wschr.* **70**, 577 (1940).

⁴⁾ Die Samen stammen aus der Umgebung von Lissabon. Für die Einsammlung sind wir Herrn Dr. *A. Pereira* in Lissabon zu bestem Dank verpflichtet.

⁵⁾ Vgl. *A. Stoll, A. Pereira & J. Renz*, *Helv.* **32**, 293 (1949).

Chloroform eluierten Anteile kristallisieren rasch beim Anreiben mit Methanol in langen Nadeln und geben eine starke *Liebermann'sche* Farbreaktion. Die Kristalle werden vereinigt und mit wenig Methanol gewaschen. Die Ausbeute an diesen weissen Kristallen beträgt 2,2 g, was einer Ausbeute von 60% entspricht. Zur weiteren Reinigung wird das Präparat in der 5fachen Menge heissen Methanols gelöst und durch Zugabe des gleichen Volumens heissen Wassers umkristallisiert. Beim Abkühlen bildet sich zuerst eine farblose ölige Abscheidung, die beim Stehen vollständig in grosse, schön ausgebildete Drusen, die aus Nadeln und Spiesen bestehen, übergeht (2 g). Aus verdünnter Lösung kristallisiert das Scillirosidin in Blättchen ohne vorherige ölige Ausscheidung und schmilzt bei 173—175°. Bei Zimmertemperatur wird das Aglykon von der 20fachen Menge Methanol gelöst.

$C_{26}H_{34}O_7$ Ber. C 68,10 H 7,47 $COCH_3$ 9,38%
(458,3) Gef. „ 68,21 „ 7,87 „ 8,82%

Optische Drehung: 0,2102 g im Hochvakuum bei 80° getrocknete Substanz in 25 cm³ Methanol, 2 dm-Rohr.

$$\alpha = -0,38^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = -22,6^\circ$$

Lactontitration: 0,1638 g hochvakuumtrockene Substanz, gelöst in 10 cm³ Methanol, werden nach Zugabe von 10,00 cm³ 0,1-n. Schwefelsäure während 15 Minuten im Dampfbad erwärmt und nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur gegen Phenolphthalein mit 0,1-n. Natronlauge titriert. Die gelblich verfärbte Lösung verbrauchte 6,65 cm³ Lauge.

Äquivalentgewicht: Ber. 229 Gef. 245

Die Lauge (2 Mol) wurde vom Lactonring und der Acetylgruppe verbraucht.

Die Acetylverbindung des Scillirosidins. 0,50 g des Aglykons werden in Pyridin gelöst und mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Beim Eingiessen der Reaktionslösung in Wasser scheidet sich ein weisses Pulver (0,50 g) ab, das nach dem Aufnehmen in 35 cm³ siedendem Methanol in glasklaren Plättchen (0,46 g) kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus der 100fachen Menge siedenden Methanols schmilzt die Acetylverbindung bei 256°.

$C_{28}H_{36}O_8$ Ber. C 67,15 H 7,25 $COCH_3$ (2) 17,19%
(500,3) Gef. „ 67,14 „ 7,85 „ 17,53%

Optische Drehung: 0,0841 mg Substanz in 25 cm³ Methanol gelöst, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0,41^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -61,0^\circ$$

Alkalische Titration: 52,1 mg der Acetylverbindung wurden in 5 cm³ Methanol und 5,00 cm³ 0,1-n. Natronlauge gelöst. Die Lösung wurde im Dampfbad kurz erwärmt und nach einigem Stehen bei 20° mit 0,1-n. Schwefelsäure gegen Phenolphthalein titriert. Laugenverbrauch 3,12 cm³.

Äquivalentgewicht: Ber. 166,4; Gef. 167,0.

Das entspricht 3 Mol Alkali, 1 Mol für den Lactonring, 2 Mol für 2 Acetylgruppen.

Zusammenfassung.

Das Scillirosid, das sehr aktive ratizide und herzwirksame Hauptglykosid aus der roten Meerzwiebel, wird durch Enzyme der Coronilla- und der Luzernesamen, welche die Bindung zwischen Aglykon und Glucose angreifen, in das Aglykon Scillirosidin und Glucose zerlegt. Das erst durch diese enzymatische Spaltung zugänglich gewordene Scillirosidin besitzt eine gegenüber Scillirosid gesteigerte, sehr hohe Wirksamkeit auf das Herz.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“, Basel.

43. Zur Kenntnis des Dehydroemetins

von P. Karrer und O. Rüttner.

(28. I. 50.)

Quartäre Ammoniumsalze cyclischer Basen lassen sich, wie kürzlich gezeigt wurde¹⁾, mit Lithiumaluminiumhydrid zu o-Dihydroderivaten reduzieren; die Reduktion schreitet nicht weiter. In gleicher Weise wird Dehydro-emetinbromid (Rubremetin-bromid) $C_{26}H_{33}O_4N_2Br$ durch $LiAlH_4$ zu einem Dihydro-dehydroemetin $C_{26}H_{34}O_4N_2$ reduziert, das aus Analogiegründen ein o-Dihydroderivat sein muss. Die farblose, kristallisierte Verbindung schmilzt bei $157-158^\circ$ und ist sehr empfindlich gegen Oxydationsmittel, auch gegen Sauerstoff, durch den sie in rote Oxydationsprodukte übergeführt wird. Bei der katalytischen Hydrierung nimmt sie 1 Mol H_2 auf und geht in ein Gemisch zweier Substanzen über. Die eine derselben, die das Hauptprodukt der Reaktion ist, erwies sich mit dem früher auf andere Weise dargestellten Tetrahydro-dehydroemetin²⁾ identisch:

Tetrahydro-dehydroemetin (nach neuer Methode erhalten)

Smp. 134° (nach Sintern) $[\alpha]_D^{18} = +42,0^\circ$ (Alkohol);

Tetrahydro-dehydroemetin (nach früherer Methode²⁾ gewonnen)

Smp. 134° $[\alpha]_D^{18} = +41,5^\circ$ (Alkohol).

Auch die Absorptionsspektren der beiden Präparate zeigten keine Unterschiede (Fig. 1).

Die zweite Substanz, welche nach der Hydrierung neben Tetrahydro-dehydroemetin erhalten wurde, scheint isomer mit Tetrahydro-dehydroemetin zu sein. Die Verbindung, welche vorläufig als Isotetrahydro-dehydroemetin bezeichnet werden soll, schmilzt bei 194° und ist in Äther schwerer löslich als Tetrahydro-dehydroemetin. Durch die verschiedene Löslichkeit in Äther konnten die beiden Substanzen getrennt werden.

Dihydro-dehydroemetin reduziert neutrale Silbernitratlösung beim leichten Erwärmen sehr stark. Tetrahydro-

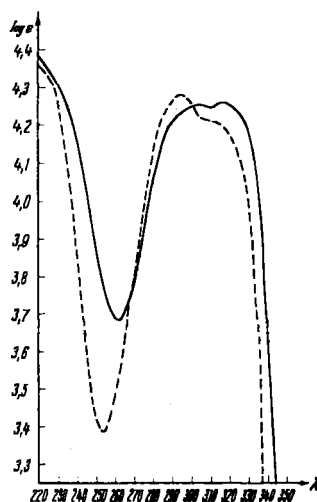


Fig. 1.

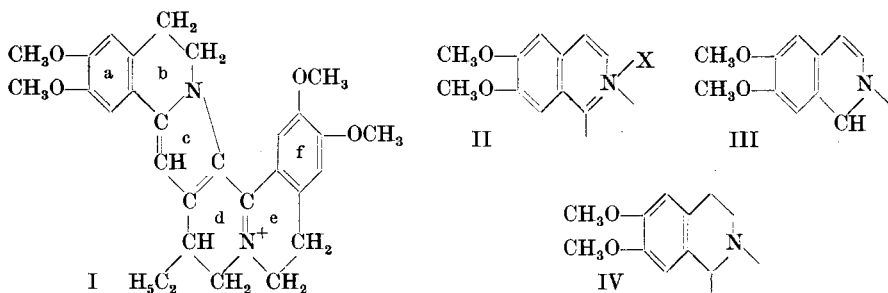
— Iso-tetrahydro-dehydroemetin.
 - - - Tetrahydro-dehydroemetin.

¹⁾ H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 960 (1949).

²⁾ P. Karrer, C. H. Eugster & O. Rüttner, *Helv.* **31**, 1219 (1948).

dehydroemetin lässt erst bei längerem Kochen mit neutraler Silbernitratlösung eine schwache Reduktionswirkung erkennen; noch schwächer ist dieses Reduktionsvermögen beim Iso-tetrahydro-dehydroemetin vorhanden.

Die Konstitution des Dehydroemetins (Rubremetin) ist noch nicht bekannt. *A. R. Battersby, H. T. Openshaw & H. C. S. Wood*¹⁾ haben kürzlich für diese Verbindung Formel I vorgeschlagen; die gelbe Farbe der Substanz soll ihre Ursache darin haben, dass I ein Resonanzhybrid darstellt, in dem, ähnlich wie in den Cyaninfarbstoffen, die positive Ladung zwischen den beiden Stickstoffatomen wechseln kann.



Diese Formel I enthält zwei ortho-Dihydropyridinringe (d und e). Bei der bekannten Empfindlichkeit der o-Dihydropyridin-Derivate gegen Oxydationsmittel ist es wenig wahrscheinlich, dass eine Verbindung der Konstitution I unter den Bedingungen der Darstellung des Dehydroemetins (Erhitzen mit Überschuss von Brom oder Jod) beständig sein könnte. (Im Berberin und ähnlichen Alkaloiden gehört das N-Atom einem nicht hydrierten Pyridinring an.)

Auch die Bildung des oben beschriebenen o-Dihydro-dehydroemetins aus Dehydroemetin und LiAlH_4 schliesst Formel I für Dehydroemetin aus. In letzterem muss vielmehr eine Gruppierung II (quartäres Salz einer Isochinolinbase) enthalten sein. Die o-Dihydroverbindung kann dann durch das partielle Strukturbild III dargestellt werden, Tetrahydro-dehydroemetin durch IV.

Experimenteller Teil.

Dihydro-dehydroemetin.

0,7 g scharf getrocknetes und fein pulverisiertes Dehydroemetin-bromid wurden in 100 cm³ absolutem, peroxydfreiem Äther aufgeschlämmt und mit 150 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach zweistündigem Rühren und Erwärmen auf 35° war die Reaktionsmasse fast farblos. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wurde mit feuchtem Äther zersetzt, die ätherische Lösung vom anorganischen Rückstand getrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen dieser Lösung im Vakuum kristallisierte das Dihydro-dehydroemetin in gelblichen Drusen, die durch nochmaliges Umkristallisieren

¹⁾ Exper. 5, 114 (1949).

aus absolutem Äther einen Smp. von 157–158° besaßen. Die gesamte Aufarbeitung dieser Substanz wurde unter Stickstoff durchgeführt, da andernfalls sofort rote Oxydationsprodukte entstanden. Ausbeute 0,42 g.

$C_{29}H_{34}O_4N_2$ (474,28) Ber. C 73,46 H 7,24% Gef. C 73,19 H 7,26%
 $[\alpha]_D^{18} = +38^\circ$ (in Äthylalkohol)

Getrocknet wurde im Hochvakuum bei 70° und 0,001 mm Hg.

Die Mikrohydrierung von Dihydro-dehydroemetin mit Platin in Eisessig ergab die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff.

Tetrahydro-dehydroemetin und Iso-tetrahydro-dehydroemetin.

830 mg Dihydro-dehydroemetin wurden in Eisessig gelöst und mit 100 mg vorhydriertem Platinoxid und Wasserstoff 8 Stunden geschüttelt. Es wurde fast genau die berechnete Menge (40,5 cm³) Wasserstoff aufgenommen. Durch erneutes Zufügen von Platin und längeres Schütteln konnte keine Wasserstoffaufnahme mehr festgestellt werden. Die vom Platin getrennte Eisessiglösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Sodalösung versetzt und mehrere Male mit Äther (400 cm³) ausgeschüttelt. Man trocknete die Ätherlösung über Natriumsulfat und dampfte sie zur Trockne ein. Der amorphe Rückstand wurde aus Äther kristallisiert. Da die so erhaltenen Kristalle nicht einheitlich schmolzen, wurden sie in ätherschwerlösliche und ätherleichtlösliche Anteile getrennt. Die letzteren schmolzen bei 134° und gaben mit dem früher erhaltenen Tetrahydro-dehydroemetin¹⁾ keine Schmelzpunktsdepression. Auch in den UV.-Spektren sowie in ihrer Fähigkeit Silbernitratlösung beim Kochen schwach zu reduzieren, erwiesen sich die beiden Stoffe identisch.

$C_{29}H_{36}O_4N_2$ (476,29) Ber. C 73,06 H 7,61% Gef. C 72,95 H 7,37%
 $[\alpha]_D^{18} = +42^\circ$ (in abs. Äthylalkohol)

Die in Äther schwerlösliche Fraktion wurde zweimal aus viel Äther umkristallisiert und schmolz hernach bei 194°. Sie wirkte in der Hitze auf Silbernitratlösung ebenfalls schwach reduzierend. Das bei 40° im Hochvakuum getrocknete Iso-tetrahydro-dehydroemetin ergab Analysenwerte, die mit der Formel $C_{29}H_{36}O_4N_2$ übereinstimmten.

Ber. C 73,06 H 7,61% Gef. C 73,30 H 7,34%
 $[\alpha]_D^{18} = -380^\circ$ (in abs. Äthylalkohol)

Zusammenfassung.

Dehydroemetin-bromid (Rubremetinbromid) wurde durch $LiAlH_4$ zu Dihydro-dehydroemetin $C_{29}H_{34}O_4N_2$ reduziert, welches sich durch weitere katalytische Reduktion in Tetrahydro-dehydroemetin überführen liess, identisch mit der entsprechenden aus Dehydroemetin-bromid durch Reduktion mit Zink und Schwefelsäure erhaltenen Verbindung. Als zweites Produkt entsteht bei der katalytischen Hydrierung des Dihydro-dehydroemetins ein Iso-tetrahydro-dehydroemetin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

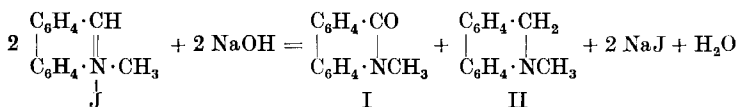
¹⁾ Helv. 31, 1219 (1948).

44. N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin und Umwandlungsprodukte

von P. Karrer, L. Szabo, H. J. V. Krishna und R. Schwyzer.

(28. I. 50.)

*Amé Pictet & E. Patry*¹⁾ liessen vor langer Zeit Natronlauge auf Phenanthridin-jodmethylat einwirken und erhielten dabei zwei verschiedene Verbindungen vom selben Smp. 108°; die eine war mit Wasserdampf nicht flüchtig und erwies sich als N-Methyl-phenanthridon (I), die zweite war wasserdampfflüchtig und wurde als o-Dihydro-phenanthridin angesprochen (II). Die Bildung der beiden Substanzen wurde von den Autoren in folgender Weise gedeutet:

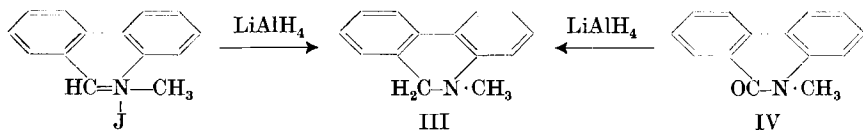


Pictet & Patry beobachteten auch, dass die Verbindung II allmählich in N-Methyl-phenanthridon (I) übergeht, und sie führten die schlechten Analysen von II (es wurden stets Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte erhalten, die zwischen den für I und II geforderten lagen) auf die leichte Oxydierbarkeit der Verbindung II zum N-Methyl-phenanthridon zurück.

Dieselbe Verbindung II vom Smp. 108° findet sich als „Dihydro-phenanthridin“ in einer Dissertation von *H. J. Ankersmit*, „Über das Phenanthridin“, Bern 1891, beschrieben. Dieser Autor erhielt die Substanz durch Reduktion von Phenanthridin-jodmethylat mit Zinn und Salzsäure und durch Behandlung des Dihydro-phenanthridins mit Jodmethyl bei 100°. Stimmende Analysen werden auch hier nicht mitgeteilt.

Die Nachprüfung dieser Untersuchung hat folgendes ergeben: Wenn man Phenanthridin-jodmethylat mit Zinn und Salzsäure reduziert und bei der Aufarbeitung allen Sauerstoff peinlichst ausschliesst, so erhält man das wirkliche o-Dihydroderivat in Form farbloser, bei 48° schmelzender Kristalle. Das Absorptionsspektrum dieser Verbindung ist in Figur 1 ersichtlich; die Analysen stimmen scharf auf die Formel $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$, diejenige eines N-Methyl-dihydro-phenanthridins.

Die Substanz ist das ortho-Dihydroderivat III, denn wir konnten sie auch aus N-Methylphenanthridon IV durch Reduktion mit LiAlH_4 erhalten:



¹⁾ B. 35, 2534 (1902).

Ferner stellten wir sie aus Phenanthridin-jodmethylat durch Reduktion mit LiAlH_4 her¹⁾.

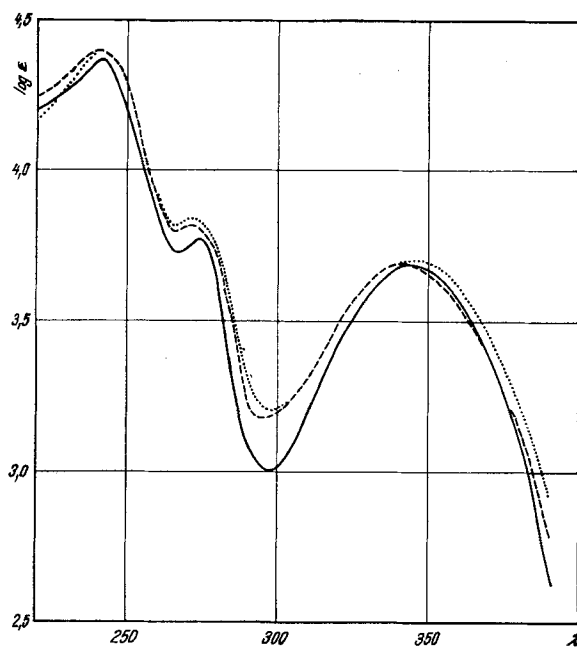


Fig. 1.

- N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin aus Phenanthridin-jodmethylat + LiAlH_4 (in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)
- N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin aus Phenanthridin-jodmethylat + Sn + HCl (in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)
- N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin aus N-Methyl-phenanthridon + LiAlH_4 (in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Gegenüber Luftsauerstoff verhalten sich die Präparate von N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin, die durch Reduktion von Phenanthridin-jodmethylat mit Zinn und Salzsäure dargestellt wurden, verschieden von jenen Präparaten, die man aus N-Phenanthridon oder N-Methyl-phenanthridin-jodmethylat durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhält. Während die nach den beiden letzteren Verfahren gewonnenen Produkte in Berührung mit Luftsauerstoff während längerer Zeit unverändert haltbar sind, erwiesen sich die aus Phenanthridin-jodmethylat mit Zinn und Salzsäure erzeugten N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin-Präparate meistens sehr autoxydabel. Liess man sie mit Luft in Berührung, so wurden sie nach kurzer Zeit braun und schmierig und waren nach einigen Stunden in eine neue Substanz verwandelt. Diese liess sich am besten in der Weise

¹⁾ Vgl. dazu die Reduktion anderer quartärer Ammoniumsalze mit LiAlH_4 , H. Schmid & P. Karrer, Helv. **32**, 960 (1949).

reinigen, dass man sie mit Wasser befeuchtete, hierauf konz. Salzsäure bis zur Lösung zusetzte und diese Lösung sofort mit Wasser verdünnte, wobei das neue Produkt ausfiel. Aus Äther kristallisiert, schmolz es bei 108° und war mit dem von *Pictet & Patry* sowie von *Ankersmit* beschriebenen, wasserdampfflüchtigen Stoff identisch.

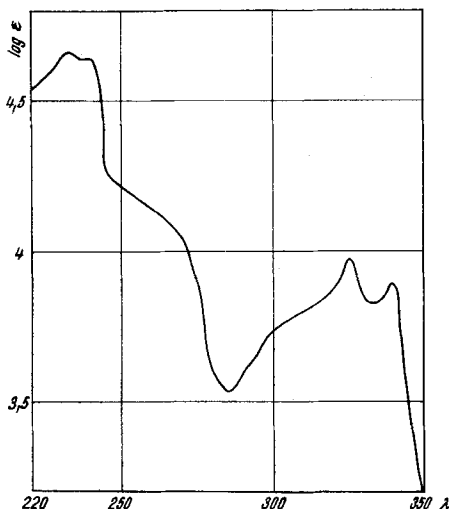


Fig. 2.

Diese Substanz, die wir „Oxyd aus N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin“ nennen, besitzt die Zusammensetzung $C_{14}H_{11}ON$, d. h. zwei H-Atome des N-Methyl-dihydro-phenanthridins sind durch Sauerstoff ersetzt worden. Sie wirkt auf Silbernitratlösung auch noch reduzierend, wenn auch etwas schwächer als die Dihydroverbindung. Bei längerem Stehen an der Luft geht sie, was schon *Pictet & Patry* feststellten, in N-Methyl-phenanthridon über (Spektrum Fig. 2). In einzelnen Versuchen konnten wir das „Oxyd aus N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin“ nicht fassen, indem aus Dihydro-phenanthridin direkt N-Methyl-phenanthridon entstand.

Das Verhalten des N-Methyl-dihydro-phenanthridins zu Sauerstoff haben wir auch manometrisch bei verschiedener Acidität der Lösung untersucht. Hierbei liess sich folgendes feststellen:

a) In Anwesenheit einer Spur von Alkali. Wird eine alkoholische Lösung von N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin mit einer Spur Natriumalkoholat versetzt und die Lösung in Sauerstoff-Atmosphäre geschüttelt, so färbt sich die Lösung etwas gelb, doch wird zunächst kein Sauerstoff aufgenommen. Setzt man zu dieser Lösung einen Tropfen Salzsäure, so beginnt eine langsame Sauerstoff-Aufnahme, die nach dem Verbrauch eines Atoms Sauerstoff pro Mol Dihydroverbindung fast zum Stillstand kommt.

b) In Anwesenheit einer Spur von Säure. Wird eine alkoholische Lösung von N-Methyl-dihydro-phenanthridin mit einer Spur Salzsäure versetzt und in Sauerstoff-

Atmosphäre geschüttelt, wird in ungefähr einer Stunde die einem Atom entsprechende Menge Sauerstoff absorbiert.

c) In Anwesenheit von einem Äquivalent Salzsäure. Setzt man einer alkoholischen Lösung von N-Methyl-dihydro-phenanthridin ein Äquivalent wässrige Salzsäure zu und schüttelt sie in Sauerstoff-Atmosphäre, so nimmt sie die einer Molekel entsprechende Menge Sauerstoff innert ca. zehn Stunden auf. Die Aufnahme erfolgt gleichmässig.

d) In rein alkoholischer Lösung wird in ungefähr sechs Stunden ein Atom Sauerstoff absorbiert.

e) Spektrophotometrische Verfolgung der Oxydation. N-Methyl-dihydro-phenanthridin wurde in Alkohol gelöst und das Absorptionsspektrum jede 24 Stunden bestimmt. Nach 3 Tagen war das Spektrum mit demjenigen des durch Luftsauerstoff oxydierten N-Methyl-dihydro-phenanthridins vom Smp. 108° identisch. Nach einer Woche hatte es sich in das Spektrum des N-Methyl-phenanthridons verwandelt.

Eine Formulierung für das „Oxyd aus N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin“ zu finden, ist nicht leicht. Wir möchten auf evtl. mögliche Konstitutionsformeln mangels sicherer Unterlagen heute nicht eintreten.

Aus N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin lässt sich ein kristallisiertes Hydrochlorid herstellen, wenn man die Base in einem Gemisch von Äther und Alkohol (10:1) mit einer sehr geringen Menge Salzsäure versetzt und, möglichst bei Luftabschluss, in der Kälte stehen lässt. Das Hydrochlorid, das bei 140–145° schmilzt, besitzt die Zusammensetzung $C_{14}H_{13}N$, HCl.

Eine neue Verbindung entsteht, sofern man auf das „Oxyd aus N-Methyl-dihydro-phenanthridin“ oder auf N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin bei Gegenwart von Luftsauerstoff in ätherisch-alkoholischer Lösung wenig Salzsäure einwirken lässt. Die Umwandlung lässt sich spektrophotometrisch verfolgen. Das Reaktionsprodukt ist ein Chlorid der Zusammensetzung $C_{14}H_{12}ONCl$ und schmilzt bei 213–215°; es soll im folgenden als „Chlorid aus N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin-oxyd“ bezeichnet werden. Die gut kristallisierte Verbindung ist in Wasser leicht, in Alkohol wenig und in Äther praktisch nicht löslich und reduziert neutrale Silbernitratlösung nicht. Die Lösungen zeigen im UV.-Licht nur unbedeutende Fluoreszenz.

Die Tatsache, dass die N-Methyl-phenanthridin-Präparate, die durch Reduktion von Phenanthridin-jodmethylat mit Zinn und Salzsäure hergestellt wurden, autoxydabel sind, während sich dieselbe Substanz, die durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus N-Methyl-phenanthridon oder N-Methyl-phenanthridin-jodmethylat gewonnen wurde, viel beständiger ist, muss darauf beruhen, dass die erstgenannten Präparate noch Spuren einer katalytisch wirkenden Substanz enthalten, welche die Autoxydation begünstigt. Vermutlich sind es Spuren von Säure, die, wie die vorbeschriebenen Versuche zeigen, die Aufnahme des Sauerstoffs durch N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin beschleunigen.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Phenanthridin-jodmethylat.

Es ist nicht nötig, das Phenanthridin mit Methyljodid im Bombenrohr bei 100° reagieren zu lassen: wird Phenanthridin mit Methyljodid im Überschuss auf dem Wasserbade 2—3 Stunden erhitzt, bildet sich das Jodmethylat in quantitativer Ausbeute.

Darstellung von N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin aus Phenanthridin-jodmethylat mittels Zinn und Salzsäure.

1 g reines Phenanthridin-jodmethylat (F. 202°) wird in 30 cm³ konzentrierter Salzsäure ($d = 1,19$) gelöst und ungeachtet evtl. ungelöster Anteile mit 1,5 g Zinnpulver in kleinen Portionen auf dem Wasserbade versetzt. Die Lösung entfärbt sich momentan, die Reduktion dauert aber 1—1½ Stunden, nach welcher Zeit eine wasserklare Lösung entstanden ist. Diese wird abgekühlt und mit 80—100 cm³ Wasser verdünnt, wobei ein öliges Niederschlag ausfällt. Man lässt über Nacht bei 1—2° stehen und filtriert dann den gesamten Niederschlag eines Zinndoppelsalzes ab. Er wird in ungefähr 150 cm³ Wasser und 5 cm³ Salzsäure auf dem Wasserbade gelöst; in die warme Lösung wird 2—3 Stunden lang Schwefelwasserstoff eingeleitet. Dann wird die Lösung nochmals erwärmt und erneut eine Stunde lang H₂S eingeleitet. Den aus Zinnsulfid bestehenden Niederschlag haben wir abfiltriert, mit wenig heissem Wasser gewaschen und die auf 0° abgekühlte, klare Lösung mit eiskalter 2-n. NaOH alkalisch gemacht. Es bildete sich ein Niederschlag, den man im Kühlschrank bei möglichst tiefer Temperatur in einem gut geschlossenen Gefäß sich sammeln lässt, dann ebenfalls im Eisschrank möglichst rasch abfiltriert und mit ausgekochtem, eiskaltem Wasser alkalifrei wäscht. Das Auswaschen muss so geschehen, dass der Niederschlag stets mit Wasser bedeckt ist und nur zum Schluss darf das Wasser abgesogen werden. Nun wird der Niederschlag noch im Eisschrank in einem mit P₂O₅-beschickten Trockenapparat gebracht, das Gefäß evakuiert und die Verbindung bei Zimmertemperatur einen Tag getrocknet. Zum Umkristallisieren haben wir das Präparat in Petroläther (Sdp. 30—60°) kalt aufgelöst, die Lösung kalt filtriert, auf 3—4 cm³ eingedampft, von einem evtl. entstandenen Niederschlag durch Dekantieren (nicht Filtrieren) befreit, das Gefäß schnell geschlossen und zum Kristallisieren in den Eisschrank gestellt. Farblose Nadeln vom Smp. 48°. Ausbeute 0,2—0,3 g.

Das so hergestellte N-Methyl-dihydro-phenanthridin ist gegen Luftsauerstoff sehr empfindlich und verwandelt sich in Berührung mit diesem in eine braune, schmierige Masse. Seine alkoholische Lösung fluoresziert stark mit blauer Farbe und reduziert Silbernitrat in der Kälte momentan. Absorptionsspektrum siehe Figur 1.

C₁₄H₁₃N Ber. C 86,21 H 6,71 N 7,17% Gef. C 86,32 H 7,02 N 7,37%

Reduktion von Phenanthridin-jodmethylat mit Lithiumaluminiumhydrid zu N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin.

1,4 g Phenanthridin-jodmethylat wurden in kleinen Mengen innerhalb einer halben Stunde zu einer Aufschlammung von 0,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm³ Äther bei Zimmertemperatur hinzugefügt. Die gelbe Farbe des Phenanthridin-jodmethylats verschwand augenblicklich. Das Reaktionsgemisch hat man während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, hierauf durch Zugabe von 5 cm³ Wasser den Überschuss von LiAlH₄ zerstört und Ätherschicht und Wasserschicht getrennt. Hierauf wurde der wässrige Anteil durch eine Schicht von Hyflo-supercell filtriert, das Filtrat mit Kalilauge alkalisch gemacht und 1—2 g Kaliumchlorid eingetragen. Den durch Filtration abgetrennten Niederschlag hat man mit peroxydfreiem Äther ausgekocht und diesen Äther zur Extraktion der alkalisch gemachten wässrigen Schicht verwendet. Hierauf wurden die beiden Ätherlösungen vereinigt, kurz getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand von N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin kristallisierte aus Petroläther (Sdp. 30—60°).

C₁₄H₁₃N Ber. C 86,21 H 6,71 N 7,17%
Gef. „ 86,50 „ 6,83 „ 7,25%

Smp. 48°. Im Gemisch mit einem N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin-Präparat, welches durch Reduktion von Phenanthridin-jodmethylat mit Zinn und Salzsäure hergestellt worden war, fand keine Schmelzpunktsdepression statt. Auch die Absorptionsspektren der beiden Präparate sind, wie Figur 1 zeigt, praktisch identisch.

Gegenüber Luftsauerstoff war das Präparat viel unempfindlicher als das mit Zinn und Salzsäure hergestellte.

Reduktion von N-Methyl-phenanthridon mit Lithiumaluminiumhydrid zu N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin.

1 g nach Graebe¹⁾ hergestelltes Methyl-phenanthridon wurde in kleinen Mengen zu einer Aufschlammung von 2 g LiAlH_4 in 200 cm³ trockenem Äther eingetragen und das Reaktionsgemisch während 8 Stunden am Rückflusskühler unter Rühren gekocht. Am folgenden Tag zersetzten wir den Überschuss an LiAlH_4 durch 6 cm³ Wasser, filtrierten den entstandenen Niederschlag ab und extrahierten ihn mit peroxydfreiem Äther. Nach der Abtrennung der wässrigen Schicht des Filtrates wurden die beiden Ätherlösungen vereinigt, getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der kristalline Rückstand von N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin liess sich aus Petroläther umkristallisieren und schmolz dann bei 48°. Auch dieses Präparat zeigte in Mischung mit den nach den beiden vorherbeschriebenen Methoden dargestellten Präparaten von N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin keine Schmelzpunktsdepression und besass dasselbe Absorptionsspektrum (Fig. 1).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$	Ber. C 86,12	H 6,71	N 7,17%
	Gef. „ 86,60	„ 6,72	„ 7,10%

Umwandlungsprodukte des mittels Zinn und Salzsäure aus Phenanthridin-jodmethylat gewonnenen N-Methyl-o-dihydro-phenanthridins.

a) Oxyd des N-Methyl-o-dihydro-phenanthridins.

Man lässt 0,2 g N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin in einem offenen Gefäss über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, befeuchtet dann die braune, schmierige Masse mit einem Tropfen Wasser und gibt soviel konz. Salzsäure hinzu, bis sich alles auflöst hat. Dazu sind ca. 10–15 cm³ nötig. Die hellgelbe Lösung wird nun mit Wasser so lange versetzt, bis sich bei weiterer Verdünnung kein Niederschlag mehr bildet. Man schliesst das Gefäss und lässt den Niederschlag über Nacht im Eisschrank. Der kristallin gewordene Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Zur Reinigung haben wir ihn in Äther gelöst, vom Unlöslichen durch Filtrieren befreit, die Lösung auf 1–2 cm³ eingedampft und im Eisschrank mehrere Tage lang stehengelassen. Die Ausbeute ist bescheiden, 20–30 mg. F. 108°.

Die reine Substanz ist gegen Luftsauerstoff ziemlich beständig. Ihre alkoholische Lösung reduziert Silbernitrat.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}$	Ber. C 79,62	H 6,16	N 6,63%
$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ON}$	Ber. „ 80,38	„ 5,26	„ 6,7%
	Gef. „ 80,05	„ 5,56	„ 6,79%

b) N-Methyl-phenanthridon.

0,2 g nicht umkristallisiertes N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin vom F. 48° wurden ungefähr sechs Wochen lang bei Zimmertemperatur (25°) in einem offenen Gefäss aufbewahrt. Die sich anfangs verflüssigende Masse wurde langsam wieder fest. Wir haben die Substanz mit 20 cm³ konz. Salzsäure in der Kälte verrieben, den unlöslichen Teil abgenutscht, mit Wasser sorgfältig ausgewaschen und aus verdünntem Alkohol (ca. 3 bis 4 cm³) zweimal umkristallisiert. Farblose Nadeln vom F. 108°. Ausbeute 0,1 g. Das Absorptionsspektrum ist mit demjenigen des N-Methyl-phenanthridons identisch. Auch der Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen liegt nicht tiefer als der Schmelzpunkt jedes der beiden Präparate.

¹⁾ Ann. 276, 252 (1893).

c) N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin-hydrochlorid.

Die Verbindung wurde auf folgende Weise dargestellt: 0,1 g N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin wurde in 100 cm³ kaltem Äther gelöst und nach Zugabe von 10 cm³ Alkohol mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Da sich nach 24stündigem Stehen im Eisschrank nichts ausgeschieden hatte, wurde der Äther und die Hälfte des Alkohols ohne Erwärmen im Vakuum abgedampft und die erhaltene Lösung mit 20 cm³ Äther versetzt. Über Nacht schieden sich im Eisschrank Kristalle ab, die im Eisschrank möglichst rasch abfiltriert, mit Äther gewaschen und über Paraffin und P₂O₅ im Vakuum getrocknet wurden. Zur Reinigung hat man die Verbindung in wenig Alkohol gelöst, vom Unlöslichen durch Dekantieren (nicht Filtrieren) befreit, mit Äther versetzt und in den Eisschrank zum Kristallisieren hingestellt. Ausbeute 0,07 g farblose Kristalle, die sich bei 140–145° ohne zu schmelzen zersetzen.

C₁₄H₁₃N, HCl Ber. C 72,51 H 6,04% Gef. C 72,02 H 6,19%

Zusammenfassung.

Durch Reduktion von Phenanthridin-jodmethylat mit LiAlH₄ oder Zinn und Salzsäure, ferner durch Reduktion von N-Methylphenanthridon mit LiAlH₄ entsteht dasselbe N-Methyl-o-dihydrophenanthridin vom Smp. 48°. Die unter diesem Namen in der Literatur früher erwähnte Substanz ist ein Oxydationsprodukt des N-Methyl-o-dihydro-phenanthridins und geht allmählich in N-Methylphenanthridon über. Diese Oxydationsvorgänge wurden näher verfolgt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

45. Über das Auftreten von Carotinoiden in Pollen und Staubbeuteln verschiedener Pflanzen

von P. Karrer, C. H. Eugster und M. Faust.

(28. I. 50.)

Das reichliche Vorkommen von Antheraxanthin in den Staubbeuteln von *Lilium tigrinum*¹⁾ und von cis-Antheraxanthin in jenen von *Lilium candidum*²⁾ veranlasste uns, Pollen einer Reihe von Pflanzen auf das Vorhandensein von Carotinoiden, besonders Carotinoid-epoxyden qualitativ zu prüfen³⁾. Ausser Pollen wurden auch Staubblätter einiger Pflanzen untersucht⁴⁾. Auf die Isolierung der oft geringen Mengen von Carotinoidpigmenten wurde verzichtet; die folgenden Angaben sind daher nur als eine erste Orientierung gedacht⁵⁾.

¹⁾ P. Karrer & A. Osswald, *Helv.* **18**, 1303 (1935).

²⁾ G. Tappi & P. Karrer, *Helv.* **32**, 50 (1949).

³⁾ Über Carotinoide in Pollen von *Verbascum thapsiforme* L. siehe G. Bertrand & Poirault, *C. r.* **115**, 828 (1892).

⁴⁾ Über Vorkommen von Lycopin in Staubbeuteln von Dahlien vgl. W. Gugelmann, Dissertation, Zürich 1938.

⁵⁾ Der qualitative Nachweis der verschiedenen Carotinoide erfolgte spektrometrisch, meistens nach vorheriger chromatographischer Trennung. Carotinoid-epoxyde (Xanthophyll-epoxyd, cis-Antheraxanthin) wurden ausserdem durch die Salzsäure-Reaktion und durch die Umwandlung in furanoides Oxyd erkannt.

c) N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin-hydrochlorid.

Die Verbindung wurde auf folgende Weise dargestellt: 0,1 g N-Methyl-o-dihydro-phenanthridin wurde in 100 cm³ kaltem Äther gelöst und nach Zugabe von 10 cm³ Alkohol mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Da sich nach 24stündigem Stehen im Eisschrank nichts ausgeschieden hatte, wurde der Äther und die Hälfte des Alkohols ohne Erwärmen im Vakuum abgedampft und die erhaltene Lösung mit 20 cm³ Äther versetzt. Über Nacht schieden sich im Eisschrank Kristalle ab, die im Eisschrank möglichst rasch abfiltriert, mit Äther gewaschen und über Paraffin und P₂O₅ im Vakuum getrocknet wurden. Zur Reinigung hat man die Verbindung in wenig Alkohol gelöst, vom Unlöslichen durch Dekantieren (nicht Filtrieren) befreit, mit Äther versetzt und in den Eisschrank zum Kristallisieren hingestellt. Ausbeute 0,07 g farblose Kristalle, die sich bei 140–145° ohne zu schmelzen zersetzen.

C₁₄H₁₃N, HCl Ber. C 72,51 H 6,04% Gef. C 72,02 H 6,19%

Zusammenfassung.

Durch Reduktion von Phenanthridin-jodmethylat mit LiAlH₄ oder Zinn und Salzsäure, ferner durch Reduktion von N-Methylphenanthridon mit LiAlH₄ entsteht dasselbe N-Methyl-o-dihydrophenanthridin vom Smp. 48°. Die unter diesem Namen in der Literatur früher erwähnte Substanz ist ein Oxydationsprodukt des N-Methyl-o-dihydro-phenanthridins und geht allmählich in N-Methylphenanthridon über. Diese Oxydationsvorgänge wurden näher verfolgt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

45. Über das Auftreten von Carotinoiden in Pollen und Staubbeuteln verschiedener Pflanzen

von P. Karrer, C. H. Eugster und M. Faust.

(28. I. 50.)

Das reichliche Vorkommen von Antheraxanthin in den Staubbeuteln von *Lilium tigrinum*¹⁾ und von cis-Antheraxanthin in jenen von *Lilium candidum*²⁾ veranlasste uns, Pollen einer Reihe von Pflanzen auf das Vorhandensein von Carotinoiden, besonders Carotinoid-epoxyden qualitativ zu prüfen³⁾. Ausser Pollen wurden auch Staubblätter einiger Pflanzen untersucht⁴⁾. Auf die Isolierung der oft geringen Mengen von Carotinoidpigmenten wurde verzichtet; die folgenden Angaben sind daher nur als eine erste Orientierung gedacht⁵⁾.

¹⁾ P. Karrer & A. Osswald, *Helv.* **18**, 1303 (1935).

²⁾ G. Tappi & P. Karrer, *Helv.* **32**, 50 (1949).

³⁾ Über Carotinoide in Pollen von *Verbascum thapsiforme* L. siehe G. Bertrand & Poirault, *C. r.* **115**, 828 (1892).

⁴⁾ Über Vorkommen von Lycopin in Staubbeuteln von Dahlien vgl. W. Gugelmann, Dissertation, Zürich 1938.

⁵⁾ Der qualitative Nachweis der verschiedenen Carotinoide erfolgte spektrometrisch, meistens nach vorheriger chromatographischer Trennung. Carotinoid-epoxyde (Xanthophyll-epoxyd, cis-Antheraxanthin) wurden ausserdem durch die Salzsäure-Reaktion und durch die Umwandlung in furanoides Oxyd erkannt.

	Carotinoide	Carotinoid-epoxyde	Wahrscheinl. Natur der Pigmente
Pollen			
<i>Zea Mays</i> L. (Sorte Rheintaler)	geringe Mengen	keine	Xanthophyll-ester, sehr wenig Carotin
<i>Helianthus annuus</i> L.	grosse Mengen	spurenweise	Xanthophyll-ester, sehr wenig Carotin
Aster, einfach blühende, niedrige Var.	bedeutende Mengen	keine	Xanthophyll-ester, sehr wenig Carotin
<i>Helianthus tuberosus</i> L.	bedeutende Mengen	keine	Xanthophyll-ester, sehr wenig Carotin
<i>Alnus glutinosa</i> (Schwarzerle) .	fast keine	keine	—
<i>Pinus Mugo</i> (Legföhre)	fast keine	keine	—
<i>Narcissus exsertus</i> (Bergnarzisse)	geringe Mengen	?	?
<i>Tilia platyphyllos</i> (Sommerlinde)	fast keine	—	—
<i>Chrysanthemum Leucanthemum</i>	grosse Mengen	keine	?
<i>Chrysanthemum coronarium</i> .	grosse Mengen	keine	?
Staubbeutel			
<i>Colchicum autumnale</i> L.	bedeutende Mengen	vorhanden	Xanthophyll-ester, Xanthophyll-epox. und wenig Carotin
<i>Ranunculus alpestris</i>	bedeutende Mengen	vorhanden	?
<i>Antirrhinum majus maximum</i> .	vorhanden	keine	?
<i>Lilium umbellatum</i>	bedeutende Mengen	bedeut. Mengen	cis-Antheraxanthin, wenig Carotin
<i>Lilium regale</i>	bedeutende Mengen	bedeut. Mengen	cis-Antheraxanthin, wenig Carotin
<i>Lilium Willmottiae unicolor</i> . .	bedeutende Mengen	bedeut. Mengen	cis-Antheraxanthin, wenig Carotin
<i>Lilium Maxwill</i>	bedeutende Mengen	bedeut. Mengen	cis-Antheraxanthin, wenig Carotin
			Capsanthin ?

Die kleine Übersicht lässt erkennen, dass die untersuchten Pollen unterschiedliche Mengen von Carotinoiden enthielten. Carotinoid-epoxyde fehlten in vielen Fällen; oft scheinen Xanthophyllester und etwas Carotin die Carotinoidgemische zu bilden. Die Hauptpigmente vieler Pollen sind jedoch Flavon- bzw. Flavonolfarbstoffe.

Die untersuchten Staubbeutel erwiesen sich reich an Carotinoiden. In jenen mehrerer Lilienarten wurde cis-Antheraxanthin gefunden, das für diese Pflanzen charakteristisch zu sein scheint. In Staubbeuteln zweier anderer Pflanzen liessen sich andere Epoxyde nachweisen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

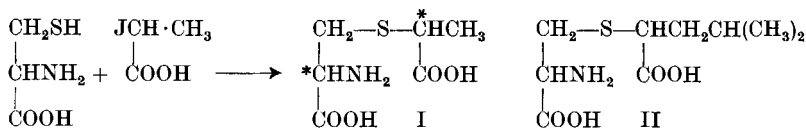
46. Über einige vom L-Cystein sich ableitende Sulfide und Sulfoxyde

von P. Karrer und G. Aman.

(28. I. 50.)

In neuerer Zeit sind verschiedene Sulfoxyde als antibiotisch wirksam befunden worden, so Allicin¹⁾ und Sulforaphen²⁾; Sulfoxyde und Sulfone, die sich von Methionin und Methioninhomologen ableiten, können als Antagonisten der Glutaminsäure wirken³⁾. Diese und andere Gründe veranlassten uns, Sulfoxyde von Sulfiden darzustellen, die man aus L-Cystein und α -Halogencarbonsäuren erhält.

So wurden aus L-Cystein und *d*, *l*- α -Jodpropionsäure sowie aus L-Cystein und *l*(—)- α -Brompropionsäure zwei [1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cysteine (I) erhalten. Während beide in bezug auf ihre Cystein-hälfte optisch einheitlich sind (L-Konfiguration), ist die Propionsäurekomponente im ersteren Fall voraussichtlich racemisch, im zweiten Fall vielleicht teilweise racemisch, indem sich nicht bestimmen lässt, ob bei der Kondensationsreaktion teilweise *Walden*'sche Umkehrung erfolgt. Das aus L-Cystein und *d*, *l*- α -Jodpropionsäure gewonnene [1-Carboxyäthyl-(1)]-L-S-cystein ist daher sehr wahrscheinlich ein Gemisch zweier Diastereomeren, die aus L-Cystein und *l*(—)- α -Brompropionsäure synthetisierte Verbindung kann vielleicht zwei solche Diastereomeren enthalten.



In analoger Weise stellten wir aus L-Cystein und *l*- α -Brom-isocaprinsäure [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II) her, für das bezüglich der konfigurativen Einheitlichkeit dasselbe gilt wie für I.

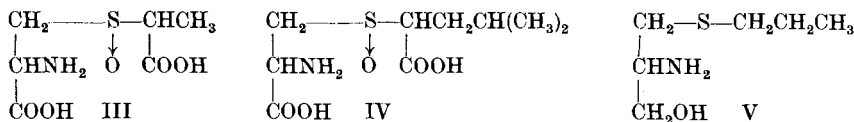
Durch Oxydation mit Hydrogenperoxyd gewann man aus [*d*, *l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I) und [*l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I) sowie aus [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II) die entsprechenden Sulfoxyde III und IV. In ihnen tritt ein neues Asymmetriezentrum auf, die Sulfoxydgruppe. Daher werden die iso-

¹⁾ C. J. Cavallito & J. H. Bailey, Am. Soc. **66**, 1950 (1944); C. J. Cavallito, J. S. Buck & C. M. Suter, Am. Soc. **66**, 1952 (1944).

²⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **31**, 1017 (1948); G. Ivánovics & St. Horváth, Nature **160**, 297 (1947).

³⁾ E. Borek & H. Waelch, J. Biol. Chem. **177**, 135 (1949).

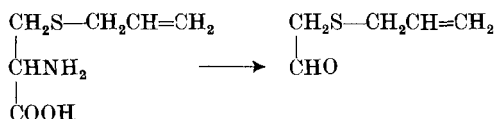
lierten, gut kristallisierten Sulfoxyde III und IV voraussichtlich Mischungen von diastereomeren Formen sein.



Wir versuchten, Verbindung IV durch fraktionierte Kristallisation in die Diastereomeren zu zerlegen. Es gelang auch, Fraktionen mit verschiedenen optischen Drehungen zu isolieren, doch waren diese wahrscheinlich nicht optisch einheitlich.

Schliesslich haben wir noch L-S-Propyl-cysteinol (V) hergestellt, indem wir L-S-Propyl-cystein¹⁾ in den Äthylester überführten und hierauf mit LiAlH₄ reduzierten.

Versuche zur pyrogenen Decarboxylierung des L-S-Propyl-cystein-sulfoxyds¹⁾ in Fluoren bei 115–120° verliefen unbefriedigend. Es fand wohl CO₂-Abspaltung statt, aber das erwartete Amin H₂NCH₂CH₂S(O)CH₂CH₂CH₃ konnte nicht isoliert werden. Ebenso wenig gelang es uns, L-S-Allyl-cystein durch Erhitzen mit Alloxan in Wasser zum S-Allyl-thioglykolaldehyd abzubauen:



Herr Prof. A. Grumbach, Hygiene-Institut der Universität Zürich, hatte die Freundlichkeit, folgende acht Verbindungen auf entwicklungshemmende Wirkung bei *Pyococcus aureus*, *S. cerevisiae* und *B. Coli* zu prüfen:

- [d,l-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).
- [L-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).
- [L-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II).
- [d,l-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (III).
- [L-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (III).
- [L-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (IV).
- DL-Crotylglycin CH₃CH=CHCH₂CH(NH₂)COOH.
- L-Crotylglycin CH₃CH=CHCH₂CH(NH₂)COOH.

Alle diese Substanzen zeigten in den geprüften Dosen keine entwicklungshemmende Wirkung (10 mg Substanz in 1 cm³ aq. dest., davon 0,1 cm³ in Röhrchen auf Agarplatten bzw. 2,5 mg Substanz in 5 cm³ Anaerobenagar). Nach K. Dittmer, H. L. Goering, J. Goodman & St. J. Cristol²⁾ soll Crotylglycin bei *E. coli* und *S. cerevisiae* schwach antibiotisch wirksam sein.

Für die Durchführung dieser Prüfungen auf antibiotische Wirkung danken wir Herrn Prof. Grumbach bestens.

¹⁾ A. Stoll & E. Seebeck, *Helv.* **31**, 210 (1948).

²⁾ *Am. Soc.* **70**, 2499 (1948).

Experimenteller Teil.

[d,l-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).

Die Lösung von 2,3 g L-Cysteinhydrochlorid in Wasser wurde mit 0,2-n. Bariumhydroxydlösung (80 cm³) neutralisiert und dazu die mit 85 cm³ 0,2-n. Ba(OH)₂ neutralisierte Lösung von 2,8 g *d,l*-α-Jodpropionsäure bei Zimmertemperatur langsam zugetropft. Das Reaktionsgefäß war mit Stickstoff gefüllt. Die Mischung wurde allmählich sauer, weshalb man von Zeit zu Zeit etwas 0,2-n. Barytlauge, im ganzen ca. 30 cm³, zusetzte. Hierauf engten wir die Flüssigkeit im Vakuum auf ca. die Hälfte ihres Volumens ein, setzten absoluten Alkohol hinzu und liessen über Nacht stehen. Es hatte sich ein farbloser Niederschlag gebildet, der grösstenteils aus dem Bariumsalz des Reaktionsproduktes bestand, während BaJ₂ in der alkoholischen Flüssigkeit gelöst blieb. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert, in ca. 180 cm³ Wasser aufgenommen und durch 2-n. H₂SO₄ das Bariumion in der Hitze quantitativ gefällt (ca. 4 cm³ 2-n. H₂SO₄). Nach der Entfernung des Bariumsulfatniederschlages durch Filtration oder Zentrifugieren hat man die Lösung im Vakuum eingengt, bis sich ein Niederschlag zu bilden begann. Dessen Menge vermehrte sich im Laufe der nächsten zwölf Stunden. Er wurde abgenutscht, aus heissem Wasser umkristallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Die Verbindung, das *[d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein, schmolz unter Zersetzung bei 169—171° (unkorr.).

C ₆ H ₁₁ O ₄ NS	Ber. C 37,3	H 5,69	N 7,25	S 16,58%
	Gef. „ 37,27	„ 5,36	„ 7,42	„ 16,69%

Ausbeute ca. 36% der Theorie.

[l-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).

Zur Darstellung dieser Verbindung kondensierten wir L-Cysteinhydrochlorid mit *l*(-)-α-Brompropionsäure in analoger Weise, wie dies im vorhergehenden Beispiel (unter Verwendung von *d,l*-α-Jodpropionsäure) beschrieben ist. Die einzige Modifikation bestand darin, dass man die Reaktion bei 50° vornahm und nach der Vereinigung der beiden Komponenten das Reaktionsgemisch noch drei Stunden bei dieser Temperatur hielt.

Die verwendete *l*(-)-α-Brompropionsäure haben wir aus L-Alanin und Nitrosylbromid dargestellt¹⁾. Ihre optische Drehung war $[\alpha]_D^{19} = -25^\circ$. In der Literatur¹⁾ werden für die Substanz spezifische Drehungen vom $[\alpha]_D^{17} = -26^\circ$ bis $[\alpha]_D^{25} = -28,1^\circ$ angeführt.

Die Ausbeute an *[l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein betrug, ausgehend von 6,3 g *l*-α-Brompropionsäure und 6 g L-Cystein 1,7 g. Smp. 178—179°. Spezifische Drehung in Wasser $[\alpha]_D^{20} = +74,50^\circ$.

[d,l-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (III).

1,6 g *[d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein wurden in 16,58 cm³ 0,5-n. Natronlauge unter schwachem Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen mit 1,4 g 30-proz. Wasserstoff-superoxyd versetzt. Die klare Lösung wurde 48 Stunden in den Eisschrank gestellt, filtriert und mit 16,58 cm³ 0,5-n. Salzsäure neutralisiert. Diese Lösung haben wir im Vakuum zum Sirup eingengt, worauf dieser nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Die Verbindung, das *[d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd, liess sich aus wenig heissem Wasser umkristallisieren und schmolz nach dem Trocknen bei 100° im Vakuum unter Zersetzung bei 153—154° (unkorr.). Ausbeute 0,9 g, d. h. ca. 52% der Theorie.

C ₆ H ₁₁ O ₅ NS	Ber. C 34,45	H 5,26	N 6,7	S 15,31%
	Gef. „ 34,61	„ 5,19	„ 7,15	„ 15,06%

In gleicher Weise wurde aus *[l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein das entsprechende Sulfoxyd erhalten (aus 0,85 g Sulfid 0,4 g Sulfoxyd).

C ₆ H ₁₁ O ₅ NS	Ber. C 34,45	H 5,26%	Gef. C 34,47	H 5,16%
--	--------------	---------	--------------	---------

¹⁾ E. Fischer, A. 340, 171 (1905); E. Fischer & K. Raske, B. 39, 3995 (1906).

[*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfon.

1 g [*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein wurde in 12 cm³ heissem Wasser gelöst, die Lösung schnell auf 15° abgekühlt und 5,8 g 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd zugegeben. Die Reaktionsmischung blieb 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen; ein Niederschlag schied sich nicht ab. Hierauf haben wir die Lösung im Vakuum zum Sirup eingedampft, der nach einigen Stunden kristallisierte. Die Substanz wurde aus heissem Wasser umkristallisiert. Smp. 160–161° (unkorr., unter Zersetzung). Ausbeute 0,162 g. Nach der Analyse handelt es sich um das Sulfon.

C ₆ H ₁₁ O ₆ NS	Ber. C 32,00	H 4,88	N 6,22	S 14,22%
Gef. „	32,06	„ 5,00	„ 6,67	„ 14,09%

[*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II).

Die zur Darstellung der vorgenannten Verbindung notwendige *l*- α -Brom-isocaprinsäure stellten wir aus L-Leucin und Nitrosylbromid her¹⁾. Ihre spezifische Drehung (ohne Lösungsmittel) betrug $[\alpha]_D^{18} = -38,91^\circ$.

Die Kondensation des L-Cysteins mit *l*- α -Brom-isocaprinsäure wurde wie diejenige mit α -Brompropionsäure ausgeführt (siehe vorstehend). Die Überführung der α -Brom-isocaprinsäure in ihr Bariumsalz musste wegen der geringen Löslichkeit der Säure in Wasser in der Wärme ausgeführt werden.

Das nach Umkristallisation aus Wasser erhaltene [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein schmolz bei 160–162° (unkorr.).

C ₉ H ₁₇ O ₄ NS	Ber. C 45,95	H 7,24	N 5,95	S 13,61%
Gef. „	45,68	„ 7,05	„ 6,67	„ 14,00%

$$[\alpha]_D^{18} = -23,56^\circ \text{ (in Wasser + 1 Mol NaOH pro Mol Substanz)}$$

[*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (IV).

Das vorbeschriebene Sulfid II wurde in 0,5-n. Natronlauge gelöst, wobei wir pro Mol Sulfid zwei Äquivalente NaOH anwandten. Hierauf oxydierte man mit H₂O₂ in derselben Weise, wie dies bei der Darstellung des [*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyds beschrieben wurde; auch die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte analog. Aus 0,83 g [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein gewannen wir 0,57 g des Sulfoxyds, Smp. 130–132° (unkorr. unter Zersetzung).

C ₉ H ₁₇ O ₅ NS	Ber. C 43,02	H 6,77%	Gef. C 42,88	H 6,86%
	$[\alpha]_D^{18} = +26,81^\circ$	(in Wasser)		

Da dieses Sulfoxyd (infolge der Neubildung eines Asymmetrie-zentrums der Sulfoxydgruppe) ein Gemisch von Diastereomeren sein kann, haben wir es aus Wasser fraktioniert zu kristallisieren versucht. Dabei wurden Fraktionen von etwas verschiedenen optischen Drehungen erhalten, doch waren sie sehr wahrscheinlich optisch nicht einheitlich.

L-S-Propyl-cysteinol (V).

L-S-Propyl-cystein²⁾ wurde in der für Aminosäuren üblichen Methode³⁾ in den Äthylester übergeführt, den wir ohne Destillation mit LiAlH₄ reduzierten.

In einem 500 cm³ Rundkolben, versehen mit Rückflusskühler, Rührer (Quecksilberschluss) und Tropftrichter suspendierte man 3,3 g LiAlH₄ in 180 cm³ absolutem Äther und liess unter Rühren 11 g L-S-Propyl-cystein-äthylester, gelöst in 80 cm³ absolutem Äther, langsam zutropfen. Nachdem man eine weitere halbe Stunde turbinert hatte, wurde der Überschuss an LiAlH₄ durch etwas Essigester zersetzt, hierauf das Reaktionsprodukt durch vorsichtige Zugabe von 7 cm³ H₂O zerlegt, die ätherische Schicht vom

¹⁾ E. Fischer, B. **39**, 2929 (1906).

²⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Helv. **31**, 210 (1948).

³⁾ E. Fischer, B. **34**, 433 (1901).

Niederschlag getrennt und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl haben wir in Chloroform aufgenommen und auch den Niederschlag mit Chloroform ausgewaschen. Die Chloroformauszüge wurden vereinigt, filtriert und eingedampft. Hierauf hat man den öligen Rückstand im Hochvakuum (0,03 mm) in der Kugelröhre destilliert. Das L-S-Propylcysteinol ging bei 88—95° Luftbadtemperatur über. Ausbeute 5,2 g.

$C_6H_{15}ONS$ Ber. C 48,32 H 10,06% Gef. C 48,23 H 10,03%
 $[\alpha]_D^{20} = -28,84^\circ$ (in absolutem Alkohol)

Zusammenfassung.

Aus L-Cystein und *d*, *l*- α -Jodpropionsäure bzw. *l*(-)- α -Brompropionsäure wurden zwei diastereomere [1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cysteine und aus L-Cystein und *l*- α -Brom-isocaprionsäure [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein hergestellt und aus diesen Verbindungen die entsprechenden Sulfoxyde bereitet. Ausserdem wurde L-S-Propyl-cysteinol synthetisiert.

Die genannten Verbindungen besaßen bei den geprüften Mikroorganismen keine antibiotische Wirkung, ebensowenig DL-Crotylglycin und L-Crotylglycin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

47. Zur Kenntnis von Nitrothiazolverbindungen III

von H. v. Babo und B. Prijs.

(26. I. 50.)

In unserer ersten und zweiten Mitteilung¹⁾ beschrieben wir die Darstellung der bis dahin unbekannten 2-Nitrothiazolverbindungen. Wir unternahmen nun Versuche, um den Einfluss der Nitrogruppe auf die Reaktivität anderer Substituenten am Thiazolkern zu ermitteln.

Zunächst wurden die Eigenschaften von 2-Brom-5-nitrothiazol (IV)²⁾ untersucht und mit denen des isomeren, noch nicht beschriebenen 2-Nitro-5-bromthiazols (VIII) verglichen.

Zur Darstellung des ersteren nitrierten wir zunächst 2-Aminothiazol (I)³⁾ nach *Ganapathi*²⁾ zu 2-Amino-5-nitrothiazol (II). Hierbei konnte — vor allem bei niedriger Temperatur — ein Nebenprodukt isoliert werden, bei dem es sich nach der Analyse um 2-Nitramino-5-nitrothiazol (III)⁴⁾ handeln dürfte. Es verpufft bei 162°, grössere

¹⁾ B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer, *Helv.* **30**, 1200, 2110 (1947).

²⁾ K. Ganapathi & A. Venkataraman, *Proc. Ind. Acad. Sci.* **22**, A 343, 362 (1945).

³⁾ 2-Aminothiazol bildet ein bisher in der Literatur nicht beschriebenes Monopikrat vom Smp. 222—223° (siehe Experimenteller Teil).

⁴⁾ Über das homologe 2-Nitramino-4-methyl-5-nitrothiazol mit ähnlichen Eigenschaften berichten E. Ochiai & F. Nagasawa, *J. Pharmac. Soc. Japan* **59**, 43 (1939); *C.* **1941** I, 1805.

Niederschlag getrennt und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl haben wir in Chloroform aufgenommen und auch den Niederschlag mit Chloroform ausgewaschen. Die Chloroformauszüge wurden vereinigt, filtriert und eingedampft. Hierauf hat man den öligen Rückstand im Hochvakuum (0,03 mm) in der Kugelröhre destilliert. Das L-S-Propylcysteinol ging bei 88—95° Luftbadtemperatur über. Ausbeute 5,2 g.

$C_6H_{15}ONS$ Ber. C 48,32 H 10,06% Gef. C 48,23 H 10,03%
 $[\alpha]_D^{20} = -28,84^\circ$ (in absolutem Alkohol)

Zusammenfassung.

Aus L-Cystein und *d*, *l*- α -Jodpropionsäure bzw. *l*(-)- α -Brompropionsäure wurden zwei diastereomere [1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cysteine und aus L-Cystein und *l*- α -Brom-isocaprionsäure [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein hergestellt und aus diesen Verbindungen die entsprechenden Sulfoxyde bereitet. Ausserdem wurde L-S-Propyl-cysteinol synthetisiert.

Die genannten Verbindungen besaßen bei den geprüften Mikroorganismen keine antibiotische Wirkung, ebensowenig DL-Crotylglycin und L-Crotylglycin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

47. Zur Kenntnis von Nitrothiazolverbindungen III

von H. v. Babo und B. Prijs.

(26. I. 50.)

In unserer ersten und zweiten Mitteilung¹⁾ beschrieben wir die Darstellung der bis dahin unbekannten 2-Nitrothiazolverbindungen. Wir unternahmen nun Versuche, um den Einfluss der Nitrogruppe auf die Reaktivität anderer Substituenten am Thiazolkern zu ermitteln.

Zunächst wurden die Eigenschaften von 2-Brom-5-nitrothiazol (IV)²⁾ untersucht und mit denen des isomeren, noch nicht beschriebenen 2-Nitro-5-bromthiazols (VIII) verglichen.

Zur Darstellung des ersteren nitrierten wir zunächst 2-Aminothiazol (I)³⁾ nach *Ganapathi*²⁾ zu 2-Amino-5-nitrothiazol (II). Hierbei konnte — vor allem bei niedriger Temperatur — ein Nebenprodukt isoliert werden, bei dem es sich nach der Analyse um 2-Nitramino-5-nitrothiazol (III)⁴⁾ handeln dürfte. Es verpufft bei 162°, grössere

¹⁾ B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer, *Helv.* **30**, 1200, 2110 (1947).

²⁾ K. Ganapathi & A. Venkataraman, *Proc. Ind. Acad. Sci.* **22**, A 343, 362 (1945).

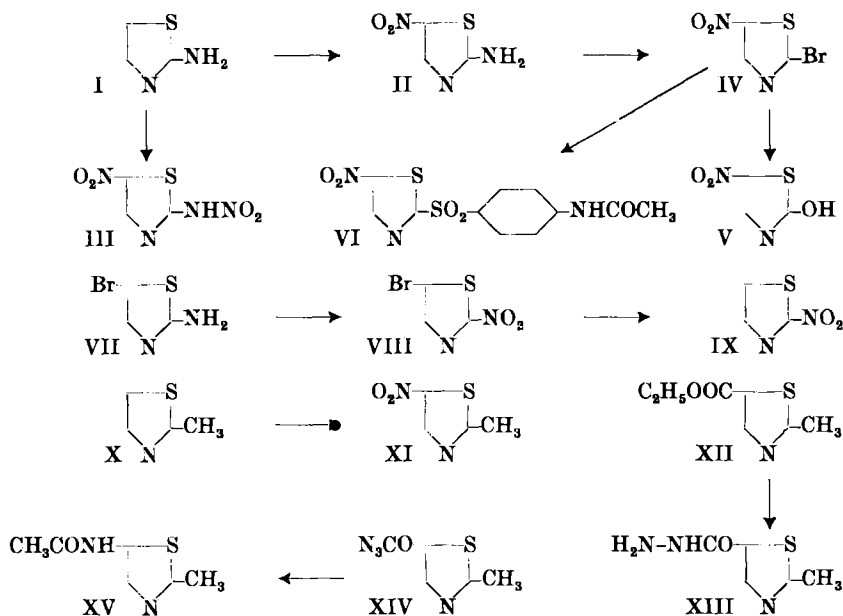
³⁾ 2-Aminothiazol bildet ein bisher in der Literatur nicht beschriebenes Monopikrat vom Smp. 222—223° (siehe Experimenteller Teil).

⁴⁾ Über das homologe 2-Nitramino-4-methyl-5-nitrothiazol mit ähnlichen Eigenschaften berichten E. Ochiai & F. Nagasawa, *J. Pharmac. Soc. Japan* **59**, 43 (1939); *C.* **1941** I, 1805.

Mengen explodieren beim Berühren mit einem heissen Draht unter starker Rauchentwicklung. Der Körper zeigt auch eine für Nitramine typische Farbreaktion¹⁾.

2-Brom-5-nitrothiazol (IV) wurde aus 2-Amino-5-nitrothiazol (II) nach *Ganapathi* oder auch nach *Craig*²⁾ — durch Diazotierung in konz. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von Brom ohne Verwendung von Kupfersulfat — erhalten.

Das isomere 2-Nitro-5-bromthiazol (VIII) gewannen wir aus 2-Amino-5-bromthiazol (VII), das seinerseits am besten nach *J. P. English* und Mitarbeitern³⁾ zu erhalten ist. Die Überführung der Amino- in die Nitrogruppe erfolgte nach dem in der 1. Mitteilung⁴⁾ angegebenen Verfahren. 2-Nitro-5-bromthiazol zeigt beim Lösen in Alkali eine intensive Rotfärbung, die beim Ansäuern wieder verschwindet.



Bei unseren Versuchen mit den beiden isomeren Brom-nitrothiazolen gingen wir von folgenden Tatsachen aus.

Bereits im Jahre 1890 bemerkte *Wohmann*⁵⁾, dass das Chloratom der 2-Chlor-4-methylthiazol-5-carbonsäure sehr labil und daher leicht hydrolysierbar ist. Später stellten *Erlenmeyer, Buchmann & Schenkel*⁶⁾

¹⁾ *J. Thiele & A. Lachmann, A. 288, 269 (1895).*

²⁾ *L. C. Craig, Am. Soc. 56, 231 (1934).*

³⁾ *J. P. English, J. H. Clark, J. W. Clapp, D. Seeger & R. H. Ebel, Am. Soc. 68, 453 (1946).*

⁴⁾ *B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer, loc. cit.*

⁵⁾ *M. Wohmann, A. 259, 277 (1890).*

⁶⁾ *H. Erlenmeyer, P. Buchmann & H. Schenkel, Helv. 27, 1432 (1944).*

in analogen Fällen Aktivierung des 2-ständigen Chloratoms durch eine 5-ständige Carboxylgruppe fest. Es war daher von Interesse, festzustellen, ob auch der Nitrogruppe ein aktivierender Einfluss zukommt. Daneben wäre es für die Aufklärung der Struktur des Thiazols von Bedeutung, nachzuweisen, wieweit 2,5-substituierte mit den reziproken 5,2-substituierten Thiazolverbindungen zu vergleichen sind. Nachdem uns nun die beiden isomeren Brom-nitro-thiazole (IV und VIII) zur Verfügung standen, unternahmen wir verschiedene Versuche, um den Einfluss der Nitrogruppe auf die Beweglichkeit des Bromatoms in den beiden Verbindungen festzustellen.

2-Brom-5-nitrothiazol (IV) liess sich durch Kochen mit 25-proz. Salzsäure zu 2-Oxy-5-nitrothiazol (V) verseifen¹⁾.

Beim Versetzen einer Lösung von 2-Brom-5-nitrothiazol (IV) mit einer Lösung von Natriumbutylat²⁾ trat sofort Ausscheidung der berechneten Menge Natriumbromid ein; ein analysenreines Reaktionsprodukt konnte jedoch nicht gefasst werden.

Dagegen gelang es, aus dem 2-Brom-5-nitrothiazol (IV) durch Umsatz mit dem Silbersalz der p-Acetylaminobenzolsulfinsäure³⁾ das p-Acetylaminophenyl-5-nitrothiazolyl-(2)-sulfon (VI) vom Smp. 193—194° zu erhalten.

Die Beweglichkeit des Bromatoms im isomeren 2-Nitro-5-bromthiazol (VIII) scheint weit geringer zu sein. Bei Verseifungsversuchen wurde die Substanz entweder unverändert zurückgewonnen oder es trat — bei Anwendung höherer Temperaturen im Rohr — vollständige Zersetzung ein.

Mit Natriumbutylat erfolgte keine Natriumbromidabscheidung. Möglicherweise tritt bei diesem Versuch Aufspaltung des Thiazolkerns ein.

Beim Umsatz von 2-Nitro-5-bromthiazol mit einer Lösung von Cuprocyanid in Pyridin oder einer alkoholischen Lösung von Kaliumcyanid wurde statt des erwarteten 2-Nitrothiazol-5-carbonsäurenitrils 2-Nitrothiazol (IX)⁴⁾ erhalten.

Der Labilisierung von Halogenatomen durch o- und p-ständige Nitrogruppen in aromatischen Systemen geht die Aktivierung von Methylgruppen durch solche Nitrogruppen parallel. Es lag daher nahe, als weiteres zu untersuchendes Verbindungspaar 2-Nitro-5-methylthiazol⁵⁾ und 2-Methyl-5-nitrothiazol zu wählen. In der Absicht, zum noch unbekannten 2-Methyl-5-nitrothiazol (XI) zu gelangen, wurde daher die Nitrierung von 2-Methylthiazol (X) untersucht. Es wurde

¹⁾ 2-Bromthiazol lässt sich auf diese Weise nicht zu 2-Oxythiazol verseifen (Versuche von J. Ostertag).

²⁾ Über die analoge Reaktion in der Pyridinreihe vgl. H. L. Friedmann et al., Am. Soc. **69**, 1204 (1947).

³⁾ Org. Synth., Coll. Vol. I, S. 7.

⁴⁾ Vgl. D.T. Mowry, Chem. Rev. **42**, 203 (1948).

⁵⁾ B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer, loc. cit.

hierbei ein Mononitroderivat vom Smp. 131–133° erhalten. Die Ausbeute erreichte jedoch trotz Verwendung von Kaliumnitrat in 20-proz. Oleum oder in 100-proz. Schwefelsäure höchstens 3–4%.

Da zu vermuten war, dass es sich bei diesem Nitrierungsprodukt um 2-Methyl-5-nitrothiazol (XI) handelt, wurde zu Vergleichszwecken 2-Methyl-5-acetylaminothiazol (XV) aus 2-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester (XII)¹⁾ durch Abbau nach *Curtius* über das Hydrazid XIII und das Azid XIV dargestellt.

Wir versuchten nun, die Verbindung XV zum Vergleich durch Hydrierung des vermutlichen 2-Methyl-5-nitrothiazols (XI) mit *Raney* Nickel in Essigsäureanhydrid darzustellen, eine Methode, die uns gestattete, ausgehend von anderen Nitrothiazolderivaten direkt zu den entsprechenden Acetylaminoverbindungen zu gelangen (siehe Experimenteller Teil). Die Wasserstoffaufnahme erfolgte auch im Falle des 2-Methyl-5-nitrothiazols quantitativ, jedoch konnte das Reaktionsprodukt nicht analysenrein erhalten werden, da wegen der geringen Ausbeute an 2-Methyl-5-nitrothiazol nur sehr wenig Material zur Verfügung stand.

Wir danken Herrn Prof. *Erlenmeyer* für seine Anregung zu dieser Arbeit und seine wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil.

Pikrat von 2-Aminothiazol.

Das aus konzentrierter alkoholischer Lösung gefällte, gelbe Pikrat wurde mit etwas Alkohol gewaschen, zweimal bei 0,1 mm und 120° sublimiert und dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 222–223°.

2,180 mg Subst. gaben 0,407 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₉H₇O₇N₅S Ber. N 21,27% Gef. N 21,15%

2-Brom-5-nitrothiazol (IV).

a) Aus 2-Amino-5-nitrothiazol (II)²⁾. 4,5 g 2-Amino-5-nitrothiazol wurden bei –5° unter kräftigem Rühren in kleinen Portionen in 45 cm³ Schwefelsäure (1:2) gelöst. Dann wurden 15 g fein pulverisiertes Kupfersulfat und 6,18 g Natriumbromid zugegeben. Das Gemisch wurde bei 0° unter weiterem Rühren innerhalb 5 Minuten mit 2,5 g Natriumnitrit in 6 cm³ Wasser versetzt und die saure Lösung mehrfach ausgeäthert. Die mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge ergaben bräunlich-weiße Kristalle, die mit Wasserdampf destilliert und dann aus Äther umkristallisiert wurden. Man erhielt so 2,5 g 2-Brom-5-nitrothiazol (IV) vom Smp. 91° (Lit. 91–92°). Die Substanz kann Hautätzungen hervorrufen.

b) Aus 2-Aminothiazol (I)²⁾. 30 g 2-Aminothiazol wurden in kleinen Portionen unter schnellem Rühren bei 15° in 75 cm³ konz. H₂SO₄ gelöst. Dann wurden unter weiterem Rühren vorsichtig 15 cm³ rauchende Salpetersäure (d = 1,51) zugetropft. Nach 12 Stunden wurde das Gemisch bei 15° unter gleichzeitigem Zusatz von 32 g *Gattermann*-Kupfer in eine Lösung von 95,4 g Natriumbromid in 375 cm³ Wasser gegossen. Nun wurde unter Rühren innerhalb 20 Minuten bei 10–15° mit einer Lösung von 25,2 g Natriumnitrit in 60 cm³ Wasser diazotiert. Es wurde sodann mit Wasserdampf destilliert und das so erhaltene 2-Brom-5-nitrothiazol (IV) im Vakuum sublimiert. Man erhielt so 33 g IV vom Smp. 90°. Der Sublimationsrückstand bestand hauptsächlich aus 2-Nitramino-5-nitrothiazol (III).

¹⁾ *A. Schöberl & M. Stock*, B. **73**, 1240 (1940).

²⁾ Vgl. *K. Ganapathi & A. Venkataraman*, loc. cit.

c) Aus 2-Amino-5-nitrothiazol (II) nach *L. C. Craig*¹⁾. 2,3 g 2-Amino-5-nitrothiazol wurden spatelweise unter Rühren in 8 cm³ 63-proz. HBr gelöst. Sodann wurden 3 cm³ Brom zugetropft. Nun wurde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz innerhalb 7 Minuten mit 2,5 g Natriumnitrit, gelöst in 15 cm³ Wasser, diazotiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 g Eis gegossen und dann mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wurde mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol-Aceton erhielt man 1,4 g 2-Brom-5-nitrothiazol (IV) vom Smp. 92°.

2-Nitramino-5-nitrothiazol (III).

30 g reines 2-Aminothiazol (I) wurden unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz spatelweise in 80 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst. Anschliessend wurde mit 16 cm³ rauchender Salpetersäure ($d = 1,51$) nitriert, wobei die Temperatur konstant bei 10° gehalten wurde. Nach 12 Stunden wurde auf 500 g Eis gegossen. Der entstandene braune Niederschlag wurde abgenutscht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man in guter Ausbeute 2-Nitramino-5-nitrothiazol (III) in gelben Kristallen vom Smp. 162° (unter Verpuffung).

1,927 mg Subst. gaben 0,495 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C₃H₂O₄N₄S Ber. N 29,47% Gef. N 29,18%

Eine Probe der Substanz wurde mit Ferrosulfatlösung versetzt und die Lösung mit konz. Schwefelsäure unterschichtet. Nach einiger Zeit bildete sich an der Grenzfläche ein brauner Ring²⁾.

2-Nitro-5-bromthiazol (VIII).

3,5 g 2-Amino-5-bromthiazol-hydrobromid (VII) vom Smp. 160° wurden in verdünnter Salzsäure (4 cm³ konz. HCl + 40 cm³ Wasser) gelöst. Die Lösung wurde ziemlich schnell unter Rühren zu einem Gemisch von 1,6 g Natriumnitrit, gelöst in 60 cm³ Wasser, 2 g Kupfer(I, II)-sulfid und 2 g Natriumhexanitrocobaltat(III) getropft, wobei die Temperatur auf 25° gehalten wurde. Nachdem die Hälfte der Aminlösung zugegeben war, wurden nochmals je 2 g des Cu- und des Co-Komplexes hinzugefügt. Die Diazotierung war nach ca. 20 Minuten beendet. Nun wurde mit etwas Aktivkohle aufgeköcht und ausgeäthert. Die Ätherlösung lieferte gelbliche Kristalle, die aus Petroläther umkristallisiert den Smp. 82° zeigten.

2,87 mg Subst. verbrauchten 1,93 cm³ AgNO₃ ($f = 0,568$)

C₃HO₂N₂BrS Ber. Br 38,23% Gef. Br 38,21%

Der Nitrokörper kann auch aus der sauren Reaktionslösung direkt durch Destillation mit Wasserdampf isoliert werden. In konz. Natronlauge löst er sich mit gelber Farbe, die nach einiger Zeit nach rot umschlägt.

2-Oxy-5-nitrothiazol (V).

7 g 2-Brom-5-nitrothiazol (IV) wurden mit 175 cm³ 25-proz. Salzsäure 5 Stunden am Rückfluss auf 130–150° erhitzt, wobei allmählich Lösung eintrat. Nach dem Erkalten wurde mit 175 cm³ Wasser verdünnt und dreimal mit Äther extrahiert. Aus der Ätherlösung erhielt man 4,1 g (82% der Theorie) 2-Oxy-5-nitrothiazol (V) in gelben Kristallen, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 136° schmolzen und sich bei 142° zersetzten. Die Substanz kann auch bei 120° und 0,1 mm sublimiert werden.

2,983 mg Subst. gaben 0,498 cm³ N₂ (20°, 740 mm)

C₃H₂O₃N₂S Ber. N 19,17% Gef. N 18,94%

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Vgl. *J. Thiele & A. Lachmann*, loc. cit.

Silber-p-acetylaminobenzolsulfonat.

Zur Lösung von 0,17 g Natriumcarbonat und 0,4 g reiner p-Acetylaminobenzolsulfonsäure¹⁾ in 25 cm³ destilliertem Wasser fügte man eine Lösung von 0,34 g Silbernitrat in 20 cm³ destilliertem Wasser. Die entstandene Suspension wurde einige Minuten geschüttelt, das Silbersalz abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum bei 65° getrocknet.

p-Acetylaminophenyl-5-nitrothiazolyl-(2)-sulfon (VI).

In eine Lösung von 0,62 g reinem 2-Brom-5-nitrothiazol (IV) in 60 cm³ verdünntem Dioxan (35 cm³ Dioxan + 25 cm³ Wasser) wurden 0,9 g Silber-p-acetylaminobenzolsulfonat eingetragen. Das Gemisch wurde 90 Minuten am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Vom entstandenen Silberbromid (0,5 g; ber. 0,55 g) wurde heiss filtriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene gelbliche Sulfon VI wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert und bei 183–185°/0,1 mm sublimiert. Es schmilzt bei 193–194° unter Zersetzung.

3,318 mg Subst. gaben 4,86 mg CO₂ und 0,81 mg H₂O

3,273 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N₂ (20°, 735 mm)

C₁₁H₉O₅N₃S₂ Ber. C 40,35 H 2,77 N 12,82%

Gef. „ 39,97 „ 2,73 „ 12,67%

2-Nitrothiazol (IX) aus 2-Nitro-5-bromthiazol (VIII).

1,3 g 2-Nitro-5-bromthiazol wurden in 12 cm³ wasserfreiem Pyridin gelöst. Die dunkelrote Lösung wurde am Rückfluss zum Sieden erhitzt und innert 30 Minuten wurden 0,9 g Cuprocyanid in kleinen Portionen eingetragen. Nach 2stündigem Kochen wurde die Lösung abgekühlt und unter Rühren in eisgekühlte verdünnte Salzsäure (10 cm³ konz. HCl + 30 cm³ Wasser) eingetropft. Nun wurde mehrfach ausgeäthert. Die aus der Ätherlösung erhaltene Substanz schmolz nach Sublimation bei 80–100°/20 mm bei 76°; Mischprobe mit 2-Nitrothiazol (IX)²⁾ vom Smp. 76° ebenso.

1,678 mg Subst. gaben 0,317 cm³ N₂ (23°, 748 mm)

C₃H₂O₂N₂S Ber. N 21,53% Gef. N 21,44%

2-Methyl-5-nitrothiazol (XI).

6,0 g 2-Methylthiazol (X) wurden in einem Schliffkolben mit Kühler und einem Tropftrichter, der zu einer auf den Boden des Gefässes reichenden Kapillare ausgezogen war, unterhalb 0° vorsichtig in 22 cm³ Monohydrat gelöst. Dann wurde bei 150° innerhalb 90 Minuten eine Lösung von 40 g Kaliumnitrat in 40 cm³ Salpetersäure (d = 1,5) zufließen gelassen. Anfangs trat heftige Reaktion ein, wobei die Temperatur auf ca. 330° stieg. Nach 12stündigem Stehen wurde mit 100 g Eis versetzt, mit Soda bis zur schwach sauren Reaktion abgestumpft und zweimal mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand, ein gelbliches Öl, erstarrte beim Abkühlen zu gelblichen, scharf riechenden Kristallen. Diese wurden in heissem Methanol gelöst und die Lösung wurde mit Äther-Trockeneis abgekühlt. Die sich bildenden weissen Kristalle wurden schnell abgenutscht und getrocknet. Smp. 131–133°. Der Nitrokörper kann auch aus saurer Lösung mit Wasserdampf destilliert werden und lässt sich bei 12 mm und 110–120° sublimieren. Auch lässt er sich aus viel Petroläther umkristallisieren. Reinausbeute ca. 300 mg (4% der Theorie).

4,639 mg Subst. gaben 5,68 mg CO₂ und 1,08 mg H₂O

1,790 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N₂ (22°, 737 mm)

C₄H₄O₂N₂S Ber. C 33,33 H 2,79 N 19,43%

Gef. „ 33,41 „ 2,60 „ 19,18%

Der Nitrokörper zeigt beim Lösen in warmer 2-n. Natronlauge Gelbfärbung, die beim Stehen über Nacht nach rot umschlägt. Die Farbe verschwindet wieder beim Neutralisieren mit 2-n. Salzsäure.

¹⁾ Org. Synth., Coll. Vol. I, S. 7.

²⁾ B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer, loc. cit.

2-Methylthiazol-5-carbonsäure-hydrazid (XIII).

Zu einer siedenden Lösung von 1 g Hydrazinhydrat in 5 cm³ Methanol wurden während 35 Minuten 2 g 2-Methylthiazol-5-carbonsäure-äthylester (XII), gelöst in 6 cm³ Methanol, getropft. Nach dem Abdestillieren der flüssigen Anteile im Vakuum blieben weisse Kristalle zurück, die, aus Methanol umkristallisiert, den Smp. 159° zeigten. Ausbeute ca. 250 mg. Das unreine Hydrazid färbt sich an der Luft rot.

5,004 mg Subst. gaben 7,02 mg CO₂ und 1,92 mg H₂O

2,113 mg Subst. gaben 0,500 cm³ N₂ (21°, 742 mm)

C₅H₇ON₃S Ber. C 38,20 H 4,49 N 26,73%

Gef. „ 38,28 „ 4,29 „ 26,82%

2-Methylthiazol-5-carbonsäureazid (XIV).

0,5 g des Hydrazids XIII wurden bei 0° in 10 cm³ verdünnter Salzsäure (3 cm³ konz. HCl + 7 cm³ Wasser) gelöst, auf -15° abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 0,3 g Natriumnitrit in 5 cm³ Wasser versetzt, wobei die Temperatur zwischen -10° und -5° gehalten wurde. Die Lösung wurde zweimal ausgeäthert; der Ätherrückstand bestand aus weissen, pulverigen Kristallen vom Smp. 60°. Eine Probe verpuffte bei schnellem Erhitzen unter Gasentwicklung und Bildung eines roten Öls. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

2-Methyl-5-acetylaminothiazol (XV).

0,2 g des Azids XIV wurden in einer Mischung von 1,5 g Eisessig und 6 g Essigsäureanhydrid gelöst und die Lösung 2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei sie sich intensiv braun färbte. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum verblieb ein braunes Öl, das beim Abkühlen in Eis-Kochsalz zu Kristallen erstarrte. Diese wurden in etwas heissem Wasser aufgenommen, die Lösung zum Sieden erhitzt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 141—143°.

3,580 mg Subst. gaben 6,081 mg CO₂ und 1,628 mg H₂O

C₆H₈ON₂S Ber. C 46,15 H 5,16% Gef. C 46,35 H 5,09%

Acetylierende Hydrierung von Nitrothiazolverbindungen.

450 mg reines 2-Nitro-5-methylthiazol¹⁾ vom Smp. 60°, gelöst in 30 cm³ Essigsäureanhydrid, wurden bei Zimmertemperatur mit *Raney*-Nickel hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (235 cm³; ber. 240 cm³) war nach 40 Minuten beendet. Der Katalysator wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst. Nach 12 Stunden wurden die erhaltenen Kristalle, die noch Spuren von Nickelsalzen enthielten, in absolutem Alkohol gelöst und 15 Minuten mit Aktivkohle gekocht. Beim Einengen und Abkühlen der filtrierten Lösung fielen weisse Kristalle aus, die, noch zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert, bei 224° schmolzen (Smp. des bekannten²⁾ 2-Acetyl-amino-5-methylthiazols 224°).

Das 2-Acetyl-amino-5-methylthiazol bildet in methylalkoholischer Lösung ein Pikrat, das zweimal aus Alkohol umkristallisiert wurde; Smp. 187°.

3,742 mg Subst. gaben 0,608 cm³ N₂ (23°, 729 mm)

C₁₂H₁₁O₆N₅S Ber. N 18,23% Gef. N 17,97%

Aus 2-Nitrothiazol (IX) erhielt man in ähnlicher Weise 2-Acetylaminothiazol vom Smp. 202°.

Die Mikroanalysen verdanken wir z.T. dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z.T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

¹⁾ B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer, loc. cit.

²⁾ F. Nagasawa, J. pharmac. Soc. Japan **60**, 219 (1940); C. **1941** II, 199.

Zusammenfassung.

Es wurde 2-Nitro-5-bromthiazol synthetisiert und die Eigenschaften und Reaktionen dieses Körpers wurden mit denjenigen des isomeren 2-Brom-5-nitrothiazols verglichen. Ferner wurde 2-Methyl-5-nitrothiazol dargestellt und andererseits durch Abbau der 2-Methylthiazol-5-carbonsäure 2-Methyl-5-acetylaminothiazol gewonnen.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

48. Die Konstitution der Sennoside.

6. Mitteilung über Anthraglykoside

von A. Stoll, B. Becker und A. Helfenstein †.

(31. I. 50.)

A. Einleitung.

In unserer 3. Mitteilung über Anthraglykoside¹⁾ beschrieben wir die Isolierung und die Eigenschaften der Sennoside A und B, der Hauptwirkstoffe der Folia Sennae. In einer weiteren Mitteilung²⁾ berichteten wir über die Bestimmung des Molekulargewichtes der Sennoside. Da diese und ihre Aglykone, die Sennidine A und B, sich als solche für eine Molekulargewichtsbestimmung nicht eigneten, ermittelten wir die Molekulargewichte an Hand von Derivaten, von Estern und Äthern der Glucoside und der Aglykone, wobei uns die Methode der isothermen Destillation nach *Barger-Signer* gute Dienste leistete. Die damit gewonnenen Resultate lieferten den Beweis für die bimolekulare Struktur der Sennoside und ihrer Aglykone und gestatteten uns die Aufstellung der Bruttoformeln $C_{42}H_{38}O_{20}$ für die beiden isomeren Sennoside und von $C_{30}H_{18}O_{10}$ für die beiden Sennidine.

Vor kurzem berichteten wir in der 5. Mitteilung dieser Reihe³⁾ über die Stellung des Zuckers in den Sennosiden. Durch Vergleich der Acetylierungs- und Methylierungsprodukte der Sennoside A und B und ihrer Aglykone stellten wir zunächst fest, dass in den Glucosiden die D-Glucose mit einem α -Hydroxyl des Anthracengerüstes verknüpft sein muss. Das bei der Oxydation der Dimethyläther-diester der Sennoside A und B erhaltene Anthrachinonderivat war identisch mit dem totalsynthetisch hergestellten 1-Methoxy-8-oxy-anthrachinon-3-car-

¹⁾ A. Stoll, B. Becker & W. Kussmaul, *Helv.* **32**, 1892 (1949).

²⁾ A. Stoll & B. Becker (4. Mitteilung), *Festschrift Prof. P. Casparis*, Bern, S. 221, Schw. Apoth.-Verein, Zürich 1949.

³⁾ A. Stoll & B. Becker, *Festschrift Prof. J. R. Wibaut*, Amsterdam, R. **69** (1950), im Druck; vgl. auch A. Stoll, *Suppl. Bl. Soc. Chim. Biol.* Nr. 11–12, p. 41–62 (1948).

Zusammenfassung.

Es wurde 2-Nitro-5-bromthiazol synthetisiert und die Eigenschaften und Reaktionen dieses Körpers wurden mit denjenigen des isomeren 2-Brom-5-nitrothiazols verglichen. Ferner wurde 2-Methyl-5-nitrothiazol dargestellt und andererseits durch Abbau der 2-Methylthiazol-5-carbonsäure 2-Methyl-5-acetylaminothiazol gewonnen.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

48. Die Konstitution der Sennoside.

6. Mitteilung über Anthraglykoside

von A. Stoll, B. Becker und A. Helfenstein †.

(31. I. 50.)

A. Einleitung.

In unserer 3. Mitteilung über Anthraglykoside¹⁾ beschrieben wir die Isolierung und die Eigenschaften der Sennoside A und B, der Hauptwirkstoffe der Folia Sennae. In einer weiteren Mitteilung²⁾ berichteten wir über die Bestimmung des Molekulargewichtes der Sennoside. Da diese und ihre Aglykone, die Sennidine A und B, sich als solche für eine Molekulargewichtsbestimmung nicht eigneten, ermittelten wir die Molekulargewichte an Hand von Derivaten, von Estern und Äthern der Glucoside und der Aglykone, wobei uns die Methode der isothermen Destillation nach *Barger-Signer* gute Dienste leistete. Die damit gewonnenen Resultate lieferten den Beweis für die bimolekulare Struktur der Sennoside und ihrer Aglykone und gestatteten uns die Aufstellung der Bruttoformeln $C_{42}H_{38}O_{20}$ für die beiden isomeren Sennoside und von $C_{30}H_{18}O_{10}$ für die beiden Sennidine.

Vor kurzem berichteten wir in der 5. Mitteilung dieser Reihe³⁾ über die Stellung des Zuckers in den Sennosiden. Durch Vergleich der Acetylierungs- und Methylierungsprodukte der Sennoside A und B und ihrer Aglykone stellten wir zunächst fest, dass in den Glucosiden die D-Glucose mit einem α -Hydroxyl des Anthracengerüstes verknüpft sein muss. Das bei der Oxydation der Dimethyläther-diester der Sennoside A und B erhaltene Anthrachinonderivat war identisch mit dem totalsynthetisch hergestellten 1-Methoxy-8-oxy-anthrachinon-3-car-

¹⁾ A. Stoll, B. Becker & W. Kussmaul, *Helv.* **32**, 1892 (1949).

²⁾ A. Stoll & B. Becker (4. Mitteilung), Festschrift Prof. P. Casparis, Bern, S. 221, Schw. Apoth.-Verein, Zürich 1949.

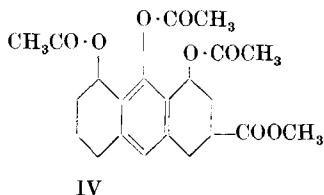
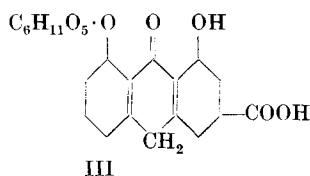
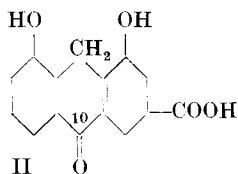
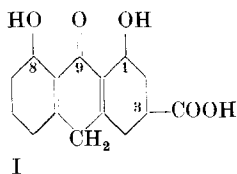
³⁾ A. Stoll & B. Becker, Festschrift Prof. J. R. Wibaut, Amsterdam, R. **69** (1950), im Druck; vgl. auch A. Stoll, *Suppl. Bl. Soc. Chim. Biol.* Nr. 11–12, p. 41–62 (1948).

bonsäure-methylester. Damit war der Beweis erbracht, dass in beiden Sennosiden der Zuckerrest mit der 8-Oxygruppe des Anthracengerüsts verbunden ist.

Durch die vorliegende Arbeit ist es möglich geworden, die Strukturformel der Sennoside aufzustellen und diese durch Synthese zu bestätigen.

B. Die reduktive Spaltung der Sennoside und der Sennidine.

In früheren Mitteilungen dieser Reihe zeigten wir, dass die Sennoside sich von einem im Anthrachinonkern reduzierten Rhein ableiten, über dessen Oxydationsgrad wir aber keine genaueren Angaben machen konnten. Versuche, die qualitativ leicht durchführbare Oxydation zur Anthrachinonstufe quantitativ zu gestalten, führten nicht zu reproduzierbaren Resultaten, weshalb wir das Verhalten der Sennoside bei der Einwirkung von Reduktionsmitteln untersuchten und dabei hofften, den Verbrauch an Reduktionsmitteln bis zur Anthracenstufe erfassen zu können. Das Ergebnis war überraschend: selbst unter sehr milden Bedingungen, z. B. bei katalytischer Hydrierung mit Palladium bei Zimmertemperatur, zerfällt die Sennosidmolekel unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in zwei gleiche Hälften; das entstehende neue Glucosid mit halbem Molekulargewicht, das sich unter bestimmten Bedingungen kristallisieren lässt, musste auf Grund seiner Eigenschaften und seiner Entstehungsweise ein 8-Glucosido-rheinanthron (III) sein. Auch sein ebenfalls kristallisierbares Aglykon zeigte alle Eigenschaften eines Anthrons; so färbte sich seine Lösung in Alkali bei Luftzutritt rasch rot, im Gegensatz zu den Sennidinen, die ja erst beim Erhitzen mit einem Oxydationsmittel die *Bornträger*-Reaktion zeigen. Beim üblichen Acetylieren mit Essigsäureanhydrid in Pyridin und Verestern der Carboxylgruppe mit Diazomethan erhielt man einen gut kristallisierenden Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester (IV), dessen Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung, zusammen mit der grellen Fluoreszenz im Ultraviolett,



den Beweis für die Anthranolstruktur der erhaltenen Verbindung erbrachten.

Die Frage, ob die durch reduktive Spaltung der Sennoside erhaltenen Rheinanthronderivate sich vom 9- oder 10-Anthron, (I) oder (II), ableiten, konnte, wie in Abschnitt D gezeigt wird, eindeutig im Sinne von Formel I entschieden werden.

Ein weiteres wichtiges Resultat lieferte die reduktive Spaltung durch die Feststellung der Identität der Spaltstücke aus Sennosid A und B; so zeigten die durch Reduktion aus beiden Sennosiden gewonnenen Anthronglucosidpräparate z. B. auch die gleiche optische Drehung.

Da bei der katalytischen Hydrierung neben der reduktiven Spaltung noch wasserstoffverbrauchende Nebenreaktionen liefen, betrug die Gasaufnahme gewöhnlich 1,2—1,5 Mol. Durch Verwendung von Natriumdithionit als Reduktionsmittel gelangten wir nicht nur zu einer bequemen präparativen Reduktionsmethode, sondern es gelang uns auch, die Wasserstoffaufnahme schärfer quantitativ zu verfolgen, indem wir in Anlehnung an die Versuche von O. Warburg¹⁾ die CO₂-Menge massen, die sich aus Natriumhydrogencarbonat durch das bei der Reduktion entstehende Natriumhydrogensulfit entwickelte. Der Wasserstoffverbrauch lag zwischen 0,9—1,05 Mol pro Mol Sennosid, bei einer Ausbeute von 75—85% kristallisiertem Anthron-glucosid.

Zur Bestätigung dieser Befunde unterwarfen wir auch die Methylester der Sennoside A und B, die wir durch Entacetylieren der entsprechenden Deca-acetyl-ester²⁾ gewonnen hatten, der Reduktion mit Natriumdithionit. Die erhaltenen monomolekularen 8-Glucosido-rheinanthron-methylester waren in allen ihren Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Löslichkeit, Drehwert und Molekulargewicht identisch. Durch saure Hydrolyse entstand daraus der Rheinanthron-methylester, der beim Acetylieren in Essigsäureanhydrid/Pyridin den schon erwähnten Triacetoxy-anthracen-carbonsäure-methylester (IV) lieferte.

Auch die Einwirkung von Natriumdithionit auf eine wässrige Lösung der Sennidinsalze führte in glatter Reaktion zum Rheinanthron, das wiederum als Triacetylverbindung (IV) identifiziert wurde.

Nach diesen Versuchen können in den Sennidinen die beiden Rheinanthronmolekeln (I) entweder direkt, d. h. durch eine —C—C— Bindung, oder über eine —O— oder —O—O—Brücke miteinander verbunden sein³⁾. Andere Möglichkeiten kommen nicht in Frage, da von

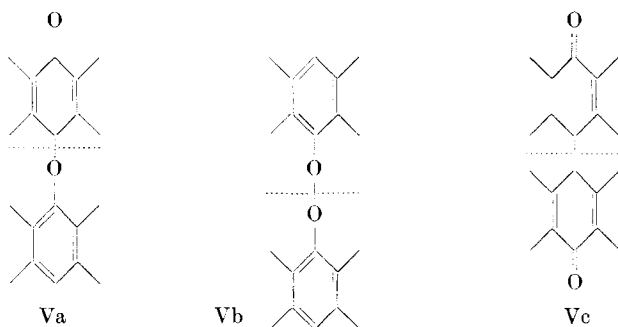
¹⁾ O. Warburg, W. Christian & A. Griese, Bioch. Z. **282**, 191 (1935); vgl. P. Karrer und Mitarbeiter, Helv. **20**, 57 (1937).

²⁾ 4. Mitteilung, I. c.

³⁾ Vgl. A. Stoll, Suppl. Bl. Soc. Chim. Biol. No. 11—12, S. 41—62 (1948).

den beiden sonst noch denkbaren Verknüpfungsstellen bei den Sennosiden das Hydroxyl am C.1 nachweisbar frei liegt, während dasjenige am C.8 durch den Zucker besetzt ist.

Bei der Annahme einer —O— Brücke (Va), d. h. einer einfachen Ätherbindung, würde die Molekel unsymmetrisch, könnte aber bei einer reduktiven Aufspaltung trotzdem zwei identische Hälften liefern, da ja Anthron und Anthranol tautomer reagieren. Es ist bekannt¹⁾, dass Aryläther des Benzylalkohols, im einfachsten Fall also Phenyl-benzyläther, bei Zimmertemperatur in Gegenwart von Palladium katalytisch unter Aufnahme eines Mols Wasserstoff glatt in Phenol und Toluol gespalten werden, also unter Bedingungen, bei denen auch die Sennoside zerfallen. Gegen die Annahme einer einfachen Ätherbrücke spricht aber die Resistenz der Sennidine beim Erhitzen mit starken Säuren, z. B. konz. Salzsäure. Auch ist es uns nie gelungen, irgendein „unsymmetrisches“ Derivat, bei dem der durch die Brücke nicht beanspruchte zweite Anthronsauerstoff bzw. dessen Enol in Reaktion getreten wäre, zu fassen.



Die wenigen in der Literatur beschriebenen Substanzen mit einer Brückenbindung aus zwei Sauerstoffatomen (Vb)²⁾ zeigen keinerlei Peroxydcharakter und verhalten sich fast wie normale Äther; durch Reduktionsmittel werden sie unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff in symmetrische Hälften gespalten. Gegen Säuren sind solche Verbindungen jedoch sehr empfindlich, so dass die Annahme einer —O—O— Brücke im Formelbild der Sennidine unwahrscheinlich ist.

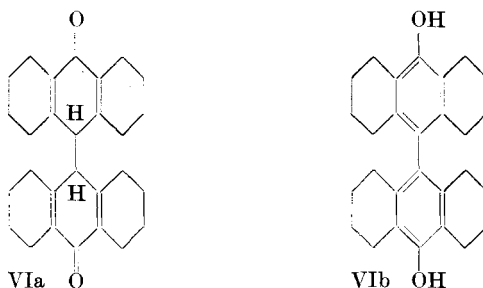
Stabilität gegenüber Säureeinwirkung ist hingegen bei einer —C—C— Bindung (Vc) sicher zu erwarten, ihre Aufspaltung durch Wasserstoff aber auf den ersten Blick schwierig zu erklären. Schon Eder³⁾ hat für den „Dehydro-emodin-anthranol-monomethyläther“

¹⁾ Vgl. A. Lüttringhaus, Z. angew. Chem. **51**, 915 (1938).

²⁾ A. v. Baeyer, B. **33**, 3387 (1900); R. Pummerer & A. Rieche, B. **59**, 2161 (1926); St. Goldschmidt, B. **55**, 3194 (1922).

³⁾ R. Eder & F. Hauser, Arch. Pharm. **263**, 436 (1925).

aus Chrysarobin eine Formel vom Typ des Dihydro-dianthrone (VIa) bzw. Dianthranols (VIb) diskutiert¹⁾, doch war er der Ansicht, wohl auf Grund der irrtümlichen Angaben von *Eckert*²⁾, dass solche Verbindungen durch Wasserstoff nicht spaltbar seien.



*Barnett*³⁾ beschrieb hingegen eine gute Darstellungsmethode des (monomolekularen) Anthrons durch Reduktion des Dihydro-dianthrone mit Zinn in Eisessig, Salzsäure und Platinchlorid als Katalysator. Wir wandten eine von *Perkin*⁴⁾ für die Reduktion von Anthrachinonen zu Anthronen ausgearbeitete Methode (mit Zinnchlorür in Eisessig/Salzsäure, ohne Katalysator) auch auf Dihydro-dianthron an und erhielten ebenfalls Anthron. Sogar mit Zink in Eisessig gelang uns die Sprengung der —C—C— Bindung des Dihydro-dianthrone, wobei wir aus dem erhaltenen Gemisch von Reduktionsprodukten mit Hilfe eines Aluminiumoxyd-Chromatogramms ca. 30% Anthracen isolieren konnten.

Grundsätzlich war somit die Aufspaltbarkeit der —C—C— Bindung durch Reduktionsmittel bewiesen, aber es galt noch zu erklären, weshalb die Spaltung der Sennidine mit ausgesprochen milden Reduktionsmitteln gelingt, während für die Spaltung von Dihydro-dianthron viel energischere Bedingungen notwendig sind. Die vergleichende reduktive Spaltung einer Reihe von Sennidinderivaten gab darüber Aufschluss.

1,1'-Dimethyl-sennidin-dimethylester, mit einem freien α -Hydroxyl pro Anthronrest, liess sich wie das unsubstituierte Sennidin mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd-Katalysator reduktiv zum 1-Methyl-rheinanthronester aufspalten; 1,1',8,8'-Tetramethyl-sennidin-

¹⁾ Es sei hier daran erinnert, dass nach *K. H. Meyer*, A. **379**, 39 (1911) Anthron und Anthranol tautomer reagieren, Dianthron (heute als Dihydro-dianthron bezeichnet, während die Bezeichnung Dianthron für die früher unter dem Namen „Bianthron“ beschriebene Substanz verwendet wird) und Dianthranol dagegen nicht, da sie sich nur durch stärkere chemische Eingriffe ineinander überführen lassen. Für Dihydro-dianthron wird auch die Bezeichnung 10,10'-Bianthronyl verwendet, vgl. Elsevier's Encyclop. Vol. **13**, 766.

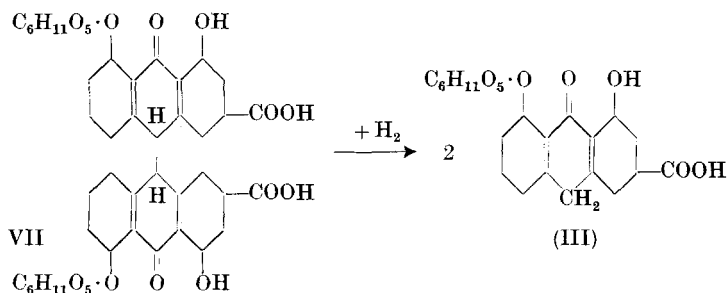
²⁾ *A. Eckert & A. Hofmann*, M. **36**, 497 (1915).

³⁾ *E. de B. Barnett & M. A. Matthews*, Soc. **123**, 380 (1923).

⁴⁾ *E. J. Cross & A. G. Perkin*, Soc., **1930**, 292.

dimethylester¹⁾ hingegen blieb unter ähnlichen Bedingungen, wie auch bei der üblichen Einwirkung von Natriumdithionit, unverändert. Selbst bei dreifacher Reaktionszeit und Steigerung der Temperatur wurden noch gegen 80% Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Erst bei der Einwirkung von Zink in siedendem Eisessig, unter Bedingungen also, bei denen auch das unsubstituierte Dihydro-dianthron gespalten wird, erfolgte reduktive Spaltung unter Bildung von 1,8-Dimethyl-rheinanthron-methylester. Auch der 1,1',8,8'-Tetra-acetylsennidin-dimethylester²⁾ blieb bei der katalytischen Hydrierung mit Pd in Eisessig unverändert; er wurde auch durch Natriumdithionit in essigsaurer Lösung bei 65°³⁾ nicht reduziert, dagegen gelang auch bei dieser bimolekularen Verbindung die reduktive Spaltung mit Zink in siedendem Eisessig.

Voraussetzung für eine Spaltung unter milden Bedingungen bildet somit das Vorhandensein von mindestens einer freien Hydroxylgruppe in α -Stellung des Anthronkerns; sind beide α -Hydroxyle blockiert und die Molekel damit dem Dihydro-dianthron-Modell ähnlich, so erfolgt eine Sprengung der $—C—C—$ Bindung nur unter schärferen Reduktionsbedingungen. Die Lücke in der Beweiskette der reduktiven Spaltung liess sich also weitgehend schliessen, und damit war für die Sennoside die Formel (VII) vom Typ des Dihydro-dianthrons (10,10'-Bianthronyl) und die reduktive Spaltung nach folgendem Schema sehr wahrscheinlich gemacht.



C. Die Meso-Verbindungen.

Der endgültige Beweis für die $—C—C—$ Bindung war erbracht, als es gelang, kristallisierte Derivate herzustellen, bei denen beide meso-Sauerstoffe Acetylgruppen tragen. Damit war jede Möglichkeit einer Ätherbindung zwischen den beiden Hälften der Sennosidmolekel ausgeschlossen.

Mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von etwas Schwefelsäure gewonnene Tetra-acetyl-Produkte der Sennidine sind bereits in der 5. Mitteilung (loc. cit.) beschrieben worden; die vier Acetylgruppen

¹⁾ 4. Mitteilung, l. c.

²⁾ 5. Mitteilung, l. c.

³⁾ K. Zahn, B. **67**, 2063 (1934).

besetzen die vier α -Stellungen, während die meso-Sauerstoffatome nicht reagiert haben. Beim Umsatz der Sennidine und ebenso auch der Tetra-acetyl-sennidine mit Essigsäureanhydrid in Pyridin dagegen bildete sich eine Hexa-acetyl-Verbindung, indem offenbar unter der Einwirkung des Pyridins eine Enolisierung und damit die Acetylierung der entstandenen meso-Hydroxyle eintrat. Auch in diesem Fall konnte Analogie zum Verhalten von Dihydro-dianthron festgestellt werden, denn dieses lässt sich in Essigsäureanhydrid/Schwefelsäure ebenfalls nicht acetylieren, dagegen gelingt die Acetylierung zum Dianthranol-diacetat beim Umsatz mit Essigsäureanhydrid in siedendem Pyridin.

Die Bildung der Hexa-acetyl-Verbindung der Sennidine ist also mit einer Umwandlung des chinoiden in das benzoide Ringsystem verknüpft, was mit einer stark gesteigerten Fluoreszenz und vermehrter Sauerstoffempfindlichkeit einhergeht. Durch Verestern der Carboxylgruppen kann die Stabilität allerdings beträchtlich erhöht werden.

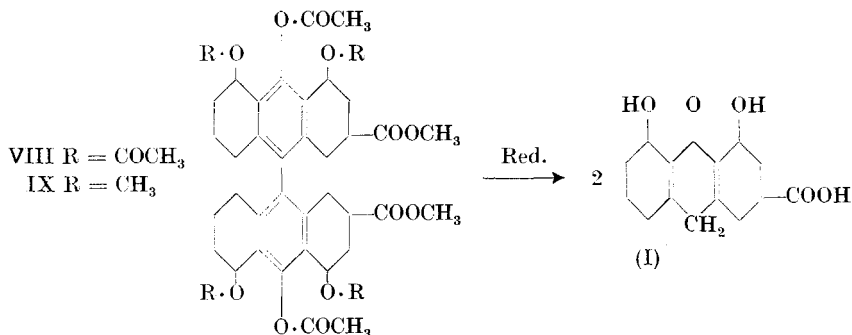
Die Hexa-acetyl-Verbindungen aus Sennidin A und aus Sennidin B erwiesen sich übrigens als identisch. Diese für die Konstitutionsaufklärung wichtige Feststellung versuchten wir noch an einem weiteren Sennidinderivat zu erhärten, indem wir die meso-Diacetylverbindung der Tetra-methyl-sennidin-dimethylester¹⁾ herstellten. Unter üblichen Bedingungen trat keine Reaktion ein, ganz in Übereinstimmung mit vergeblichen Acetylierungsversuchen, die *Perkin*²⁾ mit Tetramethoxy-dihydro-dianthron unternahm. Erst durch vielstündiges Erhitzen der Substanz in einem Pyridin-Essigsäureanhydrid-Gemisch gelang es uns schliesslich, die durch die α -Methoxygruppen offenbar stark erschwerte Enolisierung zu erzwingen und damit wenigstens einen Teil des Ausgangsmaterials in die meso-Diacetylverbindung zu verwandeln. Der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester aus Sennidin A, wie auch die entsprechende Verbindung aus Sennidin B, die im ultravioletten Licht wiederum grelle Fluoreszenz zeigten, erwiesen sich in allen ihren Eigenschaften als identisch.

Wir prüften nun das Verhalten dieser meso-Acetylverbindungen gegenüber Reduktionsmitteln und fanden sie erwartungsgemäss völlig stabil gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff, Natriumdithionit und auch gegenüber Zink in Eisessig. Erst unter den scharfen Bedingungen der Reduktion nach *Perkin* (loc. cit.) zerfielen diese benzoiden Verbindungen unter gleichzeitiger Spaltung aller Ester- und Äthergruppen, d. h. sowohl aus dem Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester (VIII) als auch aus dem Tetramethyl-meso-diacetyl-sennidin-dimethylester (IX) entstand unsubstituiertes Rheinanthron. Die Parallelität mit dem Verhalten der Modells substanz ist auch bei dieser

¹⁾ 4. Mitteilung, I. c.

²⁾ G. F. Attree & A. G. Perkin, Soc. 1931, 144.

Reaktion eine vollständige, wird doch Dianthranol-diacetat durch Zink in Eisessig ebenfalls nicht angegriffen, wohl aber bei der Reduktion nach *Perkin*, bei der sich unter entsprechender Eliminierung der meso-Acetylgruppen das einfache Anthron bildet.



D. Die Stellung des Anthronsauerstoffs.

Unseres Wissens sind bisher weder 9- noch 10-Anthrone des Rheins in der Literatur beschrieben worden. Die Reduktion eines Oxyanthrachinons zum Anthron wird wohl am häufigsten mit Zink in Eisessig vorgenommen, lässt sich aber auch mit einer Reihe anderer Reduktionsmittel durchführen. Ob dabei der Sauerstoff jeweils in 9- oder in 10-Stellung entfernt wird, muss von Fall zu Fall zu entscheiden versucht werden.

Nun haben *A. G. Perkin* und Mitarbeiter in einer Reihe von Arbeiten¹⁾ gezeigt, dass sich bei der Reduktion von α -Oxy-anthrachinonen unter bestimmten Bedingungen die Reduktion so steuern lässt, dass wahlweise 9- oder 10-Anthrone erhalten werden. Nach *Perkin* bildet jede freie α -Oxygruppe mit dem benachbarten Keto-Sauerstoff einen Chelatring und schützt ihn dadurch vor der Einwirkung des Reduktionsmittels, d. h. es wird das der α -Oxygruppe entfernter liegende Sauerstoffatom herausreduziert. Wird nun aber das α -Hydroxyl durch Acetylierung verschlossen und damit die Chelatbildung verunmöglicht, so fällt der Reduktionsschutz weg. In diesem Falle wird der Sauerstoff, welcher der acetylierten Hydroxylgruppe benachbart ist, herausreduziert, unter gleichzeitiger Abspaltung der Acetylgruppe, wobei das isomere unsubstituierte Anthron entsteht. Die Reduktion von Rhein, d. h. 1,8-Dioxy-anthrachinon-3-carbonsäure musste also unter den von *Perkin* angegebenen Bedingungen ein 9-Anthron (I), die Reduktion von Diacetylrhein ein 10-Anthron (II) liefern. Es wurden tatsächlich zwei verschiedene Anthrone erhalten, die wir als Triacetyl-methylester charakterisierten. Das 9-Anthron sowie der daraus hergestellte 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methyl-

¹⁾ z. B. Soc. 1930, 292.

ester (IV) erwiesen sich mit den aus den Sennosiden erhaltenen entsprechenden Verbindungen identisch, womit die Formel (VII) der Sennoside und aller davon abgeleiteten Verbindungen bestätigt ist.

Es schien uns angezeigt, die Konstitution der beiden erhaltenen Rhein-anthrone noch auf einem andern Wege zu überprüfen. Bekanntlich lassen sich α -Oxyanthrachinone nur schwer alkylieren. *C. Graebe*¹⁾ hat gezeigt, dass diese Erschwerung durch die benachbarte meso-Keto-gruppe bedingt ist; wird durch Reduktion zum Anthron ein meso-Sauerstoff entfernt, so lassen sich die α -Hydroxyle, sofern sie nicht dem zweiten meso-Sauerstoff benachbart sind, mit Dimethylsulfat und Alkali glatt methylieren. Wir haben bereits früher gezeigt²⁾, dass sich die Sennidine in Dioxanlösung mit einem grossen Überschuss von Diazomethan trotz der benachbarten Ketogruppe in α -Stellung methylieren lassen, doch war anzunehmen, dass unter gleichen Bedingungen bei den einfachen Anthronen des Rheins die von *Graebe* festgestellte Erschwerung der Alkylierung durch die benachbarte Keto-gruppe stärker in Erscheinung treten werde. Das 9-Anthron (I) sollte sich also schwerer methylieren lassen als das entsprechende 10-Anthron (II). Die unter gleichen Bedingungen durchgeführte Alkylierung der beiden Anthrone mit Diazomethan in Dioxan lieferte in beiden Fällen ein Gemisch verschiedener Alkylierungsstufen, aus denen sich nach der mit Chromsäure in Eisessig durchgeführten Oxydation mit Hilfe der chromatographischen Adsorptionsanalyse sowohl 1,8-Dimethyl-rhein-methylester als auch 1-Methyl-rhein-methylester isolieren liessen. Aus 10-Anthron wurde in wiederholten Versuchen regelmässig drei- bis viermal mehr Dimethylverbindung isoliert als aus 9-Anthron, was mit unserer Annahme im Einklang steht.

E. Die Beziehung zwischen Sennosid A und Sennosid B.

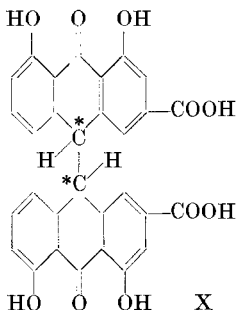
Noch ungeklärt blieb schliesslich die Frage, inwiefern sich Sennosid A und Sennosid B voneinander unterscheiden. Ein Vergleich von Derivaten der beiden Glucoside zeigt, dass sie in ihren Eigenschaften, z. B. im Aussehen, in der Löslichkeit, in der Lage des Schmelzpunktes, in der Haltbarkeit usw. sehr ähnlich sind. Ein exakter Vergleich aber lässt doch unverkennbare Unterschiede hervortreten, indem die B-Verbindungen z. B. etwas höher schmelzen, schwerer löslich sind und besser kristallisieren als die entsprechenden A-Derivate. Schmelzpunktsvergleiche sind bei den Sennosiden und ihren Derivaten allerdings nicht sehr aufschlussreich, da es sich nicht um eigentliche Schmelzpunkte, sondern durchwegs um Zersetzungspunkte handelt, deren Höhe von der Geschwindigkeit des Erhitzens beeinflusst wird.

Die Formel X zeigt, dass die Sennidine in 10- und in 10'-Stellung je ein asymmetrisches C-Atom aufweisen und sich somit aus zwei

¹⁾ A. 349, 223 (1906).

²⁾ 4. Mitteilung, I. c.

strukturidentischen asymmetrischen Systemen zusammensetzen. Es sind also theoretisch vier Isomere möglich: eine (+)- und eine (—)-Form, ein Racemat und eine Mesoform.



Eine Untersuchung der Sennidine und ihrer Derivate im polarisierten Licht, die früher nur an einigen Vertretern der besser kristallisierenden B-Reihe vorgenommen worden war, ergab tatsächlich eine stark positive Drehung von Sennidin A und seinen Derivaten, während Sennidin B und seine Abkömmlinge keinerlei Drehung des polarisierten Lichtes aufweisen.

In der chemischen Literatur sind mehrere aus Drogen isolierte Verbindungen, bei denen man Dihydrodianthron-Struktur vermutete, beschrieben, deren Konstitution ebenfalls optische Aktivität erwarten liesse. Als Beispiel sei das Ararobinol genannt, dem *Eder*¹⁾ die Konstitution eines 3,3'-Dimethyl-1,8,1',8'-tetraoxy-10,10'-bianthronyls zuschreibt. Als weiteres Beispiel erwähnen wir den ebenfalls von *Eder*¹⁾ untersuchten „Dehydro-emodin-anthranol-monomethyläther“, die 6,6'-Dimethoxy-Verbindung des Ararobinols. Eine optische Aktivität wurde bei diesen Verbindungen bis jetzt nie festgestellt, wofür folgende Beobachtung vielleicht eine Erklärung liefert: Optische Aktivität wurde von uns erstmals an einem amorphen Sennidin-A-Präparat festgestellt; bei wiederholtem Umkristallisieren aus organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Eisessig oder Äther, sinkt der Drehwert rasch, so dass schliesslich optisch inaktive Präparate entstehen. Bei den in der Literatur beschriebenen Derivaten des 10,10'-Bianthronyls handelt es sich um kristallisierte Stoffe; die Möglichkeit ist daher nicht von der Hand zu weisen, dass eben durch das Umkristallisieren ursprünglich optisch aktive Verbindungen racemisiert worden sind.

Unter Berücksichtigung all dieser Überlegungen ist der Unterschied zwischen Sennidin A und Sennidin B rein stereochemisch bedingt; Sennidin A stellt dann die optisch aktive rechtsdrehende Form, Sennidin B die intramolekular kompen-sierte Mesoform dar. Wäre Sennidin B ein Racemat, so müsste

¹⁾ R. Eder & F. Hauser, Arch. Pharm. **263**, 436 (1925).

Sennosid B als Verbindung eines Racemates mit D-Glucose in D-Glucosido-(+)-sennidin (d. h. Sennosid A) und D-Glucosido-(–)-sennidin zerlegbar sein. Sennosid B erwies sich aber unter allen bisher geprüften Versuchsbedingungen als einheitlich¹⁾.

In voller Übereinstimmung mit dieser Formulierung steht das Verschwinden der optischen Aktivität bei der reduktiven Spaltung von Sennidin A sowie die Identität der monomolekularen Spaltstücke aus Sennosid A und aus Sennosid B, da mit dem Wegfall der optischen Asymmetrie am C10-Atom nur noch die durch den Zucker bedingte Drehung in Erscheinung tritt. Auch die Identität der Hexa-acetylsennidine A und B (VIII) und diejenige der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidine A und B (IX) lässt sich nun zwanglos erklären, indem bei der Umwandlung des chinoiden in das benzoide Ringsystem die Asymmetriezentren verschwinden, so dass A- und B-Derivate identisch werden.

Damit ist es u. W. zum ersten Mal gelungen, in der für Pharmazie und Medizin wichtigen Körperklasse der Anthraglykoside ein optisch aktives Aglykon aufzufinden. Wir halten es wohl für möglich, dass Sennidin A nicht einen Einzelfall, sondern einen Prototyp optisch aktiver Verbindungen mit Dihydro-dianthron-Struktur darstellt.

F. Synthesen.

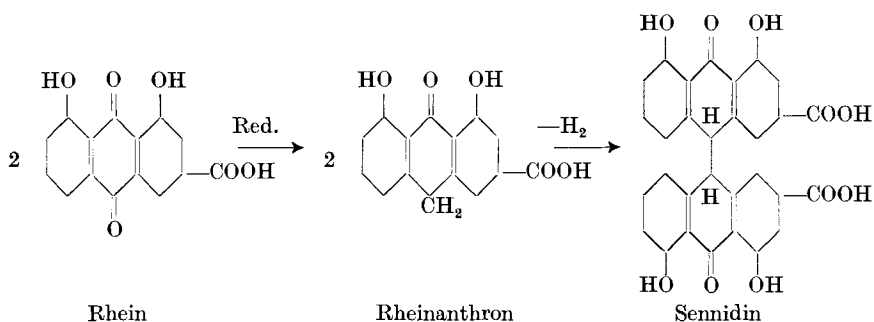
In den vorhergehenden Abschnitten ist der Beweis für die Dihydro-dianthron-Struktur der Sennidine erbracht worden. Es lag deshalb nahe, nach den bekannten Methoden der Dihydro-dianthron-Synthese die Darstellung der Sennidine zu versuchen. Nach der klassischen Vorschrift von *Dimroth*²⁾ gewinnt man Dihydro-dianthron durch milde Oxydation von Anthron mit Eisen(III)-chlorid in Eisessig. Diese Methode versagt häufig³⁾ bei substituierten Anthronen, sei es, dass diese nicht angegriffen werden, sei es, dass die Oxydation bis zu Chinonen fortschreitet. Die Oxydation des 9-Rheinanthrons mit Eisenchlorid gelang wohl, doch lag die Ausbeute an dem als Tetraacetyl-dimethylester isolierten Sennidin unter 10%. Bei der Oxydation des stabileren 1,8-Dimethyl-rheinanthron-methylesters dagegen konnten wir Tetramethyl-sennidin-dimethylester in einer Ausbeute von 50–60% der Theorie gewinnen.

¹⁾ Bei der Aufarbeitung grösserer Mengen von Fabrikations-Mutterlaugen gelang es einmal, eine kleine Menge eines schwach drehenden Glucosids zu isolieren, das bei der Spaltung ein stark linksdrehendes Aglykon lieferte, dessen Tetra-acetyl-dimethylester (Smp. 210–215°) den Drehwert $[\alpha]_D^{20} = \text{ca. } -210^\circ$ (in Chloroform) aufwies. Diesem Sennosid lag daher vermutlich das optisch aktive linksdrehende Sennidin zugrunde. Ob das Glucosid schon in der Droge enthalten war oder erst im Laufe der Aufarbeitung durch partielle Racemisierung entstanden ist, kann auf Grund dieser einmaligen Beobachtung nicht entschieden werden.

²⁾ O. *Dimroth*, B. **34**, 219 (1901).

³⁾ Siehe z. B. *Attree & Perkin*, l. c.

Im Bestreben, weitergehende Oxydationen zu verhindern und so die Ausbeute an Dehydrierungsprodukt durch ein genau begrenztes Angebot von Sauerstoff zu steigern, verwendeten wir zur Dehydrierung gasförmigen Sauerstoff in Gegenwart von Palladiumkatalysator. In der gleichen Apparatur, in der wir die reduktive Spaltung der Sennidine mit Wasserstoff und Palladium zum Anthron vorgenommen hatten, führten wir nun die Synthese des unsubstituierten Sennidins aus 9-Rheinanthron mit Sauerstoff in Gegenwart von Palladium durch. Die Lösung des Anthrons in der berechneten Menge Natronlauge nahm dabei begierig Sauerstoff auf; nach Verbrauch von genau einem halben Atom Sauerstoff pro Anthronmolekel trat in der Gasaufnahme ein fast völliger Stillstand ein. Als einziges Dehydrierungsprodukt liess sich alsdann Sennidin als solches oder als Tetra-acetyldimethylester in einer Ausbeute von 60—70% gewinnen. Rhein ist bekanntlich synthetisch zugänglich; somit ist also die Totalsynthese eines Sennidins, natürlich in optisch inaktiver Form, gelungen.



Die katalytische Dehydrierung in überschüssigem Alkali bewirkte den Verbrauch von mehr als einem Mol Sauerstoff, und als einziges Reaktionsprodukt konnte etwas Rhein nachgewiesen werden. Mit dem Dimethyl-rheinanthron-methylester gelang die katalytische Dehydrierung auch in Eisessiglösung; der Sauerstoffverbrauch betrug 100%, die Ausbeute an kristallisiertem Tetramethyl-sennidin-dimethylester etwa 80% der Theorie.

Auch bei diesen Synthesen liess sich wiederum die völlige Analogie zwischen der Bildung von Dihydro-dianthron und unseren Sennidin-Derivaten feststellen; das unsubstituierte Anthron liefert bei der katalytischen Dehydrierung sowohl in alkalisch-wässriger Lösung als auch in Eisessig in guter Ausbeute Dihydro-dianthron.

Für die Partialsynthese der Sennoside selbst kam eine Dehydrierung mit Eisenchlorid in heissem Eisessig wegen der Gefahr einer Abspaltung des Zuckers nicht in Frage, doch zeigten schon orientierende Versuche mit Kaliumferricyanid in wässrig-alkalischer Lösung oder mit frisch gefälltem Silberoxyd in Dioxan die prinzipielle

Durchführbarkeit einer Rückbildung der Sennoside aus den monomolekularen Spaltstücken. Da die optisch aktive Zuckerkomponente die Möglichkeit einer asymmetrischen Synthese schuf, durfte mit dem Auftreten von optischen Isomeren gerechnet werden.

Die bei den Sennidinen erfolgreiche katalytische Dehydrierung führte auch bei den Glucosiden zum Ziel: unter rascher Aufnahme der berechneten Menge Sauerstoff entstand aus einer alkalischen Lösung von 8-Glucosido-rheinanthron in kurzer Zeit ein Sennosidgemisch, aus dem beim Ansäuern zunächst Sennosid A, später Sennosid B kristallisierte. Diese synthetischen Sennoside stimmten in allen ihren Eigenschaften, also auch im Drehwert, mit den natürlichen, aus Sennadroge isolierten Sennosiden überein. Das theoretisch ebenfalls zu erwartende D-Glucosido-(—)-sennidin konnte in den Mutterlaugen bis jetzt nicht gefunden werden.

Selbst beim blossen Hindurchsaugen von Luft durch eine alkalische Lösung des Glucosido-rheinanthrons bildeten sich in etwa einer Stunde — leichter in Gegenwart von Pd-Katalysator — Sennosid A und Sennosid B.

Die Möglichkeit, dass die Sennoside in der Pflanze sich im Sinne eines Redox-Systems, d. h. durch Übergang der Dihydro-dianthronglykoside in Anthronglykoside und umgekehrt am Zellstoffwechsel beteiligen, ist daher wohl in Betracht zu ziehen.

Experimenteller Teil.

Übersicht.

I. Die reduktive Spaltung.

1. Die Reduktion der Sennoside.
 - a) mit Natrium-dithionit (präparativ und quantitativ);
 - b) mit Wasserstoff + Palladium;
 - c) Hydrolyse des Spaltproduktes.
2. Die Reduktion der Sennosid-dimethylester.
Darstellung, Reduktive Spaltung, Hydrolyse.
3. Die Reduktion der Sennidine.
4. Die Reduktion von Dihydro-dianthron.
 - a) nach *Perkin*;
 - b) mit Zink/Eisessig.
5. Die Reduktion des 1,1'-Dimethyl-sennidin-dimethylesters.
Darstellung, reduktive Spaltung (H_2/Pd).
6. Die Reduktion des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters.
Mit Zink/Eisessig, Acetylierung und Reduktion mit Essigsäure-anhydrid/Zn.
7. Die Reduktion des Tetra-acetyl-sennidin-dimethylesters.

II. Die Meso-Verbindungen.

1. Der Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester.
2. Der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester.
3. Die Reduktion der Meso-Verbindungen nach *Perkin*.
 - a) Diacetyl-dianthranol;
 - b) Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester;
 - c) Tetramethyl-meso-diacetyl-sennidin-dimethylester.

III. Die Stellung des Anthronsauerstoffs.

1. Die Darstellung von 9-Rheinanthron (I).
2. Die Darstellung von 10-Rheinanthron (II).
3. Die vergleichende Methylierung der Rheinanthrone.

IV. Die optische Aktivität.

V. Die Synthesen.

1. des Sennidins;
2. des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters;
3. der Sennoside A und B.
 - a) mit Sauerstoff/Pd;
 - b) mit Luft/Pd;
 - c) mit Luft allein.

I. Die reduktive Spaltung.

1. Die Reduktion der Sennoside.

a) mit Natrium-dithionit: 1,0 g Sennosid A wurde in 20 cm³ 0,1-n. Natriumhydrogencarbonat gelöst, mit 1,0 g Na₂S₂O₄ versetzt und auf dem Dampfbad erhitzt. Zur rot-orangen Lösung gab man nach 10 Minuten erneut 1,0 g Natrium-dithionit, worauf gewöhnlich Kristallisation einsetzte. Man erwärmte weitere 20 Minuten auf dem Dampfbad, kühlte, saugte nach einigen Stunden ab und wusch mit Wasser nach. Das kristallisierte braun-orange 8-Glucosido-rheinanthron (III) wog nach dem Trocknen über Phosphor-pentoxid 0,8 g.

Die Substanz ist besonders in Lösung gegen Luftsauerstoff empfindlich. Eine befriedigende Umkristallisation gelingt bei genauer Befolgung der nachstehenden Vorschrift. Man löst 0,1 g in 25—30 cm³ Aceton-Wasser (2:1) in der Wärme und destilliert die Hauptmenge des Acetons aus einem Bad von mindestens 80° ohne Vakuum ab, bis spontan Kristallisation eintritt. In kurzer Zeit ist dann das ganze Gefäß mit einem Brei gelbbrauner Nadeln erfüllt. Gelegentlich treten auch dunkelbraune, metallisch glänzende, klotzige hexagonale Prismen auf.

Die Substanz zersetzt sich zwischen 220—250°; sie ist unlöslich in Wasser, Chloroform und Benzol, löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Glykol-monoäthyläther, Dioxan, gut löslich in 70-proz. Aceton, spielend löslich in 70-proz. Dioxan. In neutraler und in saurer Lösung zeigt sie im UV.-Licht grünliche, in Alkali intensiv gelbe Fluoreszenz. Die zunächst hellgelbe alkalische Lösung färbt sich an der Luft schon bei Zimmertemperatur im Verlauf mehrerer Stunden rot.

Wird Sennosid B reduziert, so verläuft die Reaktion analog, und das Endprodukt stimmt in allen seinen Eigenschaften mit dem aus Sennosid A gewonnenen Reduktionsprodukt überein.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀ (432,16)	Ber. C 58,31	H 4,67%
	Gef. „ 58,27; 58,26	„ 5,08; 5,06%

$$[\alpha]_D^{20} = -70^{\circ} \text{ (c = 0,2 in 70-proz. Dioxan)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -120^{\circ} \text{ (c = 0,1 in 70-proz. Aceton)}$$

Quantitative Methode: Wir verwendeten eine Schüttelapparatur mit zwei schwenkbaren Birnen und einer Vorrichtung zur Gasmessung. Da die Reduktion mit Natrium-dithionit für präparative Zwecke bei 100° vorgenommen worden war, musste zunächst festgestellt werden, ob die Reaktion auch bei tieferer Temperatur glatt und rasch genug verlaufe. Es zeigte sich, dass die Reduktion bei 55° schon in 20 Minuten beendet war, so dass sich bei dieser Temperatur in unserer Apparatur bequem arbeiten liess.

In der einen Schüttelbirne wurde überschüssiges Natrium-dithionit in 5-proz. Hydrogencarbonat gelöst, in der anderen die zu reduzierende Substanz, d.h. Sennosid A

oder B, ebenfalls in 5-proz. Hydrogencarbonat. Hierauf wurde die Luft durch Kohlendioxyd verdrängt und die beiden Lösungen bis zur Sättigung mit Kohlendioxyd geschüttelt. Nach der Prüfung der Apparatur auf Gasdichtigkeit bei Zimmertemperatur und 55° wurde der Inhalt der Birnen zusammengegossen und während 20 Minuten bei 55° geschüttelt. Entsprechend der sofort einsetzenden Reaktion entwickelte sich Kohlendioxyd, dessen Volumen nach Ablauf einer Stunde bei Zimmertemperatur gemessen wurde. Dann säuerte man die Reaktionslösung mit Eisessig an und saugte nach einigen Stunden das auskristallisierte Reduktionsprodukt ab, wusch mit Wasser und trocknete über Phosphor-pentoxyd.

Die in 4 Versuchen gewonnenen Ergebnisse sind im folgenden tabellarisch zusammengestellt; es ist zu beachten, dass auf ein Mol verbrauchten Wasserstoffs zwei Mol Kohlendioxyd freigesetzt werden.

Substanz	Gemessenes CO ₂ cm ³ (0°)	H ₂ -Verbrauch Mol	Krist. Red. Prod.	
			mg	% d. Th.
100 mg Sennosid A	5,39	1,04	85	85
200 mg Sennosid A	9,40	0,91	170	85
100 mg Sennosid B	4,77	0,92	80	80
200 mg Sennosid B	9,36	0,90	150	75

Die Sennoside werden somit unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in das monomolekulare Anthronglucosid gespalten.

b) mit Wasserstoff + Palladium: In einer Hydrierapparatur wurden 150 cm³ eines Gemisches von Glykol-monoäthyläther und Wasser (1:1) und 200 mg Palladiummohr mit Wasserstoff gesättigt und darauf mit 862 mg (1/1000 Mol) Sennosid A versetzt. Mit fortschreitender Wasserstoffaufnahme ging die Substanz allmählich in Lösung; nach zwei Stunden zeigte die nun völlig klare Lösung eine grüngelbe Fluoreszenz und nach drei Stunden begann die Kristallisation des Reduktionsproduktes. Von da an verlangsamte sich die Gasaufnahme, ohne je ganz zum Stillstand zu kommen. Nach total vier Stunden wurde die Hydrierung unterbrochen, die Kristallsuspension vom Palladium durch Dekantieren abgetrennt und die Kristallisation durch Zugabe von 200 cm³ Wasser vervollständigt. Man erhielt 600 mg goldbraune, kurze hexagonale Prismen; der Wasserstoffverbrauch betrug 1,38 Mol.

Führte man die Hydrierung in 70-proz. Dioxan, in dem sich das Sennosid A von Anfang an klar löste, durch, so erfolgte die Wasserstoffaufnahme viel rascher, doch wurden unter diesen Bedingungen die Nebenreaktionen begünstigt; der Wasserstoffverbrauch stieg bis gegen zwei Mol an, während die Ausbeute an kristallisiertem Spaltprodukt auf 300 bis 400 mg zurückging.

Glatte verlief die Hydrierung beim Sennosid B. Im Versuchsansatz mit 862 mg Sennosid B in 100 cm³ Glykol-monoäthyläther-Wasser (1:1) und 200 mg Palladium nahm die klare Lösung rasch Wasserstoff auf. Schon nach 45 Minuten begann die Kristallisation des Spaltproduktes; nach einer Stunde waren bereits 21 cm³ H₂ verbraucht. Der Versuch wurde nach drei Stunden bei einem totalen Wasserstoffverbrauch von 22,5 cm³ = 1,01 Mol. unterbrochen; die Ausbeute betrug 560 mg.

Noch rascher erfolgte die Wasserstoffaufnahme in 70-proz. Dioxan. Schon nach 5 Minuten waren über 80% der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen, die restlichen 20% nach weiteren 5 Minuten. Wurde der Versuch in diesem Zeitpunkt unterbrochen, so konnte aus der vom Katalysator dekantierten und stark konzentrierten Lösung das kristallisierte Spaltprodukt in einer Ausbeute von 75% gewonnen werden.

c) Hydrolyse des Spaltproduktes: Man löste 200 mg kristallisiertes 8-Glucosido-rheinanthron (III) in 40 cm³ heissem Eisessig, gab 5 cm³ konz. Salzsäure hinzu und hielt die Lösung 30 Minuten im Sieden. Beim Abkühlen kristallisierten 80 mg 1,8-Dioxy-9-oxo-

dihydro-anthracen-3-carbonsäure (I) in braungelben, schief abgeschnittenen Platten. Zersetzung zwischen 250—280°.

Die Substanz löst sich in verdünnter Lauge mit gelber Farbe, die an der Luft schon in der Kälte bald von orange nach rot übergeht, noch rascher in der Hitze.

Acetylierung und Veresterung: Eine Aufschlämmung dieses 9-Rheinanthrons (I) in Essigsäureanhydrid ging beim Eintauchen eines mit konz. Schwefelsäure benetzten Glasstabes rasch in Lösung. Nach 12 Stunden wurde mit Wasser versetzt, der ausfallende Niederschlag abgutscht und gründlich mit Wasser gewaschen. Die Triacetylverbindung zeigte im UV.-Licht die den Anthranolderivaten eigene starke Fluoreszenz.

Zum Verestern löste man den getrockneten Niederschlag in Aceton und versetzte mit ätherischem Diazomethan, dampfte nach 12 Stunden zur Trockne ein, nahm in wenig Chloroform auf, verdünnte mit Methanol und engte vorsichtig bis zur beginnenden Kristallisation ein. Die schweren, gelben Polyeder fluoreszieren in Lösung grell blau und schmelzen bei 220—222° unter Zersetzung.

Der 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester (IV) wurde zur Analyse bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{22}H_{18}O_8$	Ber. C 64,38	H 4,42	CH_3CO 31,46	CH_3O 7,56%
(410,14)	Gef. „ 64,74	„ 4,48	„ 31,20	„ 7,66%

Molekulargewicht gef. 405 (in Chloroform, vgl. 4. Mitt., l.c.)

2. Die Reduktion der Sennosid-dimethylester.

Darstellung des Sennosid-A-dimethylesters: 1,0 g Decaacetyl-sennosid-A-dimethylester (s. 4. Mitt.) in 10 cm³ Methanol aufgeschlämmt und mit 9 cm³ (ber. 7,6 cm³) methanolischer n.KOH in Lösung gebracht, blieben über Nacht stehen. Nach Zusatz von 9 cm³ 2-n. Salzsäure schied sich das entacetylierte Produkt kristallin ab. Es wurde abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Chloroform gewaschen (645 mg, ber. 685 mg), in Aceton-Wasser (2:1) heiss gelöst und mit Wasser bis zum Mischungsverhältnis 1:1 versetzt, worauf der Sennosid-A-dimethylester in leuchtend gelben Platten vom Smp. 206 bis 208° kristallisierte.

$[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ (c = 0,2 in 70-proz. Dioxan)

$C_{44}H_{42}O_{20}$ (890) CH_3O Ber. 6,96% Gef. 6,51%

Darstellung des Sennosid-B-dimethylesters: Durch Entacetylierung des Deca-acetyl-sennosid-B-dimethylesters konnte diese Verbindung in analoger Weise gewonnen werden. Das aus Aceton-Wasser in flachen Prismen kristallisierende Produkt zeigte einen Smp. von 196—198°.

$[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (c = 0,2 in 70-proz. Dioxan)

$C_{44}H_{42}O_{20}$ (890) CH_3O Ber. 6,95% Gef. 7,21%

Reduktive Spaltung: Eine Lösung von 200 mg Sennosid-A-dimethylester in 6 cm³ 70-proz. Dioxan wurde mit 200 mg Natrium-dithionit in 2 cm³ Wasser versetzt. Nach wenigen Minuten begann die Kristallisation des Spaltproduktes. Man fügte nochmals 200 mg Natrium-dithionit hinzu und hielt die Mischung im ganzen 10 Minuten bei 70°, kühlte dann ab und wusch die ausgeschiedenen goldbraunen Kristalle mit Wasser und anschliessend mit Aceton. Ausbeute 90% der Theorie. Der Schmelzpunkt der frisch aus wässrigem Aceton umkristallisierten Substanz lag bei 208—210°; die Molekulargewichtsbestimmung in 90-proz. Dioxan ergab einen Wert von 468 (ber. 446; vgl. 4. Mitt., l.c.).

$[\alpha]_D^{20} = -170^\circ$ (c = 0,1 in 70-proz. Aceton)

$[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ (c = 0,2 in 70-proz. Dioxan)

Die Reduktion des Sennosid-B-dimethylesters lieferte unter gleichen Bedingungen in ähnlicher Ausbeute ein Kristallisat, das in allen seinen Eigenschaften, z.B. Schmelzpunkt, Löslichkeit, Drehwert und Molekulargewicht mit dem aus dem A-Derivat gewonnenen 8-Glucosido-rheinanthron-methylester übereinstimmte.

Hydrolyse des Spaltproduktes: Wir lösten 200 mg des Methylesters in 10 cm³ Wasser und etwas Natronlauge, gaben 5 cm³ konz. Salzsäure hinzu und erhitzen zur Abspaltung des Zuckers 20 Minuten auf dem Dampfbad. Das ausgeschiedene Aglykon, der 1,8-Dioxy-9-oxo-dihydro-anthracen-3-carbonsäuremethylester, kristallisierte aus Chloroform-Methanol in hellgelben, flachen, parallel schief abgeschnittenen Prismen vom Smp. 188–191°.

In Natronlauge zeigte der Ester infolge Enolisierung der 9-Oxogruppe die Eigenschaften eines Anthranols, indem die im ersten Moment hellgelbe Lösung bei ruhigem Stehen durch den Luftsauerstoff von der Oberfläche her oxydiert und damit rot gefärbt wurde; beim Umschütteln oder Erhitzen trat die Rotfärbung sofort auf. In neutraler Lösung wies die Verbindung im Lichte der Quarzlampe kaum Fluoreszenz auf; es lag also, wie erwartet, ein Anthron vor. Bei der Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur entstand der bereits beschriebene, stark fluoreszierende 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester (IV).

3. Die Reduktion der Sennidine.

200 mg Sennidin A oder B wurden in Wasser suspendiert und mit möglichst wenig n.Natronlauge in Lösung gebracht. Zu der gelbbraunen Lösung trug man unter gleichzeitiger Erwärmung auf dem Dampfbad innert 30 Minuten 400 mg Natrium-dithionit in mehreren Portionen ein. Nach dem Erkalten wurde der entstandene gelbbraune Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen, in 60 cm³ siedendem 90-proz. Aceton gelöst und die filtrierte Lösung bei geringem Unterdruck auf 10 cm³ konzentriert. Das Reduktionsprodukt kristallisierte in braungelben, schief abgeschnittenen Platten in einer Ausbeute von 130 mg. Aus Essigester oder Eisessig wurden Kristalle gleicher Art vom Zersetzungsbereich 250–280° erhalten.

Die Identität mit 9-Rheinanthron (I) wurde in üblicher Weise durch Überführung in den 1,8,9-Triacetoxyanthracen-3-carbonsäuremethylester (IV) bewiesen.

4. Die Reduktion des Dihydro-dianthrone.

a) Nach Perkin¹⁾: Zu 200 mg fein gepulvertem Dihydro-dianthron in 15 cm³ siedendem Eisessig gab man 5 cm³ einer 40-proz. Lösung von Zinnchlorür in Salzsäure und hielt das Gemisch während einer Stunde in gelindem Sieden (Steigrohr, Ölbad 145°). Das Dihydro-dianthron ging dabei bis auf einen kleinen Rest in Lösung. Nun fügte man 20 cm³ Wasser hinzu und kühlte ab, worauf Kristallisation eintrat. Die abfiltrierten Kristalle wurden in Chloroform aufgenommen, diese schwach trübe Lösung durch Filtration geklärt, eingeengt und mit Methanol versetzt, worauf das monomolekulare Anthron vom Smp. 151–153° in einer Ausbeute von 60–70% auskristallisierte. Zur weiteren Charakterisierung führten wir das Anthron in üblicher Weise mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure in das bekannte Acetylanthranol vom Smp. 131–132° über.

b) Mit Zink/Eisessig: Setzte man Dihydro-dianthron während kurzer Zeit der Einwirkung von Zink in siedendem Eisessig aus, so wurde das Dihydro-dianthron teilweise verändert und es entstand ein Gemisch verschiedener Substanzen, aus dem sich, abgesehen von etwas Ausgangsmaterial, kein einheitliches Produkt gewinnen liess. Bei längerer Versuchsdauer dagegen wurde Anthracen gebildet.

Wir erhitzen nun 500 mg reinstes Dihydro-dianthron in 50 cm³ Eisessig mit 200 mg Zinkpulver und hielten das Gemisch während 3–4 Stunden in gelindem Sieden, wobei wir stündlich frisches Zink zusetzten. Nach dem Eindampfen der Lösung zur Trockne nahm man den Rückstand in Chloroform auf und chromatographierte die mit Wasser gewaschene Lösung an einer Aluminiumoxydsäule. Aus der im UV.-Licht grell blau fluoreszierenden Spitzenfraktion liess sich reines Anthracen in einer Ausbeute von ca. 30% der Theorie kristallisieren. Die bei 120° und 12 mm sublimierte Substanz zeigte im Misch-Schmelzpunkt mit frisch sublimiertem Anthracen keinerlei Depression (Smp. 213–214°).

¹⁾ E. J. Cross & A. G. Perkin, Soc. 1930, 292.

5. Die Reduktion des 1,1'-Dimethyl-sennidin-dimethylesters.

Darstellung des Sennidin-Derivates: Aus dem bereits früher¹⁾ beschriebenen Dimethyl-sennosid-B-dimethylester liess sich das Aglykon in gut kristallisierter Form wie folgt gewinnen: Man löste 1,0 g des kristallisierten Sennosid-Derivates in 10 cm³ Wasser, gab 10 cm³ 8-n. Schwefelsäure hinzu und erhitzte die Lösung auf dem Dampfbad. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung des orange gefärbten Aglykons, das nach einer Stunde abgenutscht und mit Wasser gründlich gewaschen wurde. Den Niederschlag löste man in 100 cm³ siedendem Aceton, filtrierte von einem schwer löslichen Nebenprodukt ab und engte das klare Filtrat auf ca. 10 cm³ ein, worauf der 1,1'-Dimethyl-sennidin-B-dimethylester in leuchtend gelben Prismen kristallisierte. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton schmolz er bei 183—185°.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

C ₃₄ H ₂₆ O ₁₀	Ber. C 68,68	H 4,41	CH ₃ O 20,86%
(594,2)	Gef. „ 68,74; 68,96	„ 4,99; 4,81	„ 19,70; 19,50%

Die Oxydation dieses Aglykons mit Chromsäure in Eisessig führte, analog der bereits früher beschriebenen Oxydation des entsprechenden Glucosids (vgl. 5. Mitt.) zum 1-Methoxy-8-oxy-anthrachinon-3-carbonsäuremethylester, die Oxydation mit Chromsäure in Essigsäureanhydrid zum entsprechenden 8-Acetylderivat.

Reduktive Spaltung: In Vorversuchen wurde der Dimethyl-sennidin-dimethylester in verschiedenen Lösungsmitteln der katalytischen Reduktion mit Palladium unterworfen. Der Wasserstoffverbrauch sank jedesmal nach Aufnahme von 1 Mol beträchtlich ab, was sich in einem deutlichen Knick in der Hydrierungskurve zeigte. Zum Stillstand kam die Hydrierung indessen erst nach Aufnahme von 2 bis 3 Mol Wasserstoff. Neben der reduktiven Spaltung, für die 1 Mol H₂ verbraucht wurde, liefen somit noch andere Reduktionsvorgänge, was sich bei der Isolierung des Spaltproduktes erschwerend auswirkte; wir haben daher im folgenden Versuch die Reduktion nach der Aufnahme von 1 Mol H₂ unterbrochen.

200 mg Dimethyl-sennidin-B-dimethylester löste man in 15 cm³ reinem, mit Wasserstoff und 100 mg Palladium vorbehandeltem Dioxan und schüttelte bis zur Aufnahme von genau 1 Mol Wasserstoff. Die vom Katalysator abgeessene Lösung dampfte man zur Trockne und acetylierte den Rückstand in 4 cm³ Pyridin mit 2 cm³ Essigsäureanhydrid, da das Spaltprodukt als solches sich nur schwer kristallisieren liess. Nach 12 Stunden nahm man das zur Trockne eingedampfte Acetylierungsprodukt in Chloroform auf und kristallisierte es aus Chloroform-Methanol. Wir erhielten auf diesem Wege den monomolekularen 1-Methoxy-8,9-diacetoxy-anthracen-3-carbonsäuremethylester in gelben Prismen vom Smp. 214—216°. Die in Chloroform gelöste Substanz zeigte im UV.-Licht grell blaue Fluoreszenz.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

C ₂₁ H ₁₈ O ₇	Ber. C 65,94	H 4,74	CH ₃ O 16,23	CH ₃ CO 22,51%
(382)	Gef. „ 66,03; 65,82	„ 4,56; 4,90	„ 16,12	„ 21,71%

Die Oxydation mit Chromsäure in Eisessig lieferte den bereits in der 5. Mitteilung dieser Reihe beschriebenen 1-Methoxy-8-acetoxy-anthrachinon-3-carbonsäure-methylester.

6. Die Reduktion des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters.

Mit Zink/Eisessig: Eine Lösung von 500 mg Tetramethyl-sennidin-B-dimethylester (vgl. 4. Mitt.) in 15 cm³ Eisessig hielten wir mit etwas Zinkpulver während 40 Minuten in einem Ölbad von 135—140° im Sieden. Die klare, gelbe Lösung wurde nun im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Wasser digeriert und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen der Lösung mit CaCl₂ wurde sie stark eingengt und mit Methanol versetzt, worauf in 70-proz. Ausbeute der monomolekulare 1,8-Dimethoxy-9-oxo-dihydro-

¹⁾ 4. Mitt., l. c. S. 227.

anthracen-3-carbonsäure-methylester in langen, goldgelben Prismen kristallisierte. Gelegentlich erhielten wir die Substanz auch in ockergelben Blättchen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 201—202°.

Entsprechend verlief die reduktive Spaltung des Tetramethyl-sennidin-A-dimethylesters; es entstand das identische Spaltprodukt vom Smp. 201—202°.

Zur Analyse trockneten wir die Substanz im Hochvakuum bei 80°.

$C_{18}H_{16}O_5$ (312) Ber. C 69,21 H 5,16% Gef. C 69,00 H 5,31%

Zum Beweis der Konstitution dieser Verbindung wurden folgende Versuche durchgeführt:

Oxydation: Erhitzte man die Substanz in üblicher Weise mit Chromsäure in Eisessig und reinigte das in Chloroform übergeführte Oxydationsprodukt mit Hilfe einer kurzen Säule von Aluminiumoxyd, so erhielt man in guter Ausbeute 1,8-Dimethyl-rhein-methylester (vgl. 5. Mitt.) vom Smp. 206—207°.

Acetylierung: 200 mg der vorstehend beschriebenen Anthronverbindung wurden in einer Mischung von 3 cm³ Pyridin und 2 cm³ Essigsäureanhydrid während zwei Stunden bei 70° und anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur gehalten, völlig zur Trockne verdampft, in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Aus der getrockneten und stark eingeeengten Chloroformlösung kristallisierten auf Zugabe von Methanol 200 mg 1,8-Dimethoxy-9-acetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester in gelben Polyedern, aus Aceton in hexagonalen Platten, vom Smp. 205—206° aus.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{20}H_{18}O_6$ Ber. C 67,78 H 5,11 CH_3CO 12,15 CH_3O 26,27%
Gef. „ 67,50 „ 5,47 „ 11,50 „ 26,64%

Acetylierung und Reduktion mit Essigsäureanhydrid/Zn. Die 9-Acetylverbindung konnte auch direkt bei der mit einer Reduktion einhergehenden Acetylierung der bimolekularen Verbindung mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart vom Zink erhalten werden. Zu diesem Zwecke wurden 100 mg Tetramethyl-sennidin-B-dimethylester in 3 cm³ Essigsäureanhydrid mit Zink in einem Ölbad bei 155° in gelindem Sieden gehalten, wobei die Substanz langsam in Lösung ging. Nach einer Stunde dampfte man zur Trockne, behandelte den Rückstand mit Chloroform und Wasser und dampfte die gewaschene und getrocknete Chloroformlösung auf ein kleines Volumen ein. Auf Zugabe von Methanol kristallisierte die 9-Acetylverbindung vom Smp. 205—206° aus.

Ihre Oxydation führte zum bereits früher beschriebenen Dimethyl-rhein-methylester vom Smp. 206—207°. Ein Misch-Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials (206°) mit dem Oxydationsprodukt (207°) ergab eine Depression von 20°.

7. Die Reduktion des Tetra-acetyl-sennidin-dimethylesters.

Man löste 500 mg Tetra-acetyl-sennidin-dimethylester (A oder B) in 15 cm³ siedendem Eisessig am Rückfluss, gab 200 mg Zinkpulver hinzu und hielt die Mischung im Ölbad bei 140—150° während 40 Minuten im Sieden. Die heisse Eisessiglösung wurde von Zink abfiltriert, zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und der beim Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Chloroformlösung im Vakuum erhaltene Rückstand aus Chloroform-Methanol kristallisiert; Ausbeute 250 mg. Nach wiederholtem Umkristallisieren lag der Schmelzpunkt des in glänzenden, maisgelben Blättchen kristallisierenden 1,8-Diacetyl-rheinanthron-methylesters (1,8-Diacetoxy-9-oxo-dihydro-anthracen-3-carbonsäuremethylester) etwas unscharf bei 194—197°.

Seine Konstitution wurde bewiesen einerseits durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig, die zum 1,8-Diacetyl-rhein-methylester führte, anderseits durch schonende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, die den bereits beschriebenen 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäuremethylester vom Smp. 220—222° lieferte.

II. Die Meso-Verbindungen.

1. Der Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester.

1,0 g Sennidin A liess man mit 6 cm³ Pyridin und 3 cm³ Essigsäureanhydrid während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und dampfte hierauf die Lösung im Vakuum völlig zur Trockne. Beim Aufnehmen des Rückstandes in 5 cm³ Dioxan trat spontan Kristallisation ein. Die grüngelben Kristalle wurden abgenutscht, mit wenig Dioxan und Äther gewaschen und aus wenig Dioxan umkristallisiert. So erhielt man in einer Ausbeute von etwa 70% Hexa-acetyl-sennidin in schweren kanariengelben Platten, die auch in fester Form im UV.-Licht gelbgrüne Fluoreszenz zeigten. Aus den Mutterlaugen liess sich auch etwas Tetra-acetyl-sennidin gewinnen. Die Substanz ist sauerstoff-empfindlich und wurde deshalb in evakuierten Ampullen aufbewahrt.

Zur Erhöhung ihrer Stabilität veresterten wir sie, indem wir sie in Dioxan lösten und mit einer Lösung von Diazomethan in Dioxan versetzten. Schon nach wenigen Minuten begann die Kristallisation des Esters. Man dampfte nach einer halben Stunde zur Trockne, nahm den Rückstand in Chloroform auf, filtrierte mit etwas Tierkohle und versetzte die eingeeengte Lösung mit Methanol, worauf der Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester in kanariengelben, hexagonalen Platten kristallisierte. Die Kristalle bräunten sich beim Erhitzen von 255° an, wurden bei etwa 280° schwarz und flossen bei 302—303° zusammen.

Verwendeten wir als Ausgangsmaterial Sennidin B, so stimmte der daraus erhaltene Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester in allen seinen Eigenschaften mit dem aus Sennidin A gewonnenen Präparat überein. Damit war erstmals ein identisches bimolekulares Derivat aus den beiden Sennidinen gewonnen.

Die in Chloroform durchgeführte Molekulargewichtsbestimmung (vgl. 4. Mitt.) ergab einen Wert von 827 (ber. 818).

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

C ₄₄ H ₃₄ O ₁₆	Ber. C 64,50	H 4,19	CH ₃ CO 31,52	CH ₃ O 7,93%
	Gef. „ 64,43	„ 4,41	„ 31,43	„ 8,22%

Der gleiche Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester entstand in glatter Reaktion beim Erhitzen von Tetra-acetyl-sennidin-dimethylester mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, wobei das zunächst dunkel gefärbte rohe Acetylierungsprodukt zur Reinigung in Chloroformlösung durch eine 1 cm hohe Schicht Aluminiumoxyd filtriert wurde.

2. Der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester.

1,0 g fein gepulverter Tetramethyl-sennidin-A-dimethylester wurde in einer Mischung von 20 cm³ Pyridin und 10 cm³ Essigsäureanhydrid während 6 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss im Sieden gehalten, wobei der grösste Teil der Substanz langsam in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde von einer geringen Menge ungelöstem Ausgangsmaterial abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit alkohol-freiem Chloroform, das Nebenprodukte herauslöste, behandelt. Die aus der 9,9'-Diacetylverbindung bestehende Hauptmenge (60—70%) der Substanz blieb ungelöst. In einem siedenden Gemisch von 90 Vol.-Proz. Chloroform und 10 Vol.-Proz. Methanol liess sich die meso-Diacetylverbindung in Lösung bringen und kristallisierte daraus beim Einengen und nach Zugabe von Methanol in grell gelb leuchtenden, schief abgeschnittenen Prismen, die sich ab 310° verfärbten, gegen 335° sinterten und bei 338—340° schwarz zusammenflossen.

Tetramethyl-sennidin-B-dimethylester löste sich in Pyridin-Essigsäureanhydrid noch viel schwerer und lieferte dementsprechend geringere Ausbeuten an meso-Diacetylverbindung. So wurden nach sechsständigem Erhitzen aus dem Acetylierungsansatz noch gegen 60% unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen, während aus dem zur Trockne eingedampften Filtrat in einer Ausbeute von etwa 20% der Tetramethyl-meso-diacetyl-sennidin-dimethylester gewonnen werden konnte. Er stimmte in allen seinen Eigenschaften mit dem aus Tetramethyl-sennidin-A-dimethylester erhaltenen Produkt überein.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{40}H_{34}O_{12}$ (706,3) Ber. CH_3CO 12,18 CH_3O 26,33% Gef. CH_3CO 11,28 CH_3O 26,07%

Die Bestimmung des Molekulargewichtes in einem Lösungsmittelgemisch von 90 Vol.-Proz. Chloroform + 10 Vol.-Proz. Methanol (vgl. 4. Mitt.) ergab einen Wert von 703 (ber. 706).

3. Die Reduktion der Meso-Verbindungen nach *Perkin*.

a) Diacetyl-dianthranol: 100 mg Diacetyl-dianthranol vom Smp. 270° löste man in 3 cm³ Eisessig und versetzte mit 2 cm³ einer 40-proz. Zinnchlorürlösung in konz. Salzsäure. Der zunächst ausfallende Kristallbrei ging innert 15 Minuten wieder in Lösung. Nach einstündigem Sieden am Rückfluss wurde mit 1 cm³ Wasser versetzt, worauf monomolekulares Anthron vom Smp. 152–154° auskristallisierte. Die reduktive Spaltung erfolgte somit unter Eliminierung der meso-Acetylgruppen.

b) Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester: In gleicher Weise liess man auf 200 mg Hexa-acetyl-ester in 3 cm³ Eisessig 2 cm³ Zinnchlorür-Salzsäure einwirken. Die beim Abkühlen ausfallende Substanz löste sich recht schwer in Chloroform, leichter dagegen in Aceton, Essigester oder Eisessig. Offenbar war unter den angewandten Bedingungen nicht nur reduktive Spaltung, sondern auch noch Entacetylierung und Verseifung eingetreten. Wir dampften deshalb die Reaktionslösung gesamthaft zur Trockne ein, acetylierten den Rückstand erneut mit Pyridin-Essigsäureanhydrid und veresterten mit Diazomethan in Dioxan. Auf Zusatz von Methanol zu einer konz. Lösung in Chloroform kristallisierte in guter Ausbeute der 1,8,9-Triacetoxanthracen-3-carbonsäuremethylester (IV).

c) Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester: Bei der Reduktion von 200 mg dieses meso-Acetates in 6 cm³ Eisessig + 4 cm³ Zinnchlorürlösung während einer Stunde bei 150° trat gleichzeitig Spaltung aller Äther- und Estergruppen ein. Das beim Abkühlen ausfallende Reduktionsprodukt war somit identisch mit dem aus Hexa-acetat-ester erhaltenen Rheinanthron (I), was auch in diesem Fall durch Überführung in den Triacetox-ester IV gezeigt wurde.

III. Die Stellung des Anthronsauerstoffs.

1. Die Darstellung des 9-Rheinanthrons (I).

Man löste 1,0 g Rhein in 200 cm³ siedendem Eisessig, versetzte mit 35 cm³ einer 40-proz. Lösung von $SnCl_2$ in konz. Salzsäure und hielt die Mischung während zwei Stunden am Rückfluss im Sieden. Im Verlauf einiger Stunden kristallisierte das Anthron in grossen glänzenden Blättchen (700 mg) von tief weinroter Farbe aus. Durch Umkristallisieren aus Eisessig, Aceton oder aus Essigester unter Zusatz von Tierkohle konnte die offenbar vom Reduktionsmittel herrührende rote Färbung beseitigt werden, und man erhielt das 9-Rheinanthron in parallel schief abgeschnittenen Prismen von ockergelber Farbe. Die Substanz zersetzte sich unter teilweisem Zerfliessen zwischen 260 und 280°.

Zur Identifizierung stellten wir auf bereits beschriebenem Wege den 1,8,9-Triacetoxanthracen-3-carbonsäuremethylester (IV) her.

Recht bequem lässt sich das 9-Rheinanthron aus den Sennosiden direkt herstellen, indem unter den Versuchsbedingungen sowohl die Molekel reduktiv gespalten als auch der Zucker entfernt wird: 1,0 g Sennosid erhitzt man in 100 cm³ Eisessig zum Sieden und gibt 17 cm³ 40-proz. Zinnchlorür-Salzsäure hinzu, worauf die Substanz bis auf eine geringe Trübung in Lösung geht. Nach 10 Minuten Sieden filtriert man die heisse Lösung durch eine Sinternutsche und kann aus dem abgekühlten Filtrat nach 4 Stunden 430 mg (70% der Theorie) kristallisiertes 9-Rheinanthron absaugen.

2. Die Darstellung des 10-Rheinanthrons (II).

1,0 g Diacetyl-rhein erhitzten wir mit 30 cm³ Eisessig zum Sieden und fügten 15 cm³ einer heissen 40-proz. Lösung von Zinnchlorür in konz. Salzsäure hinzu, worauf innert 2 Minuten vollständige Lösung eintrat. Nach 5 Minuten langem Sieden kühlte man ab und

konnte nach 12 Stunden von 710 mg braunen Kristallen abnutschen, die sich beim Erhitzen zwischen 240 und 260° zersetzten. Zur Charakterisierung acetylierten wir in Pyridin mit Essigsäureanhydrid und veresterten das erhaltene Triacetat in Dioxan mit Diazomethan. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhielten wir den 1,8,10-Triacetoxanthracen-3-carbonsäuremethylester in blass gelblichen, flachen Prismen vom Smp. 215—217°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem entsprechenden Produkt aus 9-Rheinanthron (Smp. 220—222°) lag bei 190—195° und zeigte somit die erwartete Depression.

Das gleiche 10-Anthranderivat erhielten wir auch direkt bei der mit der Reduktion einhergehenden Acetylierung von Rhein-methylester. Wir erhitzen zu diesem Zweck 100 mg Rhein-methylester vom Smp. 178° in 2 cm³ Essigsäureanhydrid + 0,5 cm³ Pyridin zum Sieden und gaben portionenweise Zink hinzu. Nach 1stündigem Sieden wurde vom Zink abgossen, die Lösung im Vakuum stark eingeeengt, das überschüssige Essigsäureanhydrid mit Wasser zerlegt und das Reaktionsprodukt in Chloroform aufgenommen. Aus der eingeeengten Chloroformlösung kristallisierte bei Methanolzusatz die 1,8,10-Triacetoxanthracenverbindung vom Smp. 215—217°.

Auch aus Diacetyl-rhein-methylester liess sich das 10-Rhein-anthranderivat gewinnen, indem der Ester mit Natrium-dithionit in essigsaurer Lösung (analog den Angaben von Zahn¹⁾) zunächst in eine Monoacetylverbindung des 1,8-Dioxy-10-oxo-dihydro-anthracen-3-carbonsäure-methylesters verwandelt wurde, die sich, aus Chlorbenzol umkristallisiert, bei etwa 235° zersetzte. Bei der Acetylierung in Pyridin und der üblichen Aufarbeitung gewannen wir daraus die oben beschriebene Triacetylverbindung vom Smp. 215—217°.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

C₂₂H₁₈O₈ (410,14) Ber. CH₃CO 31,46 CH₃O 7,56% Gef. CH₃CO 30,09 CH₃O 7,69%

3. Die vergleichende Methylierung der Rheinanthrone.

500 mg 9-Rheinanthron bzw. 10-Rheinanthron wurden in kleinen Portionen in eine konz. Lösung von Diazomethan (hergestellt aus 1,5 g Nitrosomethylharnstoff) in Dioxan eingetragen. Nach 24 Stunden dampfte man die klare Lösung zur Trockne und oxydierte den Rückstand wie üblich mit Chromsäure in Eisessig. Die nach dem Einengen der Oxydationslösung auf Zugabe von Wasser ausfallenden Chinone nahm man in Chloroform auf und chromatographierte die gewaschene und konz. Chloroformlösung an einer Säule von 100 g Aluminiumoxyd. Der hellgelbe Dimethyl-rhein-methylester wurde am wenigsten adsorbiert und konnte mit Chloroform in bereits sehr reinem Zustand eluiert werden. Aus der höhergelegenen ziegelroten Zone liess sich mit methanolhaltigem Chloroform 1-Methyl-rhein-methylester eluieren.

Aus 9-Rheinanthron (I) erhielten wir in wiederholten Versuchen nur 20 bis höchstens 50 mg kristallisierten 1,8-Dimethyl-rheinmethylester, aus 10-Rheinanthron dagegen mindestens 110 bis 150 mg. Umgekehrt waren die Ausbeuten an 1-Methyl-rheinmethylester etwas grösser beim 9-Rheinanthron als beim 10-Rheinanthron.

IV. Die optische Aktivität.

Die Drehwerte der Sennidine und mehrerer ihrer Derivate, die schon früher beschrieben, z. T. damals aber nicht auf ihre optische Aktivität geprüft wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Wegen der meist starken Färbung dieser Substanzen musste oft mit sehr verdünnten Lösungen gearbeitet werden, was die Genauigkeit der Drehwerte beeinträchtigte.

Es ist auffallend, dass der Drehwert des unsubstituierten Sennidins in organischen Lösungsmitteln abnimmt, so dass z. B. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther keine Drehung mehr zu beobachten ist. Dagegen bleibt der Drehwert von Verbindungen, in denen die vier α -Hydroxylgruppen substituiert sind, beim Umkristallisieren unverändert. Wegen der leichten Racemisierbarkeit des Sennidins A ist es wohl möglich, dass die bis jetzt untersuchten Präparate in bezug auf ihre optische Drehung noch nicht ganz einheitlich sind.

¹⁾ K. Zahn, B. 67, 2063 (1934).

Substanz	Konz. %	Lösungs- mittel	[α] _D ²⁰	
			A-Reihe	B-Reihe
Sennidin	0,1	Dioxan- Wasser 7:3	ca. + 180°	0°
Tetra-methyl- sennidin- dimethylester	0,6	Chloroform- Methanol 9:1	+ 59°	0°
Tetra-acetyl- sennidin- dimethylester	0,6	Chloroform	+ 210°	0°
Tetra-methyl-9,9'- diacetyl-sennidin- dimethylester	0,2	Chloroform- Methanol 9:1	0°	
Hexa-acetyl- sennidin- dimethylester	0,2	Chloroform	0°	

V. Die Synthesen.

1. Die Synthese des Sennidins.

In der im Abschnitt I, 1 beschriebenen Schüttelapparatur beschickte man die eine Schüttelbirne mit 540 mg 9-Rheinanthron in 10 cm³ Wasser, die andere mit 100 mg Palladiummohr in 10 cm³ 0,2-n. NaOH und sättigte mit Sauerstoff, wozu wenige Minuten ausreichten. Nach dem Zusammenkippen nahm die gelbbraune Lösung sehr rasch Sauerstoff auf und wurde braunrot; im Verlauf von etwa 20 Minuten war die berechnete Menge Sauerstoff aufgenommen, worauf der Gasverbrauch beinahe zum Stillstand kam. Nach 30 Minuten wurde die Lösung vom Palladium abfiltriert, das gebildete Sennidin durch Ansäuern ausgefällt, abgesaugt, getrocknet, wie üblich mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure acetyliert und das Acetylierungsprodukt in Aceton mit Diazomethan verestert. Der kristallisierte Tetra-acetyl-sennidin-dimethylester wog 475 mg und schmolz unter Zersetzung zwischen 225–230°; Ausbeute 64%.

In einem andern Ansatz wurden aus 430 mg 9-Rheinanthron durch Dehydrierung 310 mg unsubstituiertes Sennidin, d. h. 72% der Theorie isoliert und dessen Reinheit nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther durch kolorimetrischen Vergleich¹⁾ mit natürlichem Sennidin, dessen Kristallisation inzwischen ebenfalls gelungen war, bestätigt.

2. Die Synthese des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters.

Entsprechend vorstehenden Versuchen löste man einerseits 210 mg Dimethyl-rheinanthron-methylester in 10 cm³ Eisessig, anderseits suspendierte man 100 mg Palladium in 10 cm³ Eisessig, sättigte mit Sauerstoff und schüttelte nach dem Zusammenkippen der Flüssigkeiten bis zum Abklingen der Gasaufnahme, was nach etwa 30 Minuten der Fall war. Der Gasverbrauch betrug 3,9 cm³, berechnet 3,8 cm³.

Die vom Katalysator befreite Lösung dampfte man zur Trockne und kristallisierte den Rückstand unter Verwendung von Tierkohle aus Chloroform-Methanol (9:1) um. Das rohe Kristallisat wog 170 mg, was einer Ausbeute von 81% entspricht. Nach dem Waschen des rohen Tetramethyl-sennidin-dimethylesters mit etwas kaltem Aceton schied sich dieser aus Chloroform-Methanol in typischen, hellbeigefarbigem Kristallen aus, die sich bei ca. 300° zersetzten.

¹⁾ Vgl. 2. Mitt., Helv. 30, 59 (1946).

3. Die Partialsynthese der Sennoside A und B.

a) Mit Sauerstoff/Pd. 1,0 g 8-Glucosido-rheinanthron wurde in einer Schüttelbirne in 10 cm³ Wasser suspendiert und das zweite Schüttelgefäß mit 200 mg Palladium, 3 cm³ n.NaOH und 7 cm³ Wasser beschickt. Beide Suspensionen wurden mit Sauerstoff gesättigt und dann vereinigt. Bei weiterem Schütteln wurde innerhalb 10 Minuten die berechnete Menge (12,9 cm³), in den folgenden 20 Minuten nur noch 1,5 cm³ Sauerstoff aufgenommen; dann kam die Gasaufnahme völlig zum Stillstand. Die vom Katalysator abgossene Lösung wurde nun mit Salzsäure angesäuert, worauf nach kurzer Zeit die Kristallisation von Sennosid A begann und nach etwa 4 Stunden beendet war. Umkristallisieren aus Aceton-Wasser lieferte 390 mg leuchtend gelbes, wohlkristallisiertes Sennosid A, das in allen seinen Eigenschaften, auch in der optischen Drehung, mit natürlichem Sennosid A übereinstimmte.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -145^{\circ}$$

(c = 0,1 in 70-proz. Aceton)

Die salzsaure Mutterlauge von Sennosid A lieferte nach zweitägigem Stehen eine weitere Kristallisation, aus der beim Umkristallisieren aus Aceton-Wasser 200 mg hellgelbes Sennosid B gewonnen wurden, dessen optische Aktivität auf seinem Gehalt an Glucose beruht.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95^{\circ}$$

(c = 0,2 in 70-proz. Aceton)

b) Mit Luft/Pd. In einem Becherglas löste man 1,0 g 8-Glucosido-rheinanthron in 30 cm³ 0,1-n. NaOH, gab 200 mg Palladium hinzu und presste unter Rühren während einer Stunde einen kräftigen Luftstrom durch die dunkle Lösung. Die Aufarbeitung erfolgte wie im Versuch a) und ergab wiederum 390 mg umkristallisiertes Sennosid A und 160 mg umkristallisiertes Sennosid B.

c) Mit Luft allein. In einem weiteren Ansatz erfolgte die Dehydrierung von 1,0 g 8-Glucosido-rheinanthron wie im Versuch b), aber ohne jeden Katalysator; die Aufarbeitung lieferte 170 mg Sennosid A und 90 mg Sennosid B.

Zusammenfassung.

Die Konstitution der Sennoside A und B als Derivate des Dihydro-dianthrone wird bewiesen durch ihre reduktive Spaltung zu 9-Rheinanthron-Derivaten und durch Darstellung von 9,9'-Diacetylverbindungen mit Dianthranol-Struktur.

Es gelingt, die Sennidine als stereoisomere 1,1',8,8'-Tetra-oxy-10,10'-dihydro-dianthron-3,3'-dicarbonsäuren zu charakterisieren und zu zeigen, dass Sennosid A sehr wahrscheinlich das 8,8'-Diglucosid des optisch aktiven (+)-Sennidins, Sennosid B das 8,8'-Diglucosid der entsprechenden optisch inaktiven Mesoform darstellt. Damit wird erstmals ein natürliches optisch aktives Dihydro-dianthron-Derivat nachgewiesen.

Die vorgeschlagenen Konstitutionsformeln werden durch Total-synthese des Sennidins und Partialsynthese der Sennoside A und B bestätigt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“, Basel.

49. Herstellung und Derivate des β -Methyl-D-glucuro-pyranosids

von E. Hardegger und D. Spitz.

(31. I. 50.)

Wie wir vor kurzem zeigen konnten¹⁾ gelingt es nach *K. Maurer & G. Drefahl*²⁾ im α -Methyl-glucosid in beschränktem Ausmass die primäre Oxygruppe mit Distickstofftetroxyd selektiv zum Carboxyl zu oxydieren und aus den Oxydationsprodukten kristallisierte Derivate des α -Methyl-D-glucuro-pyranosids zu bereiten³⁾.

In der vorliegenden Arbeit wurde in analoger Weise die Oxydation des β -Methyl-D-glucuro-pyranosids⁴⁾ durchgeführt, um zu β -Methyl-D-glucuro-pyranosid (VII) und den der α -Reihe entsprechenden, mit Ausnahme von II noch unbekannten Derivaten zu gelangen. Die Einwirkung von Distickstofftetroxyd auf β -Methyl-glucosid (I) führte erwartungsgemäss und in Ausbeuten von durchschnittlich 70% zu sauren Oxydationsprodukten, deren Bariumsalze auf Grund ihrer Unlöslichkeit in Alkohol isoliert und auf diese Weise von Neutralkörpern abgetrennt werden konnten.

Zur weiteren Aufarbeitung wurden die amorphen, sehr hygroskopischen Bariumsalze wie in der α -Reihe¹⁾ entweder mit methanolischer Salzsäure in die Methylester umgewandelt⁵⁾ oder zunächst mit dem Kationen-Austauscher Wofatit KS zerlegt, worauf die freien Säuren in methanolischer Lösung mit Diazomethan verestert wurden. Die rohen, mit Acetanhydrid-Pyridin acetylierten Methylester lagen

¹⁾ *E. Hardegger & D. Spitz*, *Helv.* **32**, 2165 (1949).

²⁾ *B.* **80**, 94 (1947).

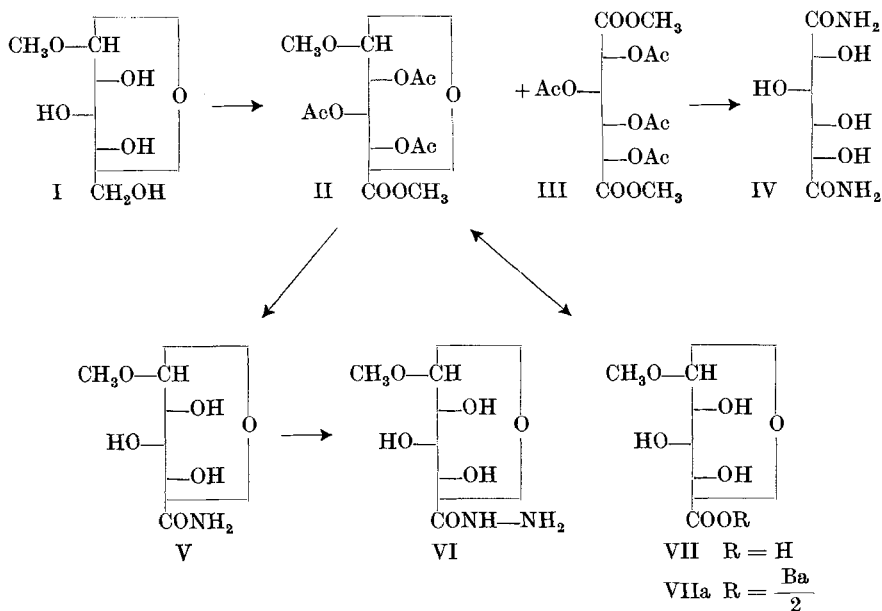
³⁾ Weitere chemische Methoden zur Umwandlung von Methyl-glucosid in Methyl-glucuronid: vgl. *R. A. Leutgoeb & H. Heinrich*, *Am. Soc.* **61**, 870 (1939), Oxydation von α -Methyl-glucosid an Quecksilber-Kathode bei 11 atü Sauerstoffdruck zu 20% α -Methyl-glucuronid. *K. Smolenski*, *C.* **24**, II, 317 (die Original-Abhandlung war uns nicht zugänglich), Oxydation von α -Methyl-glucosid mit Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Eisen(III)-hydroxyd soll in 20-proz. Ausbeute zu α -Methyl-glucuronid führen. — Für präparative Zwecke geeignet erscheint die noch nicht durchgeführte Oxydation des α - bzw. β -Methyl-glucosid-2,3,4-triacetats mit Kaliumpermanganat nach der an β -1,2,3,4-Tetraacetyl-glucose ausgearbeiteten Methode von *M. Stacey*, *Soc.* **1939**, 1529. — Bemerkenswerterweise gelang es nicht, α -Methyl-glucosid mit Natriumhypobromit in α -Methyl-glucuronid umzuwandeln, während aus α -Menthyl-glucosid auf gleiche Weise α -Menthyl-glucuronid hergestellt werden konnte, *M. Bergmann*, *B.* **56**, 1060 (1923).

⁴⁾ In ca. 70-proz. Ausbeute aus β -Pentaacetyl-glucose über die Acetobrom-glucose herstellbar; für grössere Ansätze ist die Methylierung von Glucose mit Dimethylsulfat und Alkali nach *M. L. Maquenne*, *Bl.* [3] **33**, 469 (1905), einfacher und billiger durchzuführen, trotzdem auf diese Weise nur etwa 20% Ausbeute an β -Methyl-glucosid erzielt werden.

⁵⁾ Vgl. dazu die Veresterung von 2,3,4-Trimethyl-methylglucuronid, *J. I. Cunneen & F. Smith*, *Soc.* **1948**, 1145; reiner α -Methyl-glucuro-pyranosid-methylester wurde von *L. N. Owen, S. Peat & W. J. G. Jones*, *Soc.* **1941**, 339, als Öl beschrieben.

als stark dunkle, sehr viskose Masse vor, die nur zu etwa $\frac{2}{3}$ in Benzol löslich war. Filtration der benzolischen Lösung durch Aluminiumoxyd der Aktivität II—III führte nacheinander zu 2 farblosen, kristallisierten Eluaten im Gewicht von 15%¹⁾ der eingebrachten Substanz.

Die zuerst und in grösserer Menge eluierte, bei 105° schmelzende Verbindung III der Bruttozusammensetzung $C_{16}H_{22}O_{12}$ wurde als D-Zuckersäure-dimethylester-tetraacetat²⁾ erkannt, da sie sich mit methanolischem Ammoniak in das bekannte Zuckersäure-diamid (IV) vom Smp. 168° (u. Zers.) ($[\alpha]_D = +16,7^\circ$ in Wasser)³⁾ überführen liess. Das stete Vorkommen von D-Zuckersäure in den Oxydationsprodukten des β -Methyl-glucosids (I) ist bemerkenswert, weil in der mehrmals und analog durchgeführten Oxydation des α -Methyl-glucosids keine oder höchstens Spuren von Zuckersäure auftraten⁴⁾.



Das in den späteren Fraktionen eluierte, kristallisierte Präparat II der Formel $C_{14}H_{20}O_{10}$ schien nach Schmelzpunkt (154°) und optischer Drehung ($[\alpha]_D = -29^\circ$ in Chloroform) identisch mit dem von W. F. Goebel & F. H. Babers⁵⁾ hergestellten, als Pyranosid formulierten β -Methyl-glucuronid-methylester-triacetat. In Über-

¹⁾ Ca. 65% der eingefahrenen Substanz liessen sich erst mit Methanol als dunkles, nicht kristallisiertes und nicht weiter untersuchtes Produkt vom Aluminiumoxyd ablösen.

²⁾ In der Literatur noch nicht beschrieben.

³⁾ C. S. Hudson & S. Komatsu, Am. Soc. **41**, 1141 (1919), fanden für ein Präparat vom Smp. 172—173° ($[\alpha]_D = 13,3^\circ$ in Wasser; M. Bergmann, B. **54**, 2651 (1921), bestimmte den Smp. zu 170° (u. Zers.), R. E. Reeves, Am. Soc. **61**, 664 (1939), zu 176—178°.

⁴⁾ Vgl. Helv. **32**, 2169 (1949).

⁵⁾ J. Biol. Chem. **111**, 347 (1935).

einstimmung mit dieser Annahme liess sich das in Äther sehr schwer-lösliche Methylester-triacetat II mit Ammoniak in Methanol in β -Methyl-glucuronid-amid (V)¹⁾ umwandeln, unter Eliminierung der drei Acetylgruppen als Acetamid. Für die Pyranosid-Struktur von II spricht der negative Ausfall des *Weerman*-Tests²⁾ mit dem Amid V. Zur Charakterisierung des Amids V stellten wir durch Kochen mit Hydrazinhydrat in quantitativer Ausbeute das schwer lösliche Hydrazid VI dar.

Die alkalische Verseifung des Methylester-triacetats II führte, nach Entfernen der Natrium-ionen mit Wofatit KS, zum β -Methyl-glucuronid VII. Die nur schwierig kristallisierende Säure VII wurde als unscharf bei 78–82° schmelzendes Präparat, sowie als amorphes Bariumsalz zur Analyse gebracht. Durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Diazomethan und Acetanhydrid-Pyridin konnte die Säure VII wieder in das Methylester-triacetat II zurückverwandelt werden. Wie zu erwarten war, verbrauchte die Säure VII als Pyranose-Derivat 2 Mol Perjodsäure. Von der durch die Oxydation entstandenen Ameisensäure konnten 52% der 1 Mol entsprechenden Menge als Benzyl-thiuroniumsalz gefasst und identifiziert werden.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Oxydation von β -Methyl-glucosid (I) mit Distickstoff-tetroxyd.

20 g β -Methyl-glucosid (I) vom Smp. 105° wurden, wie früher für das α -Methyl-glucosid beschrieben⁴⁾, mit Distickstofftetroxyd⁵⁾ oxydiert. Die aus den Oxydationsprodukten isolierten trockenen, sehr hygroskopischen, gelblichen Bariumsalze wogen 21 g. Aus je 10 g Bariumsalz wurden, ebenfalls nach früher gegebener Vorschrift⁴⁾, sowohl mit methanolischer Salzsäure wie über die freien Carbonsäuren mit Diazomethan je 6,5–7 g⁶⁾ rohe, dunkel gefärbte Methylester erhalten⁷⁾.

¹⁾ Ausser V und dem entsprechenden ebenfalls kristallisierten Amid der α -Reihe (vgl. Fussnote ⁴⁾ S. 338) ist noch das nicht kristallisierende β -Methyl-glucuro-furanosid-amid (vgl. *L. N. Owen, S. Peat & W. J. G. Jones, Soc. 1941, 339*) bekannt.

²⁾ Vgl. dazu z. B. *R. A. Weerman, A. 401, 1 (1913); Rec. 37, 1, 16 (1918); W. N. Haworth, S. Peat & J. Whetstone, Soc. 1938, 1975; R. G. Ault, W. N. Haworth & E. L. Hirst, Soc. 1934, 1722; C. C. Barker, E. L. Hirst & J. K. N. Jones, Soc. 1946, 783*. Vgl. dagegen *F. Micheel & K. Kraft, B. 67, 841 (1934)*. Die Ergebnisse der Untersuchung von *F. Micheel & K. Kraft* wurden von *W. N. Haworth* und Mitarb. (1938) teilweise widerlegt.

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ *Helv. 32, 2167 (1949)*.

⁵⁾ Die Oxydationen wurden teils mit technischem, teils mit frisch im Sauerstoffstrom destilliertem und über Phosphorpentoxyd getrocknetem Distickstofftetroxyd vorgenommen; Einflüsse auf die Ausbeuten an II und III wurden nicht festgestellt.

⁶⁾ Gegen ca. 3,2–3,5 g in der α -Reihe (vgl. Fussnote ⁴⁾).

⁷⁾ Wie nachträglich angestellte Versuche zeigten, kann das Auftreten gefärbter Verunreinigungen, welche schon bei der Neutralisation mit Bariumcarbonat auftraten, vermieden werden, wenn die Oxydationsprodukte des β - bzw. α -Methyl-glucosids, nach Entfernen der überschüssigen Stickoxyde im Vakuum, in wässriger Lösung mit *Raney-Nickel* z. B. 6 Stunden bei 150° und 150 at hydriert werden. Neutralisation des hydrierten Ansatzes mit BaCO₃ und Ausfällen mit Alkohol führt dann zu rein weissen Bariumsalzen, bzw. in den späteren Stufen zu rohen, aber beinahe farblosen Acetyl-methylestern.

Isolierung von Zuckersäure-dimethylester-tetraacetat (III) und β -Methyl-glucuronid-methylester-triacetat (II).

16 g roher Methylester wurden bei 0° mit 100 cm³ Pyridin und 25 cm³ Acetanhydrid im Verlauf von 24 Stunden acetyliert. Das im Vakuum zur Trockene eingedampfte Acetylierungsgemisch wurde bis zum Verschwinden des Geruchs nach Pyridin bzw. Acetanhydrid mehrere Male mit Toluol im Vakuum zur Trockene gesaugt. Der Rückstand (21 g) wurde mit Benzol digeriert, wobei 14 g Substanz in Lösung gingen. Die dunkle Lösung (ca. 100 cm³) wurde an Aluminiumoxyd II—III chromatographiert.

Mit 300 cm³ Benzol wurden 1,5 g Zuckersäure-dimethylester-tetraacetat (III) eluiert. Das aus Chloroform-Äther umkristallisierte Präparat (1,4 g) schmolz bei 105°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 100° im Hochvakuum sublimiert.

3,830 mg Subst. gaben 6,644 mg CO₂ und 1,900 mg H₂O
 $C_{16}H_{22}O_{13}$ Ber. C 47,29 H 5,46% Gef. C 47,34 H 5,55%
 $[\alpha]_D = -14^\circ$ (c = 1 in Chloroform)

Die folgenden Benzol-Eluate (300 cm³) enthielten 550 mg β -Methyl-glucuronid-methylester-triacetat (II) vom Smp. 148°. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform-Äther konnte der Schmelzpunkt von II bis auf 154° gebracht werden. Das Analysenpräparat wurde bei 140° im Hochvakuum sublimiert.

3,800 mg Subst. gaben 6,710 mg CO₂ und 1,956 mg H₂O
 $C_{14}H_{20}O_{10}$ Ber. C 48,27 H 5,79% Gef. C 48,19 H 5,76%
 $[\alpha]_D = -29^\circ$ (c = 0,9 in Chloroform)

Mit 300 cm³ Benzol-Chloroform (1:1) wurden aus dem Aluminiumoxyd 0,35 g einer nicht krist., gelben Substanz, mit 300 cm³ Methanol 9 g dunkles, nicht kristallisierendes Harz eluiert, das nicht weiter untersucht wurde.

Zuckersäure-diamid (IV aus III).

200 mg Zuckersäure-dimethylester-tetraacetat (III) wurden in 20 cm³ Methanol gelöst und bei 0° mit Ammoniak gesättigt. Nach 12 Stunden wurde die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Wasser-Methanol umkristallisiert, wobei 70 mg des bei 168° (u. Zers.) schmelzenden Zuckersäure-diamids (IV) anfielen. Das in Wasser gut, in Alkohol und Methanol schwer lösliche Präparat wurde zur Analyse 2 Tage bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,688 mg Subst. gaben 4,656 mg CO₂ und 1,942 mg H₂O
 3,280 mg Subst. gaben 0,392 cm³ N₂ (19°, 722 mm)
 $C_6H_{12}O_6N_2$ Ber. C 34,61 H 5,77 N 13,45%
 Gef. „ 34,45 „ 5,89 „ 13,28%
 $[\alpha]_D = +16,7^\circ$ (c = 0,8 in Wasser)

β -Methyl-glucuronid-amid (V aus II).

200 mg β -Methyl-glucuronid-methylester-triacetat (II) wurden in 20 cm³ Methanol gelöst und bei 0° mit Ammoniak gesättigt. Nach dem Absaugen der flüchtigen Anteile im Vakuum kristallisierte der Rückstand aus Methanol. Das bei 198° schmelzende Präparat wog 70 mg. Zur Analyse wurde die Verbindung V bei 180° im Hochvakuum sublimiert.

3,686 mg Subst. gaben 5,476 mg CO₂ und 2,063 mg H₂O
 $C_7H_{13}O_6N$ Ber. C 40,58 H 6,32% Gef. C 40,54 H 6,26%
 $[\alpha]_D = -72^\circ$ (c = 0,4 in Methanol)

Weerman-Test: 52 mg ($\frac{1}{4}$ Millimol) β -Methyl-glucuronid-amid (V) wurden in 1 cm³ Wasser gelöst, bei 0° mit 0,5 cm³ kalter NaOCl-Lösung¹⁾ versetzt und 2 Tage bei 0° stehen gelassen. Mit einigen Tropfen 0,1-n. Natriumthiosulfat wurde das überschüssige Hypochlorit zerstört und 0,1 cm³ konz. Semicarbazid-acetat-Lösung (hergestellt durch Ver-

¹⁾ Hergestellt nach R. A. Weerman, A. 401, 5 (1913).

reiben von 2 g Semicarbazid-hydrochlorid mit 3 g kristallisiertem Natriumacetat und Abfiltrieren des flüssigen Anteils vom ungelösten Natriumchlorid) zugegeben. Nach 2 Tagen bei 20° erschien die Mischung nur leicht getrübt.

Ein in gleicher Weise mit 50 mg Gluconsäure-amid angesetzter Test zeigte unmittelbar nach Zugabe der Semicarbazid-acetat-Lösung eine Trübung und nach 3 Stunden einen reichlichen Niederschlag von Hydrazodicarbonamid, welches durch Schmelzpunkt (248°) und Mischprobe identifiziert wurde.

β -Methyl-glucuronid-hydrazid (VI aus V).

100 mg β -Methyl-glucuronid-amid (V) wurden mit 0,5 g Hydrazinhydrat eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen mit 2 cm³ Alkohol versetzt, wobei das Hydrazid VI sofort auskristallisierte. Das Präparat wurde bis zum Smp. 238° aus Wasser-Alkohol umkristallisiert und zur Analyse bei 230° im Hochvakuum sublimiert.

3,738 mg Subst. gaben 5,209 mg CO₂ und 2,176 mg H₂O
 C₇H₁₄O₆N₂ Ber. C 37,84 H 6,35% Gef. C 38,03 H 6,51%
 $[\alpha]_D = -50^\circ$ (c = 0,5 in Wasser)

β -Methyl-glucuronid (VII aus II).

348 (350) mg β -Methyl-glucuronid-methylester-triacetat (II) vom Smp. 154° wurden in 4 cm³ Methanol gelöst, mit 41 (39,9) cm³ wässriger 0,1-n. Natronlauge 3 Minuten zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen auf Naphtholphthalein titriert, wozu 2 (2) cm³ 0,1-n. Essigsäure verbraucht wurden. Die Lösung wurde durch 15 cm³ Wofatit KS filtriert, der Wofatit zweimal mit je 40 cm³ Wasser gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum über eine gekühlte Vorlage zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand (VII) wog 228 (228) mg (Ber. 208 mg). Das in der Vorlage gesammelte Destillat verbrauchte 30,5 (29,8) cm³ (Ber. 32 cm³) 0,1-n. Natronlauge.

Das β -Methyl-glucuronid (VII) kristallisierte aus Aceton-Chloroform in Gegenwart von 2 Tropfen Wasser. Ohne Zusatz von Wasser wurde kein kristallisiertes Präparat erhalten. Die Kristalle schmolzen unscharf bei 78–82° und röteten blaues Lackmuspapier.

Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 70°, dann 2 Tage über Phosphorpentoxid getrocknet, im Schweinchen eingewogen und vor dem Verbrennen bei 100° geschmolzen.

4,198 mg Subst. gaben 6,195 mg CO₂ und 2,216 mg H₂O
 C₇H₁₂O₇ Ber. C 40,39 H 5,81% Gef. C 40,27 H 5,91%

Bariumsalz VIIa¹⁾: Die aus dem Methylester-triacetat II mit 0,1-n. Natronlauge und Wofatit KS frisch hergestellte wässrige Lösung der Säure VII wurde mit überschüssigem Bariumcarbonat aufgekocht, filtriert und das Filtrat in das doppelte Volumen Alkohol eingetropfet. Das amorphe Bariumsalz wurde zur Analyse 48 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,737 mg Subst. gaben 4,101 mg CO₂, 1,593 mg H₂O und
 1,182 mg Rückstand
 (C₇H₁₁O₇)₂ Ba, 1 H₂O Ber. C 29,51 H 4,24 Ba 24,11%
 Gef. „ 29,95 „ 4,77 „ 24,58%

Umwandlung des β -Methyl-glucuronids (VII) in das Methylester-triacetat II.

Eine frisch hergestellte Lösung von 20 mg β -Methyl-glucuronid (VII) in 1 cm³ Wasser wurde mit 10 cm³ Methanol und 10 cm³ verdünnter ätherischer Diazomethan-Lösung kurz durchgeschüttelt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit einigen Tropfen Pyridin und Acetanhydrid kurz aufgekocht, im Vakuum zur

¹⁾ Pb, Bi, Ni, Co-Salze waren ölig, Cd- und Zn-Salze waren fest aber amorph, ein offenbar Hg⁺⁺-Salz wurde einmal kristallin erhalten; das Salz konnte nicht umkristallisiert werden und die Herstellung war nicht reproduzierbar.

Trockene verdampft und im Hochvakuum sublimiert. Das kristallisierte Sublimat zeigte die für das Methylester-triacetat II charakteristische Schwerlöslichkeit in Äther. Das Präparat schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther bei 148° und gab in der Mischprobe mit Methylester-triacetat II vom Smp. 153° keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

Oxydation des β -Methyl-glucuronids (VII) mit Perjodsäure.

Eine wässrige Lösung, deren Gehalt an VII durch Eindampfen im Vakuum und Trocknen des Rückstandes bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum bei 20° über Phosphorperoxyd bestimmt wurde, enthielt in 4,61 g Lösung 209 mg (= 1,0 Millimol) β -Methyl-glucuronid¹⁾. Zu dieser Lösung wurden bei 16–17°, 5,60 cm³ Perjodsäure-Lösung gegeben, die 2,88 Milliatome aktiven Sauerstoff enthielt, also ca. 0,5 molar war. Der Verlauf der Oxydation wurde in Proben von 0,50 cm³ titrimetrisch verfolgt²⁾. Die Glykospaltung war nach 3 Stunden beendet. Die Probe verbrauchte dann 0,87 cm³ 0,1-n. Arsenit, woraus sich eine Verminderung des Gehalts an aktivem Sauerstoff von 2 Milliatomen ($\pm 1\%$) berechnet. Nach 4 Stunden war gemäss dem Arsenit-Verbrauch von 0,85–0,86 cm³ die Oxydation nicht weiter fortgeschritten, obwohl die Lösung sich inzwischen gelblich gefärbt hatte³⁾. Die Oxydation wurde nun durch Zugabe von 25 cm³ 1-n. Kaliumjodid-Lösung abgebrochen.

Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit 7 g Kaliumcarbonat 15 Stunden geschüttelt, wobei sich die Gelbfärbung stark aufhellte. Dann wurde der Ansatz mit 100 cm³ Wasser und 120 cm³ Wofatit KS unter zeitweisem Schütteln 5 Minuten stehengelassen, durch wenig frischen Wofatit KS filtriert und mit Wasser nachgewaschen. Die Filtrate wurden mit 14 g Silbercarbonat geschüttelt, filtriert, mit Schwefelwasserstoff behandelt und eingedampft⁴⁾. Das mit Bariumhydroxyd auf Phenolphthalein neutralisierte Destillat wurde im Vakuum auf ca. 5 cm³ eingengt, mit einer konz. Lösung von 250 mg Benzylthiuroniumsulfat versetzt, von ausgeschiedenem Bariumsulfat abfiltriert und im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand wog nach dem Umkristallisieren aus Wasser 110 mg. Das bei 145° schmelzende Präparat gab mit Benzylthiuronium-formiat (Smp. 148°) keine und mit Benzylthiuronium-acetat (Smp. 140–141°) eine starke Schmelzpunkts-erniedrigung.

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

Zusammenfassung.

β -Methyl-D-glucopyranosid wurde mit Distickstofftetroxyd oxydiert. Aus den Oxydationsprodukten konnten kristallisierte Derivate der D-Zuckersäure und des β -Methyl-D-glucopyranosids isoliert werden. Das kristallisierte β -Methyl-glucuronid wurde als Amid und Hydrazid charakterisiert und mit Perjodsäure abgebaut. Die Pyranosid-Struktur des β -Methyl-glucuronids wurde sichergestellt.

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

¹⁾ Gehaltsbestimmungen durch Titration mit 0,01-n. Natronlauge führten zu ca. 6% höheren Werten; die durch Wägung gefundenen Werte scheinen uns zuverlässiger.

²⁾ Die Proben wurden mit 10 cm³ Wasser verdünnt und nach Zugabe von 1,5 cm³ 1-m. Dikaliumhydrogenphosphat und 0,5 cm³ 1-n. Kaliumjodid das ausgeschiedene Jod mit 0,1-n. Arsenit titriert.

³⁾ Erst längeres Stehen bei 17° führte unter Ausscheidung von Jod zu weitergehender Oxydation.

⁴⁾ Aus dem Rückstand konnten mit Strontiumhydroxyd nur wenig Kristalle isoliert werden, deren Menge für eine weitere Untersuchung nicht ausreichte.

50. Recherches dans la série des cyclitols XI.
Sur l'identité du viburnitol de *Viburnum tinus* L. avec le
***l*-quercitol de *Gymnema sylvestre* Br.**

par Th. Posternak et W. H. Schopfer.

(I II 50)

A côté des cyclohexane-hexols $C_6H_{12}O_6$ (inositols), il existe dans la nature des cyclohexane-pentols $C_6H_{12}O_5$ qui, jusqu'à présent, n'ont d'ailleurs été trouvés que dans le règne végétal.

Leur représentant le plus anciennement connu est le *d*-quercitol ($[\alpha]_D = +24^\circ$) que Braconnot¹⁾ découvrit en 1849 dans les glands de chêne et qui a été retrouvé dans un grand nombre d'autres plantes. Sa constitution²⁾ et sa configuration³⁾ sont actuellement bien établies.

En 1904, Power & Tutin⁴⁾ isolèrent des feuilles d'une asclépiadacée originaire de l'Hindoustan, *Gymnema sylvestre* Br., une substance lévogyre, de formule $C_6H_{12}O_5$, contenant 5 groupes hydroxyles. A l'instar du *d*-quercitol, elle est dégradée par oxydation, au moyen du permanganate, en acide malonique, ce qui constitue un sérieux argument en faveur de la constitution de cyclohexane-pentol que lui attribuèrent Power & Tutin. Ces auteurs nommèrent leur substance «*l*-quercitol», appellation fort mal choisie d'ailleurs, car ce composé n'est pas l'antipode optique du *d*-quercitol.

En 1936, Hérissé & Poirot⁵⁾ retirèrent des feuilles et des fruits de *Viburnum tinus* L. un principe lévogyre répondant à la formule $C_6H_{12}O_5$ qu'ils nommèrent *viburnitol*. Sa rotation spécifique différerait de celle que Power & Tutin avait indiquée pour leur substance (tableau I). Le viburnitol contient 5 groupes hydroxyle; il consomme la même quantité d'acide periodique que le *d*-quercitol. Hérissé & Poirot en conclurent qu'il représente un cyclohexane-pentol. Cette conclusion ne semble pas avoir retenu l'attention; toujours est-il que le viburnitol n'est pas mentionné dans les revues récentes sur la chimie des cyclitols⁶⁾.

Grâce à la grande obligeance de M. le Dr T. M. Sharp, des Wellcome Laboratories of Tropical Medicine, Londres, nous avons pu obtenir un échantillon de la substance de Power & Tutin. D'autre part,

¹⁾ H. Braconnot, Ann. chim. phys. [3] **27**, 392 (1849).

²⁾ J. Kanonnikof, J. pr. [2] **32**, 497 (1885).

³⁾ Th. Posternak, Helv. **15**, 948 (1932).

⁴⁾ F. B. Power & F. Tutin, Soc. **85**, 624 (1904).

⁵⁾ H. Hérissé & G. Poirot, J. pharm. chim. [8] **26**, 385 (1937).

⁶⁾ J. K. N. Jones, Ann. Reports Chem. Soc. **43**, 167 (1947); H. G. Fletscher Jr., Adv. Carb. Chem. **3**, 45 (1948); W. Pigman & R. M. Goep, Chemistry of the Carbohydrates, Academic Press, New-York (1948).

M. le Prof. *Hérissey*, Paris, a mis très aimablement à notre disposition un échantillon de viburnitol. Par la suite, nous en avons préparé de plus grandes quantités à partir des feuilles et des fruits de *Viburnum tinus*; nous avons modifié et simplifié quelque peu le procédé de *Hérissey & Poirot* ce qui nous a permis d'améliorer considérablement les rendements. Comme nous l'avons constaté, le viburnitol est accompagné dans les feuilles de quantités notables de méso-inositol; ce dernier est également présent dans les fruits, mais en quantités plus faibles¹⁾.

En possession d'échantillons de ces 2 cyclitols, nous avons comparé le viburnitol avec le «*l*-quercitol». Comme nous l'indiquons plus bas, leurs constantes sont tellement voisines que l'identité des deux substances devenait très probable. Toutefois une étude microbiologique révéla des différences qu'il s'agissait d'expliquer.

Nous avons examiné leur action sur deux micro-organismes qui ont besoin de méso-inositol comme facteur de croissance vitaminique, *Eremothecium Ashbyii* Guill. et le mutant «inositolless» de *Neurospora crassa* Shaer & B. O. Dodge; le «*l*-quercitol» s'est montré sans action alors que tous les échantillons de viburnitol étaient actifs.

En raison des grandes ressemblances que présentent par ailleurs les deux substances, on pouvait alors se demander si l'activité biochimique du viburnitol ne provenait pas de la présence de petites quantités de méso-inositol (environ 4 %) retenues tenacement. Nous avons cherché à les éliminer. Il était difficile, sinon impossible, de les déceler par les critères habituels (analyse élémentaire, pouvoir rotatoire, point de fusion) qui dans le cas particulier ne sont que fort peu affectés. Pour suivre les progrès de la purification nous avons dosé le méso-inositol, dans nos préparations, par les méthodes microbiologiques (voir partie expérimentale). Le viburnitol se laisse purifier le plus commodément par recristallisation dans l'alcool de son dérivé acétylé. On peut employer aussi le tri-acétate de l'isopropylidène-viburnitol²⁾, mais la purification par son intermédiaire s'accompagne de grandes pertes. Par le premier procédé, nous avons obtenu un échantillon de viburnitol qui n'était guère plus actif dans nos tests que le «*l*-quercitol». La différence entre les comportements biologiques des deux substances se trouve ainsi éliminée.

Comme le montre le tableau I, les caractères indiqués dans la littérature pour le *l*-quercitol et son penta-acétate d'une part, pour le viburnitol et son penta-acétate d'autre part, sont assez voisins à l'exception des pouvoirs rotatoires qui diffèrent considérablement. Or, nous avons constaté que la rotation spécifique $[\alpha]_D = -73,9^\circ$ indiquée pour le *l*-quercitol par *Power & Tutin* est erronée; nous trouvons $[\alpha]_D = -49,5^\circ$, soit une valeur très proche de celle du viburnitol.

¹⁾ *Hérissey & Poirot*, loc. cit., ne mentionnent pas la présence de méso-inositol.

²⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **33**, 350 (1950).

D'autre part, d'après nos déterminations, les points de fusion des deux substances et de leur mélange sont identiques; il en est de même des points de fusion des penta-acétates et de leur mélange. *Le viburnitol est donc identique au «quercitol lévogyre» de Gymnema sylvestre.*

Tableau I.

	<i>l</i> -Quercitol		Viburnitol	
	<i>Power & Tutin</i>	Nos déterminations	<i>Hérissey & Poirot</i>	Nos déterminations
Cyclitol libre:				
Eau de cristallisation	1 mol.	—	1 mol.	—
F.	174°	180–181° (corr.)	180–181° (corr.)	180–181° (corr.)
[α] _D dans l'eau ¹⁾	– 73,9° (c = 4,035)	– 49,5° \pm 1,3° (t = 19°, c = 0,539)	– 49,5° (t = 18°, c = 2,0)	– 47,3° \pm 1,3° (t = 19°, c = 0,551)
Penta-acétate:				
F.	124–125°	126° (corr.)	125,7° (corr.)	126° (corr.)

Bien que l'appellation de «*l*-quercitol» soit plus ancienne que celle de viburnitol, il conviendrait de ne plus l'employer en raison de son caractère erroné que nous avons signalé plus haut. Actuellement on ne connaît donc que deux cyclohexane-pentols naturels distincts, le *d*-quercitol et le viburnitol.

Viburnum tinus est une des rares plantes dans lesquelles on ait constaté la présence simultanée de deux cyclitols (viburnitol et inositol). Il nous a paru intéressant d'isoler les composés phospho-organiques acido-solubles de ses fruits pour voir s'il ne s'y trouverait pas des esters phosphoriques du viburnitol. Par hydrolyse acide, ces substances, qui sont localisées avant tout dans les graines, ne nous ont fourni que du méso-inositol. Chez *Viburnum tinus*, comme chez les autres plantes vertes examinées auparavant, ces composés phospho-organiques acido-solubles consistent donc essentiellement en esters inosito-phosphoriques²⁾.

Nous remercions vivement M. le Prof. A. U. Däniker, directeur du Jardin botanique de Zurich, pour l'envoi de feuilles fraîches de *Viburnum tinus*.

Partie expérimentale.

Extraction du viburnitol de Viburnum tinus.

A partir des feuilles. Cette extraction comporte d'après *Hérissey & Poirot*, les opérations suivantes pour les détails desquelles nous renvoyons au mémoire de ces auteurs: a) traitement des feuilles fraîches finement hâchées par l'eau bouillante; b) hydrolyse de l'extrait par trois heures d'ébullition en présence de 3% d'acide sulfurique; c) après élimination de l'acide sulfurique comme sulfate de calcium, fermentation des sucres par la

¹⁾ Rapportée au monohydrate C₆H₁₂O₅, H₂O.

²⁾ Ce qui n'exclut évidemment pas la présence de petites quantités de phosphates de viburnitol que nous n'aurions pu déceler.

levure de boulanger; d) défécation par l'acétate neutre de plomb; e) précipitation du viburnitol par le sous-acétate de plomb ammoniacal; f) décomposition du précipité par l'acide sulfurique; g) évaporation à sec de la solution aqueuse résultant de l'opération précédente et reprise par l'alcool fort à chaud; h) l'extrait alcoolique précédent additionné de sulfate de sodium est traité sous forme pulvérulente par l'acétone anhydre qui abandonne le viburnitol à l'état cristallin.

Nous avons renoncé à la dernière opération h) après avoir constaté qu'elle ne fournit que très difficilement tout le viburnitol présent, en raison de la solubilité insuffisante de la substance dans l'acétone anhydre. Par évaporation de l'alcool, après l'opération g), on obtient un sirop qui cristallise, parfois spontanément, et à coup sûr, si l'on amorce avec des cristaux de viburnitol. Après un repos de quelques jours au frais, on reprend par un peu d'alcool à 90% et on essore les cristaux. On les traite à l'ébullition par 80 parties d'alcool à 96% contenant 0,4% d'acide chlorhydrique et sépare par filtration, à chaud, de l'insoluble qui consiste essentiellement en méso-inositol. Les liqueurs filtrées déposent par refroidissement le viburnitol en belles aiguilles d'un aspect homogène qui, après recristallisation dans l'alcool à 96%, ont un point de fusion constant de 180—181° (corr.).

Le poids du méso-inositol séparé par filtration à chaud représente en général 10 à 15% de celui des cristaux primitifs, mais cette quantité ne constitue qu'un minimum, l'extraction par l'alcool lors de l'opération g) ne solubilisant qu'une partie du méso-inositol. Après recristallisation par dissolution dans l'eau suivie d'addition d'alcool, la substance fond à 223° (corr.); il en est de même du mélange avec un échantillon authentique de méso-inositol.

A partir de 1 kg de feuilles fraîches fournies en juin par les Jardins botaniques de Berne et de Zurich, nous avons obtenu 1,5—2,0 g de viburnitol. Des feuilles récoltées en juillet et octobre dans le voisinage de Lugano nous ont fourni 3,2—3,5 g par kg. Le rendement indiqué par *Hérissey & Poirot* (0,5 g par kg) est considérablement inférieur.

Nous n'avons pas trouvé de viburnitol dans les feuilles d'un autre représentant du genre, *Viburnum lantana*.

A partir des fruits. Nous sommes partis de fruits frais recueillis en octobre et novembre dans le voisinage de Lugano. Après passage à la machine à hâcher, ils furent chauffés 30 min. à l'ébullition à reflux avec 1 partie d'alcool à 96%. L'insoluble fut séché à l'air, puis finement moulu et extrait encore trois fois durant 30 min. par l'alcool à 96% à l'ébullition. Les liqueurs alcooliques réunies furent ensuite traitées comme indiqué par *Hérissey & Poirot*. De même que lors de l'extraction des feuilles, nous avons renoncé à l'opération h) et nous avons pu isoler le viburnitol par cristallisation directe. A partir de 1 kg de fruits frais nous avons obtenu 1,25 g de viburnitol.

Principes phospho-organiques acido-solubles des fruits.

L'insoluble restant après l'extraction des fruits par l'alcool chaud est séché à l'air, on le moule de nouveau et on l'extrait durant 10 heures à l'éther de pétrole dans un appareil à extraction continue. A partir de 1 kg de fruits frais contenant 0,10% P on obtient finalement 380 g d'une poudre à 0,21% P.

170 g de cette poudre sont agités trois heures, à la machine, avec 2500 cm³ d'acide picrique à 0,4%. L'extrait qui contient 97% du P primitif est précipité par l'acétate neutre de plomb. Après décomposition du précipité plombique par l'hydrogène sulfuré, filtration et aération, on neutralise par la soude caustique et précipite par l'acétate de baryum la majeure partie des composés phosphorés. Le précipité barytique contient 36% de phosphates minéraux. On l'en débarrasse par dissolution dans la quantité minimum d'acide chlorhydrique à 20% suivie de reprécipitation par l'alcool. On obtient ainsi 0,7 g d'une substance contenant 15,0% P. Sans chercher à en isoler des composés phospho-organiques définis, nous l'avons hydrolysée. 0,3 g ont été chauffés 8 heures en tube scellé, à 130°, avec 2 cm³ H₂SO₄ 0,65-n.; on alcalinise par l'hydroxyde de baryum, filtre, élimine les ions Ba⁺⁺ en excès par la quantité strictement nécessaire d'acide sulfurique et évapore à sec. Le résidu repris par l'alcool cristallise presque intégralement et fournit 32 mg de méso-inositol (F. et F. de mélange 223° corr.).

Purification du viburnitol.

Les méthodes microbiologiques décrites plus loin nous ont montré que tous nos échantillons de viburnitol, retirés aussi bien des feuilles que des fruits, contenaient 4–5% de méso-inositol; il en était de même d'un échantillon fourni par M. le Prof. *Hérissey*. Nous avons procédé à de nombreux essais afin d'éliminer le méso-inositol. La recristallisation, dans diverses conditions, du viburnitol libre n'amena pas de purification notable. Les meilleurs résultats ont été obtenus par l'intermédiaire du penta-acétate. Ce dernier (F. 124° corr.) préparé d'après les indications de *Hérissey & Poirot*, est recristallisé par dissolution dans 4 parties d'alcool bouillant suivie de refroidissement à 20°. Après 6 recristallisations, le produit (F. 126° corr.) est désacétylé, dans les conditions habituelles, par l'hydroxyde de baryum méthylalcoolique. Le viburnitol ainsi obtenu a pratiquement le même F. qu'avant la purification, mais n'est guère plus actif, dans nos tests microbiologiques, que le «*L-querцитол*».

Une purification notable s'effectue également par l'intermédiaire du triacétate d'isopropylidène-viburnitol décrit dans un autre mémoire¹⁾; ce produit s'obtient malheureusement avec un rendement médiocre. Après plusieurs recristallisations par dissolution dans l'éther acétique suivie d'addition de ligroïne, on chauffe 3 heures à reflux avec 20 parties d'un mélange de 3 vol. alcool et 1 vol. HCl concentré. On évapore ensuite à sec et recristallise le viburnitol dans l'alcool à 96%.

Expériences microbiologiques.

Le méso-inositol est facteur de croissance essentiel ou complémentaire pour divers microorganismes (Levures ou Champignons filamenteux).

Grâce aux divers cyclitols préparés par l'un de nous (*Posternak*), une étude détaillée a pu être faite de la spécificité d'action de ce facteur vitaminique sur *Rhizopus suinus* *Nielsen* (= *Rh. Cohnii* *Berl. et de Toni*), Champignon Phycomycète²⁾, sur *Eremothecium Ashbyi* *Guill.*³⁾ et *Neurospora crassa* *Shaer et B. O. Dodge*, mutant «inositolless» de *Beadle*⁴⁾. Ces deux derniers sont des Champignons Ascomycètes.

Nous avons admis que la présence de 3 hydroxyles voisins en position *cis*, caractérisant le méso-inositol, est l'une des conditions de l'action vitaminique.

Le scyllo-méso-inosose (inosose biochimique obtenu par l'action d'*Acetobacter suboxydans* sur le méso-inositol) agit sur *Eremothecium*, mais pas sur *Neurospora*; nous admettons que seul le premier est capable de réduire le groupe C=O de l'inosose et de le transformer en méso-inositol. Le monophosphate d'inositol agit sur *Eremothecium* qui peut le déphosphoryler. *Neurospora* ne réagit à la présence du monophosphate d'inosite que si ce dernier a été stérilisé à chaud, l'autoclavage déterminant la déphosphorylation.

L'épi-méso-inosose (inosose chimique) et le québrachitol agissent faiblement sur les deux organismes.

D'une manière générale, le test *Neurospora* est plus spécifique que le test *Eremothecium*; nous avons utilisé ce dernier selon les prescriptions que nous avons établies, et *Neurospora* selon les données de *Beadle*⁵⁾, qui a isolé le mutant «inositolless». Le test *Saccharomyces cerevisiae* n'a pas été employé.

Le premier échantillon de viburnitol, du professeur *Hérissey*, étudié en 1945, s'est montré nettement actif comme facteur de croissance. Sa constitution étant différente de celle du méso-inositol, il faut admettre, ou bien que le test utilisé n'est pas spécifique, ou bien que le viburnitol est contaminé par du méso-inositol. L'expérience a montré que cette seconde possibilité doit être envisagée.

Nous indiquons ici quelques expériences caractéristiques, parmi de nombreuses autres.

¹⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **33**, 350 (1950).

²⁾ *W. H. Schopfer*, *Helv.* **27**, 468 (1944).

³⁾ *W. H. Schopfer*, *Helv.* **27**, 1017 (1944); *W. H. Schopfer*, *Th. Posternak & Mlle M. Guilloud*, *J. Microbiology and Serology*, **12**, 133 (1947).

⁴⁾ *W. H. Schopfer*, *Th. Posternak & Mlle M. L. Boss*, *Rev. int. de vitaminologie*, **20**, 121 (1948).

⁵⁾ *G. W. Beadle*, *J. Biol. Chem.*, **156**, 683 (1944).

1. *Examen de la substance de Gymnema sylvestre et du viburnitol II. Test Eremothecium Ashbyii.* Milieu de culture: par litre d'eau distillée, glucose 20 g, tartrate de NH_4 5 g, KH_2PO_4 1,5 g, $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ 0,5 g, vitamine B_1 400 γ , biotine 0,4 γ , L(+)-arginine et L(-)-leucine, chacune 10 mg. Sur ce milieu l'organisme se développe, mais faiblement; en présence de méso-inositol la production de matière vivante est considérablement augmentée. Les cultures sont récoltées au 9^e jour, pesées et les poids des contrôles sans méso-inositol déduits de ceux obtenus avec méso-inositol, viburnitol et substance de *G. sylvestre*.

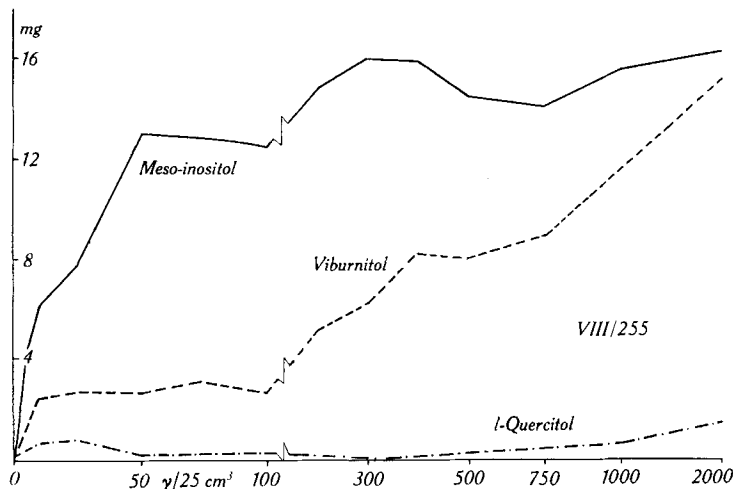


Fig. 1.

Action du méso-inositol, du viburnitol impur et du l-quercitol (de *Gymnema sylvestre*) sur *Eremothecium Ashbyii*.

Le graphique 1 indique l'effet marqué du viburnitol II, encore impur, et l'action extrêmement faible de la substance de *G. sylvestre*. L'irrégularité de la courbe ne permet pas de déterminer son taux éventuel en méso-inositol.

Le test *E. Ashbyii* donnant des résultats moins fidèles que le test *Neurospora*, nous avons dans la suite utilisé exclusivement ce dernier.

Remarquons, en passant, que la substance de *G. sylvestre*, sans agir sur le développement du microorganisme, augmente pourtant la production de riboflavine, caractéristique pour *E. Ashbyii*.

2. *Examen de la substance de G. sylvestre. Test Neurospora; milieu de Beadle.*

Le rapport entre la dose de cette substance et celle de méso-inositol produisant le même effet sur le champignon est de 245; la substance de *G. sylvestre* agit donc comme si elle contenait 0,41% de méso-inositol.

3. *Examen comparatif du viburnitol II, du viburnitol A (purifié comme penta-acétate¹⁾) et B (purifié comme tri-acétate de l'acétone-viburnitol²⁾). Test Neurospora.* Le graphique 2 indique que les échantillons A et B sont plus purifiés que l'échantillon II.

Viburnitol II:

250 γ agissent comme 11,5 γ de méso-inositol; rapport 21,7

500 γ agissent comme 24,5 γ de méso-inositol; rapport 20,4

moyenne 21,05

L'échantillon II contient 4,75% de méso-inositol.

¹⁾ Recristallisé une fois dans l'eau et une fois dans l'alcool.

²⁾ Recristallisé 2 fois (mélange éther acétique-ligroïne).

Viburnitol A:

500 γ agissent comme 11,5 γ de méso-inositol; rapport 43,4
 1000 γ agissent comme 20 γ de méso-inositol; rapport 50
 moyenne 46,7

L'échantillon A contient 2,14% de méso-inositol.

Viburnitol B:

500 γ agissent comme 7,5 γ de méso-inositol; rapport 66,7
 1000 γ agissent comme 15 γ de méso-inositol; rapport 66,7
 moyenne 66,7

L'échantillon B contient 1,5% de méso-inositol.

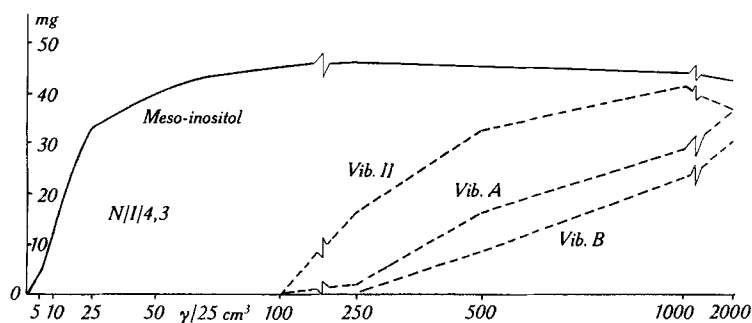


Fig. 2.

Action du méso-inositol et de trois échantillons de viburnitol à divers degrés de pureté sur *Neurospora crassa* «inositolless».

4. *Examen comparatif des viburnitols α et β* , le premier purifié comme penta-acétate¹⁾, le second comme tri-acétate de l'acétone-viburnitol²⁾. Test *Neurospora*.

L'échantillon α atteste un taux en méso-inositol de 0,45%, l'échantillon β de 0,875%. Ces échantillons sont donc hautement purifiés; les taux qu'ils fournissent sont de l'ordre de grandeur de celui livré par la substance de *G. sylvestre*.

En l'absence d'une réaction spécifique permettant de détecter de très petites quantités de substance, le test microbiologique, sensible et spécifique, contribue à la résolution d'un problème d'ordre chimique. Il rend évident la contamination de divers échantillons de viburnitol par du méso-inositol. Il contribue indirectement à démontrer l'identité du *l*-quercitol et du viburnitol. Son emploi s'impose lors de l'extraction du viburnitol de *Viburnum tinus* chez lequel la présence simultanée du viburnitol et du méso-inositol a été constatée, le second seul agissant sur nos tests.

RÉSUMÉ.

Le viburnitol extrait de *Viburnum tinus* L. est identique au *l*-quercitol de *Gymnema sylvestre* Br. A l'état dûment purifié il ne peut remplacer le méso-inositol comme facteur de croissance pour *Eremothecium Ashbyii* et pour le mutant «inositolless» de *Neurospora crassa*. Les composés phospho-organiques acido-solubles des fruits de *Viburnum tinus* consistent essentiellement en esters inosito-phosphoriques.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.
 Berne, Institut de Botanique et Jardin botanique de l'Université.

¹⁾ Recristallisé 6 fois dans l'alcool.

²⁾ Recristallisé 6 fois dans le mélange éther acétique-ligroïne.

51. Recherches dans la série des cyclitols XII.

Sur la configuration du viburnitol

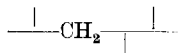
par Théodore Posternak.

(1 II 50)

Comme nous l'avons rappelé dans le mémoire précédent¹⁾, *Power & Tutin*²⁾ d'une part, *Hérissey & Poirot*³⁾ d'autre part, avaient attribué au viburnitol la constitution d'un cyclohexane-pentol en raison des propriétés suivantes de cette substance: a) formule $C_6H_{12}O_5$; b) présence de cinq groupes hydroxyles; c) formation d'acide malonique par oxydation permanganique; d) consommation d'acide périodique identique à celle du *d*-quercitol.

Dans le présent article, nous confirmons cette formule de constitution et nous établissons la configuration du viburnitol en nous basant sur les réactions suivantes:

Après oxydation ménagée du viburnitol au moyen du permanganate alcalin, nous avons pu isoler de l'acide α -galacto-méta-saccharonique (I)⁴⁾. Nous l'avons caractérisé, entre autres, par son sel neutre de S-benzyl-thiuronium qui n'avait pas encore été décrit. Sa formation indique la présence dans le viburnitol du groupement



Le viburnitol se laisse oxyder facilement en un composé réducteur par *Acetobacter suboxydans*. Lorsqu'on agite une solution du cyclitol, dans une atmosphère d'oxygène, avec des bactéries lavées, on observe la consommation d'une demi molécule d'oxygène. Le cétose ainsi formé s'altère facilement lorsqu'on cherche à l'isoler. Nous l'avons réduit, à l'état brut, par l'amalgame de sodium en milieu acétique. Il se forme ainsi, avec un rendement de plus de 40 %, une substance optiquement inactive identique au désoxy-scyllitol (VII)⁵⁾. Ce dernier avait été obtenu autrefois par hydrogénation du scyllo-ms-

¹⁾ *Th. Posternak & W. H. Schopfer*, *Helv.* **33**, 343 (1950).

²⁾ *F. B. Power & F. Tutin*, *Soc.* **85**, 624 (1904).

³⁾ *H. Hérissey & G. Poirot*, *J. pharm. chim.* [8] **26**, 385 (1937).

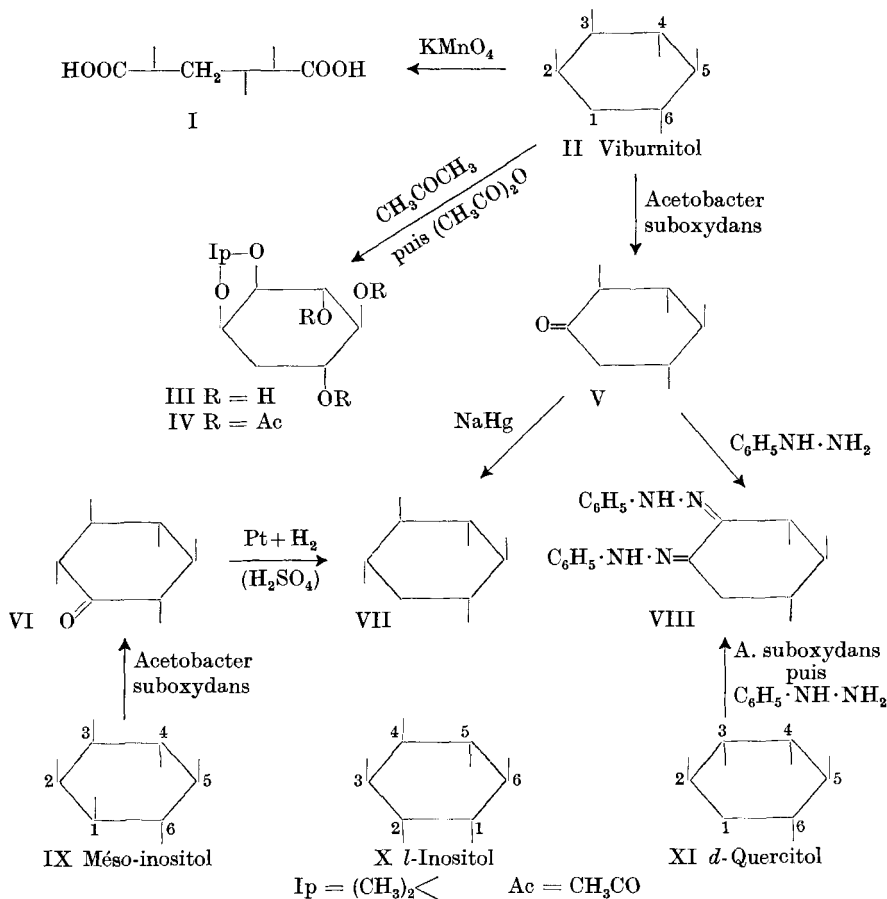
⁴⁾ Le même acide se forme par oxydation permanganique du *d*-quercitol (*Th. Posternak*, *Helv.* **15**, 948 (1932)).

⁵⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **24**, 1045 (1941). Dans cet article la substance était désignée sous le nom de désoxy-inositol; le terme de désoxy-scyllitol est préférable parce qu'univoque: la configuration du scyllitol est en effet telle qu'il n'existe qu'un seul désoxy-scyllitol.

inose (VI) en milieu fortement acide; dans ces conditions le groupe carbonyle du cyclose est réduit en groupe méthylène. Vu son nouveau mode de formation, le désoxy-scyllitol ne peut différer du viburnitol que par la configuration d'un seul carbone. La formation d'acide méta-saccharonique (I) par oxydation du viburnitol n'est alors compatible qu'avec la formule II qui, en notation de *Lespieau-Maquenne*, est celle du 2,3,5/4,6-cyclohexane-pentol. Le cyclose obtenu par oxydation biochimique doit alors être représenté par la formule V (2,4/3,5-tétrahydroxy-cyclohexanone).

La formule II du viburnitol a pu encore être confirmée de la manière suivante:

Par traitement au moyen de l'acétone en présence d'acide acétique et de chlorure de zinc¹⁾ on obtient un mono-isopropylidène-viburnitol (III) que nous avons isolé comme triacétate cristallisé IV.



¹⁾ H. Meerwein, A. 455, 227 (1927); G. Dangschat, Naturwiss. 30, 146 (1942); H. E. Staveland, O. Wintersteiner, J. Fried, H. L. White & M. Moore, Am. Soc. 69, 2746 (1947).

Sa formation confirme la présence de deux hydroxyles vicinaux *cis*. Après désacétylation au moyen du méthylate de sodium, la substance consomme 2 molécules de periodate, ce qui est en accord avec la formule III qui contient 3 groupes hydroxyles voisins.

Par une action prolongée, à basse température, de la phénylhydrazine, le cyclose V fournit une osazone identique à celle qu'on obtient à partir du produit d'oxydation du *d*-quercitol (XI) par *Acetobacter suboxydans*¹⁾. L'identité des deux osazones a été établie par le F. de mélange, par la comparaison des rotations spécifiques et enfin par la comparaison des vitesses d'oxydation par l'acide periodique. La consommation finale est d'environ 2 molécules d'acide periodique. L'osazone en question ne peut répondre qu'à la formule VIII; cette dernière est identique à celle que *Magasanik & Chargaff* avaient déduite, pour le dérivé du *d*-quercitol, par un tout autre mode de raisonnement.

Si l'on compare la formule II à celle du *l*-inositol (X), on voit qu'on peut considérer le viburnitol comme le 1-désoxy-*l*-inositol. L'autre cyclohexane-pentol naturel, le *d*-quercitol, représente par contre un désoxy-*d*-inositol²⁾. Le viburnitol est, d'autre part, apparenté stériquement au méso-inositol (IX); il peut être considéré comme le 1-désoxy-méso-inositol. La présence simultanée chez *Viburnum tinus* de méso-inositol et de viburnitol est peut-être l'indice de relations biogénétiques entre ces deux substances.

Partie expérimentale.

*Triacétyl-isopropylidène-viburnitol IV*³⁾.

512 mg de viburnitol déshydraté par chauffe à 110° et finement pulvérisé, sont suspendus dans 90 cm³ d'acétone anhydre. On ajoute 12 g de chlorure de zinc fraîchement fondu et pulvérisé, 12 cm³ d'acide acétique anhydre et on chauffe 5 h. à l'ébullition à reflux. Après un jour de repos, on ajoute 45 cm³ de pyridine anhydre. On essore le lendemain le sel double de zinc et de pyridine qui s'est déposé et on chasse l'excès d'acétone dans le vide à température ordinaire. Ces opérations se font à l'abri de l'humidité de l'air. On ajoute ensuite un mélange de 15 cm³ d'anhydride acétique et de 7,5 cm³ de pyridine anhydre. Après un repos d'une nuit, on concentre autant que possible dans le vide à une température ne dépassant pas 40°; le résidu est repris par le chloroforme et lavé à l'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau glacée. Après évaporation du chloroforme dans le vide, le résidu semi-cristallin est lavé à l'eau glacée et pressé sur une plaque poreuse. Le produit (0,78 g) est recristallisé par dissolution dans 1,5 partie d'éther acétique suivie d'addition de plusieurs volumes de ligroïne. Longues aiguilles (0,60 g) fondant à 104—105° pour se resolidifier et fondre ensuite à 118—120°.

$c = 5,52$ (éther acétique); $l = 0,5$ dm; $\alpha_D^{26} = 1,83^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D^{26} = -66,3^\circ \pm 0,7^\circ$

3,675 mg subst. ont donné 7,300 mg CO₂ et 2,200 mg H₂O

C₁₅H₂₂O₈ Calculé C 54,53 H 6,71% Trouvé C 54,21 H 6,76%

¹⁾ *B. Magasanik & E. Chargaff*, J. Biol. Chem. **175**, 939 (1948); *Th. Posternak & F. Ravenna*, Helv. **30**, 442 (1947).

²⁾ *Th. Posternak*, Helv. **19**, 1008 (1936).

³⁾ Cf. *H. E. Staveland, O. Wintersteiner, J. Fried, H. L. White & M. Moore*, Am. Soc. **69**, 2746 (1947).

Désacétylation et oxydation périodique. Des quantités de l'ordre de 15 mg de triacétyl-isopropylidène-viburnitol sont chauffées 5 min. à l'ébullition à reflux avec 0,4 cm³ d'une solution 0,1-n. de méthylate de sodium dans l'alcool méthylique absolu. On reprend par 3 cm³ d'eau et ajoute 1 cm³ de métaperiodate de sodium 0,3-m. On laisse un temps déterminé à température ordinaire, puis on ajoute 2 cm³ d'hydrogénocarbonate de sodium 1-m. et un peu d'iodure de potassium solide, et on titre l'excès de periodate par de l'arsenite de sodium 0,05-n.

Durée d'oxydation en minutes	30	60	150
Periodate consommé en mol. par mol. de substance	1,83	1,89	1,92

Acide méta-saccharonique (I) par oxydation du viburnitol.

2 g de viburnitol anhydre sont dissous dans 200 cm³ d'eau. On ajoute 0,6 cm³ de potasse caustique à 50% et refroidit dans un mélange réfrigérant jusqu'à début de formation de glace. En agitant continuellement, on introduit goutte à goutte, en l'espace de 2 h., 110 cm³ de permanganate de potassium à 3,2% (2,8 at. O actif); la température est maintenue à 0° durant toute cette opération. Après un repos de quelques heures à température ordinaire, on essore et lave à l'eau le bioxyde de manganèse. Les liquides réunis sont acidulés à l'acide acétique; on les additionne de 25 cm³ d'acétate de plomb à 25% puis d'ammoniaque jusqu'à réaction légèrement alcaline au tournesol. Le précipité plombique est essoré et lavé très soigneusement à l'eau; on le décompose ensuite par l'hydrogène sulfuré. Après aération, le filtrat du sulfure de plomb (volume 100 cm³) est chauffé 45 min. à l'ébullition avec 3 g de carbonate de calcium. Après filtration, on concentre le liquide dans le vide jusqu'à un volume d'environ 3 cm³ et on ajoute 6 cm³ d'alcool. Les sels calciques (0,9 g) sont essorés et lavés à l'alcool. On les reprend par 5 cm³ d'eau et abandonne durant 4 jours à 4°. Les cristaux séparés (95 mg) sont décomposés à l'ébullition par 0,7 cm³ d'acide oxalique 1-n. Le filtrat de l'oxalate de calcium laisse par évaporation dans le vide un résidu presque entièrement cristallisé qu'on lave à l'acétone pour le débarrasser de l'acide oxalique en excès. F. 145°.

La substance (20 mg) est ensuite purifiée par l'intermédiaire de son sel de calcium. Après dissolution dans 1,7 cm³ d'eau on ajoute 0,15 cm³ de chlorure de calcium à 10% et on alcalinise légèrement à l'ammoniaque. Le méta-saccharonate de calcium se sépare rapidement sous forme caractéristique de fines aiguilles centrées. On les recristallise par dissolution dans l'acide chlorhydrique dilué suivie de neutralisation à l'ammoniaque. Le produit (25 mg) est finalement décomposé par 0,74 cm³ d'acide oxalique 0,2-n. L'acide libre ainsi obtenu fond (chauffe rapide) à 158—160°; il en est de même de son mélange avec un échantillon authentique d'acide méta-saccharonique préparé à partir du galactose (F. 160—162°).

$c = 3,03$ (dans l'eau); $l = 0,5$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,33^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +21,8^\circ \pm 1,3^\circ$

Nous avons trouvé autrefois¹⁾ pour l'acide méta-saccharonique $[\alpha]_D^{15} = +23,1^\circ$.

Sel de S-benzyl-thiuronium. 23,4 mg d'acide méta-saccharonique préparés à partir du galactose sont neutralisés, à la phénolphthaléine, par de la soude caustique 0,5-n. On introduit 49 mg de chlorhydrate de S-benzyl-isothiourée. La solution abandonnée au froid dépose bientôt des tablettes (40 mg) qu'on recristallise dans 20 parties d'alcool à 80%. F. 176—178° (déc.). Pour l'analyse, le produit est séché à 80°, dans le vide, sur l'anhydride phosphorique.

3,960 mg subst. ont donné 0,372 cm³ N₂ (23°, 739 mm)

C₂₂H₃₀O₇N₄S₂ Calculé N 10,63% Trouvé N 10,53%

Le sel de S-benzyl-thiuronium préparé de la même manière à partir de l'acide obtenu par oxydation du viburnitol, fondait également à 176—178°, de même que son mélange avec l'échantillon précédent.

¹⁾ Th. Posternak, Helv. 15, 953 (1932).

Obtention et réduction en désoxy-scyllitol de la 3,5/4,6-tétrahydroxy-cyclohexanone V.

On prépare une culture d'*Acetobacter suboxydans* sur le milieu habituel d'eau de levure contenant 5% de sorbitol. Au bout de 3 jours, le liquide (volume 240 cm³) est centrifugé. Les bactéries sont lavées deux fois au moyen d'une solution glacée de chlorure de sodium à 0,9%¹⁾. Pour finir, on les remet en suspension dans 3 cm³ de chlorure de sodium et on les introduit dans une poire à hydrogène reliée à un réservoir gradué contenant de l'oxygène. On ajoute 100 mg de viburnitol et agite dans un bain, à 30°, après avoir déplacé l'air de l'appareil par de l'oxygène. Au bout de 8 h. la consommation d'oxygène qui atteint 7 cm³ (vol. réduit), soit environ 0,5 mol., a pratiquement cessé. On centrifuge et clarifie le liquide par filtration sur une couche de noir animal; il réduit la liqueur de *Fehling* à froid.

La solution de cyclose V ainsi obtenue (vol. 5 cm³) est additionnée de 1,1 cm³ d'acide acétique 1-n. et agitée jusqu'à cessation du dégagement d'hydrogène avec 0,9 g d'amalgame de sodium à 2,7%. Cette opération est répétée encore 4 fois. La solution, qui est restée continuellement acide, ne réduit plus la liqueur de *Fehling*. On l'évapore à sec; le résidu est introduit dans une éprouvette et desséché dans le vide à 100°. On ajoute 1,5 cm³ d'anhydride acétique et un morceau de chlorure de zinc anhydre et on maintient 5 min. à l'ébullition. On verse ensuite dans l'eau. Le précipité cristallin formé (140 mg; F. 175–180°) fournit par recristallisation dans l'alcool 90 mg d'aiguilles fondant à 188–189°; leur mélange avec du penta-acétate de désoxy-scyllitol²⁾ fond à la même température.

Ce dérivé acétylé fournit par saponification au moyen de l'hydroxyde de baryum méthylalcoolique, dans des conditions déjà décrites, du désoxy-scyllitol de F. et F. de mélange 233–235°. Examinée en solution à 4,4%, dans un tube de 0,5 dm, la substance se montre optiquement inactive.

3,865 mg subst. ont donné 6,200 mg CO₂ et 2,520 mg H₂O

C₆H₁₂O₅ Calculé C 43,90 H 7,37% Trouvé C 43,78 H 7,30%

Une solution du cyclose V s'obtient également lorsque *Acetobacter suboxydans* se développe sur un milieu formé d'eau de levure contenant 2,5% de viburnitol et 0,2% de sorbitol³⁾. Au bout de 8 jours le liquide de culture, qui réduit fortement la liqueur de *Fehling* à froid, est filtré sur du noir animal. Réduit par l'amalgame de sodium dans les conditions indiquées plus haut, il fournit du désoxy-scyllitol avec un rendement analogue au précédent.

Osazone VIII.

A partir du viburnitol. Un liquide de culture de 8 jours obtenu, comme nous l'avons indiqué ci-dessus, à partir de 100 mg de viburnitol est additionné de 0,8 cm³ d'un mélange de 1 vol. de phénylhydrazine et de 2 vol. d'acide acétique à 50%. Il se dépose immédiatement une matière résineuse suivie d'un précipité cristallin. Nous avons trouvé avantageux de laisser le produit se former lentement à 4°. Au bout de 3 jours le poids des cristaux était de 80 mg; on ajoute 0,5 cm³ de la solution acétique de phénylhydrazine et abandonne encore une semaine; il se sépare encore 50 mg. Le produit est dissous dans 5 cm³ d'alcool bouillant; on concentre ensuite dans le vide à environ un tiers ce qui amène la séparation de longues et fines aiguilles jaunes (60 mg) qu'on recristallise de la même manière. F. 210–212° (déc.).

c = 1,0 (mélange de 1 vol. pyridine + 1 vol. alcool); l = 0,5 dm.

Après 15 min.: $\alpha_D = +0,48^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D = +96^\circ \pm 4^\circ$

Après 7 heures: $\alpha_D = +0,33^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D = +66^\circ \pm 4^\circ$.

3,795 mg subst. ont donné 8,840 mg CO₂ et 2,00 mg H₂O

2,690 mg subst. ont donné 0,402 cm³ N₂ (24°, 732 mm)

C₁₈H₂₀O₃N₄ Calculé C 63,51 H 5,92 N 16,46%

Trouvé „ 63,57 „ 5,90 „ 16,54%

¹⁾ Cf. B. Magasanik & E. Chargaff, J. Biol. Chem. **174**, 183 (1948).

²⁾ Th. Posternak, Helv. **24**, 1045 (1941).

³⁾ Cf. Th. Posternak & F. Ravenna, Helv. **30**, 445 (1947).

Oxydation periodique. Des quantités d'osazone de l'ordre de 10 mg sont dissoutes dans 10 cm³ d'alcool à 60%. On ajoute 10 cm³ d'acide periodique 0,012-m. et laisse à l'étuve, à 30°. Après un temps déterminé on introduit 3 cm³ d'hydrogénocarbonate de sodium 1-m. et un peu d'iodure de potassium solide et on titre l'excès de periodate par l'arsenite de sodium 0,05-n.

Durée d'oxydation en minutes 40 60 210

Acide periodique consommé en mol. par mol. d'osazone 2,1 2,2 2,3

A partir du d-quercitol. Le d-quercitol a été soumis à l'action d'*Acetobacter suboxydans* dans les conditions indiquées pour le viburnitol. La préparation de l'osazone à partir d'une culture de 8 jours a été effectuée de la même manière et avec des rendements analogues. Fines aiguilles jaunes fondant à 208–210° (déc.); leur mélange avec l'osazone obtenue à partir du viburnitol fond à la même température.

$c = 0,8$ (mélange de 1 vol. pyridine + 1 vol. alcool); $l = 0,5$ dm.

Après 15 min.: $\alpha_D = +0,42^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D = +105^\circ \pm 5^\circ$.

Après 7 heures: $\alpha_D = +0,25^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D = +62,5^\circ \pm 5^\circ$ 1).

2,790 mg subst. ont donné 0,419 cm³ N₂ (19°, 712 mm)

C₁₈H₂₀O₃N₄ Calculé N 16,46% Trouvé N 16,49%

Nous avons comparé les vitesses d'oxydation par l'acide periodique des osazones des deux origines dans des conditions analogues à celles décrites par *Magasanik & Chargaff*; ces vitesses ont été trouvées identiques dans les limites d'erreurs expérimentales. On introduit 1,0 mg d'osazone dissous dans 2 cm³ d'alcool dans un mélange de 60 cm³ H₂SO₄ 0,2-n. et de 1 cm³ NaIO₄ 0,013-m. Après un temps déterminé, on ajoute 12 cm³ d'une solution saturée de KHCO₃ et un peu de KI solide et on titre par l'arsenite de sodium 0,01-n.

Température	Durée d'oxydation en min.	Quantité d'acide periodique en mol. consommée par mol. d'osazone dérivée du	
		Viburnitol	d-Quercitol
18°	5	0,66	0,66
18°	30	1,04	1,04
18°	1110	1,47	1,53
30°	1320	2,37	2,28 ²⁾

RÉSUMÉ.

L'auteur décrit diverses réactions montrant que le viburnitol représente le 2,3,5/4,6-cyclohexane-pentol.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique
de l'Université.

1) *B. Magasanik & E. Chargaff*, J. Biol. Chem. **175**, 939 (1948), qui indiquent $[\alpha]_D = +62^\circ$, n'ont probablement observé que la rotation finale.

2) *B. Magasanik & E. Chargaff*, loc. cit., qui n'indiquent pas la température, observèrent une consommation de 2,35 mol. HIO₄ au bout de 24 heures.

52. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

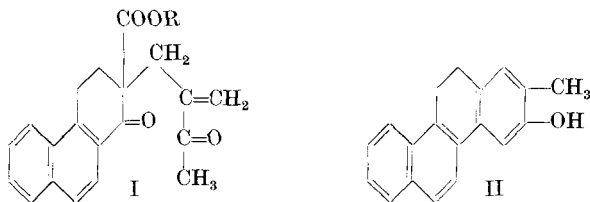
53. Mitteilung¹⁾.

3,4-Dimethyl-2,6-polymethylen-phenole

von V. Prelog, P. Barman und M. Zimmermann.

(1. II. 50.)

Nach A. L. Wilds & C. H. Shunk²⁾ entsteht durch Kondensation von 2-Carbomethoxy-1-keto-tetrahydro-phenanthren mit der quaternären Base aus 1,1-Bis-(diäthylamino-methyl)-aceton der ungesättigte δ -Diketo-carbonsäure-ester I, der durch Cyclisierung mit Alkalien oder Säuren in das Phenol II übergeht.



Als wir die analoge Reaktion mit einer vielgliedrigen Verbindung, dem Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (III, $n = 15$) durchführten, erhielten wir ein Phenol, dem die Formel V ($n = 15$) zukommt³⁾. Die Reaktion verlief also verschieden, je nachdem ob der als Ausgangsmaterial dienende cyclische β -Keto-ester 6gliedrig oder 15gliedrig war. Im ersten Falle reagierte die im Ring sitzende Carbonyl-Gruppe mit der reaktiven Methyl-Gruppe in der Seitenkette unter Bildung eines 1,2-kondensierten Systems, im zweiten das Carbonyl der Seitenkette mit dem reaktiven Methylen im Ring, wobei ein in 1,3-Stellung überbrücktes Benzol-Derivat entstand.

Es stellte sich nun die Frage, welches die kleinste Brücke ist, mit der man in diesem besonderen Falle die m-Stellung noch überbrücken kann. Zur Beantwortung dieser Frage kondensierten wir die Cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester III mit 6, 7, 8, 9 und 13gliedrigem Ring auf gleiche Weise mit der quaternären Base aus 1,1-Bis-(diäthylamino-methyl)-aceton wie das höhere Ringhomologe mit 15gliedrigem Ring und cyclisierten die erhaltenen monocyclischen ungesättigten δ -Diketo-carbonsäure-ester IV mit Salzsäure in Eisessig.

Wenn das monocyclische Ausgangsprodukt 6 oder 7gliedrig war, entstanden dabei bicyclische Endprodukte, deren Eigenschaften mit

¹⁾ 52. Mitt. Helv. **32**, 2088 (1949).

²⁾ Am. Soc. **65**, 471 (1943).

³⁾ V. Prelog, M. M. Wirth & L. Ruzicka, Helv. **29**, 1429 (1946).

der Konstitution VI im besten Einklang stehen. Das Absorptionsspektrum im UV. (vgl. Fig. 1, Kurve 2) zeigt die für Phenole charakteristische Absorptionsbande. Die Verbindungen sind löslich in Natronlauge und geben mit 3,5-Dinitro-benzoylchlorid kristalline Ester. Bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* konnte etwa 0,8 Mol. Essigsäure gefunden werden.

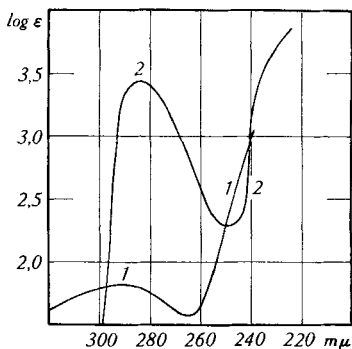


Fig. 1.

Die Eigenschaften der Cyclisierungsprodukte mit 8, 9 und 13gliedrigem Ring sind dagegen ähnlich denjenigen der früher hergestellten 15gliedrigen Verbindung. Es handelt sich demnach um 3,4-Dimethyl-2,6-polymethylen-phenole (V). Die für Phenole charakteristische Absorptionsbande im UV. (vgl. Fig. 2, Kurve 2) ist

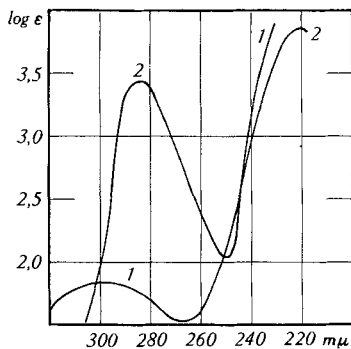


Fig. 2.

ebenso wie im Absorptionsspektrum der niedrigeren Homologen vorhanden, die für die Hydroxyl-Gruppe und für den Benzol-Kern charakteristischen Absorptionsbanden sind auch im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 3) sichtbar. Die Verbindungen sind dagegen in Natronlauge unlöslich und lassen sich nicht acylieren. Für die Konstitution V spricht insbesondere das Ergebnis der Oxydation nach *Kuhn-Roth*, wobei 1,5 Mol Essigsäure entstehen.

Die kleinste m-Brücke ist in diesem Falle 5gliedrig, der entsprechende grosse Ring 8gliedrig. Bei früheren Versuchen, die in m-Stellung überbrückten 2,6-Polymethylen-4-nitrophenole¹⁾ herzustellen, war die kleinste m-Brücke 6gliedrig, der grosse Ring 9gliedrig. Das niedrigere Ringhomologe liess sich zwar herstellen,

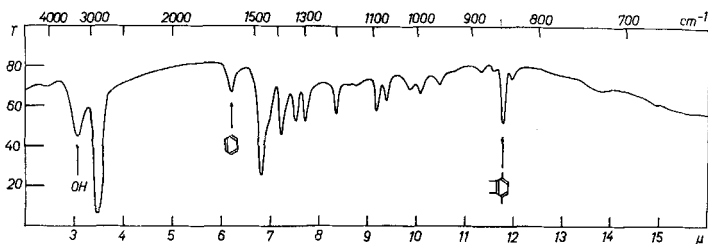
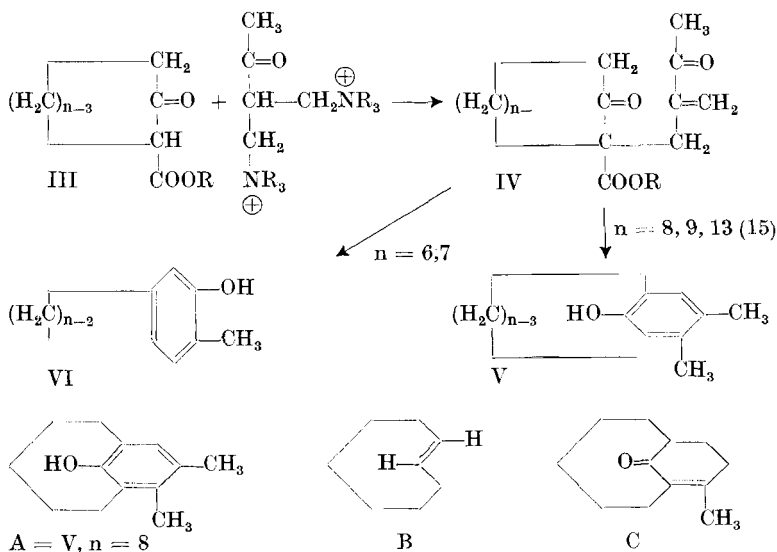


Fig. 3.

es besitzt jedoch Eigenschaften, welche auf eine nicht aromatische tautomere Konstitution hinweisen. Es scheint, dass bei den 2,6-Polymethylen-4-nitrophenolen eine nicht aromatische Struktur wegen Mesomerie viel stabiler ist als bei den 3,4-Dimethyl-2,6-polymethylenphenolen, so dass nur im ersteren Falle die auf Modellen feststellbare Ringspannung, welche durch die 5gliedrige m-Brücke erzeugt wird, genügt, um das System zu desaromatisieren und dadurch zu entspannen.



¹⁾ V. Prelog & K. Wiesner, *Helv.* **30**, 1465 (1947); V. Prelog, K. Wiesner, W. Ingold & O. Häfliger, *Helv.* **31**, 1325 (1948).

Wir möchten noch daran erinnern, dass in letzter Zeit zwei weitere Verbindungen bekannt geworden sind, bei welchen ähnliche Spannungsverhältnisse herrschen wie bei dem 3,4-Dimethyl-2,6-pentamethylenphenol (A). *K. Ziegler*¹⁾ ist es gelungen, das trans-Cyclo-octen (B) herzustellen, und in unserem Laboratorium wurde festgestellt, dass man im formellen Widerspruch zur *Bredt'schen* Regel das ungesättigte Keton C noch erhalten kann²⁾.

Bei der Behandlung mit Salzsäure in Eisessig entstehen aus den ungesättigten δ -Diketo-carbonsäure-estern IV mit einem 8 bzw. 9gliedrigen Ring neben den 3,4-Dimethyl-2,6-polymethylen-phenolen (V) Verbindungen von der Zusammensetzung $C_{15}H_{21}O_3Cl$ bzw. $C_{16}H_{23}O_3Cl$. Durch Erhitzen mit methanolischer Kalilauge bilden sich aus diesen letzteren die homologen Carbonsäuren $C_{14}H_{20}O_4$ bzw. $C_{15}H_{22}O_4$, welche bei der Decarboxylierung die Phenole $C_{13}H_{20}O_2$ bzw. $C_{14}H_{22}O_2$ liefern.

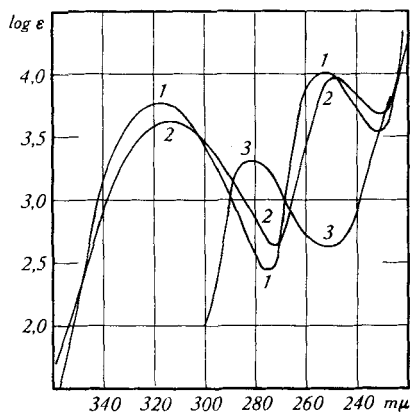


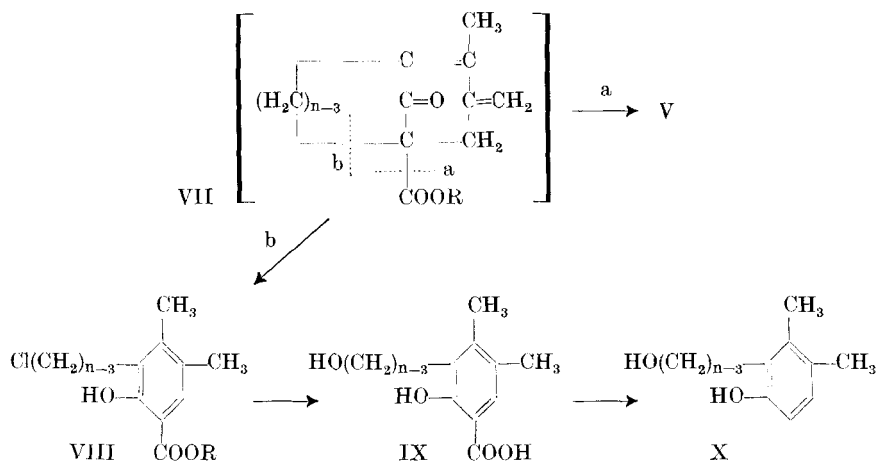
Fig. 4.

Obwohl sich die Konstitution dieser Nebenprodukte nicht mit Sicherheit bestimmen liess, scheint uns folgende Interpretation wahrscheinlich zu sein. Durch Kochen mit Salzsäure in Eisessig bildet sich aus IV ein bicyclisches Zwischenprodukt VII, welches entweder unter Verseifung und Decarboxylierung das bicyclische Phenol V liefert oder unter Ringöffnung Chlorwasserstoff anlagert und in einen monocyclischen Phenol-o-carbonsäure-ester VIII von der allgemeinen Bruttoformel $C_nH_{2n-9}O_3Cl$ übergeht. Diese letztere ungewöhnliche Reaktion findet anscheinend nur dann statt, wenn das bicyclische System gespannt ist. Beim 6, 7, 13 und 15gliedrigen Ausgangsmaterial konnten analoge Nebenprodukte nicht beobachtet werden. Den Carbon-

¹⁾ Vortrag vor der Zürcher Chem. Gesellschaft, Dezember 1949. Vgl. auch *W. Hüchel*, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 6. Aufl., Leipzig 1949, S. 87.

²⁾ *V. Prelog, L. Ruzicka, P. Barman & L. Frenkiel*, *Helv.* **31**, 92 (1948); *V. Prelog, P. Barman & M. Zimmermann*, *Helv.* **32**, 1284 (1949).

säuren, welche aus den chlorhaltigen Nebenprodukten durch methanolische Kalilauge entstehen, würde demnach die Formel IX und den Phenolen die Formel X zukommen. Im Einklang mit einer solchen Interpretation stehen die Absorptionsspektren im UV. (vgl. Fig. 4). Die Absorptionsspektren der Verbindungen, welchen wir die Formeln VIII und IX zuschreiben, weisen auf o-Phenol-carbonsäure-ester bzw. o-Phenol-carbonsäuren hin, während die Decarboxylierungsprodukte die für Phenole typischen Absorptionsbanden zeigen.



Experimenteller Teil¹⁾.

1-(β -Methylen- γ -oxo-butyl)-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester (IV, $n = 6$).

10 g Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester wurden durch kurzes Erwärmen mit einer Lösung von 1,35 g Natrium in 50 cm³ absolutem Methanol und 50 cm³ absolutem Benzol in das Natrium-Derivat übergeführt und in der Kälte mit dem Jodmethylat aus 20 g 1,1-Bis-(diäthylamino-methyl)-aceton in 50 cm³ absolutem Methanol versetzt.

Das 1,1-Bis-(diäthylamino-methyl)-aceton wurde nach A. L. Wilds & C. H. Shunk²⁾ hergestellt. Das erhaltene Produkt zeigte einen Sdp._{12mm} 122° und ein $n_D^{20} = 1,466$. Im Hochvakuum ging es als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,1mm} 84—86° über. Das Jodmethylat wurde durch Mischen von 1 Teil 1,1-Bis-(diäthylamino-methyl)-aceton mit 2 Teilen Methyljodid auf gleiche Weise wie das Jodmethylat des 4-Diäthylamino-butanons-(2) hergestellt, das Reaktionsgemisch wurde jedoch 24 Stunden statt 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Nachdem man das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen hatte, wurde es 6 Stunden am Rückfluss gekocht und darauf wie gewöhnlich aufgearbeitet. Neben 3,5 g des nicht reagierten β -Keto-esters erhielt man 6,94 g eines dicken, bald erstarrenden Öles vom Sdp._{0,1mm} 106—110°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit dem Beckman-Spektrophotometer gemessen. Das Absorptionsspektrum im IR. ist in Nujol-Suspension mit dem Baird-Spektrographen aufgenommen.

²⁾ Am. Soc. **65**, 472 (1943).

zeigte das Produkt einen Smp. von 84,5°. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,998 mg Subst. gaben 9,652 mg CO₂ und 2,722 mg H₂O

3,458 mg Subst. verbr. 4,346 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₃H₁₈O₄ Ber. C 65,53 H 7,61 OCH₃ 13,02% Gef. C 65,84 H 7,62 OCH₃ 13,00%

Es liegt demnach der Methylester vor, welcher sich durch Umesterung während der Kondensation in Methanol bildete.

Das Absorptionsspektrum im UV. war mit demjenigen des nächsthöheren Homologen (n = 7) praktisch identisch.

6-Methyl-3,4-tetramethylen-phenol [6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthol-(7)] (VI, n = 6).

4 g der Verbindung IV (n = 6) wurden mit 150 cm³ Eisessig und 35 cm³ konz. Salzsäure 30 Stunden am Rückfluss im Stickstoffstrom gekocht. Bei der Aufarbeitung erhielt man aus den Natronlauge-Auszügen 0,41 g eines Phenols, welches nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 87° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° sublimiert.

3,776 mg Subst. gaben 11,266 mg CO₂ und 2,940 mg H₂O

C₁₁H₁₄O Ber. C 81,44 H 8,70% Gef. C 81,42 H 8,71%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*:

45,4 mg Subst. verbr. 21,9 cm³ 0,01-n. NaOH

Gef. 0,78 Äqu. CH₃COOH

Das Absorptionsspektrum im UV. war identisch mit demjenigen des nächsthöheren Homologen.

Das 3,5-Dinitro-benzoat bildete nach Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 192°. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,734 mg Subst. gaben 8,257 mg CO₂ und 1,465 mg H₂O

C₁₈H₁₆O₆N₂ Ber. C 60,66 H 4,53% Gef. C 60,36 H 4,39%

1-(β-Methylen-γ-oxo-butyl)-cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1) (IV, n = 7).

Methylester: Aus 5 g Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester erhielt man nach der bei der Herstellung des niedrigeren Homologen angegebenen Vorschrift 4,7 g eines dickflüssigen Öles vom Sdp._{0,1 mm} 110–115° (*Hickman-Kolben*). Das Produkt kristallisierte nach mehreren Tagen und wurde durch Umlösen aus Petroläther gereinigt; Smp. 51°. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,902 mg Subst. gaben 9,466 mg CO₂ und 2,792 mg H₂O

3,370 mg Subst. verbr. 4,050 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₄H₂₀O₄ Ber. C 66,64 H 7,99 OCH₃ 12,30%

Gef. „ 66,40 „ 8,01 „ 12,42%

Es hatte demnach auch hier eine Umesterung stattgefunden. Das Absorptionsspektrum im UV. ist in Figur 1, Kurve 1, dargestellt.

Äthylester: Mit absolutem Äthylalkohol als Lösungsmittel liess sich ein Öl gewinnen, welches in einem *Widmer-Kolben* rektifiziert wurde: Sdp._{0,08 mm} 106–110°; n_D¹⁹ = 1,505.

3,657 mg Subst. gaben 9,035 mg CO₂ und 2,642 mg H₂O

C₁₅H₂₂O₄ Ber. C 67,64 H 8,33% Gef. C 67,42 H 8,08%

6-Methyl-3,4-pentamethylen-phenol (VI, n = 7).

4,45 g der Verbindung IV (n = 7) wurden mit 160 cm³ Eisessig und 40 cm³ konz. Salzsäure 30 Stunden im Stickstoffstrom am Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab

0,78 g eines öligen Phenols, welches über 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—IV) chromatographiert wurde. Aus den Benzol-Eluaten liessen sich 0,58 g einer kristallinen Verbindung gewinnen, die nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 80° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° sublimiert; Smp. 82°.

3,543 mg Subst. gaben 10,597 mg CO₂ und 2,886 mg H₂O
 C₁₂H₁₆O Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,62 H 9,12%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*:

56 mg Subst. verbr. 25,8 cm³ 0,01-n. NaOH

Gef. 0,81 Äqu. CH₃COOH

Das Absorptionsspektrum im UV. ist in Figur 1, Kurve 2, dargestellt.

Das 3,5-Dinitro-benzoat nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther bei 151°. Zur Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,801 mg Subst. gaben 8,626 mg CO₂ und 1,640 mg H₂O
 C₁₉H₁₈O₆N₂ Ber. C 61,61 H 4,90% Gef. C 61,93 H 4,83%

1-(β-Methylen-γ-oxo-butyl)-cyclooctanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester (IV, n = 8).

Aus 8 g Cyclooctanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester konnten neben 0,85 g des Ausgangsproduktes, 6,5 g eines nach einigem Stehen erstarrenden Öles vom Sdp._{0,1 mm} 116—121° erhalten werden. Zur Analyse wurde dreimal aus Petroläther bei niedriger Temperatur (Trockeneis) umgelöst. Die kleinen, farblosen Nadeln vom Smp. 57° wurden 30 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,970 mg Subst. gaben 9,822 mg CO₂ und 2,952 mg H₂O
 C₁₅H₂₂O₄ Ber. C 67,64 H 8,33% Gef. C 67,52 H 8,32%

Absorptionsspektrum im UV.: Figur 2, Kurve 1.

3,4-Dimethyl-2,6-pentamethylen-phenol (V, n = 8).

3,62 g der Verbindung IV (n = 8) gaben nach 30stündigem Kochen im Stickstoffstrom mit 140 cm³ Eisessig und 35 cm³ konz. Salzsäure nach der Aufarbeitung 2,5 g eines Öles, welches über 80 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde. Aus den ersten Benzol-Eluaten konnten 0,91 g einer kristallinen, in Natronlauge nicht löslichen Verbindung isoliert werden, welche nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 124° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

3,969 mg Subst. gaben 11,913 mg CO₂ und 3,430 mg H₂O
 C₁₃H₁₈O Ber. C 82,06 H 9,54% Gef. C 81,91 H 9,67%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*:

18,6 mg Subst. verbr. 12,9 cm³ 0,01-n. NaOH

Gef. 1,32 Äqu. CH₃COOH

Absorptionsspektrum im UV.: Figur 2, Kurve 2.

Absorptionsspektrum im IR.: Figur 3.

Die Verbindung gab unter üblichen Bedingungen kein 3,5-Dinitrobenzoat.

Verbindung C₁₅H₂₁O₃Cl (VIII, n = 8).

Bei einem weiteren Ansatz erhielt man aus 5 g der Verbindung IV (n = 8) 3,45 g eines Öles vom Sdp._{0,1 mm} 110—125°, welches über 80 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert wurde. Aus den öligen Petroläther-Eluaten (2,56 g) konnte man bei niedriger Temperatur (Trockeneis) feine, farblose Kristalle vom Smp. 60° isolieren. Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 8,609 mg CO₂ und 2,474 mg H₂O

3,640 mg Subst. gaben 1,870 mg AgCl

C₁₅H₂₁O₃Cl Ber. C 63,26 H 7,43 Cl 12,45% Gef. C 63,16 H 7,44 Cl 12,70%

Absorptionsspektrum im UV.: Figur 4, Kurve 1.

Verbindungen $C_{14}H_{20}O_4$ (IX, $n = 8$) und $C_{13}H_{20}O_2$ (X, $n = 8$).

202 mg der Verbindung VIII ($n = 8$) wurden 4 Stunden mit 15 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge unter Stickstoff gekocht. Bei der Aufarbeitung erhielt man 161 mg einer Säure, die nach dreimaligem Umlösen aus Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 96° bildete. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° sublimiert.

3,955 mg Subst. gaben 9,670 mg CO₂ und 2,910 mg H₂O
 $C_{14}H_{20}O_4$ Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,72 H 8,23%

Absorptionsspektrum im UV.: Figur 4, Kurve 2.

600 mg dieser Verbindung wurden mit 2 cm³ Chinolin bei 240° decarboxyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 455 mg eines Rohproduktes, aus welchem durch chromatographische Reinigung 208 mg eines kristallisierten Phenols gewonnen werden konnten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° sublimiert; Smp. 66°.

3,891 mg Subst. gaben 10,744 mg CO₂ und 3,508 mg H₂O
 $C_{13}H_{20}O_2$ Ber. C 74,96 H 9,68% Gef. C 75,35 H 10,09%

Absorptionsspektrum im UV.: Figur 4, Kurve 3.

1-(β -Methylen- γ -oxo-butyl)-cyclononanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester (IV, $n = 9$).

Die auf gleiche Weise wie bei dem niedrigeren Homologen durchgeführte Kondensation ergab aus 5 g Cyclononanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester 4,85 g eines Öles vom Sdp._{0,1 mm} 135–139°, welches bei niedriger Temperatur (Trockeneis) aus Petroläther kristallisierte. Zur Analyse wurde das Produkt dreimal umgelöst und 36 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet; Smp. 58°.

3,716 mg Subst. gaben 9,343 mg CO₂ und 2,897 mg H₂O
 $C_{16}H_{24}O_4$ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,61 H 8,72%

3,4-Dimethyl-2,6-hexamethylen-phenol (V, $n = 9$).

2,35 g der Verbindung IV ($n = 9$) wurden mit 100 cm³ Eisessig und 25 cm³ konz. Salzsäure im Stickstoffstrom 30 Stunden am Rückfluss gekocht. Das rohe Reaktionsprodukt, 1,68 g, wurde in Petroläther gelöst und über 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität III–IV) chromatographiert. Die Petroläther-Eluate lieferten aus demselben Lösungsmittel bei niedriger Temperatur (Trockeneis) 0,88 g der Verbindung $C_{16}H_{23}O_3Cl$ (siehe weiter unten).

Die Benzol-Eluate gaben 0,72 g einer kristallinen, in Natronlauge nicht löslichen Verbindung, die nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 102° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° sublimiert.

3,674 mg Subst. gaben 11,083 mg CO₂ und 3,256 mg H₂O
 $C_{14}H_{20}O$ Ber. C 82,30 H 9,87% Gef. C 82,32 H 9,92%

Das Produkt besaß ein für Phenole charakteristisches Absorptionsspektrum, das mit dem Absorptionsspektrum des niedrigeren Homologen praktisch übereinstimmte. Mit 3,5-Dinitro-benzoyl-chlorid konnte keine Reaktion festgestellt werden.

Verbindung $C_{16}H_{23}O_3Cl$ (VIII, $n = 9$).

Die bei der Herstellung von 3,4-Dimethyl-2,6-hexamethylen-phenol erhaltenen farblosen Kristalle wurden noch dreimal aus Petroläther bei niedriger Temperatur (Trockeneis) umgelöst; Smp. 38°. Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,871 mg Subst. gaben 9,113 mg CO₂ und 2,718 mg H₂O
 $C_{16}H_{23}O_3Cl$ Ber. C 64,31 H 7,76% Gef. C 64,24 H 7,85%

Das Absorptionsspektrum im UV. war mit demjenigen des niedrigeren Homologen praktisch identisch.

Verbindungen $C_{15}H_{22}O_4$ (IX, $n = 9$) und $C_{14}H_{22}O_2$ (X, $n = 9$).

1,02 g der Verbindung VIII ($n = 9$) wurden 4 Stunden mit 30 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge unter Stickstoff gekocht. Das Reaktionsgemisch lieferte nach der Aufarbeitung 0,81 g einer Säure, die nach Umkristallisation und Sublimation im Hochvakuum bei 105° schmolz.

3,558 mg Subst. gaben 8,803 mg CO₂ und 2,612 mg H₂O

$C_{15}H_{22}O_4$ Ber. C 67,64 H 8,33% Gef. C 67,52 H 8,22%

560 mg der Säure wurden mit 2 cm³ Chinolin während 15 Minuten auf 240° erhitzt. Das Decarboxylierungsprodukt wurde wie üblich aufgearbeitet. Es liessen sich dabei 210 mg Kristalle gewinnen, welche aus Petroläther umgelöst und zur Analyse im Hochvakuum bei 70° sublimiert wurden; Smp. 88°.

3,939 mg Subst. gaben 10,892 mg CO₂ und 3,478 mg H₂O

$C_{14}H_{22}O_2$ Ber. C 75,63 H 9,98% Gef. C 75,46 H 9,88%

Die in alkoholischer Lösung aufgenommenen Absorptionsspektren der beiden Verbindungen waren praktisch identisch mit denjenigen der niedrigeren Homologen.

3,4-Dimethyl-2,6-decamethylen-phenol (V, $n = 13$).

Das Natriumsalz aus 6 g Cyclotridecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester wurde wie gewöhnlich mit dem Jodmethylat aus 8 g 1,1-Bis-(diäthylamino-methyl)-aceton kondensiert und aufgearbeitet. Es liessen sich dabei neben 0,75 g Ausgangsprodukt, 4,7 g eines gelben, dickflüssigen Öles vom Sdp.-0,1 mm 145—150° gewinnen, welches auch nach mehrmaligem Destillieren nicht analysenrein war.

2,98 g dieses Öles wurden mit 120 cm³ Eisessig und 30 cm³ konz. Salzsäure 30 Stunden unter Stickstoff gekocht. Die mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschenen Benzolauszüge hinterliessen beim Eindampfen 2,2 g eines dunkelbraunen Öles vom Sdp.-0,08 mm 135—138° (*Hickman*-Kolben). 1,1 g davon wurden in Petroläther gelöst und an 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) chromatographiert. Die kristallinen Petroläther-Eluate, 575 mg, liessen sich bei niedriger Temperatur (Trockeneis) aus Petroläther umkristallisieren und wurden zur Analyse im Hochvakuum bei 40° sublimiert; Smp. 45,5°.

3,664 mg Subst. gaben 11,131 mg CO₂ und 3,549 mg H₂O

$C_{18}H_{28}O$ Ber. C 83,02 H 10,84% Gef. C 82,90 H 10,84%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*:

37 mg Subst. verbr. 21,65 cm³ 0,01-n. NaOH

Gef. 1,51 Äqu. CH₃COOH

Das Absorptionsspektrum im UV. war praktisch identisch mit den Absorptionsspektren der niedrigeren Homologen.

Die Analysen wurden in unserer mikro-analytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Durch Kondensation von Cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-estern mit der quaternären Base aus 1,1-Bis-(diäthylamino-methyl)-aceton wurden ungesättigte δ -Diketo-carbonsäure-ester IV mit 6, 7, 8, 9 und 13gliedrigem Ring erhalten. Diese cyclisierte man mit Salzsäure in Eisessig, wobei sich aus den 6 und 7gliedrigen monocyclischen Ausgangsprodukten 3,4-Polymethylen-phenole VI, aus denjenigen mit 8, 9 und 13 Ringgliedern dagegen 2,6-Polymethylen-phenole V bildeten.

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

53. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

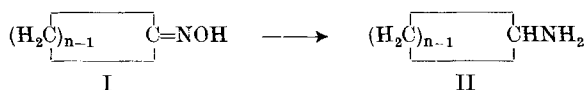
54. Mitteilung¹⁾.

Vielgliedrige Cycloalkyl-amine

von V. Prelog, M. Fausy El-Newehy und O. Häfliger.

(1. II. 50.)

Um einen weiteren Beitrag zur Kenntnis des Einflusses der Ringgrösse auf chemische Eigenschaften der vielgliedrigen Ringverbindungen zu liefern²⁾, stellten wir die Reihe der ringhomologen Cycloalkyl-amine (II) mit 6 bis 18 Ringgliedern her und bestimmten ihre Dissoziationskonstanten in 80-proz. Methylcellosolve.



Die ringhomologen Cycloalkyl-amine, von welchen früher die Vertreter mit 6, 7, 8 und 15 Ringgliedern bekannt waren³⁾, wurden durch Reduktion der Cyclanon-oxime (I) mit Natrium und absolutem Alkohol bereitet und in Form ihrer Hydrochloride verwendet. Zur Charakterisierung hat man von höheren Ringhomologen von Cyclooctyl-amin aufwärts die Pikrate hergestellt.

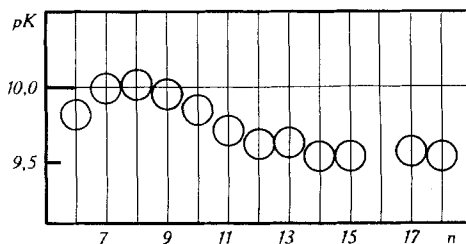


Fig. 1.

Die in Figur 1 wiedergegebenen Dissoziationskonstanten pK'_A wurden durch elektrometrische Mikrotitration der Cycloalkyl-ammonium-chloride in 80-proz. Methylcellosolve mit Hilfe einer Glaselektrode gemessen⁴⁾. Als Titrationslösung diente eine etwa 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung. Die Ringgrösse besitzt bei Cycloalkyl-aminen einen nur geringen Einfluss auf die Basizität.

¹⁾ 53. Mitt. Helv. **33**, 356 (1950).

²⁾ Vgl. Helv. **31**, 877, 1325 (1948); **32**, 256, 544, 1187, 2088 (1949).

³⁾ Vgl. L. Ruzicka, M. W. Goldberg & M. Hürbin, Helv. **16**, 1340 (1933).

⁴⁾ W. Ingold, Helv. **29**, 1929 (1946).

Am stärksten basisch sind die 7 bis 9gliedrigen Ringhomologen. Sie unterscheiden sich jedoch von den am wenigsten basischen höheren Cycloalkyl-aminen mit mehr als 12 Ringgliedern nur um 0,5 pK-Einheiten.

Wir haben in früheren Mitteilungen¹⁾ den oft erstaunlich grossen Einfluss der Ringgrösse auf Reaktionsgleichgewichte, bei welchen vielgliedrige Verbindungen mit einer mittleren Ringgliederzahl (8–12) beteiligt sind, folgendermassen zu deuten versucht. Es wurde auf Grund theoretischer Überlegungen und Modellbetrachtungen angenommen, dass bei den letzterwähnten Verbindungen gewisse Konstellationen bevorzugt sind, bei welchen die Wasserstoffatome der Polymethylenkette und die nucleophilen Reaktionsstellen räumlich sehr nahe stehen und deshalb in Wechselwirkung treten. Wenn die vielgliedrigen Verbindungen als Ausgangs- und Endprodukte an einem Reaktionsgleichgewicht beteiligt sind, so wird derjenige Reaktionspartner dadurch stabilisiert, welcher ein stärker nucleophiles Reaktionszentrum enthält.

Wenn diese Interpretation richtig ist, so deuten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung darauf hin, dass eine solche Beeinflussung des Gleichgewichtes nur dann stattfindet, wenn das nucleophile Zentrum an einem koordinativ dreiwertigen Ringatom sitzt, wie z. B. der Sauerstoff der Carbonyl-Gruppe in Cyclanonon, oder selbst ein Ringglied ist, wie der Stickstoff in Polymethylen-aminen. Sitzt dagegen das nucleophile Zentrum an einem koordinativ vierwertigen Ringatom, wie der Stickstoff in Cycloalkyl-aminen, so kann es bei jeder Konstellation des Ringes eine Lage annehmen, welche von den Wasserstoffatomen der Polymethylen-Kette entfernt ist. Man kann auf diese Weise den geringen oder entgegengesetzten Einfluss der Ringgrösse bei einer mittleren Ringgliederzahl auf die Reaktionsgleichgewichte, an welchen nur solche Verbindungen teilnehmen, plausibel erklären.

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung von Cycloalkyl-aminen³⁾.

Zu einer siedenden Lösung von Cyclanon-oxim⁴⁾ in abs. Alkohol (entsprechend 10- bis 15facher Menge an verwendetem Natrium; aquametrisch⁵⁾ 99,98-proz.) wurden 12 bis 18 Äquivalente Natrium rasch zugegeben. Nach dem Abklingen der heftigen Reaktion erhitzte man das Gemisch unter Rückfluss im Ölbad bis zur Auflösung des Natriums.

Zur Isolierung der Amine wurde mit verdünnter Salzsäure auf Kongorot angesäuert und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Bei den niedrigeren Ringhomologen bis etwa zum Cycloundecyl-amin waren die Hydrochloride in kaltem Wasser so gut löslich, dass man zur Entfernung des unreduzierten Oxims die wässrige Lösung mit Äther ausschütteln

¹⁾ Vgl. besonders *Helv.* **32**, 1187 (1949).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Vgl. *Helv.* **16**, 1340 (1933).

⁴⁾ Vgl. *Helv.* **32**, 547 (1949).

⁵⁾ Vgl. *J. Mitchell jr.* und *D. M. Smith*, *Aquametry*, New York und London 1948.

konnte, worauf die Base aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit 40-proz. Natronlauge in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen wurde. Die Hydrochloride der höheren Ringhomologen vom Cyclododecyl-amin aufwärts fielen beim Ansäuern zusammen mit dem Ausgangsmaterial aus und wurden abgenutscht. Den Niederschlag kochte man mit Äther aus und vereinigte ihn dann mit der wässrigen Lösung, worauf wieder durch Zusatz von 40-proz. Natronlauge die freie Base erhalten wurde. Die niedrigeren Cycloalkyl-amine, welche nach dem Eindampfen der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung zurückblieben, wurden destilliert, die höheren von Cyclotridecyl-amin aufwärts führte man direkt in die Salze über.

Die Hydrochloride stellte man durch Eindampfen einer mit methanolischer Salzsäure neutralisierten methanolischen Lösung der Base her. Sie wurden, wenn nichts anderes vermerkt, aus Methanol-Äther umkristallisiert.

Einzelne Verbindungen.

Cyclohexyl-amin¹⁾.

Hydrochlorid: Smp. 206—207°.

3,794 mg Subst. gaben 7,384 mg CO₂ und 3,507 mg H₂O

C₆H₁₄NCl Ber. C 53,13 H 10,40% Gef. C 53,11 H 10,34%

Cycloheptyl-amin¹⁾.

Hydrochlorid: Smp. 242—246°.

3,874 mg Subst. gaben 7,944 mg CO₂ und 3,706 mg H₂O

C₇H₁₆NCl Ber. C 56,17 H 10,75% Gef. C 55,96 H 10,70%

Cyclooctyl-amin²⁾.

Aus 3 g Cyclooctanon-oxim erhielt man 1,8 g Amino-cyclooctan (67% d. Th.), das im Wasserstrahlvakuum bei 80—90° (Badtemperatur) destillierte.

Pikrat: Smp. 193—194°.

3,645 mg Subst. gaben 6,316 mg CO₂ und 1,900 mg H₂O

C₁₄H₂₀O₇N₄ Ber. C 47,19 H 5,66% Gef. C 47,29 H 5,83%

Hydrochlorid: Smp. 242—244°. Aus Alkohol-Esigester-Äther umkristallisiert.

3,646 mg Subst. gaben 7,819 mg CO₂ und 3,561 mg H₂O

C₈H₁₈NCl Ber. C 58,70 H 11,08% Gef. C 58,52 H 10,93%

Cyclononyl-amin.

Aus 1,8 g Cyclononanon-oxim wurden 1,0 g Amino-cyclononan (61% d. Th.) erhalten, das im Wasserstrahlvakuum bei 80—100° (Badtemperatur) destillierte.

Pikrat: Smp. 219—221°.

4,770 mg Subst. gaben 8,477 mg CO₂ und 2,457 mg H₂O

C₁₅H₂₂O₇N₄ Ber. C 48,64 H 5,99% Gef. C 48,49 H 5,76%

Hydrochlorid: Smp. 197—201°.

Cyclodecyl-amin.

1,5 g Cyclodecanon-oxim gaben 1,0 g Amino-cyclodecan (73% d. Th.), das im Wasserstrahlvakuum bei 100—130° (Badtemperatur) übergang.

Pikrat: Smp. 239° (Zers.).

3,748 mg Subst. gaben 6,870 mg CO₂ und 2,116 mg H₂O

C₁₆H₂₄O₇N₄ Ber. C 49,99 H 6,29% Gef. C 50,02 H 6,31%

Hydrochlorid: Smp. 177—178°.

3,742 mg Subst. gaben 8,581 mg CO₂ und 3,815 mg H₂O

C₁₀H₂₂NCl Ber. C 62,64 H 11,57% Gef. C 62,59 H 11,41%

¹⁾ Vgl. *Beilstein*, Handbuch IV. Aufl., Bd. XII, S. 5.

²⁾ Vgl. *Helv.* **16**, 1340 (1933).

Cycloundecyl-amin.

2 g Oxim gaben 1,1 g Base (60% d. Th.), die im Wasserstrahlvakuum bei 130—140° (Badtemperatur) destillierte.

Pikrat: Smp. 237—239°.

3,864 mg Subst. gaben 7,271 mg CO₂ und 2,295 mg H₂O
 C₁₇H₂₆O₇N₄ Ber. C 51,25 H 6,58% Gef. C 51,35 H 6,65%

Hydrochlorid: Aus Alkohol-Essigester-Äther umkristallisiert, Smp. 212—214°.

3,827 mg Subst. gaben 8,992 mg CO₂ und 4,007 mg H₂O
 C₁₁H₂₄NCl Ber. C 64,20 H 11,76% Gef. C 64,12 H 11,72%

Cyclododecyl-amin.

Aus 1,85 g Oxim wurden 1,3 g Base (76% d. Th.) erhalten, die im Wasserstrahlvakuum bei 140—150° (Badtemperatur) destillierten.

Pikrat: Smp. 232—234°.

3,706 mg Subst. gaben 7,120 mg CO₂ und 2,252 mg H₂O
 C₁₈H₂₈O₇N₄ Ber. C 52,42 H 6,84% Gef. C 52,43 H 6,80%

Hydrochlorid: Smp. 274—275° (aus Alkohol umgelöst).

3,740 mg Subst. gaben 8,970 mg CO₂ und 3,938 mg H₂O
 C₁₂H₂₀NCl Ber. C 65,57 H 11,92% Gef. C 65,45 H 11,78%

Cyclotridecyl-amin.

1,85 g Cyclotridecanon-oxim gaben 0,8 g Base, die direkt in das Pikrat und Hydrochlorid übergeführt wurden.

Pikrat: Smp. 197—199°.

3,786 mg Subst. gaben 7,420 mg CO₂ und 2,409 mg H₂O
 C₁₈H₃₀O₇N₄ Ber. C 53,49 H 7,09% Gef. C 53,54 H 7,12%

Hydrochlorid: Smp. 285—286°.

3,754 mg Subst. gaben 9,179 mg CO₂ und 4,022 mg H₂O
 C₁₃H₂₈NCl Ber. C 66,71 H 12,06% Gef. C 66,73 H 11,99%

Cyclotetradecyl-amin.

Aus 1,8 g Cyclotetradecanon-oxim wurden 1,0 g (60% d. Th.) Amin erhalten.

Pikrat: Smp. 194,5—197,5°.

3,748 mg Subst. gaben 7,499 mg CO₂ und 2,445 mg H₂O
 C₂₀H₃₂O₇N₄ Ber. C 54,53 H 7,32% Gef. C 54,62 H 7,29%

Hydrochlorid: Zersetzung bei 300°.

3,676 mg Subst. gaben 9,146 mg CO₂ und 3,972 mg H₂O
 C₁₄H₃₀NCl Ber. C 67,84 H 12,20% Gef. C 67,90 H 12,09%

Cyclopentadecyl-amin¹⁾.

Aus 2,2 g Cyclopentadecanon-oxim wurden 1,2 g Amin (57% d. Th.) erhalten.

Pikrat: Smp. 171—173°.

3,660 mg Subst. gaben 7,437 mg CO₂ und 2,455 mg H₂O
 C₂₁H₃₄O₇N₄ Ber. C 55,49 H 7,54% Gef. C 55,45 H 7,51%

Hydrochlorid: Smp. gegen 300° (Zersetzung).

3,762 mg Subst. gaben 9,485 mg CO₂ und 4,130 mg H₂O
 C₁₅H₃₂NCl Ber. C 68,79 H 12,32% Gef. C 68,81 H 12,26%

¹⁾ Helv. 16, 1341 (1933).

Cycloheptadecyl-amin.

1,8 g Cycloheptadecanon-oxim gaben 0,85 g Base (50% d. Th.).

Pikrat: Smp. 162–164°.

3,664 mg Subst. gaben 7,680 mg CO₂ und 2,600 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₇N₄ Ber. C 57,24 H 7,94% Gef. C 57,20 H 7,94%

Hydrochlorid: Smp. 270–280°.

3,749 mg Subst. gaben 9,665 mg CO₂ und 4,166 mg H₂O

C₁₇H₃₆NCl Ber. C 70,42 H 12,52% Gef. C 70,35 H 12,44%

Cyclooctadecyl-amin.

Pikrat: Smp. 156–157°.

3,962 mg Subst. gaben 8,438 mg CO₂ und 2,936 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₇N₄ Ber. C 58,04 H 8,12% Gef. C 58,12 H 8,29%

Hydrochlorid: Smp. gegen 260° (Zersetzung, aus Alkohol oder Alkohol-Äther umkristallisiert).

3,789 mg Subst. gaben 9,889 mg CO₂ und 4,201 mg H₂O

C₁₈H₃₈NCl Ber. C 71,12 H 12,60% Gef. C 71,22 H 12,41%

Die Dissoziationskonstanten der Cycloalkyl-amine
in 80-proz. Methyl-cellosolve.

Verbindung	(Ringglieder- zahl, n)	pK'
Cyclohexyl-amin	(6)	9,8 ₂
Cycloheptyl-amin	(7)	9,9 ₉
Cyclooctyl-amin	(8)	10,0 ₁
Cyclononyl-amin	(9)	9,9 ₅
Cyclodecyl-amin	(10)	9,8 ₅
Cycloundecyl-amin	(11)	9,7 ₁
Cyclododecyl-amin	(12)	9,6 ₂
Cyclotridecyl-amin	(13)	9,6 ₃
Cyclotetradecyl-amin	(14)	9,5 ₄
Cyclopentadecyl-amin	(15)	9,5 ₄
Cycloheptadecyl-amin	(17)	9,5 ₇
Cyclooctadecyl-amin	(18)	9,5 ₄

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

Zusammenfassung.

Durch Reduktion der Cyclanon-oxime mit Natrium und absolutem Alkohol wurden Cycloalkyl-amine mit 6 bis 18 Ringgliedern hergestellt. Von den hergestellten ringhomologen Cycloalkylaminen wurden die Dissoziationskonstanten in 80-proz. Methylcellosolve gemessen. Der Einfluss der Ringgrösse auf die Basizität der Cycloalkyl-amine ist gering.

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

54. Über Steroide und Sexualhormone.

167. Mitteilung¹⁾.

Eine neue Synthese des $\Delta^{5,17,20}$ -3 β -Oxy-pregnadien-21-als

von H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner.

(1. II. 50.)

Pregnan-Derivate, deren Seitenkette am Kohlenstoffatom 17 als α,β -ungesättigte Aldehyd-Gruppierung (vgl. Formel V) vorliegt, sind schon öfters beschrieben und nach verschiedenen Methoden bereitet worden. *Miescher, Wettstein & Scholz*²⁾ erhielten Aldehyde von diesem Typus (vgl. V) durch Oxydation von Allylalkoholen der Formel I mit Dichromat-Schwefelsäure oder Chromtrioxyd-Eisessig. Die gleichen Autoren²⁾ konnten die Verbindung Va auch durch Abspaltung von Wasser aus dem Oxy-aldehyd II oder durch Ozonisation des $\Delta^{5-17\alpha}$ -Allyl-androsten-diols-(3 β ,17 β) (III), unter vorübergehendem Schutz der Kerndoppelbindung, bereiten. *Reich*³⁾ zeigte, dass Allylbromide der Konstitution IV nach der Methode von *Kröhnke*⁴⁾⁵⁾ ebenfalls in α,β -ungesättigte Aldehyde (Va) verwandelt werden können. Schliesslich gelang es *Fuchs & Reichstein*⁶⁾, dieselbe Verbindung Va durch Oxydation der am Kohlenstoffatom 21 isomeren Glykole VI bzw. VIa mit Perjodsäure zu bereiten. Alle diese Methoden führen zwar zum gewünschten Ziel, sind jedoch zur Herstellung grösserer Mengen des Aldehyds V nicht sehr bequem, hauptsächlich weil die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen (I—IV und VI) z. T. nur auf Umwegen und relativ schwer zugänglich sind.

Neuere Versuche^{7–11)} auf dem Gebiet des Vitamins A haben gezeigt, dass die Umsetzung von Äthoxy-acetylen bzw. dessen *Grignard*-Verbindung mit Ketonen in guter Ausbeute Äthoxy-äthynyl-carbinole liefert. Aus diesen können α,β -ungesättigte Aldehyde — durch selektive Hydrierung zu Äthoxyvinyl-carbinolen und anschliessende saure Hydrolyse — leicht gewonnen werden.

¹⁾ 166. Mitt. Helv. **32**, 2475 (1949).

²⁾ K. *Miescher*, A. *Wettstein* & C. *Scholz*, Helv. **22**, 894 (1939).

³⁾ H. *Reich*, Helv. **23**, 219 (1940).

⁴⁾ F. *Kröhnke* & E. *Bröner*, B. **69**, 2006 (1936).

⁵⁾ F. *Kröhnke*, B. **71**, 2583 (1938).

⁶⁾ H. G. *Fuchs* & T. *Reichstein*, Helv. **24**, 804 (1941).

⁷⁾ D. A. *van Dorp* & J. F. *Arens*, Nature **160**, 189 (1947).

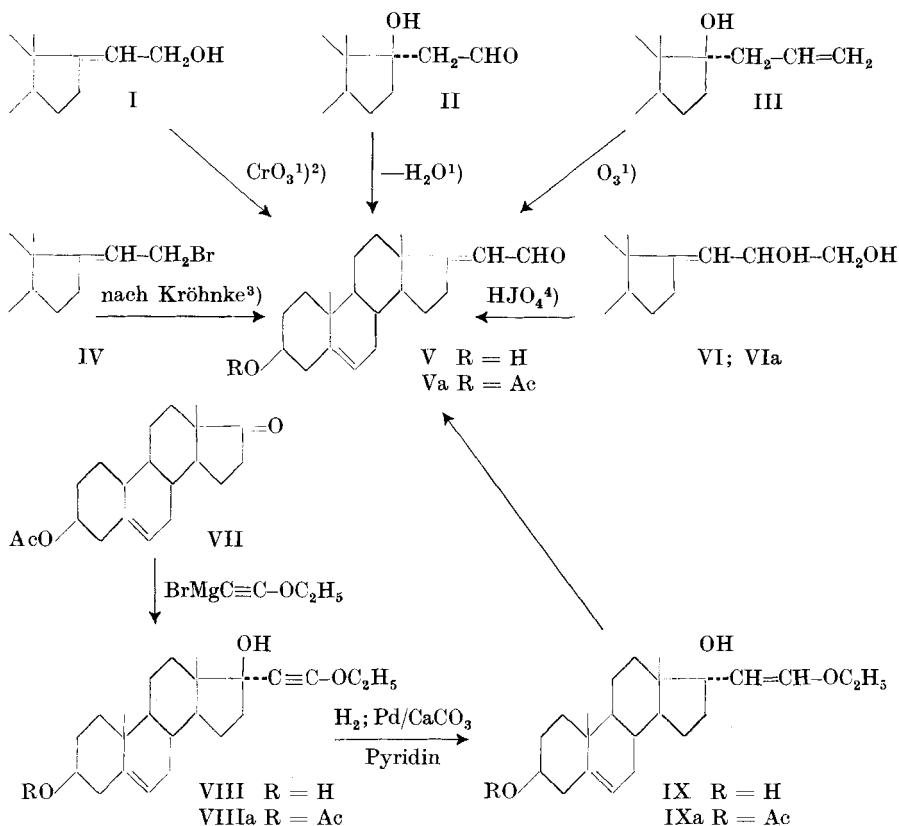
⁸⁾ J. F. *Arens* & D. A. *van Dorp*, R. **68**, 604 (1949).

⁹⁾ W. *Graham*, D. A. *van Dorp* & J. F. *Arens*, R. **68**, 609 (1949).

¹⁰⁾ J. *Heilbron*, E. R. M. *Jones*, M. *Julia* & B. C. L. *Weedon*, Soc. **1949**, 1823.

¹¹⁾ Vgl. auch Th. L. *Jacobs*, R. *Cramer* & J. E. *Hanson*, Am. Soc. **64**, 223 (1942).

Unseres Wissens ist die Umsetzung von Steroid-Ketonen mit Äthoxy-acetylen bisher nicht beschrieben worden. Es ist uns nun gelungen, diese Reaktion auch mit solchen Ketonen durchzuführen.



Äthoxy-acetylen, welches nach der Vorschrift von Heilbron⁵⁾ leicht zugänglich ist, wurde mit Äthylmagnesiumbromid zur entsprechenden Grignard-Verbindung umgesetzt und mit Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-keto-androsten (VII) in Reaktion gebracht. Das Rohprodukt der Umsetzung besteht aus einem Gemisch von Δ^5 -3 β , 17 β -Dioxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (VIII)⁶⁾ und dessen Acetat VIIIa.

¹⁾ K. Miescher, A. Wettstein & C. Scholz, *Helv.* **22**, 894 (1939).

²⁾ Diese Reaktion wurde mit dem im Ring A α, β -ungesättigten Keton vom Typus des Progesterons durchgeführt.

³⁾ H. Reich, *Helv.* **23**, 219 (1940).

⁴⁾ H. G. Fuchs & T. Reichstein, *Helv.* **24**, 804 (1941).

⁵⁾ J. Heilbron, E. R. M. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, *Soc.* **1949**, 1823.

⁶⁾ Da in allen bis heute untersuchten Fällen die Umsetzung von 17-Keto-Steroiden mit Grignard-Verbindungen in der Hauptreaktion zu 17 β -Oxy-17 α -alkyl-Derivaten führt [vgl. z. B. L. F. Fieser & M. Fieser, *Exper.* **4**, 285 (1948)] wird auch der Verbindung VIII die Konfiguration eines 17 β -Oxy-Steroids zugeteilt.

Die beiden Verbindungen lassen sich auf chromatographischem Wege leicht trennen und können in einer Gesamtausbeute von über 65% gewonnen werden. Die 3,17-Dioxy-Verbindung VIII lässt sich in Stellung 3 partiell acetylieren. Wenn auf das Acetat VIIa gearbeitet wird, ist es deshalb von Vorteil, das Rohprodukt der *Grignard*-Reaktion einer Nachbehandlung mit Pyridin-Acetanhydrid zu unterwerfen.

Die selektive Hydrierung der Äthoxyäthynyl-carbinole VIII und VIIa zu den entsprechenden Äthoxyvinyl-carbinolen IX und IXa gelingt leicht, besonders wenn in Pyridin mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator gearbeitet wird¹⁾. Nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff kommt die Hydrierung praktisch zum Stillstand. Während das Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IXa) eine leicht kristallisierbare Verbindung darstellt, konnte der in Stellung 3 unveresterte Alkohol IX bis heute nur als Gel gewonnen werden. Für die weiteren Umsetzungen erwies sich jedoch eine Reinigung der Verbindungen IX und IXa als überflüssig.

Wird das Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IXa) mit 0,2-n. Salzsäure in Dioxan-Wasser während 25 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt, so bleibt die Acetat-Gruppierung in Stellung 3 erhalten, während die Seitenkette an C 17 die gewünschte Umlagerung zum α,β -ungesättigten Aldehyd (Va) erfährt. Beim Erwärmen des Acetats IXa auf dem Wasserbad mit 0,5-n. Salzsäure in Dioxan-Wasser tritt gleichzeitig mit der Umlagerung auch eine Verseifung der Ester-Gruppierung an C 3 ein. Der Oxy-aldehyd V liefert bei der Behandlung mit Pyridin-Acetanhydrid in der Kälte das Acetat Va. Die Verbindung V zeigt im UV.-Absorptionsspektrum das erwartete²⁾ Maximum bei 244 m μ (log ϵ = 4,42).

Die hier beschriebenen Umsetzungen verlaufen ausserordentlich glatt. Sie lieferten, ohne eine spezielle Ausarbeitung der einzelnen Reaktionsstufen, den α,β -ungesättigten Aldehyd V in einer Ausbeute von 40%, bezogen auf das Ausgangsmaterial Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-keto-androsten (VII). Damit ist das Ziel dieser Arbeit, nämlich eine präparativ günstige Synthese von α,β -ungesättigten Aldehyden des Typus V, erreicht.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (VIIa).

Zu einer *Grignard*-Lösung — bereitet aus 2,18 g Magnesiumspänen, 9,81 g Äthylbromid und 50 cm³ Äther — wurden unter gutem Umrühren innerhalb von 30 Minuten 6,3 g Äthoxyacetylen in 50 cm³ Äther zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde

¹⁾ Unter diesen Bedingungen gelang es *L. Ruzicka & P. Müller* (Helv. **22**, 755 (1939)) Äthynyl-testosteron zu Vinyl-testosteron zu hydrieren.

²⁾ Vgl. *K. Miescher, A. Wettstein & C. Scholz*, Helv. **22**, 894 (1939).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

bei Zimmertemperatur weiter gerührt und anschliessend tropfenweise mit einer Lösung von 3 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-keto-androsten (VII) in 50 cm³ abs. Äther versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde zum Sieden erhitzt, dann auf 0° abgekühlt und in 100 cm³ eisgekühlte 20-proz. Ammonchlorid-Lösung eingerührt. Die wässrige Lösung wurde mit Äther extrahiert, die ätherische Schicht mit 10-proz. Ammonchlorid-Lösung und Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (4,0 g) wurde zur Reinigung an 130 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol 1:1 konnten 1,684 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (VIIIa) vom Smp. 136–137° eluiert werden. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan wurden 1,275 g derbe Nadeln vom Smp. 138–139° erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend 60 Stunden im Hochvakuum bei 65° getrocknet. Smp. 139–140°.

$$[\alpha]_D^{19} = -122^\circ \quad (c = 0,942 \text{ in Chloroform})$$

4,090 mg Subst. gaben 11,213 mg CO₂ und 3,280 mg H₂O
 C₂₅H₃₆O₄ Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,82 H 8,97%

Δ^5 -3 β , 17 β -Dioxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (VIII).

Die Benzol-Äther-(8:2)-Fraktionen des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten zusammen 1,629 g rohes Δ^5 -3 β , 17 β -Dioxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten vom Smp. 139–140°. Beim langsamen Erhitzen sintert die Substanz bei 74–84°, erstarrt wieder, um endgültig bei 139–140° zu schmelzen. Aus Aceton-Hexan umkristallisiert lieferte das Rohprodukt 1,045 g Nadeln vom Smp. 139–140°.

Eine Probe wurde zur Analyse viermal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend 60 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet. Die gut ausgebildeten Nadeln schmolzen bei 140–141°. Die Mischprobe mit dem Acetat VIIIa vom Smp. 139–140° schmolz bei 110–112°.

$$[\alpha]_D^{19} = -124^\circ \quad (c = 0,985 \text{ in Chloroform})$$

4,283 mg Subst. gaben 12,090 mg CO₂ und 3,666 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₃ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,03 H 9,58%

Acetylierung zu VIIIa. 152 mg Dioxy-Verbindung VIII wurden in einem Gemisch von 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 5 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde in Wasser eingerührt und die ausgefallene Substanz durch Extrahieren mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton-Hexan umkristallisiert 140 mg des weiter oben beschriebenen Acetats VIIIa vom Smp. 139–140°.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IXa).

300 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (VIIIa) wurden in 7 cm³ Pyridin gelöst und mit 90 mg eines 2,5-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators unter Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme setzte nach 6 Minuten ein und war nach weiteren 11 Minuten beendet, nachdem die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge verbraucht war. Die Pyridin-Lösung wurde filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Äther-Hexan umkristallisiert 250 mg feine Blättchen, die bei 135–136° schmolzen. Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial vom Smp. 139–140° schmolz bei 110–111°. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Äther-Hexan umkristallisiert und anschliessend 73 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Smp. 138,5–139,5°.

$$[\alpha]_D^{19} = -56,0^\circ \quad (c = 0,750 \text{ in Chloroform})$$

3,648 mg Subst. gaben 9,974 mg CO₂ und 3,124 mg H₂O
 C₂₅H₃₈O₄ Ber. C 74,59 H 9,52% Gef. C 74,61 H 9,58%

Δ^5 -3 β , 17 β -Dioxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IX).

100 mg Δ^5 -3 β ,17 β -Dioxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (VIII) wurden in 5 cm³ Pyridin mit 30 mg eines Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators unter Wasserstoff geschüttelt. Wie beim Acetat VIIIa setzte die Wasserstoffaufnahme nach 6 Minuten ein und war nach weiteren 11 Minuten beendet, nachdem ein Mol Wasserstoff verbraucht war. Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Aceton-Hexan ein Gel. Die Verbindung wurde roh weiterverarbeitet.

 Δ^5 ; 17, 20-3 Oxy-pregnadien-21-al (V).

a) Aus Δ^5 -3 β , 17 β -Dioxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IX).

94 mg rohes Δ^5 -3 β ,17 β -Dioxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IX) wurden in 6 cm³ Dioxan gelöst und mit 2 cm³ 2-n. Salzsäure 30 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand (90 mg) wurde zur Reinigung an 2,7 g Aluminiumoxyd (Akt. IV) adsorbiert. Mit Benzol und Äther wurden 61 mg reiner Oxyaldehyd V vom Smp. 178—179° eluiert. Zur Analyse wurde eine Probe (13 mg) noch zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Smp. 178—179°.

$$[\alpha]_D^{19} = -64,8^0 \quad (c = 0,988 \text{ in Chloroform})$$

3,698 mg Subst. gaben 10,818 mg CO₂ und 3,137 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₂ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 79,83 H 9,49%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 244 m μ (log ϵ = 4,42).

b) Aus Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IXa).

150 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IXa) wurden in 6 cm³ Dioxan mit 2 cm³ 2-n. Salzsäure 1 Stunde auf dem Wasserbad auf 90° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (120 mg) schmolz roh bei 170—172°. Nach chromatographischer Reinigung wurden 75 mg Oxyaldehyd V erhalten, der nach dem Umlösen aus Äther-Hexan bei 180—181° schmolz. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat von V schmolz bei 179—180°.

 Δ^5 ; 17, 20-3 β -Acetoxy-pregnadien-21-al (Va)¹⁾²⁾³⁾.

a) Aus Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten (IXa).

150 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyvinyl-androsten wurden in 8 cm³ Dioxan gelöst und mit 2 cm³ 1-n. Salzsäure 25 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (150 mg) lieferte aus Äther-Hexan 100 mg Nadeln vom Smp. 184—185°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend 76 Stunden im Hochvakuum bei 95° getrocknet. Smp. 184—185° 4).

$$[\alpha]_D^{19} = -60,0^0 \quad (c = 0,799 \text{ in Chloroform})$$

3,834 mg Subst. gaben 10,895 mg CO₂ und 3,123 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,49 H 9,05% Gef. C 77,55 H 9,11%

¹⁾ K. Miescher, A. Wettstein & C. Scholz, Helv. **22**, 894 (1939).

²⁾ H. Reich, Helv. **23**, 219 (1940).

³⁾ H. G. Fuchs & T. Reichstein, Helv. **24**, 804 (1941).

⁴⁾ Die Mischprobe mit authentischem Material (vgl. Fussnote¹⁾) ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Herrn Dr. K. Miescher danken wir für den Vergleich der beiden Präparate.

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei $244\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,44$).

b) Durch Acetylierung von V.

60 mg roher Oxy-aldehyd V wurden in 5 cm^3 Pyridin gelöst und mit $0,5\text{ cm}^3$ Acetanhydrid 5 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Der Rückstand (60 mg) lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 35 mg Nadeln, die bei $182\text{--}183^\circ$ schmolzen und in der Mischprobe mit dem weiter oben beschriebenen Präparat von Va keine Depression gaben.

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

Zusammenfassung.

Die Übertragung, der aus synthetischen Versuchen auf dem Gebiet des Vitamins A bekannt gewordenen Reaktionsfolge —Keton \rightarrow Äthoxyäthynyl-carbinol \rightarrow Äthoxyvinyl-carbinol \rightarrow α, β -ungesättigter Aldehyd— auf Dehydro-epi-androsteron, führte zu einer neuen, präparativ günstigen Synthese des $\Delta^{5;17,20}\text{-}3\beta\text{-Oxy-pregnadien-21-als (V)}$.

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

55. Synthese der optisch aktiven Dihydro-lysergsäuren.

19. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, J. Rutschmann und W. Schlientz.

(1. II. 50.)

A. Einleitung.

In der 17. Mitteilung dieser Reihe beschrieben wir die Synthese von drei stereoisomeren, racemischen Dihydro-nor-lysergsäuren, die sich den drei bekannten isomeren Dihydro-lysergsäuren natürlicher Herkunft sterisch zuordnen liessen und somit als rac. Dihydro-nor-lysergsäure, rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I) und rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II) bezeichnet werden konnten. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Überführung der beiden erstgenannten Norsäuren in die rac. Dihydro-lysergsäure bzw. die rac. Dihydro-isolysergsäure(I) durch Methylierung am Stickstoffatom 6 (s. die Formeln) und mit der Auflösung der DL-Dihydro-lysergsäure in die optisch aktiven Antipoden.

¹⁾ 18. Mitteilung: Helv. **33**, 108 (1950).

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei $244\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,44$).

b) Durch Acetylierung von V.

60 mg roher Oxy-aldehyd V wurden in 5 cm^3 Pyridin gelöst und mit $0,5\text{ cm}^3$ Acetanhydrid 5 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Der Rückstand (60 mg) lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 35 mg Nadeln, die bei $182\text{--}183^\circ$ schmolzen und in der Mischprobe mit dem weiter oben beschriebenen Präparat von Va keine Depression gaben.

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

Zusammenfassung.

Die Übertragung, der aus synthetischen Versuchen auf dem Gebiet des Vitamins A bekannt gewordenen Reaktionsfolge —Keton \rightarrow Äthoxyäthynyl-carbinol \rightarrow Äthoxyvinyl-carbinol \rightarrow α, β -ungesättigter Aldehyd— auf Dehydro-epi-androsteron, führte zu einer neuen, präparativ günstigen Synthese des $\Delta^{5;17,20}\text{-}3\beta\text{-Oxy-pregnadien-21-als (V)}$.

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

55. Synthese der optisch aktiven Dihydro-lysergsäuren.

19. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, J. Rutschmann und W. Schlientz.

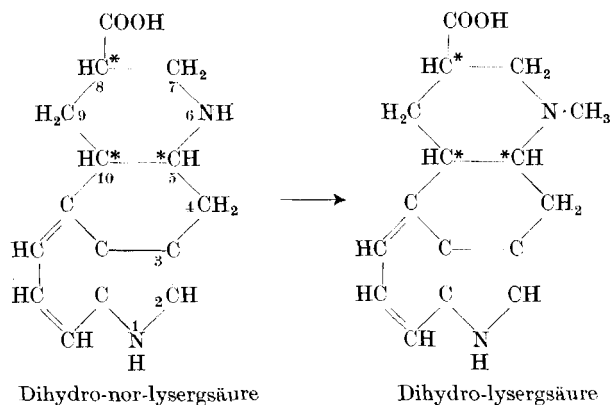
(I. II. 50.)

A. Einleitung.

In der 17. Mitteilung dieser Reihe beschrieben wir die Synthese von drei stereoisomeren, racemischen Dihydro-nor-lysergsäuren, die sich den drei bekannten isomeren Dihydro-lysergsäuren natürlicher Herkunft sterisch zuordnen liessen und somit als rac. Dihydro-nor-lysergsäure, rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I) und rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II) bezeichnet werden konnten. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Überführung der beiden erstgenannten Norsäuren in die rac. Dihydro-lysergsäure bzw. die rac. Dihydro-isolysergsäure(I) durch Methylierung am Stickstoffatom 6 (s. die Formeln) und mit der Auflösung der DL-Dihydro-lysergsäure in die optisch aktiven Antipoden.

¹⁾ 18. Mitteilung: Helv. **33**, 108 (1950).

Der linksdrehende Antipode war identisch mit der D(---)-Dihydro-lysergsäure, die bei der alkalischen Hydrolyse der Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide erhalten wird¹⁾.



Die Totalsynthese der D-Dihydro-lysergsäure, des Grundkörpers der in den letzten Jahren therapeutisch wichtig gewordenen dihydrierten Mutterkornalkaloide, ist damit verwirklicht und der strenge Beweis ihrer Konstitution erbracht.

B. Die Ummethylierung der Dihydro-nor-lysergsäure-methylester in die Dihydro-lysergsäuren.

Es ist bekannt, dass die Alkylierung von sekundären, aliphatischen oder zyklischen Aminen zu den tertiären Basen manchmal auf Schwierigkeiten stösst. Die Verwendung der Halogenalkyle und Alkylsulfate führt meistens vorwiegend oder ausschliesslich zu den quaternären Ammoniumsalzen. Die für viele einfach gebaute Basen mit Erfolg verwendete Methylierungsmethode mit Formaldehyd und Ameisensäure oder einem anderen Reduktionsmittel liefert bei komplizierteren Verbindungen meist unbefriedigende Ergebnisse.

Diese Schwierigkeiten zeigten sich auch im vorliegenden Fall, als wir versuchten, die Dihydro-nor-lysergsäuren, die als kompliziert substituierte Piperidinderivate betrachtet werden können, mit einem der erwähnten Reagenzien zu den Dihydro-lysergsäuren zu methylieren. Die Methylierung am Stickstoffatom 6 gelang dagegen mit Hilfe einer merkwürdigen Reaktion, die unseres Wissens in der chemischen Literatur noch nicht beschrieben ist. Wir fanden nämlich, dass rac. Dihydro-lysergsäure auf einfachste Weise und in guter Ausbeute durch blosses Erhitzen des rac. Dihydro-nor-lysergsäuremethylesters über seinen Schmelzpunkt entsteht. Bei Temperaturen um 220° entstehen aus dem Norester in ca. 15 Minuten 70—80% der

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

Theorie an freier rac. Dihydro-lysergsäure. Die Methylgruppe wandert also unter diesen Bedingungen vom Carboxyl an den Stickstoff. Wir werden im Abschnitt E auf diese interessante Reaktion, die im folgenden „Ummethylierung“ genannt wird, näher eingehen.

Die Ummethylierung wurde auch mit dem rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester versucht, und zwar mit Erfolg. Doch erhielt man die entsprechende methylierte Säure, die rac. Dihydro-isolysergsäure(I), in bedeutend geringerer Ausbeute.

C. Vergleich der synthetischen mit den natürlichen Dihydro-lysergsäure-Racematen.

Die einheitliche rac. Dihydro-lysergsäure und die rac. Dihydro-isolysergsäure(I) natürlicher Herkunft, die wir für den Vergleich mit unseren synthetischen Racematen benötigten, waren bis anhin nicht bekannt. Wohl haben *R. G. Gould, L. C. Craig & W. A. Jacobs*¹⁾ eine rac. Dihydro-lysergsäure beschrieben, die sie durch Reduktion von rac. Lysergsäure²⁾ mit Natrium und Butylalkohol hergestellt hatten, doch kann es sich bei ihrem Präparat nicht um einheitliche DL-Dihydro-lysergsäure gehandelt haben, weil sich die Lysergsäure bei chemischen Reaktionen besonders in alkalischem Medium teilweise isomerisiert.

Wir haben nach dem Verfahren der genannten Autoren rac. Lysergsäure reduziert und das Reduktionsprodukt nach der Veresterung mit methylalkoholischer Salzsäure chromatographisch in seine Bestandteile zerlegt. Dabei konnten tatsächlich drei verschiedene Racemate festgestellt werden. Von der Untersuchung der optisch aktiven Dihydro-lysergsäure-Derivate her ist bekannt, dass sich die drei Stereoisomeren durch ihr Haftvermögen an der Aluminiumoxydsäule charakteristisch unterscheiden. Am leichtesten werden die Derivate der Dihydro-isolysergsäure(I) eluiert, dann folgen die Dihydro-lysergsäure-Derivate und zuletzt die Abkömmlinge der Dihydro-isolysergsäure(II)³⁾.

Das Chromatogramm des veresterten Reduktionsproduktes der rac. Lysergsäure lieferte drei entsprechende Fraktionen. Die zuerst im Filtrat erscheinende Substanz, der rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester, und der etwas fester haftende rac. Dihydro-lysergsäure-methylester liessen sich in kristallisierter Form gewinnen, während der an der Säule fest haftende Rest, in dem wahrscheinlich rac. Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester enthalten war, nicht kristallisiert werden konnte.

Der so gewonnene rac. Dihydro-lysergsäure-methylester natürlicher Herkunft kristallisierte, wie das synthetische aus der Norsäure dargestellte Präparat, aus Benzol mit Kristalllösungsmittel und

¹⁾ J. Biol. Chem. **145**, 487 (1942).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).

³⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 650 (1946).

schmolz unter Abgabe desselben schon bei 90—100°. Nach dem Trocknen im Hochvakuum besitzen beide Substanzen den Smp. 148—150⁰¹). Bei der Mischprobe zeigten sie keine Depression. Die freien Säuren, die synthetische und die natürliche rac. Dihydro-lysergsäure, kristallisieren aus Wasser in glitzernden, rhombenförmigen Blättchen, die 1 Mol Kristallwasser enthalten, das auch im Hochvakuum bei 130° nicht abgegeben wird, und die bei ungefähr 310° unscharf unter Zersetzung schmelzen. In dieser Eigenschaft, Kristallwasser so fest zu binden, unterscheidet sich die rac. Dihydro-lysergsäure charakteristisch von der optisch aktiven D-Dihydro-lysergsäure.

Der synthetische und der natürliche rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester kristallisieren aus Methylalkohol in Nadeln, die sich bei 90° unter Abgabe von Lösungsmittel verflüssigen, während sorgfältig im Hochvakuum getrocknete Proben bei 156—158° schmelzen. Die Mischprobe ergab keine Depression der Schmelzpunkte.

Der rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester wurde auch noch durch die Überführung in rac. Dihydro-lysergsäure identifiziert, indem der Ester in das Hydrazid umgewandelt und dieses durch Kochen mit Kalilauge verseift wurde. Diese Isomerisierungsreaktion ist charakteristisch für Derivate der Dihydro-isolysergsäure(I)-Reihe²).

D. Die Auflösung der synthetischen rac. Dihydro-lysergsäure in die optischen Antipoden.

Die Spaltung der totalsynthetischen DL-Dihydro-lysergsäure in die optischen Antipoden bildet den letzten Schritt in der langen Reihe von Operationen, die schliesslich zur D-Dihydro-lysergsäure als dem Hauptbestandteil der hochwirksamen Dihydroderivate der natürlichen Mutterkornalkaloide führten. Sie gelang nach dem gleichen Verfahren, mit dem seinerzeit die Spaltung der rac. Lysergsäure in die optischen Antipoden durchgeführt werden konnte, nämlich über das Säure-amid mit L-Norephedrin³).

Synthetisches rac. Dihydro-lysergsäure-azid, das auf übliche Weise aus dem Ester über das Hydrazid bereitet worden war, wurde mit L-Norephedrin säureamidartig verknüpft. Das resultierende partielle Racemat liess sich an einer Aluminiumoxydsäule mit Essigester und Aceton als Lösungsmittel in die beiden Komponenten zerlegen. Das weniger gut haftende Isomere zeigte ein spez. Drehvermögen von $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ$ (in Pyridin) und kristallisierte aus Aceton in massiven Prismen und Polyedern vom Smp. 240—241°. Es war identisch mit dem aus D-Dihydro-lysergsäure-azid natürlicher Herkunft und L-Norephedrin hergestellten Säureamid. Das fester haftende Isomere,

¹) Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit sind im evakuierten Röhrchen bestimmt und korrigiert.

²) A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 650 (1946).

³) A. Stoll & A. Hofmann, *Z. physiol. Ch.* **250**, 7 (1937).

das L-Norephedrid der L-Dihydro-lysergsäure, wies einen spez. Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +107^\circ$ (in Pyridin) auf und kristallisierte aus Essigester in feinen Nadeln, die bei $252\text{--}253^\circ$ schmolzen.

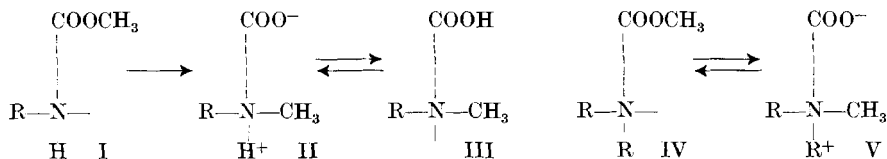
Die genau gleich ausgeführte Zerlegung der rac. Dihydro-lysergsäure natürlicher Herkunft lieferte zwei Isomere, die mit den beschriebenen Norephedriden der synthetischen Dihydro-lysergsäuren in jeder Hinsicht übereinstimmen.

Durch energische alkalische Hydrolyse der Norephedride wurden die optisch aktiven Dihydro-lysergsäuren erhalten. Der Antipode mit dem spez. Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ (in Pyridin) war identisch mit D(–)-Dihydro-lysergsäure, die den dihydrierten natürlichen, linksdrehenden Mutterkornalkaloiden¹⁾ zu Grunde liegt. Sein Antipode mit dem spez. Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ$ (in Pyridin) ist als L(+)-Dihydro-lysergsäure aufzufassen. Die optisch aktiven synthetischen Präparate kristallisierten aus Wasser wie die natürlichen Dihydro-lysergsäuren in den charakteristischen rhombenförmigen oder sechseckigen Blättchen.

E. Zum Mechanismus der Ummethylierung.

Die Bildung der Dihydro-lysergsäuren aus den Norsäure-methylestern erscheint auf den ersten Blick als einfache, intramolekulare Wanderung der Ester-Methylgruppe an das sekundäre Stickstoffatom. Offensichtlich ist diese Reaktion verwandt mit der vor allem durch ausgedehnte Untersuchungen von R. Willstätter²⁾ bekanntgewordenen Umwandlung der Methylester von N,N-Dialkylamino-säuren in Betaine. Beispielsweise entstehen beim Erhitzen von Dimethyl-amino-essigsäure-methylester auf 200° 80–90% der Theorie an Betain. Aus β -Dimethylamino-propionsäure-methylester erhält man zu ca. 30% das entsprechende Betain.

In den Formeln I–III ist die Umlagerung des Dihydro-nor-lysergsäure-methylesters in Dihydrolysergsäure und in den Formeln IV und V die entsprechende Umwandlung der tertiären Aminosäure-ester in Betaine nach Willstätter schematisch dargestellt. Die gebrochenen Linien bedeuten dabei eine unbestimmte Anzahl von Kohlenstoffatomen zwischen der Carboxyl- und der Aminogruppe.

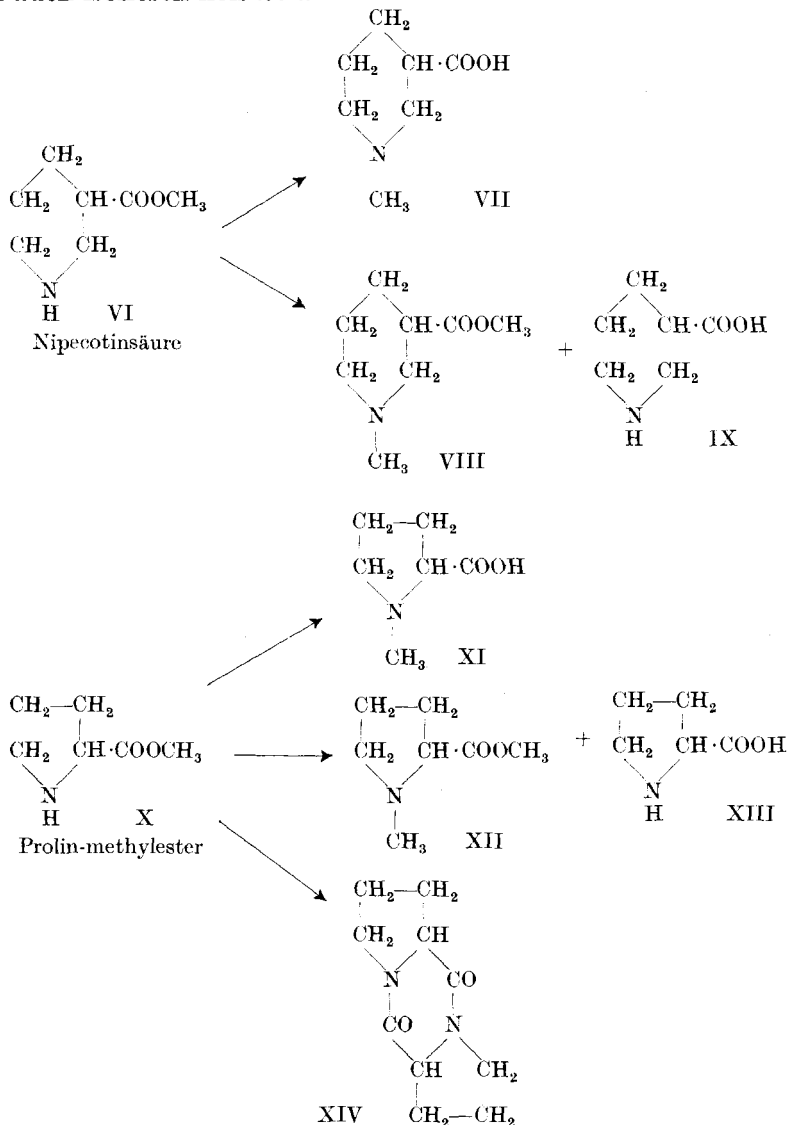


Wir haben versucht, die Ummethylierung auf andere Aminosäureester auszudehnen, und feststellen können, dass ihr eine, wenigstens vorläufig beschränkte, Verallgemeinerungsfähigkeit zukommt.

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 2070 (1943).

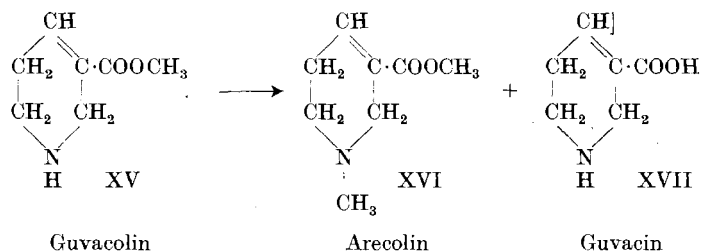
²⁾ R. Willstätter, B. **35**, 584 (1902).

Als erste, dem Dihydro-nor-lysergsäure-methylester am nächsten verwandte Modellsubstanz wählten wir den Nipecotinsäure-methylester (VI). Beim Erhitzen desselben erhielten wir neben viel unverändertem Ausgangsmaterial eine geringe Menge N-Methyl-nipecotinsäure (VII). Überraschenderweise aber war das Hauptprodukt der Reaktion der N-Methyl-nipecotinsäure-methylester (VIII). Es mussten also aus zwei Molekeln des Ausgangsmaterials je eine Molekel methylierter Ester und freie Nipecotinsäure (IX) entstanden sein, die wir denn auch isolieren konnten.



Ähnliche Verhältnisse stellten wir bei der Ummethylierung des Prolin-methylesters (X) fest. Neben wenig freier Hygrinsäure (XI) entstand hier deren Methylester (XII) und etwas Prolin (XIII). Das Hauptprodukt war in diesem Falle das Prolin-diketopiperazin (XIV), das ja auch aus Prolin-methylester bei Zimmertemperatur allmählich entsteht.

In weiteren Versuchen stellten wir beim Erhitzen von Guvacolin (XV) die Bildung von geringen Mengen Arecolin (XVI) neben Guvacin (XVII) fest, während wir bei der Prüfung des β -Alanin-methylesters keine N-methylierten Produkte finden konnten.

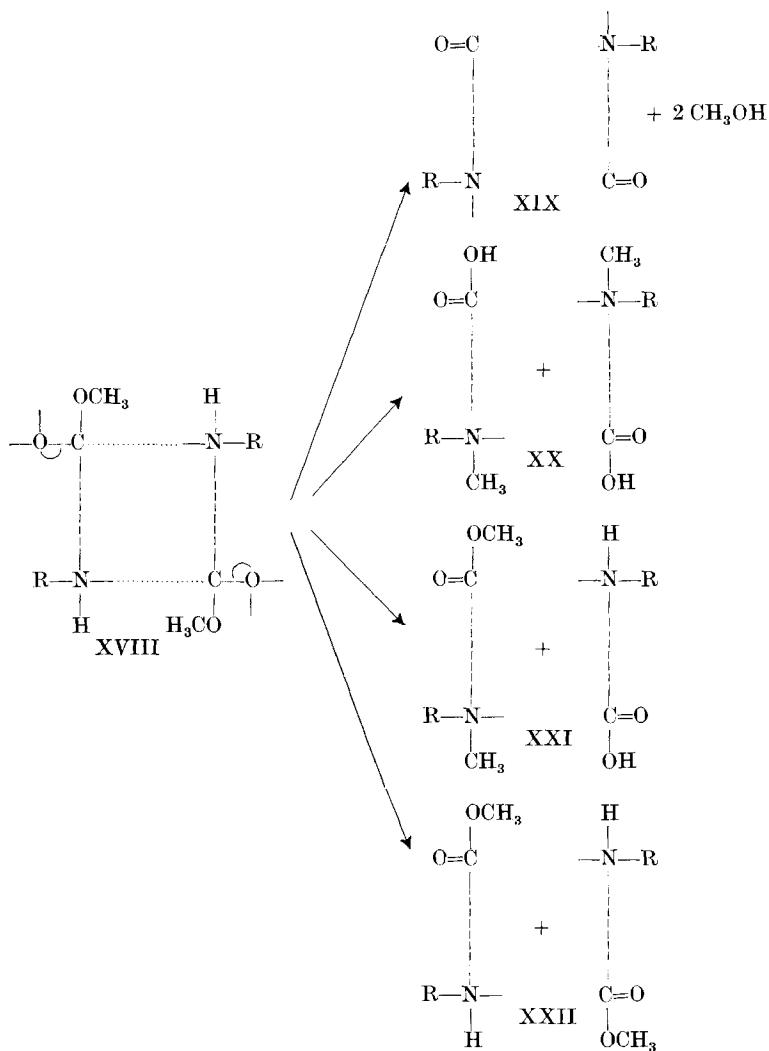


Wenn wir die bisher ausgeführten Ummethylierungen gesamthaft betrachten, so fällt auf, dass mehrfach Produkte auftreten, die aus zwei Molekeln des Ausgangsesters entstanden sein müssen. Es wäre demnach denkbar, dass solche Ummethylierungen allgemein durch Wechselwirkung von zwei Molekeln Aminosäure-ester zustandekommen. Diese Verbindungen sind stark polarisiert, und wir dürfen bei ihnen wahrscheinlich eine gewisse Assoziation im Sinne der Formel XVIII annehmen. Betrachten wir nun einen derartigen Komplex als das eigentliche „Ausgangsmaterial“, so ergeben sich die verschiedenen bisher bei der Reaktion festgestellten Verbindungsarten als Produkte eines Zerfalls dieses Komplexes, der nun im Einzelfall nach verschiedenen Richtungen ablaufen kann.

Dieser Versuch einer Interpretation ist in den Formeln XVIII bis XXII schematisch dargestellt. Als Reaktionsprodukte treten auf:

1. Das Diketopiperazin XIX (aus Prolin-methylester X);
2. Die tertiäre Aminosäure XX (aus Dihydro-nor-lysergsäure, aus Nipecotinsäureester VI, aus Prolin-methylester X);
3. Der methylierte Ester zusammen mit unmethylierter Säure XXI (aus Prolin-methylester X, Nipecotinsäureester VI und Guvacolin XV);
4. Formal betrachtet der unveränderte Ausgangs-Ester XXII.

Die reversible Umlagerung der tertiären Aminosäureester in die Betaine nach *R. Willstätter*¹⁾ liesse sich in ein solches Schema zwanglos einordnen.



Experimenteller Teil.

Die Versuche 1. und 2. lieferten die racemischen Vergleichssubstanzen natürlicher Herkunft.

1. rac. Dihydro-lysergsäure-methylester und rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester aus rac. Lysergsäure. Wir folgten für die Reduktion der Lysergsäure der Arbeitsweise von *R. G. Gould, L. C. Craig & W. A. Jacobs*²⁾. Eine Auf-

¹⁾ *R. Willstätter*, B. **35**, 584 (1902).

²⁾ *J. Biol. Chem.* **145**, 487 (1942).

schlammung von 15 g rac. Lysergsäure¹⁾ in 500 cm³ 98-proz. n-Butanol wurde in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Kolben zum Sieden erhitzt und unter kräftigem Rühren möglichst rasch mit 40 g Natrium versetzt, wobei die Lysergsäure sich alsbald auflöste. Nach Beendigung der Reaktion verdünnte man mit Wasser und dampfte die Lösung im Vakuum ein, bis kein Butanol mehr übergang und das Volumen ca. 400 cm³ betrug. Beim Neutralisieren mit starker Salzsäure und etwas Eisessig auf pH 6 kristallisierte die rohe Dihydro-lysergsäure aus. Sie wurde nach einigem Stehen im Eisschrank abgenutscht, mit Eiswasser und Äthanol gründlich gewaschen und getrocknet. Ausbeute 10,5 g.

Das rohe Reduktionsprodukt lieferte nach der Veresterung mit methanolischer Salzsäure 9,4 g eines amorphen Estergemisches, das nun in benzolischer Lösung auf 500 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Die ersten Fraktionen der durchlaufenden Lösung hinterliessen beim Eindampfen einen Rückstand, der aus Methanol leicht kristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel erhielt man 1,2 g Nadeln, die nach sorgfältigem Trocknen im Hochvakuum, zuerst bei 70°, dann bei 100°, bei 156–158° schmolzen. Durch die Lage im Chromatogramm und durch die Tatsache, dass bei der energischen Verseifung des aus dem Methylester hergestellten Hydrazids mit Kalilauge rac. Dihydro-lysergsäure gewonnen werden konnte (siehe unter 2.), war die Verbindung als rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester gekennzeichnet.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 71,79	H 7,09	N 9,85%
	Gef. „ 71,96	„ 6,87	„ 9,84%

Die weiteren Benzol-Eluate des Chromatogramms lieferten zusammen ca. 4,5 g rac. Dihydro-lysergsäure-methylester, der aus Benzol in grossen Blättern kristallisierte. Das Präparat verlor beim Trocknen im Hochvakuum bei 50–100° die einem Mol entsprechende Menge Kristallbenzol und schmolz dann bei 148–150°. Vor dem Trocknen verflüssigte es sich schon bei 90–100°.

Die in der Säule zurückgehaltene Substanz bestand wahrscheinlich wenigstens zum Teil aus rac. Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester, der jedoch nicht isoliert werden konnte. Es ist uns bisher noch nicht gelungen, ein kristallisiertes Derivat der rac. Dihydro-isolysergsäure(II) zu fassen.

2. Überführung von rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester in rac. Dihydro-lysergsäure. 500 mg rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester wurden 30 Minuten mit 3 cm³ wasserfreiem Hydrazin gekocht. Das Hydrazid, das zum Teil schon auskristallisiert war, wurde durch Zusatz von Wasser zur noch heissen Lösung vollständig ausgefällt, nach einigem Stehen abgenutscht und aus viel Methanol umkristallisiert. Es war darin sehr schwer löslich und bildete beim langsamen Abkühlen der Methanollösung polygonale Platten, Smp. 296°.

$C_{16}H_{20}ON_4$	Ber. C 67,56	H 7,09	N 19,72%
	Gef. „ 67,45	„ 7,12	„ 20,04%

450 mg Hydrazid wurden mit 5 cm³ 25-proz. Kalilauge und 5 cm³ Äthanol 15 Stunden am Rückfluss zum kräftigen Sieden erhitzt. Dann neutralisierte man mit starker Salzsäure und etwas Eisessig (auf pH 6), nutschte die Fällung nach einigem Stehen im Eisschrank ab und wusch mit Wasser und Äthanol nach. Die Kristallisation erfolgte alsdann aus verdünntem Ammoniak durch Eindampfen über freier Flamme bis zu beginnender Kristallbildung. Man erhielt so 370 mg freie Säure, deren Kristalle die für Dihydro-lysergsäure typische rhombische Blättchenform zeigten. Smp. ca. 300° unter Zersetzung.

Die Säure wurde nun wie üblich mit methanolischer Salzsäure verestert, der Ester (350 mg) in Benzol gelöst und auf 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die durchlaufende Lösung enthielt von der ersten Fraktion an reinen rac. Dihydro-lysergsäure-methylester, der nach dem Umkristallisieren aus Benzol und Trocknen den Smp. 148–150° zeigte. Ausbeute 300 mg.

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).

3. rac. Dihydro-lysergsäure aus rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester. 500 mg rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester wurde in ein Präparatenröhrchen eingefüllt, das 5 cm über der Substanz zu einer dickwandigen Kapillare ausgezogen und an die Hochvakuumpumpe angeschlossen wurde. Unter Erhitzen auf 120° evakuierte man das Röhrchen (ca. 10⁻⁴ mm Hg) und schmolz dann die Kapillare zu. Die so getrocknete und vor Luftsauerstoff geschützte Substanz wurde nun durch Untertauchen des Röhrchens in ein Bad von 210° geschmolzen und dann auf 220° erhitzt. Nach wenigen Minuten begann die Schmelze kristallinisch zu erstarren. Man beließ noch 10—15 Minuten bei 220°, kühlte dann schnell ab und öffnete das Röhrchen, wobei ein schwacher Trimethylamin-Geruch festzustellen war. Die spröde, violettbräunlich gefärbte Masse wurde nun in verdünntem Ammoniak gelöst und die Lösung, die einen sehr geringen, flockigen Niederschlag aufwies, mit etwas Kohle geklärt. Beim Verjagen des Ammoniaks über freier Flamme trat bald reichliche Kristallisation ein. Nach einigem Stehen in der Kälte wurde die rac. Dihydro-lysergsäure abgenutscht, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute ca. 400 mg. Zur Analyse kristallisierte man das Rohprodukt aus reinem Wasser um. Es wurden die glitzernden rhombischen Blättchen erhalten, die für die Dihydro-lysergsäure typisch sind. Smp. ca. 310° unter Zersetzung. Das Präparat enthielt 1 Mol Kristallwasser, das sich auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 130° nicht entfernen liess.

$C_{16}H_{18}O_2N_2, H_2O$	Ber. C 66,63	H 6,99	N 9,72%
	Gef. „ 67,04	„ 7,40	„ 10,12%

150 mg rac. Dihydro-lysergsäure wurde wie üblich mit methanolischer Salzsäure verestert. Man erhielt 145 mg rohen Methylester, der nach Filtration seiner Lösung in Methylchlorid durch etwas Aluminiumoxyd aus Benzol sofort kristallisierte. Die blättrigen Kristalle zeigten dieselben Eigenschaften wie das Vergleichspräparat natürlicher Herkunft und hatten nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 50° und 90° den Smp. 148—150°. Die Mischprobe ergab keine Depression. Zur Analyse wurde das Präparat aus Essigester umkristallisiert, da sich die Kristalle aus Benzol nur unvollständig von den letzten Spuren dieses Lösungsmittels befreien lassen.

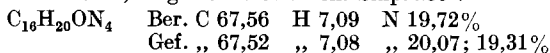
$C_{17}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 71,79	H 7,09	N 9,85%
	Gef. „ 71,64	„ 7,42	„ 9,96%

4. rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester aus rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester. 400 mg rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester wurden wie im Beispiel 3 in ein evakuiertes Glasröhrchen eingeschmolzen und 30 Minuten auf 210° erhitzt. Der Inhalt des Röhrchens wurde dann mit methanolischer Salzsäure verestert und die Lösung des Esters in Benzol auf 25 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten Fraktionen der Lösung lieferten beim Eindampfen 160 mg eines Präparates, das aus Methanol leicht kristallisierte. Das Produkt war in allen seinen Eigenschaften identisch mit rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester natürlicher Herkunft. Smp. 155—157°. Der Misch-Schmelzpunkt mit authentischem Material (Smp. 156—158°) zeigte keine Depression. Die Ausbeute an reinem kristallisiertem Methylester betrug indessen nur 80 mg.

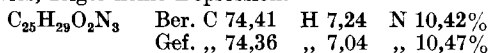
5. Die Spaltung der rac. Dihydro-lysergsäure in die Antipoden. Die Auflösung in die optisch aktiven Formen wurde in zwei parallelen Versuchsreihen mit synthetischer und zum Vergleich mit natürlicher rac. Dihydro-lysergsäure durchgeführt. Im folgenden ist nur die Spaltung des synthetischen Racemates beschrieben, da der Parallelversuch vollkommen analog verlief. Die sich entsprechenden Substanzen aus beiden Versuchen wurden miteinander verglichen und zeigten in allen Fällen eine vollständige Übereinstimmung der Eigenschaften. Die Misch-Schmelzpunkte ergaben keine Depression.

a) rac. Dihydro-lysergsäure-hydrazid. 1,0 g synthetischer rac. Dihydro-lysergsäure-methylester wurde mit 3 cm³ wasserfreiem Hydrazin 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das gebildete Hydrazid kristallisierte bei langsamem Zugeben von Wasser zu der noch warmen Lösung und wurde nach einigem Stehen im Eisschrank abgenutscht. Eine Probe des in fast quantitativer Ausbeute erhaltenen Hydrazids wurde in einigen Tropfen

heissem Methanol gelöst und kristallisierte bei allmählichem Verdünnen der filtrierten Lösung mit Wasser in feinen, länglichen Blättchen. Smp. 259°.

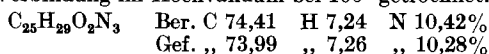


b) D-Dihydro-lysergsäure-L-norephedrid und L-Dihydro-lysergsäure-L-norephedrid. 930 mg rac. Dihydro-lysergsäure-hydrazid wurden auf bekannte Weise¹⁾ mit salpetriger Säure umgesetzt und das Azid aus der mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemachten Lösung ausgeäthert. Man engte die ätherischen Lösungen ohne Erwärmen im Vakuum etwas ein und vereinigte sie mit einer Lösung von 1,2 g L-Norephedrin in Äther. Im Verlauf von einigen Stunden bildete sich ein harziger Niederschlag. Die Lösung blieb über Nacht im Eisschrank stehen und wurde dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der in Chloroform gelöste Rückstand wurde wiederholt mit Wasser und etwas Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Man erhielt 1,18 g eines gelblichen Harzes, das in Essigester aufgenommen und zur Trennung in seine Komponenten an einer Säule von 250 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Die durchlaufende Lösung fing man in Fraktionen von je 150 cm³ auf. Die Eindampfrückstände der ersten sechs Fraktionen kristallisierten beim Erwärmen mit einigen Tropfen Aceton und wurden gemeinsam aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert. Man erhielt 350 mg D-Dihydro-lysergsäure-L-norephedrid in Form massiver Prismen und Polyeder. Für die Bestimmung der spez. Drehung und die Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Aceton umkristallisiert. Smp. 240—241°. Die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat, das aus kristallisiertem D-Dihydro-lysergsäure-azid natürlicher Herkunft hergestellt worden war und die gleichen Eigenschaften aufwies, zeigte keine Depression.



$$[\alpha]_D^{20} = -114^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

Die weiteren Fraktionen, die durch Waschen des Chromatogramms mit Essigester und dann mit Aceton erhalten wurden, kristallisierten aus Essigester. Sie wurden gemeinsam aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert und ergaben 230 mg rohes L-Dihydro-lysergsäure-L-norephedrid. Das aus feinen Nadeln bestehende Produkt wurde noch mehrmals aus Essigester umkristallisiert, bis der Smp. bei 252—253° konstant blieb. Zur Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum bei 100° getrocknet.



$$[\alpha]_D^{20} = +107^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

c) D(-)-Dihydro-lysergsäure. 130 mg D-Dihydro-lysergsäure-L-norephedrid wurde mit 3 cm³ 25-proz. Kalilauge und 3 cm³ Äthanol 9 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Verseifung war nach dieser Zeit noch nicht vollständig; es musste deshalb das unveränderte Ausgangsmaterial durch Ausschütteln der mit etwas Wasser verdünnten Lösung mit Chloroform abgetrennt werden. Die wässrig-alkalische Lösung wurde darauf mit 15-proz. Salzsäure vorsichtig neutralisiert und durch Zusatz von Eisessig auf pH 6 eingestellt. Beim Einengen kristallisierte die D(-)-Dihydro-lysergsäure aus. Nach dem Umkristallisieren aus reinem Wasser zeigte sie die richtige spez. Drehung und zersetzte sich beim Erhitzen von 300° an ohne richtig zu schmelzen. Die Kristalle hatten die charakteristische Form rhombischer oder sechseckiger Blättchen.

$$[\alpha]_D^{20} = -120^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

d) L(+)-Dihydro-lysergsäure. 90 mg L-Dihydro-lysergsäure-L-norephedrid wurde durch Kochen mit je 3 cm³ 25-proz. Kalilauge und Äthanol verseift und die L-Dihydro-lysergsäure auf die gleiche Art isoliert, wie die D-Form. Die Säure zeigte dieselben Eigenschaften wie ihr Antipode, indessen natürlich das entgegengesetzte spez. Drehvermögen.

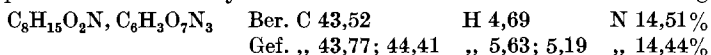
$$[\alpha]_D^{20} = +120^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 650 (1946).

6. Die Ummethylierung des Nipecotinsäure-methylesters. 2 g Nipecotinsäure-methylester wurde in ein auf 0,01 mm Hg evakuiertes Röhrchen eingeschmolzen und eine Stunde auf 150° erhitzt.

a) Nipecotinsäure (IX). Die ursprünglich farblose Flüssigkeit war nach dem Erhitzen leicht gelb gefärbt und mit Kristallen durchsetzt, die abfiltriert und mit Aceton gewaschen wurden. Es konnten so 165 mg farblose Substanz vom Smp. 260° abgetrennt werden, die sich als Nipecotinsäure erwies. Eine Mischprobe mit Nipecotinsäure zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) N-Methyl-nipecotinsäure-methylester (VIII). Der Rest des Reaktionsproduktes wurde bei 80–90° und 12 mm destilliert. Es liess sich so 1,2 g farbloses Öl gewinnen, das in Chloroform gelöst und an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert wurde. In Vorversuchen war festgestellt worden, dass sich Nipecotinsäure-methylester und N-Methyl-nipecotinsäure-methylester im Aluminiumoxydchromatogramm voneinander trennen lassen, da das methylierte Produkt weniger fest haftet und sich deshalb in den ersten Fraktionen vorfindet. Von 1,2 g Destillat wurden so 150 mg Substanz erhalten, die ein kristallisiertes Pikrat vom Smp. 132° gab. Es handelte sich um N-Methyl-nipecotinsäure-methylester-pikrat; ein Misch-Schmelzpunkt mit Vergleichssubstanz zeigte nämlich keine Depression. Für die Analyse wurde das Pikrat im Hochvakuum bei 60° getrocknet.



c) Nipecotinsäure-methylester (VI). Aus der Säule liess sich noch 1,05 g Ausgangsmaterial eluieren, das durch das Pikrat vom Smp. 155° und das Chlorhydrat vom Smp. 241° charakterisiert wurde.

d) N-Methyl-nipecotinsäure (VII). In einem andern Versuch wurden 900 mg Nipecotinsäure-methylester 15 Minuten lang auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt enthielt nach dem Abkühlen keine Kristalle von Nipecotinsäure. Dagegen liessen sich durch fraktionierte Sublimation im Kugelrohr bei 80–90° und 12 mm Hg 115 mg Estergemisch abdestillieren und darauf bei 120–130° und 0,005 mm Hg 90 mg Kristalle vom Smp. 158° sublimieren. Dieses Sublimat konnte als N-Methyl-nipecotinsäure identifiziert werden, da sowohl der Schmelzpunkt als auch der Misch-Schmelzpunkt mit der Vergleichssubstanz übereinstimmten. Die Ausbeute an durch Ummethylierung entstandener N-Methylverbindung war also mit Nipecotinsäure-methylester als Ausgangsmaterial relativ gering.

7. Ummethylierung von Guvacolin. Noch weniger ausgiebig war die Bildung des Arecolins aus Guvacolin. 900 mg kristallisiertes Guvacolin wurde im Hochvakuum in ein Röhrchen eingeschmolzen und 15 Minuten lang auf 170° erwärmt. Schon nach 5 Minuten begann die Reaktionsflüssigkeit teilweise zu kristallisieren. Nach dem Abkühlen war beim Öffnen des Röhrchens leichter Überdruck festzustellen; es entwichen flüchtige Amine infolge teilweiser Zersetzung der Base.

a) Guvacin (XVII). Der Inhalt des Röhrchens wurde mit Chloroform herausgespült und von den unlöslichen Kristallen (90 mg) abfiltriert, die nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol als Guvacin, Smp. 265°, identifiziert wurden.

b) Arecolin (XVI). Die Chloroformlösung wurde an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Vorversuche mit einem Gemisch von Guvacolin und Arecolin hatten ergeben, dass Arecolin zuerst durchwandert. Aus den ersten Fraktionen des Chromatogramms konnten nur 10 mg farbloses Öl erhalten werden, das ein Pikrat vom Smp. 112° gab. Es musste sich um Arecolinpikrat handeln, da die Mischprobe mit Arecolinpikrat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

8. Ummethylierungsversuche mit β -Alanin-methylester. 1 g β -Alanin-methylester wurde bei 12 mm im Röhrchen eingeschmolzen und 30 Minuten auf 95° erwärmt. Die Flüssigkeit war dabei teilweise fest geworden. Der Rohrinhalt wurde mit Äther versetzt und filtriert, wobei ein kristallines, farbloses Pulver zurückblieb, das bei 145° sinterte und dessen Zersetzungspunkt oberhalb 340° lag. Diese Eigenschaft schloss das Vorliegen eines Ummethylierungsproduktes aus, weshalb die Substanz nicht weiter untersucht wurde. Das ätherische Filtrat wurde eingedampft, in Chloroform aufgenommen

und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Auf diese Weise konnten 480 mg Ausgangsmaterial, das als Chlorhydrat vom Smp. 107° charakterisiert wurde, zurückgewonnen werden. Auch in den ersten Fraktionen des Chromatogramms konnte keine Spur einer anderen Substanz nachgewiesen werden. Bei Versuchen mit höheren Reaktionstemperaturen trat im Reaktionsgefäß Überdruck auf, und es wurden ausser Ausgangsmaterial lediglich grössere Mengen der ätherunlöslichen Substanz gefunden. In keinem Versuch konnte irgendein Ummethylierungsprodukt gefasst werden.

9. Ummethylierung von L-Prolin-methylester. 1,54 g L-Prolin-methylester wurden in ein auf 0,005 mm Hg evakuiertes Röhrchen eingeschmolzen und 15 Minuten lang auf 170° erhitzt, wobei teilweise Kristallisation eintrat.

a) Prolin-methylester (X) und Hygrinsäure-methylester (XII). Aus der Reaktionsflüssigkeit wurden zuerst die vorhandenen Ester abdestilliert. Es gingen bei 12 mm zwischen 80 und 90° 350 mg farbloses Öl in die Vorlage über. Durch Kochen mit Kupferhydroxyd wurde das Destillat verseift und in das Kupfersalz übergeführt, woraus sich mit Chloroform 310 mg Substanz extrahieren liessen.

Der in Chloroform unlösliche Rückstand betrug 90 mg und wurde in eine alkohol-lösliche und eine alkoholunlösliche Fraktion getrennt. Aus dem alkohollöslichen Kupfersalz liess sich nach dem Zerlegen mit Schwefelwasserstoff L-Prolin, $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ ($c = 0,19$ in Wasser), isolieren. Sein Pikrat schmolz bei 152°. Das schwerlösliche Kupfersalz gab nach dem Zerlegen DL-Prolin. Schmelzpunkt des Pikrates 136°.

Das chloroformlösliche Kupfersalz lieferte nach dem Behandeln mit Schwefelwasserstoff einen farblosen, kristallinen Rückstand, der aus absolutem Alkohol nach Zusatz von Äther in langen, dünnen Prismen kristallisierte. Smp. 116°, $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$ ($c = 0,8$ in Wasser). Es musste sich um das Monohydrat der L-Hygrinsäure handeln. Die L-Hygrinsäure wurde zur Analyse im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

$C_6H_{11}O_2N, H_2O$	Ber. C 48,97	H 8,85	N 9,52%
	Gef. „ 49,15; 49,18	„ 8,87; 8,68	„ 9,64%

Aus den Mutterlaugen der L-Hygrinsäure kristallisierte dann die DL-Hygrinsäure vom Smp. 169–171° aus, die durch das Chlorhydrat vom Smp. 187–189° und das Goldsalz vom Smp. 190–195° charakterisiert werden konnte.

b) Prolin-diketo-piperazin (XIV). Der nach dem Abdestillieren des Prolin- und des Hygrinsäure-esters verbleibende Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Beim Einengen der Lösung kristallisierten farblose Prismen vom Smp. 135°. Nach mehrfachem Umkristallisieren war der Smp. 156°. Die Substanz gab kein Kupfersalz. Zur Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{10}H_{14}O_2N_2$	Ber. C 61,82	H 7,27	N 14,42%
	Gef. „ 61,50	„ 7,47	„ 14,41%

Die Analysenwerte stimmen gut für Prolin-diketo-piperazin. Durch die Hydrolyse des Präparates konnte diese Annahme bestätigt werden, da dabei ausschliesslich Prolin erhalten wurde:

500 mg der Substanz vom Smp. 156° wurden 10 Stunden mit 10 cm³ konz. Salzsäure gekocht, darauf die überschüssige Salzsäure abgedampft und das Halogen mit Silberoxyd entfernt. Der beim Eindampfen zur Trockne verbleibende Rückstand kristallisierte aus absolutem Alkohol nach dem Impfen mit L-Prolin. Es konnten 130 mg L-Prolin isoliert werden. Smp. 215°, $[\alpha]_D^{20} = -75,5^\circ$ ($c = 0,66$ in Wasser). Das Pikrat schmolz bei 147°. Die Mutterlaugen des L-Prolins wurden in das Kupfersalz übergeführt und mit absolutem Alkohol behandelt. Dabei blieben 130 mg Kupfersalz ungelöst. Nach dem Zerlegen desselben mit Schwefelwasserstoff wurden daraus 50 mg DL-Prolin vom Smp. 209° erhalten. Ein Teil des Prolins war also racemisiert worden. Der Schmelzpunkt des Pikrates war 135°.

Aus der alkohollöslichen Fraktion liessen sich nach dem Zerlegen des Kupfersalzes noch 150 mg L-Prolin gewinnen. Pikrat Smp. 147°.

c) Prolin (XIII). Die nach dem Extrahieren des Prolin-diketo-piperazins verbleibende Substanz der Ummethylierungsreaktion wurde nun portionenweise mit Chloroform

versetzt und mit DL-Prolin geimpft. Bald setzte Kristallisation ein, und nach einiger Zeit konnten aus der Chloroformlösung 90 mg DL-Prolin abgetrennt werden. Smp. 209—211°. Schmelzpunkt des Pikrates 137°.

d) Hygrinsäure (XI). Die Prolinmutterlaugen wurden nun eingedampft und der Trockenrückstand der Hochvakuumsublimation unterworfen. Bei 0,005 mm Hg sublimierten zwischen 90 und 100° 30 mg farblose Kristalle vom Smp. 165—170°, die mit DL-Hygrinsäure keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die Substanz gab ein chloroformlösliches blaues Kupfersalz. Das Sublimat war also DL-Hygrinsäure.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von rac. Dihydro-lysergsäure aus rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester und von rac. Dihydro-isolysergsäure(I) aus rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester mit Hilfe einer neuartigen Ummethylierungsreaktion beschrieben und der Mechanismus dieser Ummethylierung an Hand weiterer Beispiele erörtert.

Die auf diese Weise gewonnene, synthetische rac. Dihydro-lysergsäure konnte über das L-Norephedrid in die optischen Antipoden aufgelöst werden. Damit ist die Totalsynthese der D-Dihydro-lysergsäure, des Hauptbestandteils der therapeutisch wichtig gewordenen Dihydro-Mutterkornalkaloide, verwirklicht und dessen Konstitution einwandfrei bewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

56. Über Steroide.

96. Mitteilung¹⁾.

Über einige Abkömmlinge des tricyclischen Oxyketons aus Cholesterin

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(21. XII. 49.)

Es wurde schon verschiedentlich beobachtet, dass bei energischen oxydativen Eingriffen an Steroiden, unter Aufspaltung des Ringes D, tricyclische Ketone entstehen können. So erhielt *Achtermann*²⁾ bei der Pyrolyse des Ozonisierungsproduktes des β -Ergosterol-acetats ein Acetoxyceton, welchem er die Konstitution eines 7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrons-(1) (IV) zuschrieb. Ein Jahr später konnte *Laucht*³⁾ durch Dehydrierung des entsprechenden Oxyketons III zum bekannten 2-Methyl-phenanthren⁴⁾ die Richtigkeit dieser Annahme beweisen. 1940 isolierten *Köster & Logemann*⁵⁾ aus den

¹⁾ 95. Mitteilung, *Helv.* **33**, 178 (1950).

²⁾ *T. Achtermann*, *Z. physiol. Ch.* **225**, 141 (1934).

³⁾ *F. Laucht*, *Z. physiol. Ch.* **237**, 236 (1935).

⁴⁾ *R. D. Haworth*, *Soc.* **1932**, 1125.

⁵⁾ *H. Köster & W. Logemann*, *B.* **73**, 298 (1940).

versetzt und mit DL-Prolin geimpft. Bald setzte Kristallisation ein, und nach einiger Zeit konnten aus der Chloroformlösung 90 mg DL-Prolin abgetrennt werden. Smp. 209—211°. Schmelzpunkt des Pikrates 137°.

d) Hygrinsäure (XI). Die Prolinmutterlaugen wurden nun eingedampft und der Trockenrückstand der Hochvakuumsublimation unterworfen. Bei 0,005 mm Hg sublimierten zwischen 90 und 100° 30 mg farblose Kristalle vom Smp. 165—170°, die mit DL-Hygrinsäure keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die Substanz gab ein chloroformlösliches blaues Kupfersalz. Das Sublimat war also DL-Hygrinsäure.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von rac. Dihydro-lysergsäure aus rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester und von rac. Dihydro-isolysergsäure(I) aus rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester mit Hilfe einer neuartigen Ummethylierungsreaktion beschrieben und der Mechanismus dieser Ummethylierung an Hand weiterer Beispiele erörtert.

Die auf diese Weise gewonnene, synthetische rac. Dihydro-lysergsäure konnte über das L-Norephedrid in die optischen Antipoden aufgelöst werden. Damit ist die Totalsynthese der D-Dihydro-lysergsäure, des Hauptbestandteils der therapeutisch wichtig gewordenen Dihydro-Mutterkornalkaloide, verwirklicht und dessen Konstitution einwandfrei bewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

56. Über Steroide.

96. Mitteilung¹⁾.

Über einige Abkömmlinge des tricyclischen Oxyketons aus Cholesterin

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(21. XII. 49.)

Es wurde schon verschiedentlich beobachtet, dass bei energischen oxydativen Eingriffen an Steroiden, unter Aufspaltung des Ringes D, tricyclische Ketone entstehen können. So erhielt *Achtermann*²⁾ bei der Pyrolyse des Ozonisierungsproduktes des β -Ergosterol-acetats ein Acetoxyceton, welchem er die Konstitution eines 7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrons-(1) (IV) zuschrieb. Ein Jahr später konnte *Laucht*³⁾ durch Dehydrierung des entsprechenden Oxyketons III zum bekannten 2-Methyl-phenanthren⁴⁾ die Richtigkeit dieser Annahme beweisen. 1940 isolierten *Köster & Logemann*⁵⁾ aus den

¹⁾ 95. Mitteilung, *Helv.* **33**, 178 (1950).

²⁾ *T. Achtermann*, *Z. physiol. Ch.* **225**, 141 (1934).

³⁾ *F. Laucht*, *Z. physiol. Ch.* **237**, 236 (1935).

⁴⁾ *R. D. Haworth*, *Soc.* **1932**, 1125.

⁵⁾ *H. Köster & W. Logemann*, *B.* **73**, 298 (1940).

Oxydationsprodukten des Cholesterin-acetat-dibromids nach *Ruzicka*¹⁾ ein ungesättigtes tricyclisches Keton, das $\Delta^{14,9,7\beta}$ -Oxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1)²⁾ (I), welches sie in das Oxyketon von *Achtermann* (III) überführen konnten. Fünf Jahre darauf gelang es *Reich*³⁾, aus den Abbauprodukten des Desoxy-cholsäure-methylester-diacetats mit Chromsäure ein zu I isomeres tricyclisches Oxyketon, das $\Delta^{2,3,7\alpha}$ -Oxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XXIV) mit cis-Stellung der Ringe A und B⁴⁾ zu gewinnen und dieses in das gesättigte 2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIII) überzuführen. Letzteres wurde kürzlich von *Cornforth & Robinson*⁵⁾ einerseits totalsynthetisch, andererseits aber auch aus dem Oxyketon I über das bereits von *Köster & Logemann* beschriebene $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV) hergestellt.

Als regelmässiges Nebenprodukt der Cholesterinoxydation mit Chromsäure ist das Oxyketon von *Köster & Logemann* ein relativ gut zugänglicher Körper geworden, dessen Herstellung wir noch wesentlich vereinfachen konnten. Im Bestreben, alle Nebenprodukte der Oxydation zu verwerten, haben wir es einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Über unsere ersten Ergebnisse möchten wir hier berichten.

I. Darstellung isomerer Hydrophenanthren-oxyketone und -diketone.

Köster & Logemann erhielten durch katalytische Hydrierung des Acetats ihres Oxyketons (II) mit Platin in essigsaurer Lösung und anschliessende Rückoxydation lediglich das 7β -Acetoxy-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (IV) vom Smp. 144–145°, das mit dem von *Achtermann* aus β -Ergosterin erhaltenen Acetat identisch war und somit sicher trans-Verknüpfung der Ringe A und B aufwies.

Wir wiederholten diese Reduktion und fanden nun neben dem Acetoxyketon IV in ungefähr gleicher Ausbeute eine zweite Verbindung vom Smp. 116–118°, die mit der ersten eine starke Schmelzpunktserniedrigung ergab. Dass es sich um das isomere „cis“- 7β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XII) handelte, wurde durch Verseifung zum „cis“-Oxyketon XI und Oxydation zum „cis“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIII) bewiesen. Oxydation des Oxyketons I nach *Oppenauer* ergab das 4,5-ungesättigte Diketon XV⁶⁾. Anschliessende Hydrierung der Doppelbindung mit Palladiummohr als Katalysator in Ätherlösung⁷⁾ führte ebenfalls zum gesättigten Diketon XIII. Durch Mischprobe wurde seine Identität

¹⁾ *L. Ruzicka & A. Wettstein*, *Helv.* **18**, 986 (1935).

²⁾ Über die Bildung dieser Verbindung siehe *J. R. Billeter & K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1414 (1947).

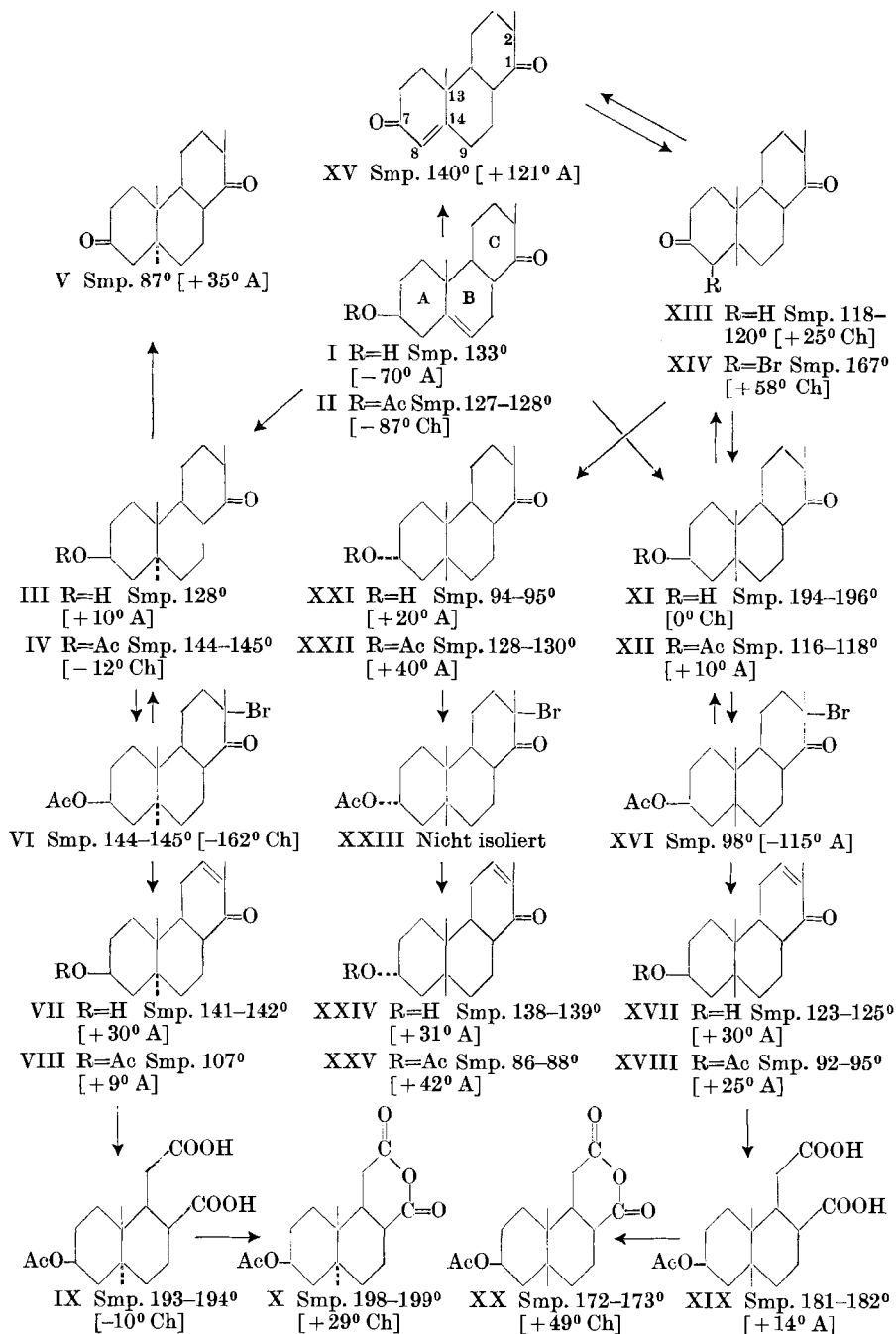
³⁾ *H. Reich*, *Helv.* **28**, 892 (1945).

⁴⁾ Von hier ab bezeichnen wir, in Anlehnung an die für die Steroide gültige Nomenklatur, die einzelnen Kohlenstoffringe mit A bis C, wie in Formel I angegeben, und die Derivate mit trans- oder cis-Verknüpfung der Ringe A und B durch das Präfix „trans“ oder „cis“.

⁵⁾ *J. W. Cornforth & R. Robinson*, *Nature* **160**, 737 (1947); *Soc.* **1949**, 1855.

⁶⁾ *H. Köster & W. Logemann*, loc. cit.; *J. W. Cornforth & R. Robinson*, loc. cit.

⁷⁾ *H. Grasshof*, *Z. physiol. Ch.* **223**, 25 (1934); *L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger & J. Meyer*, *Helv.* **17**, 1414 (1934).



mit dem Diketon von *Reich* festgestellt¹⁾, welches ja seinerseits mit demjenigen von *Cornforth & Robinson* übereinstimmte. Dem zweiten Hydrierungsprodukt XI kommt somit sicher cis-Konfiguration der Ringe A und B zu. Die Hydrierung des $\Delta^{14,9}$ -7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthrols-(1) (II) verläuft also sterisch anders als bei den meisten bekannten Beispielen²⁾ der katalytischen Absättigung in essigsauerm Medium einer in 5,6-Stellung stehenden Doppelbindung von Steroiden.

Um den Vergleich zwischen der cis- und trans-Reihe zu ergänzen, stellten wir noch das „trans“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (V) her, indem wir das „trans“-Acetoxy-keton IV verseiften und das Oxyketon III oxydierten. Wie die Oxyketone sind auch die Diketone verschieden.

Die cis-Konfiguration des Diketons XIII erlaubte, in Umkehrung der Reaktion von *Cornforth & Robinson*³⁾, die Einführung einer Doppelbindung in 4,5-Stellung. Dazu wurde XIII in essigsaurer Lösung bromiert. Kochen des 4-Brom-diketons XIV mit Pyridin lieferte wieder das $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV).

Das beschriebene „cis“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XI) war auch durch partielle Hydrierung des „cis“-Diketons XIII in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Nickelkatalysator nach *Rupe* zugänglich. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff blieb dabei die Reduktion stehen. Aus dem Reaktionsgemisch liess sich ferner das in 7-Stellung epimere „cis“-7 α -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XXI) dank seiner abweichenden Löslichkeit in Äther gewinnen. Die α - und β -Verbindungen entstanden in Verhältnis von ungefähr 3 zu 1. Auch das aus dem so erhaltenen 7 β -Carbinol XI dargestellte Acetat XII erwies sich mit dem früher beschriebenen Präparat als identisch. Das 7 α -Carbinol XXI lieferte bei der Acetylierung das neue Acetat XXII.

II. Überführung der Perhydrophenanthren-acetoxyketone in 2,3-ungesättigte Derivate.

Nach der von *Mosettig & Burger*⁴⁾, sowie *Wilds*⁵⁾ angegebenen Methode der Bromierung von Ketonen in ätherischer Lösung mit Brom gelang es uns, ein Atom Brom in die drei gesättigten Acetoxy-

¹⁾ Die Mischproben wurden im Laboratorium von Herrn Prof. *Reichstein* ausgeführt, wofür wir auch hier unseren Dank aussprechen möchten.

²⁾ Vgl. aber auch *T. Reichstein & A. Lardon*, *Helv.* **24**, 955 (1941), sowie *V. Wenner & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 24 (1944), die bei der katalytischen Hydrierung von 3 β -Dehydroandrosteron-acetat in Eisessig auch das 3 β -Acetoxy-ätio-cholanon-(17) in bedeutender Menge erhielten.

³⁾ *J. W. Cornforth & R. Robinson*, *Nature* **160**, 737 (1949); *Soc.* **1949**, 1855.

⁴⁾ *E. Mosettig & A. Burger*, *Am. Soc.* **57**, 2191 (1935).

⁵⁾ *A. L. Wilds*, *Am. Soc.* **64**, 1424 (1942).

ketone IV „trans“, XII „cis“ und XXII „cis“ einzuführen¹⁾. Die erhaltenen Bromide VI und XVI sind gut kristallisierende, aber nicht unbegrenzt haltbare Verbindungen, während das Bromid XXIII nicht kristallisiert gewonnen werden konnte. Um die Lage der Bromatome zu ermitteln, spalteten wir aus den drei Bromiden zuerst durch kurzes Kochen mit Pyridin ein Mol Bromwasserstoff ab und erhielten die drei entsprechenden ungesättigten $\Delta^{2,3}$ -7-Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthrone-(1) (VIII „trans“, XVIII „cis“ und XXV „cis“). Verseifung mit Pottasche in wässrig-methanolischer Lösung lieferte die freien ungesättigten Oxyketone VII „trans“, XVII „cis“ und XXIV „cis“. XXIV sowie sein Dinitrobenzoat erwiesen sich durch ihre praktisch übereinstimmenden Schmelzpunkte und das Ausbleiben von Schmelzpunktserniedrigungen im Gemisch als identisch mit den Verbindungen von Reich²⁾. Dieser Autor hatte allerdings das entsprechende Acetat, das in unseren Versuchen bei 86–88° schmolz, nur amorph erhalten. Die angegebene Lage der Doppelbindung in XXIV scheint aber genügend gesichert.

Zur weiteren Abklärung der Konstitution der Acetoxyketone VIII und XVIII wurden diese mit Chromsäure oxydiert, wobei wir zwei unter Verlust von zwei C-Atomen entstandene isomere Dicarbonsäuren gewinnen konnten. Sie gaben mit Acetanhydrid in Pyridin-Lösung Anhydride und lieferten keine Ketone beim Destillieren über Bleicarbonat. Bei den beiden Säuren muss es sich also um 1,5-Dicarbonsäuren handeln, denen in Übereinstimmung mit den gefundenen Summenformeln die Konstitution der „cis“- und der „trans“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (IX und XIX) zukommt. Ihre Anhydride sind dann gemäss X und XX zu formulieren. Die Doppelbindung in VIII und XVIII lag demnach ebenfalls in 2,3-Stellung. Durch die obigen Ergebnisse wird ferner die 2-Stellung des Bromatoms in VI, XVI und XXIII bewiesen. Dass die Bromierung ohne Walden'sche Umkehrung verlief, zeigte die reduktive Entfernung des Broms aus VI und XVI mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumkohle, wobei die Ausgangsketone IV und XII praktisch quantitativ zurückgewonnen wurden.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Hydrierung des tricyklischen Ketons aus Cholesterin.

„trans“- und „cis“-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrone-(1) (IV und XII).

200 g $\Delta^{14,9}$ -7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (II) wurden in 2 l Eisessig in Gegenwart von 5 g Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme von 28,5 l Wasserstoff (ber. für 2 Mol H₂ 30,9 l) blieb die Hydrierung stehen. Wir filtrierten vom Katalysator ab, spülten mit 500 cm³ Eisessig nach und tropften unter Wasserkühlung innerhalb

¹⁾ Amerikanische Patentanmeldung, Serial Number 117955 vom 26. 9. 1949.

²⁾ H. Reich, loc. cit., siehe auch ¹⁾ Seite 391.

³⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

2 Stunden eine Lösung von 60 g Chromtrioxyd in 660 cm³ 90-proz. Essigsäure zu. Nach 2 weiteren Stunden zersetzten wir die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfid, dampften im Vakuum bis auf beginnende Kristallisation ein und versetzten mit 2 l Wasser. Das rohe Reaktionsprodukt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Trennung der beiden Epimeren erfolgte durch Umlösen aus 500 cm³ Methanol, wobei das schwer lösliche „trans“-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (IV) bei mehrstündigem Stehenlassen der Lösung auf Raumtemperatur zu harten, dicken Prismen kristallisierte und das „cis“-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XII) durch Abkühlen der von IV abdekantierten Lösung auf –5° als Nadeln erhalten wurde. Nach nochmaligem Umlösen aus Methanol erhielten wir 93,5 g IV mit dem Smp. 144–145° und 83 g XII mit dem Smp. 116–118°. Die Gesamtausbeute betrug somit 88%.

C₁₈H₂₆O₃ Ber. C 73,93 H 9,65% IV Gef. C 73,85 H 9,76% XII Gef. C 73,69 H 9,68%

IV $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,041 in Chloroform)

XII $[\alpha]_D^{22} = +10^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,460 in Alkohol)

Die Semicarbazone wurden aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Sie schmolzen bei 237° (IV) und 233° (XII).

C₁₉H₃₁O₃N₃ Ber. C 65,30 H 8,94 N 12,03%

IV Gef. „ 65,10 „ 8,88 „ 11,98%

XII Gef. „ 65,04 „ 9,00 „ 12,11%

„trans“- und „cis“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrone-(1) (III und XI).

Die beiden Carbinole III und XI erhielten wir durch halbstündiges Kochen der Acetate IV und XII in 10 Teilen Methanol mit 0,5 Teilen Pottasche und 1 Teil Wasser. Nach starkem Konzentrieren wurden die Lösungen mit Wasser versetzt und die ausgefallenen Verseifungsprodukte abgenutscht. Das „trans“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (III) zeigte nach Umlösen aus verdünntem Methanol einen Smp. von 128°; das „cis“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XI), aus Hexan oder Methanol umkristallisiert, schmolz bei 194–196°.

C₁₆H₂₆O₂ Ber. C 76,75 H 10,43% III Gef. C 76,83 H 10,35% XI Gef. C 76,72 H 10,65%

III $[\alpha]_D^{21} = +10^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,020 in Alkohol)

XI $[\alpha]_D^{22} = 0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,074 in Chloroform)

2. Abkömmlinge des „trans“-Oxyketons III.

„trans“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (V).

2 g des Oxyketons III, in 50 cm³ Eisessig gelöst, wurden tropfenweise mit der Lösung von 0,8 g Chromtrioxyd in 11 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt. Wir liessen über Nacht stehen, zersetzten die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfid, engten im Vakuum stark ein und nahmen in Äther und Wasser auf. Aus der neutral gewaschenen und getrockneten Äther-Lösung erhielten wir 1,8 g „trans“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (V), das zweimal aus Pentan umgelöst wurde. Es kristallisierte zuerst zu dünnen Nadeln, die sich langsam in flache Täfelchen umwandelten. Smp. 87°.

C₁₆H₂₄O₂ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,13 H 10,03%

$[\alpha]_D^{27} = +35^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,755 in Alkohol).

„trans“-2-Brom-7 β -acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (VI).

10 g des Acetoxyketons IV wurden bei Raumtemperatur in 250 cm³ Äther gelöst und vorsichtig mit 1,75 cm³ Brom versetzt. Sobald die ersten Tropfen sich entfärbt hatten,

kühlte man mit Eiswasser ab. Die Bromierung verlief dann schnell und jeder Tropfen entfärbte sich momentan. Wir setzten Eiswasser zu, trennten die farblose Äther-Lösung, wuschen sie mit Natriumhydrogencarbonat neutral und dampften sie nach Trocknen unter Vakuum ein. Der kristallinische Rückstand wurde aus Methanol schnell umgelöst. Bei längerem Kochen kann Zersetzung eintreten. Smp. 144—145°.

$C_{18}H_{27}O_3Br$ Ber. C 58,22 H 7,33 Br 21,53% Gef. C 58,08 H 7,55 Br 21,53%
 $[\alpha]_D^{22} = -162^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,032$ in Chloroform)

„trans“-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1)
 (IV aus VI).

Wir hydrierten 5 g VI in Gegenwart von 2 g 10-proz. Palladiumkohle in 100 cm³ Alkohol. Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden blieb die Hydrierung stehen und die Wasserstoffaufnahme betrug 373 cm³, wovon 270 cm³ innerhalb 10 Minuten verbraucht worden waren (berechnet 301 cm³). Wir filtrierten vom Katalysator ab, konzentrierten stark im Vakuum und versetzten tropfenweise mit Wasser. Das „trans“-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (IV) kristallisierte aus. Nach einmaligem Umlösen aus Methanol war es in Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung mit dem oben beschriebenen Acetoxyketon IV identisch. Ausbeute 3,9 g.

„trans“-1^{2,3}-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1)
 (VIII).

Wir kochten 10 Minuten 6 g des Bromids VI mit 30 cm³ Pyridin, kühlten ab, gossen in 200 cm³ 2-n. Salzsäure und nahmen in Äther auf. Nach Trocknen und Eindampfen der Äther-Lösung erhielten wir 4,5 g „trans“-1^{2,3}-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (VIII), das nach Umlösen aus verdünntem Methanol oder Hexan bei 107° schmolz. Es gab keine Färbung mit Tetranitromethan und bildete kein Semicarbazon.

$C_{18}H_{28}O_3$ Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,57 H 9,12%
 $[\alpha]_D^{21} = +9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,808$ in Alkohol)

Das „trans“-1^{2,3}-3 β -Oxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (VII) erhielten wir durch Verseifung von 2 g des Acetats VIII in 20 cm³ Methanol mit 1 g Pottasche und 2 cm³ Wasser. Es zeigte nach Umlösen aus verdünntem Methanol einen Smp. von 141—142°.

$C_{16}H_{24}O_2$ Ber. C 77,30 H 9,74% Gef. C 77,57 H 9,49%
 $[\alpha]_D^{23} = +30^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 2,217$ in Alkohol)

Verzichtete man auf die Isolierung des Bromids, so betrug die Ausbeute von VIII aus IV 85%.

„trans“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (IX).

Wir lösten 4,6 g VIII in 100 cm³ Eisessig und tropften innerhalb 1 $\frac{1}{2}$ Stunden eine Lösung von 8,5 g Chromtrioxyd in 8,5 cm³ Wasser und 85 cm³ Eisessig zu. Wir liessen über Nacht stehen und erhitzen anschliessend 1 Stunde auf 40°. Nun zersetzten wir die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfit, dampften im Vakuum ein, nahmen in Äther und Wasser auf und trennten die sauren Anteile mit Natriumcarbonat-Lösung ab. Die übliche Aufarbeitung ergab 2,4 g Rohsäuren, die nach Umlösen aus Essigester-Hexan die reine „trans“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (IX) mit dem Smp. 193—194° lieferten. Die Säure sublimierte unverändert bei 190°/0,03 mm und gab kein Keton beim Erhitzen mit Bleicarbonat bis auf 300° im Hochvakuum.

$C_{16}H_{24}O_6$ Ber. C 61,52 H 7,75% Gef. C 61,52 H 7,95%
 $[\alpha]_D^{21} = -10^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,723$ in Chloroform)

Das Anhydrid X bildete sich beim Stehenlassen über Nacht einer Lösung von 500 mg IX in 4 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid. Aus Essigester-Hexan umkristallisiert, schmolz es bei 198–199°. Die Mischprobe mit der Säure zeigte eine starke Depression.

C₁₆H₂₂O₅ Ber. C 65,29 H 7,58% Gef. C 65,13 H 7,69%

$[\alpha]_D^{21} = +29^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,004 in Chloroform)

3. Abkömmlinge des „cis“-Oxyketons XI.

„cis“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIII).

1. Aus dem gesättigten Oxyketon XI.

Die Oxydation des „cis“-Oxyketons XI geschah analog der Oxydation von III. Ausgehend von 13 g XI erhielten wir 10,1 g aus Äther-Pentan umkristallisiertes „cis“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) vom Smp. 118–120°.

C₁₆H₂₄O₂ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,32 H 9,63%

$[\alpha]_D^{24} = +25^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,784 in Chloroform)

2. Aus dem ungesättigten Oxyketon I über XV.

Wir stellten zuerst das $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV) nach den Angaben von Köster & Logemann¹⁾ her. Aus Methanol umgelöst, schmolz es bei 140°.

C₁₆H₂₂O₂ Ber. C 78,01 H 9,00% Gef. C 78,28 H 9,17%

$[\alpha]_D^{20} = +121^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,039 in Alkohol)

4,5 g XV wurden in 200 cm³ Äther gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Palladiummohr hydriert. Nach Aufnahme von 452 cm³ Wasserstoff (berechnet 409 cm³) blieb die Reduktion stehen. Wir filtrierten und dampften ein. Das aus der eingedampften Ätherlösung erhaltene und aus Äther-Pentan umkristallisierte Diketon XIII schmolz bei 118–120° und gab keine Depression mit dem unter 1. erhaltenen sowie mit dem von Reich dargestellten Präparat vom Smp. 119°.

$\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV)
aus XIII über XIV.

Wir lösten 5 g des Diketons XIII in 50 cm³ Eisessig, versetzten mit 0,1 cm³ einer konzentrierten Bromwasserstoffsäure-Lösung in Eisessig und tropften bei Raumtemperatur 3,2 g Brom in 20 cm³ Essigsäure ein. Nach erfolgter Bromierung fällten wir langsam mit Eiswasser, wobei das „cis“-8-Brom-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIV) auskristallisierte. Nach wiederholtem Umlösen aus Äthanol schmolz es bei 167°. Ausbeute 2,7 g.

C₁₆H₂₃O₂Br Ber. C 58,72 H 7,08 Br 24,42% Gef. C 58,88 H 6,84 Br 23,23%

$[\alpha]_D^{25} = +58^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,029 in Chloroform)

1,5 g des Bromids XIV wurden 6 Stunden mit 20 cm³ Pyridin gekocht. Nach Abkühlen gossen wir in 150 cm³ 2-n. Salzsäure und nahmen in Äther auf. Nach Trocknen und Eindampfen erhielten wir aus der Äther-Lösung 0,7 g $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV), das nach Hochvakuum-Sublimation bei 110°/0,05 mm und Umlösen aus Äther-Hexan bei 140° schmolz und sich in Mischschmelzpunkt und Drehung mit dem aus I dargestellten Diketon als identisch erwies.

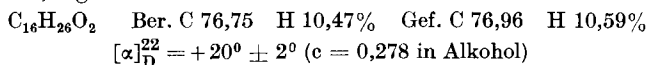
Darstellung der isomeren „cis“-7 α - und -7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrene-(1) (XXI und XI).

13,1 g XIII wurden in 125 cm³ Alkohol in Gegenwart von 5 g Nickel-Katalysator nach Rupe hydriert. Nach erfolgter Aufnahme von 1,189 l Wasserstoff (ber. 1,183) blieb die Reduktion stehen. Wir filtrierten ab und dampften die Lösung ein. Der Rückstand

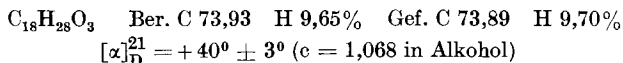
¹⁾ Köster & Logemann, loc. cit.; vgl. J. W. Cornforth & R. Robinson, loc. cit.

wurde mit 100 cm³ Äther kurz aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wurde vom ungelösten Anteil abgenutscht (Fraktion 1: 2,2 g, Smp. 187°, sintert bei 165°). Die Mutterlauge wurde auf die Hälfte konzentriert. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° hatten sich neue Kristalle gebildet. Es wurde wiederum abgenutscht und mit Äther gewaschen (Fraktion 2: 1,02 g Smp. 130—140°). Die vereinigten Fraktionen 1 und 2 lieferten nach Umlösen aus Methanol 2,8 g XI vom Smp. 194—195°, das keine Depression mit dem aus II über XII erhaltenen „cis“-7 β -Oxyketon XI gab.

Die ätherische Mutterlauge wurde eingedampft und der ölige Rückstand mit Hexan verrührt. Er kristallisierte sofort und lieferte nach Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittel das „cis“-7 α -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XXI) vom Smp. 94—95°. Ausbeute 8,27 g.



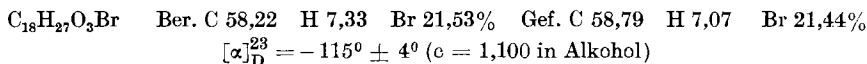
Das Acetat XXII schmolz nach Umlösen aus Hexan bei 128—130°.



Das aus XI dargestellte Acetat schmolz bei 116°. Es gab keine Schmelzpunktniedrigung mit dem aus II hergestellten Acetat vom Smp. 116—118°.

„cis“-2-Brom-7 β -acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1)
(XVI).

Das Bromid XVI wurde wie das Bromid VI hergestellt. Ausgehend von 10 g XII erhielten wir 9,8 g aus Hexan umkristallisiertes „cis“-2-Brom-7 β -acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) vom Smp. 98°.

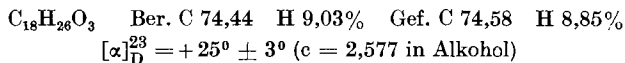


„cis“-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XII)
aus XVI.

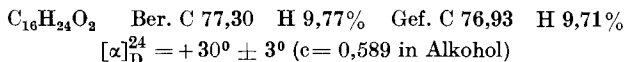
Man hydrierte 11 g XVI in 150 cm³ Alkohol in Gegenwart von 2,5 g 5-proz. Palladiumkohle. Nach Aufnahme von 705 cm³ Wasserstoff (ber. 663 cm³) arbeitete man wie für die Enthalogenerierung von VI auf. Es wurden 7,8 g XII vom Smp. 116° erhalten, die im Gemisch mit einem aus II hergestellten Präparat keine Depression ergaben.

„cis“-1^{2,3}-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1)
(XVIII).

28 g XVI wurden mit 140 cm³ Pyridin 15 Minuten gekocht. Man arbeitete wie bei der Darstellung von VIII auf. Das rohe Reaktionsprodukt bildete ein Öl, das destilliert wurde. Kp_{0,05} 162—164°. Das Destillat erstarrte kristallinisch. Nach Umlösen aus Hexan schmolz das „cis“-1^{2,3}-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XVIII) bei 92—95° nach kurzem Sintern. Es bildete kein Semicarbazon und gab keine Färbung mit Tetra-nitromethan.



Das ungesättigte „cis“-Oxyketon XVII erhielten wir durch Verseifung von XVIII mit Pottasche in wässrig-methanolischer Lösung. Smp. 123—125° nach Umkristallisieren aus Hexan.



„cis“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (XIX).

10 g XVIII wurden in 100 cm³ Eisessig gelöst und mit 14 g Chromsäure in 154 cm³ 90-proz. Essigsäure unter den für den Abbau von VIII angegebenen Bedingungen oxydiert. Die Aufarbeitung ergab 6,3 g saure Anteile, die nach zweimaligem Umlösen aus Essigester-Hexan und Sublimieren bei 160°/0,03 mm die „cis“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (XIX) mit dem Smp. 181–182° lieferten.

C₁₆H₂₄O₆ Ber. C 61,52 H 7,75% Gef. C 61,44 H 7,66%

$[\alpha]_D^{22} = +14^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,854 in Alkohol)

Das Anhydrid XX bildete sich beim Stehenlassen über Nacht einer Lösung von 0,5 g XIX in 3 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid. Smp. 172–173° nach Umlösen aus Essigester-Hexan.

C₁₆H₂₂O₅ Ber. C 65,29 H 7,53% Gef. C 65,22 H 7,48%

$[\alpha]_D^{23} = +49^\circ \pm 3^\circ$ (c = 2,602 in Chloroform)

4. Abkömmlinge des „cis“-Oxyketons XXI.

„cis“-1^{2,3}-7 α -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XXV).

5,4 g XXII wurden in 100 cm³ Äther mit 0,9 cm³ Brom bromiert. Die Durchführung der Reaktion und die Aufarbeitung geschahen analog wie oben beschrieben. Das nicht kristallisierbare rohe Bromid XXIII (6,94 g) wurde 15 Minuten mit 70 cm³ Pyridin gekocht und die Lösung nach Abkühlen in 500 cm³ 2-n. Salzsäure gegossen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen. Nach Trocknen und Eindampfen der Lösung sowie Umkristallisieren aus Hexan erhielten wir 3,6 g „cis“-1^{2,3}-7 α -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XXV) vom Smp. 86–88°.

C₁₈H₂₆O₃ Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,67 H 9,27%

$[\alpha]_D^{21} = +42^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,108 in Alkohol)

Das 2,3-ungesättigte 7 α -Oxyketon XXIV wurde durch Verseifung von XXV mit Pottasche in wässrig-methanolischer Lösung erhalten und aus Äther umkristallisiert. Es schmolz bei 138–139°. Die Mischprobe mit dem Oxyketon von Reich (Smp. 141°) ergab keine Depression.

C₁₆H₂₄O₂ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,27 H 9,96%

$[\alpha]_D^{21} = +31^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,568 in Alkohol)

Das nach Reich hergestellte 3,5-Dinitrobenzoat schmolz bei 194°, die Mischprobe mit dem Reich'schen Präparat vom Smp. 194° ebenso.

C₂₃H₂₆O₇N₂ Ber. C 62,43 H 5,92 N 6,33% Gef. C 62,50 H 6,11 N 6,31%

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend vom tricyclischen Oxyketon von Köster & Logemann wurde eine Reihe verwandter, gesättigter und ungesättigter Oxyketone und Diketone der Phenanthrenreihe hergestellt.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

57. Recherches sur la caséine V¹⁾.

Sur les constituants de la caséine

par Emile Cherbuliez et Pierre Baudet.

(10 X 49)

On sait depuis assez longtemps que la caséine du lait de vache est un mélange de plusieurs protéines²⁾. On doit notamment à Warner³⁾ un procédé de séparation de la caséine en deux constituants désignés par α et β ; antérieurement, Mellander⁴⁾ avait révélé par l'examen électrophorétique que la caséine devait contenir au moins trois protides.

En reprenant l'étude des constituants de la caséine, nous nous sommes inspirés du mode de séparation mis au point par Warner. Cet auteur précipite la caséine dissoute sous forme de sels sodiques, à son point isoélectrique à basse température (2°); la fraction α précipite, tandis que β reste en solution pour flocculer à son tour lorsqu'on élève la température à 40°; reprecipitée, la caséine β s'est révélée homogène à l'électrophorèse, tandis que α s'est montrée dédoublable dans certaines conditions de pH et de concentration.

Préparation de la caséine.

Nous avons préparé nos caséines à partir de lait frais écrémé par centrifugation⁵⁾, par précipitation isoélectrique entre 15 et 20°. Une précipitation à température plus basse conduirait à la perte d'une certaine quantité de la fraction β . Une triple reprecipitation du produit redissous comme sel sodique fournit une caséine extrêmement pauvre en cendres; la déshydratation par l'alcool et l'acétone livre un produit absolument blanc et pulvérulent.

La caséine ainsi préparée se dissout intégralement aux pH inférieurs ou supérieurs à son point isoélectrique (4,6 à peu près), mais ces solutions sont nettement troubles. Ce trouble est dû à un constituant qu'on peut éliminer par filtration d'une solution à 1—2% de caséinate de sodium sur de la silice. Cette dernière retient le constituant responsable de la turbidité, à côté d'un peu de caséine α . Un traitement de l'adsorbant par de la soude très diluée suivi d'une acidulation du filtrat au pH 4,6 fournit un précipité qui cède à l'acétone tiède un phospholipide qui est responsable du trouble des solutions

¹⁾ IVème communication: Cherbuliez & Jeannerat, *Helv.* **22**, 959 (1939).

²⁾ Bibliographie voir par ex. *Helv.* **15**, 597 (1932).

³⁾ R. C. Warner, *Am. Soc.* **66**, 1725 (1944).

⁴⁾ *Bioch. Z.* **300**, 240 (1939).

⁵⁾ Nous remercions vivement les *Laiteries Réunies* à Genève qui ont bien voulu mettre à notre disposition un lait frais centrifugé à son arrivée.

de la caséine primitive. Le résidu insoluble dans l'acétone est constitué par de la caséine α .

La caséine débarrassée de ce lipide (que nous n'avons pas examiné de plus près) ne se distingue pas du produit primitif dans son comportement vis-à-vis de la présure. Voilà pourquoi nous ne considérons pas ce phospholipide comme un constituant proprement dit de la caséine.

Voici les caractéristiques de notre caséine:

humidité	13%	tyrosine	6,5 %
P (par hydrolyse alcaline ménagée)	0,86%	tryptophane	1,68%

Fractionnement de la caséine.

Par un fractionnement¹⁾ inspiré à la fois des indications de Warner²⁾ et de *Cherbuliez & Meyer*³⁾, nous avons pu retirer de la caséine purifiée les 4 fractions suivantes:

α environ 60% (décomposable en α_I et α_{II})
β environ 25%
γ environ 10%
δ environ 5% (= protéose de <i>Hammarsten</i> ⁴⁾)

Les caséines α et β . Voici un tableau des principales propriétés de ces deux constituants:

	α	β
Point isoélectrique	4,5	4,9
Solub. du sel sodique (pH 5 à 7,5)	sol.: solut. claire	sol.: solut. claire ou trouble selon âge
Solub. du sel calique (pH 5 à 7,5)	soluble	insoluble
Solub. dans tampon lactique de pH = 3, de $\mu = 0,1$	0,5%	insoluble
Tyrosine	8,4%	2,6%
Tryptophane	1,7%	0,85%
Phosphore total	1,1%	0,60%
Phosphore minéralisé par hydro- lyse alcaline ménagée	1,1%	0,60%
Mobilité électrophorétique . . .	$7,8 \cdot 10^{-5}$ $\text{cm}^2 \cdot \text{volt}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (pH 7,8; $\mu = 0,1$; 3,08 volt/cm)	$2,9 \cdot 10^{-5}$ $\text{cm}^2 \cdot \text{volt}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (pH 7,6; $\mu = 0,1$; 2,91 volt/cm)
Poids moléculaire minimum ⁵⁾ . .	130000	48000

L'insolubilité du β -caséinate de calcium et sa solubilité en présence d' α -caséinate de calcium mettent en évidence le rôle de colloïde protecteur exercé par α vis-à-vis de β . Cette constatation confirme les idées émises en 1928 déjà par *Linderstrøm-Lang*⁶⁾ au sujet de l'intervention probable d'un phénomène de ce genre dans le cas de la caséine.

¹⁾ V. partie expérimentale.

²⁾ Loc. cit.

³⁾ Helv. **16**, 600 (1933).

⁴⁾ *Cherbuliez & Jeannerat*, Helv. **22**, 959 (1939).

⁵⁾ Déterminé d'après les teneurs en tyrosine, tryptophane et phosphore.

⁶⁾ Z. physiol. Ch. **76**, 176 (1928); C. r. Lab. Carlsberg **17**.

L'existence de relations particulières entre caséines α et β est révélée également par leur comportement particulier au cours de leur séparation, comme on va le voir plus loin.

Caséine α . La séparation de cette fraction est basée sur le fait qu'au pH 4,6 et à 2°, cette fraction précipite, tandis que β , etc. restent en solution. Par répétition de cette opération, on obtient un produit qui ne contient plus qu'un peu de γ et la δ , dont on le débarrasse par reprécipitation au point isoionique en présence de sulfate d'ammonium à 5%; $\gamma + \delta$ restent alors en solution.

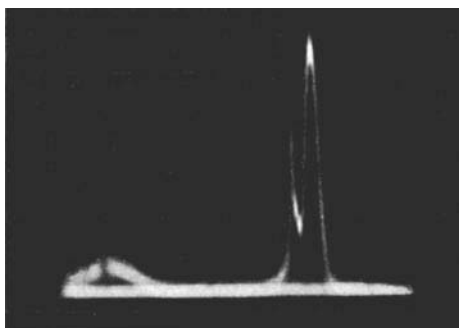


Fig. 1.

Diagramme électrophorétique de caséine α , conc. 0,75%, tampon de *Michaelis*, pH 7,8, $\mu = 0,1$, 3,08 volt/cm, 4° C, durée 180 min. Gradient ascendant, montrant le dédoublement en α_I et α_{II} .

Cette caséine se montre homogène à l'électrophorèse (tampon de *Michaelis* au véronal, de pH 7,8 à $\mu = 0,1$) à des concentrations supérieures à 1%; mais à des concentrations plus faibles (p. ex. 0,75%), on voit apparaître dans les mêmes conditions 2 gradients (voir Fig. 1). On peut du reste séparer α en deux fractions α_I et α_{II} par précipitation en présence de sulfate d'ammonium de $\mu = 2,2$ (5%) au pH 6, par chauffe à 40°.

Propriétés des caséines α_I et α_{II}

	α_I	α_{II}
Solub. du sel calcique (pH 7)	sol.; solut. laiteuse	sol.; solut. laiteuse
Solub. ds. sol. sal. de $\mu = 2,2$ à pH 6 et à 40°	soluble	insoluble
Tyrosine	8,2%	8,6%
Tryptophane	1,6%	1,7%
Phosphore minéralisé par hydrolyse alcaline ménagée	1,1%	1,0%

Caséine β . Si l'obtention d' α exempte de β est relativement aisée, il n'en est pas de même pour β qui retient toujours de l' α à côté d'un

peu de γ (comme le montre l'examen électrophorétique). Comme Warner l'avait déjà remarqué, seule une reprécipitation à très faible concentration (0,05 %) au pH 4,6, d'abord à 2°, où seul α précipite, puis à 20°, où β pur est obtenu (tandis que γ reste en solution) conduit au but.

Une interaction entre α et β apparaît encore dans le fait qu'une hydrolyse alcaline ménagée d'un mélange de β avec 20 % de α ne minéralise pas la totalité du phosphore, comme c'est le cas pour chaque fraction séparée. C'est ainsi que dans un mélange contenant 20 % de α d'après les teneurs en tyrosine et en tryptophane, le phosphore minéralisé facilement n'atteignait que 64 % du phosphore total. Il se forme probablement une combinaison entre α et β , peut-être avec intervention des groupes phosphorylés; l'existence d'une combinaison de ce genre pourrait expliquer aussi la constatation paradoxale, faite déjà par Warner, que la mobilité électrophorétique de β « brute » (c'est-à-dire contenant α), est inférieure à celle de β pur, malgré cette présence de α , plus mobile pourtant que β .

Examinée au microscope, la caséine β apparaît comme formée de petites particules arrondies, toutes de même forme et de même diamètre; elle est donc dans un état de précristallisation.

Caséine γ . Nous appelons ainsi une fraction séparée des filtrats de la précipitation soit de α soit de β , par addition de 2 vol. d'acétone à pH 6—6,3. Cette fraction — qui n'a pas encore été examinée de plus près — se différencie de α et de β notamment par son point isoélectrique de 5,2 (pH où elle ne précipite cependant qu'à des températures supérieures à 40° et en solution pas trop diluée), par ses teneurs en tyrosine (3,4 %) et en tryptophane (1,3 %), ainsi que par sa mobilité électrophorétique, un peu inférieure à celle de β . Son sel calcique ressemble à celui de la caséine β par son insolubilité à 40° entre les pH de 6 et de 7,5. Elle est aussi précipitée par l'acide trichloracétique 10 % à.

Caséine δ . Cette fraction avait déjà été trouvée par nous¹⁾, et son identité probable avec la protéose de Hammarsten constatée²⁾.

Partie expérimentale.

Caséine.

Caséine brute: du lait frais, écrémé par centrifugation, est additionné à 15—25° de ClH 0,1-n. goutte à goutte sous agitation mécanique modérée jusqu'à floculation (pH 4,6); papier Lyphan). L'approche de la floculation se signale par l'aspect porcelainique que prend le lait et par l'augmentation de la tension superficielle. La caséine précipitée est séparée par centrifugation de 20 minutes à 3000 t/min. à une température qui ne doit pas être inférieure à 15°.

Élimination des sels: la caséine brute est suspendue dans 100 parties d'eau et dissoute sous agitation mécanique par addition progressive de NaOH 0,1-n., de manière que le pH ne dépasse jamais 7. La solution, diluée par addition d'eau à 200 parties, est reprécipitée comme plus haut par ClH 0,1-n. Trois opérations de ce genre suffisent.

¹⁾ Cherbuliez & Meyer, Helv. **16**, 600 (1933); Cherbuliez & Jeannerat, Helv. **22**, 959 (1939).

²⁾ Cherbuliez & Jeannerat, Helv. **22**, 959 (1939).

Traitement par des solvants organiques: le produit centrifugé de l'opération précédente est traité par de l'acétone sous agitation mécanique pendant 3 heures; après centrifugation, le culot est traité de la même manière par de l'alcool à 95%.

Délipidation: on prépare une solution de caséine à 1—2% dans de la soude très diluée comme plus haut et filtre la liqueur trouble sur un *Büchner* garni d'une couche de Supercell Standard sur du papier filtre. Le filtrat doit être à peine opalescent. La silice est suspendue dans de l'eau, la suspension, agitée, est amenée au pH 7 par NaOH 0,1-n. comme plus haut. Après centrifugation à 3000 t/min. pendant 20 min., on sépare la liqueur très opalescente et précipite la caséine α qu'elle contient, par acidulation par ClH 0,1-n. au pH 4,6. Le culot est traité directement à 30° par 1 vol. d'acétone pour 1 partie de caséine primitive pendant 1 heure. Après centrifugation et lavage à l'acétone, la caséine α récupérée est ajoutée à la caséine purifiée, retirée du filtrat aqueux par précipitation au point isolélectrique, et traitée à l'acétone et à l'alcool comme plus haut.

Les phospholipides précipitent de leur solution acétonique tiède par abaissement de la température à 0°.

Dessiccation: la caséine purifiée est portée encore humide dans un dessiccateur à chlorure de calcium ou à silicagel, qu'on évacue. Le produit est pulvérisé de temps en temps; on obtient ainsi une matière très pulvérulente. — Les lipides retirés de la fraction adsorbée sue le Supercell par traitement acétonique n'ont pas été examinés de plus près; ils contiennent du phosphore.

Fractionnement (voir schéma).

Caséine α : une solution de caséinate de sodium à 0,4% est portée brusquement au pH 4 par addition, d'un coup et sous forte agitation, de ClH 0,1-n. La solution claire est refroidie à 2° et maintenue à cette température pendant l'addition, goutte à goutte avec agitation, de NaOH 0,1-n. jusqu'au pH 4,6 (papier Lyphan). Après un accroissement progressif de l'opalescence, il y a précipitation de α brut; on laisse déposer le précipité pour vérifier si une prise décantée est limpide; sinon, on ajoute prudemment encore un peu de soude caustique. Par centrifugation à la chambre froide (4°), on obtient une caséine α qui contient un peu de β à côté de γ et de δ (protéose) et avec laquelle on répète la manipulation décrite, ce qui élimine pratiquement β . Cette opération est répétée encore 3 fois.

Cette caséine α est débarrassée des restes de γ et de protéose par dissolution, au pH 6, comme caséinate de sodium (concentration 0,5%). La solution est additionnée de $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ à raison de 5%, puis portée au point isoionique par addition, sous agitation, de ClH 0,1-n., à la température ordinaire: α précipite pur; γ et restent dans les eaux-mères.

Fractionnement de la caséine α : α_I et α_{II} . Une solution de caséinate α de sodium de 0,3% au pH 6 est additionnée de sulfate d'ammonium (force ionique 2,2) et chauffée à 40°. La solution se trouble progressivement; après 1 heure à cette température, on centrifuge le flocculat (α_{II} brut). La liqueur claire est portée à pH 4,5 par ClH 0,1-n. et fournit ainsi un précipité de α_I . Le filtrat ne contient presque plus d'azote protéique.

Le culot de α_{II} brut est suspendu dans de l'eau distillée où il est solubilisé au pH 6, à la concentration de 0,1% et à la force ionique de 2,2 (sulfate d'ammonium). En portant cette solution (devenue déjà trouble par addition de sel minéral) à 40°, on obtient α_{II} pur.

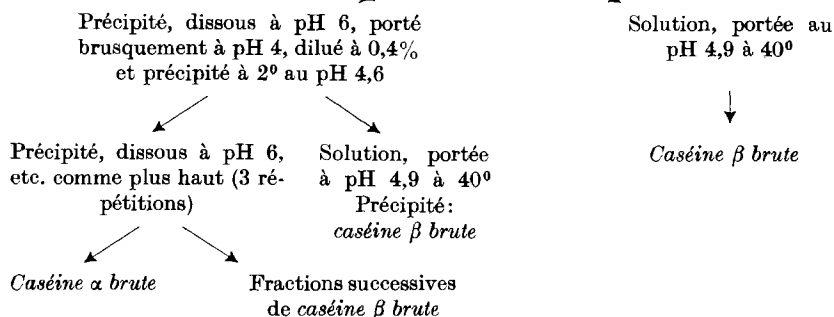
Caséine β : la solution obtenue après centrifugation de la caséine β brute, filtrée éventuellement rapidement à froid, est placée dans une étuve à 40°. Une fois arrivée à cette température, elle s'est troublée avec production d'un précipité de caséine β brute qu'on centrifuge entre 20° et 30°. Les solutions obtenues lors de la reprécipitation de β sont traitées chaque fois de la même manière.

Pour éliminer les derniers restes d' α que β brut contient toujours, il faut travailler en solution beaucoup plus diluée: β brut est solubi'isé au pH 6 à l'aide de soude caustique, à une concentration finale de 0,05%. On passe rapidement au pH 4 par addition de ClH 0,1-n., refroidit la solution claire à 2° et précipite le reste d' α par addition de NaOH 0,1-n. goutte à goutte. Après centrifugation à froid, la liqueur claire est portée à 40°, et β pur précipite alors.

Caséine γ : les centrifugeats de la précipitation de la caséine β à 40° contiennent une certaine quantité de caséine γ . Ces solutions sont portées au pH 6 puis additionnées de

*Schéma de fractionnement**I. Caséines α et β brutes.*

Caséine, sol. à 0,4 – 0,5% au
pH 4,0, portée à 2° à pH 4,6

*II. Purification des fractions brutes*

Caséine α brute dissoute à 0,5% au
pH 6, add. de 5% de $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$,
portée au pH 4,2

Caséines β brutes (ttes fractions
réunies), diss. à 0,05% au pH 6,
portées à pH 4,9 à 2°

Précipité:
caséine α pure

Solution $\gamma + \delta$,
add. de Cl_2COOH 10%

Précipité:
(caséine α)

Solution,
chauffée à 40°

Précipité:
caséine γ

Solution, pptée
par $\text{MoO}_4(\text{NH}_4)_2$ 5%

Précipité:
caséine β pure

Solution, add. au
pH 6,0 de 2 vol.
d'acétone

Caséine δ

Précipité, dissous
 H_2O , + Cl_2Ca 0,1-m.
à pH 6,5 à 50°

Solution
contient
caséine δ

Précipité:
caséine γ

III. Séparation de α en α_I et α_{II}

α dissous à 0,3% au pH 6, add. de SO_4
 $(\text{NH}_4)_2$ à 5% ($\mu = 2,2$), porté à 40°

Solution, portée
à pH 4,6

Précipité:
caséine α_{II} (brute),
suspendu dans eau dist., où
il est dissout à pH 6, conc.
0,1%, $\mu = 2,2$, porté à 40°

Précipité:
caséine α_I

Solution
(mélange de α_I et α_{II})

Précipité:
caséine α_{II}

2 volumes d'acétone; il se produit un trouble, puis un précipité qu'on filtre et égoutte sans le sécher, pour le suspendre dans de l'eau distillée. La suspension est amenée au pH 6,5; la solution légèrement opalescente obtenue est additionnée d'une certaine quantité de chlorure de calcium 0,1-m. et portée à 50°, ce qui provoque la précipitation du γ -caséinate de calcium. La suspension de ce sel dans de l'eau distillée est dissoute par addition progressive de NaOH 0,1-n. puis précipitée à 40° au point isoélectrique (5,2) par ClH 0,1-n.

Caséine δ (protéose): le filtrat de la dernière purification de caséine α est additionné de 2 volumes d'acétone. Le précipité filtré et égoutté est repris dans de l'eau distillée et la solution additionnée d'acide trichloracétique à 10%, ce qui précipite le reste de γ ; la caséine δ peut alors être précipitée par exemple par du molybdate d'ammonium à 5%.

Méthodes analytiques.

Dosage de l'azote *protéique*: par colorimétrie au biuret selon Baudet & Giddey¹).

Dosage du *phosphore*: a) phosphore total: la prise (solution) est évaporée presque à sec dans un matras de 50 cm³ (un produit solide y est introduit tel quel) et désagrégée par 2 cm³ d'acide perchlorique à 60% à chaud. La solution refroidie est portée à 50 cm³. Sur une partie aliquote on dose le phosphore par colorimétrie au bleu de molybdène selon King²), sauf que nous avons remplacé l'acide perchlorique à 60% par de l'acide chlorhydrique 5-n. b) Phosphore facilement hydrolysé: le produit examiné est traité en solution dans NaOH 0,75-n. à 40° pendant 12 heures. On précipite ensuite les protides par addition d'un volume d'acide trichloracétique à 20%. On filtre sur une triple couche de papier-filtre. Dans le filtrat qui doit être limpide, on dose le phosphore selon King (comme plus haut) dans une partie aliquote.

Humidité: elle a été déterminée indirectement par dosage colorimétrique de l'azote dans une prise de matière séchée à la température ordinaire à l'air. Pour les protides anhydres nous avons admis une teneur en azote de 16,0%.

Dosage de la *tyrosine* et du *tryptophane*: ces acides aminés ont été dosés par spectrophotométrie (spectrophotomètre DU de Beckman) selon Goodwin & Morton³).

Electrophorèses: elles ont été effectuées sur des solutions obtenues par dissolution directe du protide dans le tampon véronal/ClH de force ionique de 0,1, de pH 7,8 ou 7,6, dialysées trois jours à 4° contre le tampon, avec un appareil à système optique *Philpot-Svensson*.

Nous remercions vivement M. P. Bernfeld, privatdocent à l'Université de Genève, de l'aide précieuse apportée dans l'examen électrophorétique de nos produits.

RÉSUMÉ.

Dans le mélange constituant la caséine du lait de vache, nous distinguons à côté des fractions α et β , décrites déjà par Warner, encore une fraction γ et une fraction δ (cette dernière identique à la protéose de Hammarsten). La fraction α se dédouble en α_I et α_{II} par précipitation à 40° en présence de sulfate d'ammonium.

Les sels calciques de β et de γ , insolubles aux pH respectivement de 5 et de 6, jusqu'au delà de la neutralité, sont maintenus en solution par le sel calcique de α ; ce dernier agit donc comme colloïde protecteur, ce qui confirme une hypothèse déjà ancienne de Linderström-Lang. Par ailleurs, des arguments sont donnés qui rendent probable l'existence d'une combinaison entre caséines α et β .

Laboratoire de chimie pharmaceutique
de l'Université de Genève.

¹) Helv. **31**, 1879 (1948).

²) Biochem. J. **26**, 292 (1932).

³) Biochem. J. **40**, 628 (1946).

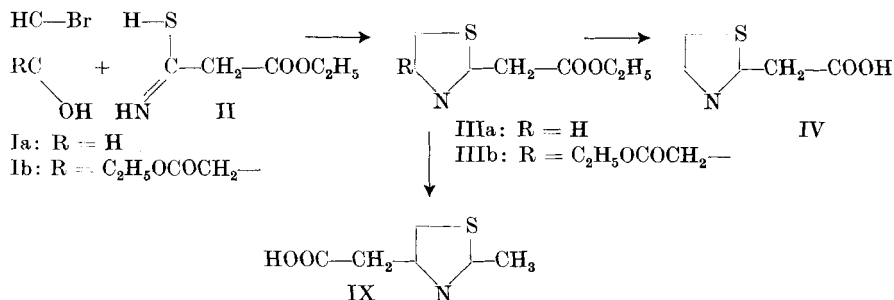
58. Zur Kenntnis der Thiazol-essigsäuren

von R. Mory und H. Schenkel.

(23. I. 50.)

Von den drei möglichen Thiazol-essigsäuren ist bisher nur die Thiazol-4-essigsäure¹⁾ beschrieben worden, während von der Thiazol-2-²⁾ und der Thiazol-5-essigsäure³⁾ nur anderweitig substituierte Derivate bekannt geworden sind. Da uns diese Säuren im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse im Thiazol interessierten, wobei wir speziell aus dem Studium der Decarboxylierungsreaktion der verschiedenen Säuren des Thiazols Anhaltspunkte zu gewinnen hofften⁴⁾, haben wir die Thiazol-2-essigsäure und die Thiazol-5-essigsäure hergestellt. Weiterhin beschreiben wir im folgenden noch die Synthese von Derivaten der Thiazol-2,4-diessigsäure.

Die Darstellung des Äthylesters der Thiazol-2-essigsäure (IIIa) erfolgte nach dem üblichen Verfahren der Thiazolkondensation mit Bromacetaldehyd (Ia)⁵⁾ und dem Äthylester-thioamid der Malonsäure (II) als Komponenten. Die Vorschrift zur Darstellung des letzteren aus Cyanessigester und Schwefelwasserstoff⁶⁾ wurde vereinfacht, indem



man Cyanessigester und verflüssigten Schwefelwasserstoff mit wenig Diäthylamin im Autoklaven auf 65–70° erhitzte und das erhaltene Öl von dem durch Zersetzung entstandenen Schwefel und vom verbleibenden Schwefelwasserstoff befreite. Die Kondensation des so er-

¹⁾ H. Erlenmeyer & Ch. J. Morel, *Helv.* **28**, 362 (1945); E. R. H. Jones, F. A. Robinson & M. N. Strachan, *Soc.* **1946**, 87.

²⁾ Über 4-Methylthiazol-2-essigsäure vgl. H. Erlenmeyer, J. Junod, W. Guex & M. Erne, *Helv.* **31**, 1342 (1948).

³⁾ Vgl. z. B. E. B. Knott, *Soc.* **1945**, 455.

⁴⁾ H. Schenkel & R. Mory, *Helv.* **33**, 16 (1950).

⁵⁾ H. Hibbert & H. S. Hill, *Am. Soc.* **45**, 741 (1923).

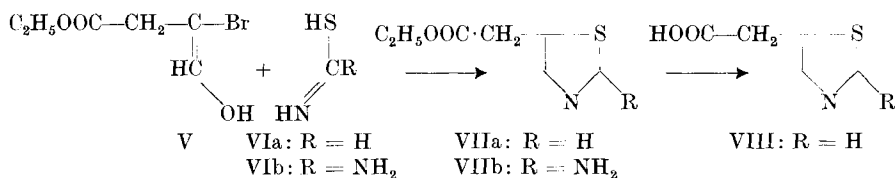
⁶⁾ Diss. W. Guex, Basel 1946; s. auch H. Erlenmeyer, J. Junod, W. Guex & M. Erne, *loc. cit.*

haltenen Rohprodukts mit Bromacetaldehyd in Äther¹⁾ lieferte dann unter teilweiser Verharzung den gewünschten Thiazol-2-essigsäure-äthylester (IIIa) — in einer Ausbeute von ca. 25 % der Theorie — als gelbliches, charakteristisch riechendes Öl vom Sdp. 120—122° (15 mm).

Dieser Ester liess sich leicht mit 10-proz. Kalilauge zur Säure IV verseifen, die farblose Nadeln vom Smp. 109—110° (Zers.) bildet. Man muss hierbei unter Eiskühlung arbeiten, da die Säure beim Erwärmen leicht — langsam schon bei Zimmertemperatur — in CO₂ und 2-Methylthiazol zerfällt.

Aus dem Äthylester (IIIa) erhielt man mit konz. wässrigem Ammoniak das entsprechende Säureamid vom Smp. 115—116°, mit Hydrazinhydrat das bei 116—117° schmelzende Hydrazid. Die freie Säure IV lieferte mit Diazomethan in ätherischer Lösung den Methyl-ester vom Sdp. 95° (14 mm).

Thiazol-5-essigsäure-äthylester VIIa wurde nach einer von *M. Aeberli* ausgearbeiteten Methode, über die später berichtet wird, aus β -Brom- β -aldehydo-propionsäure-äthylester (V) und Thioformamid (VIa) in einer Ausbeute von 38 % der Theorie gewonnen. Durch alkalische Verseifung erhielt man die freie Säure VIII in farblosen Nadeln, die nach Umkristallisieren aus viel Benzol bei 153—154° ohne Zersetzung schmolzen.



Ein Versuch, den Thiazol-5-essigsäure-äthylester (VIIa) auf dem Umweg über das 2-Aminoderivat²⁾ in besserer Ausbeute zu erhalten, führte nicht zum Ziel. Der 2-Amino-thiazol-5-essigsäure-äthylester (VIIb) wurde zwar in 90-proz. Ausbeute durch Kondensation von β -Brom- β -aldehydo-propionsäure-äthylester (V) mit Thioharnstoff (VIb) erhalten. Versuche zur Entfernung der Aminogruppe zeitigten jedoch keine brauchbaren Ergebnisse.

Thiazol-2,4-diessigsäure-diäthylester (IIIb) vom Sdp. 143—147° (20 mm) wurde durch Kondensation von Malonsäure-äthylester-thioamid (II) mit γ -Brom-acetessigester Ib³⁾ in einer Ausbeute von 18 % der Theorie (bezogen auf Ib) erhalten. Verseifungsversuche führten jedoch trotz Arbeiten unter Eiskühlung nicht zur gewünschten Thiazol-2,4-diessigsäure, sondern zu deren primärem Decarboxylierungsprodukt, zur 2-Methyl-thiazol-4-essigsäure (IX). Die Carboxylgruppe des 2ständigen Essigsäurerests scheint also durch die Anwesenheit eines weiteren Essigsäurerests in 4-Stellung noch mehr labilisiert zu sein.

¹⁾ Bei Verwendung höhersiedender Lösungsmittel tritt völlige Verharzung ein.

²⁾ Vgl. die Darstellung der Thiazol-4-essigsäure, *H. Erlenmeyer & Ch. J. Morel*, loc. cit.

³⁾ *M. Conrad & L. Schmidt*, B. **29**, 1043 (1896).

Das Diamid der Thiazol-2,4-diessigsäure, aus dem Ester IIIb, wie oben beschrieben dargestellt, schmilzt bei 218—219°.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil¹⁾.

Thiazol-2-essigsäure.

Malonsäure-äthylester-thioamid (II). 20 g Cyan-essigester werden mit 0,5 g Diäthylamin versetzt, mit Trockeneis-Äther gekühlt und dann H₂S eingeleitet, bis das Volumen 40 cm³ beträgt. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven 2 Stunden auf 65—70° erhitzt und dann über Nacht abkühlen gelassen. Das resultierende orangegelbe, zähflüssige Öl wird von wenig kristallinem Schwefel abgenutscht und am Vakuum vom überschüssigen H₂S befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird direkt zur Kondensation verwendet.

Thiazol-2-essigsäure-äthylester (IIIa). Das rohe Thioamid aus 20 g Cyan-essigester wird in 100 cm³ absolutem Äther aufgenommen und mit 25 g depolymerisiertem Bromacetaldehyd (Ia) versetzt, wobei der Äther ins Sieden gerät und teilweise Verharzung eintritt. Nach Abklingen der Reaktion werden zwei Drittel des Äthers vorsichtig auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand wird dann mit 200 cm³ 2-n. HCl kräftig ausgeschüttelt, die salzsäure Lösung durch Extrahieren mit Äther von Verunreinigungen befreit und mit Äther überschichtet. Nun wird der Ester durch Zugabe von festem NaHCO₃ in Freiheit gesetzt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten, mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen werden eingedampft; der braune, ölige Rückstand, im Vakuum destilliert, liefert 2 g Thiazol-2-essigsäure-äthylester (IIIa) als gelbes Öl vom Sdp. 120—122° (15 mm).

3,21 mg Subst. gaben 0,226 cm³ N₂ (24°, 752 mm)

C₇H₉O₂NS Ber. N 8,18% Gef. N 8,01%

Pikrat, in alkoholischer Lösung dargestellt und aus Alkohol umkristallisiert: goldgelbe Nadeln vom Smp. 144—146°.

4,05 mg Subst. gaben 0,508 cm³ N₂ (19°, 732 mm)

C₁₃H₁₂O₉N₄S Ber. N 14,00% Gef. N 14,12%

Amid: Man lässt den Ester mit einem grossen Überschuss an konz. wässrigem NH₃ unter gelegentlichem Umschütteln 1 Tag stehen. Das überschüssige NH₃ wird auf dem Wasserbad entfernt. Das so erhaltene Öl erstarrt beim Erkalten zu einer bräunlichen Kristallmasse. Nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man lange, farblose Prismen vom Smp. 115—116°.

3,784 mg Subst. gaben 5,880 mg CO₂ und 1,436 mg H₂O

C₅H₉ON₂S Ber. C 42,25 H 4,23% Gef. C 42,40 H 4,25%

Hydrazid: 550 mg des Esters erwärmt man kurz mit 140 mg Hydrazinhydrat unter Schütteln auf dem Wasserbad, bis das Gemisch homogen ist. Beim Kühlen und Reiben kristallisiert das Hydrazid aus. Aus Methanol farblose, verfilzte Nadeln vom Smp. 116 bis 117°.

2,026 mg Subst. gaben 0,489 cm³ N₂ (22°, 727 mm)

C₅H₇ON₃S Ber. N 26,73% Gef. N 26,71%

Thiazol-2-essigsäure (IV). 2 g Äthylester werden unter Eiskühlung ca. 10 Minuten mit 20 cm³ 10-proz. wässriger KOH geschüttelt und dann wenig Unverseifbares durch Ausäthern entfernt. Die freie Säure wird sodann vorsichtig unter Eiskühlung mit gekühlter konz. HCl ausgefällt. Zur Reinigung wird die Säure in 2-n. Na₂CO₃ gelöst, Verunreinigungen werden durch Ausäthern entfernt, die Säure wird wie oben ausgefällt, abfiltriert, mit wenig kaltem Äther gewaschen und im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Man erhält so farblose Nadeln, die bei 109—110° unter Zerfall in CO₂ und 2-Methylthiazol schmelzen. Auch bei Zimmertemperatur zerfällt die Säure im Verlauf von

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert.

einigen Wochen vollständig unter Entstehung von 2-Methylthiazol (durch Vergleich seines Pikrates vom Smp. 152—153°¹⁾ mit einem authentischen Präparat identifiziert).

4,991 mg Subst. gaben 7,65 mg CO₂ und 1,68 mg H₂O

2,220 mg Subst. gaben 0,195 cm³ N₂ (23°, 751 mm)

C₅H₅O₂N₂S Ber. C 41,95 H 3,52 N 9,78%

Gef. „ 41,83 „ 3,77 „ 10,01%

Thiazol-2-essigsäure ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Essigester, löslich in Wasser, wenig löslich in Äther, Chloroform und Benzol und unlöslich in CCl₄, Ligroin, Petroläther und Schwefelkohlenstoff.

Erwärmt man eine alkoholische Lösung der Säure mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung kurze Zeit zum Sieden, so fällt beim Abkühlen das Pikrat des 2-Methylthiazols aus.

Methylester: 0,3 g Säure werden mit 10 cm³ absolutem Äther und dann unter Eiskühlung portionenweise mit einem reichlichen Überschuss gekühlter ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Die Säure löst sich allmählich und es entwickelt sich Stickstoff. Nach einer Stunde wird vom harzigen Rückstand abgessogen, der Äther verdampft und der rötliche, ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Der Methylester geht bei 95° (14 mm) als schwach gelbliches Öl über.

5,100 mg Subst. gaben 0,412 cm³ N₂ (25°, 733 mm)

C₆H₇O₂NS Ber. N 8,92% Gef. N 8,93%

Thiazol-5-essigsäure.

Thiazol-5-essigsäure-äthylester (VIIa) wurde nach der Vorschrift von *M. Aeberli*²⁾ aus β -Brom- β -aldehydo-propionsäure-äthylester (V) und Thioformamid (VIa) dargestellt. Er bildet in alkoholischer Lösung ein Pikrat vom Smp. 110—111°.

1,755 mg Subst. gaben 0,217 cm³ N₂ (24°, 739 mm)

C₁₃H₁₂O₃N₄S Ber. N 14,00% Gef. N 13,82%

Durch Schütteln von 3,15 g des reinen Esters mit der 10fachen Menge 10-proz. wässriger KOH und Ansäuern mit konz. HCl erhält man 2,35 g (90% der Theorie) der freien Säure VIII. Sie bildet farblose Nadeln, welche bei 153—154° unter teilweiser Sublimation unzersetzt schmelzen. Die Säure ist in Wasser und Benzol wenig löslich, besser in Alkohol. Zur Reinigung wird sie aus viel Benzol umkristallisiert oder bei 130—140° (12 mm) sublimiert.

3,864 mg Subst. gaben 5,93 mg CO₂ und 1,28 mg H₂O

3,500 mg Subst. gaben 0,309 cm³ N₂ (24°, 742 mm)

C₅H₅O₂NS Ber. C 41,95 H 3,52 N 9,78%

Gef. „ 41,88 „ 3,71 „ 9,91%

2-Aminothiazol-5-essigsäureäthylester (VIIb). 1,4 g Thioharnstoff (VIb) werden mit einer Lösung von 5,2 g β -Brom- β -aldehydo-propionsäureäthylester (V) in 25 cm³ Alkohol versetzt und die gelbliche Lösung wird auf dem Wasserbad 3 Stunden im Sieden gehalten. Dann wird der Alkohol abdestilliert (zuletzt im Vakuum). Der kristallinisch erstarrte Rückstand wird in verdünntem HCl (2 cm³ konz. HCl + 25 cm³ H₂O) gelöst, die Lösung zweimal mit je 5 cm³ Äther ausgeschüttelt und dann mit fester Soda alkalisch gemacht, wobei man 3,1 g (90% der Theorie) 2-Aminothiazol-5-essigsäureäthylester (VIIb) erhält. Er bildet, aus Benzol-Petroläther oder Chloroform-Petroläther umkristallisiert, weisse Blättchen vom Smp. 100—101°. Der Ester ist gut löslich in Wasser, Äther, Alkohol, Benzol und Chloroform, unlöslich in Petroläther.

4,480 mg Subst. gaben 7,44 mg CO₂ und 2,24 mg H₂O

2,730 mg Subst. gaben 0,362 cm³ N₂ (25°, 751 mm)

C₇H₁₀O₂N₂S Ber. C 45,11 H 5,41 N 15,11%

Gef. „ 45,32 „ 5,59 „ 15,01%

¹⁾ *J. McLean & G. D. Muir*, Soc. 1942, 383.

²⁾ Wird später publiziert.

Pikrat, in alkoholischer Lösung gewonnen und aus absolutem Alkohol umkristallisiert: lange, haarförmige, gelbe Nadeln vom Smp. 204—205° (Zers.).

5,080 mg Subst. gaben 7,05 mg CO₂ und 1,55 mg H₂O

2,385 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C₁₃H₁₃O₉N₅S Ber. C 37,59 H 3,16 N 16,86%

Gef. „ 37,87 „ 3,41 „ 16,78%

Pikrolonat, analog dargestellt und aus absolutem Alkohol umkristallisiert: goldgelbe Blättchen vom Smp. 216—218° (Zers.).

3,801 mg Subst. gaben 6,31 mg CO₂ und 1,43 mg H₂O

2,420 mg Subst. gaben 0,392 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C₁₇H₁₈O₇N₆S Ber. C 45,33 H 4,03 N 18,66%

Gef. „ 45,30 „ 4,21 „ 18,36%

Zur Darstellung des Amids werden 0,3 g des Esters mit 10 cm³ konz. wässrigem NH₃ unter gelegentlichem Umschütteln bei Zimmertemperatur stengelassen, bis der Ester vollständig in Lösung gegangen ist. Das überschüssige NH₃ wird auf dem Wasserbad abgedampft, wobei man eine bräunliche Kristallkruste erhält. Zur Reinigung kann das Amid bei 140—150° (0,05 mm) sublimiert oder bei 180° (0,5 mm) unter teilweiser Zersetzung destilliert werden. Es bildet weisse Kristalle vom Smp. 174—175° (Zers.) und ist in Wasser leicht, in allen anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich.

4,144 mg Subst. gaben 5,81 mg CO₂ und 1,63 mg H₂O

1,912 mg Subst. gaben 0,453 cm³ N₂ (22°, 751 mm)

C₅H₇ON₃S Ber. C 38,20 H 4,49 N 26,73%

Gef. „ 38,26 „ 4,40 „ 27,10%

Thiazol-2,4-diessigsäure.

Diäthylester. Aus 20 g Cyanessigester dargestelltes, rohes Malonsäure-äthylesterthioamid (II) wird in 100 cm³ absolutem Äther aufgenommen und mit 20 g γ -Bromacetessigester (Ib) versetzt. Der Äther gerät hierbei ins Sieden und wird während einer Stunde im Sieden gehalten, wobei sich ein hellgelbes Öl abscheidet. Das Reaktionsgemisch wird nun mit 200 cm³ 2-n. HCl kräftig geschüttelt, die wässrige Lösung mit festem NaHCO₃ alkalisch gemacht und mit 200 cm³ Äther in mehreren Portionen ausgezogen. Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält so 4,5 g (18% der Theorie, bezogen auf Ib) Thiazol-2,4-diessigsäure-diäthylester (IIIb) als gelbliches Öl vom Sdp. 143—147° (20 mm).

4,362 mg Subst. gaben 8,05 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

C₁₁H₁₅O₄NS Ber. C 51,35 H 5,88% Gef. C 50,36 H 5,95%

Diamid: Man schüttelt den Diäthylester 1 Stunde bei Zimmertemperatur mit einem Überschuss von konz. wässrigem NH₃ und dampft das überschüssige NH₃ auf dem Wasserbad ab. Man erhält ein gelbes Öl, das beim Abkühlen und Reiben kristallinisch erstarrt. Rohausbeute ca. 80%. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man das Diamid in farblosen Tafeln, Smp. 218—219° unter Braunfärbung.

4,450 mg Subst. gaben 6,92 mg CO₂ und 1,82 mg H₂O

1,584 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₇H₉O₂N₃S Ber. C 42,20 H 4,55 N 21,09%

Gef. „ 42,43 „ 4,58 „ 21,02%

Verseifung des Diäthylesters. 2 g des Esters IIIb werden unter Eiskühlung mit 1 g KOH, gelöst in 10 cm³ Wasser, versetzt und 1 Stunde geschüttelt, wobei eine homogene Lösung entsteht. Es wird mit konz. HCl angesäuert, wobei keine Fällung eintritt, zur Reinigung mit Äther ausgeschüttelt, mit NaHCO₃ stark abgestumpft und die noch schwach saure Lösung mit Äther extrahiert. Beim Abdunsten der ätherischen Lösung erhält man 0,4 g gelbes Öl, welches im Vakuumexsikkator im Laufe von einigen Tagen teilweise erstarrt. Nach zweimaligem Umkristallisieren der abgenutzten und getrockneten Substanz aus Benzol erhält man dicke Nadeln vom Smp. 124°.

Nach Schmelzpunkt¹⁾ und Analyse liegt nicht die gesuchte Thiazol-2,4-diessigsäure, sondern die 2-Methylthiazol-4-essigsäure vor.

3,887 mg Subst. gaben 6,53 mg CO₂ und 1,62 mg H₂O

3,415 mg Subst. gaben 0,267 cm³ N₂ (25°, 750 mm)

C₆H₇O₂NS Ber. C 45,84 H 4,49 N 8,91%

Gef. „ 45,84 „ 4,66 „ 8,82%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der Thiazol-2-essigsäure und der Thiazol-5-essigsäure sowie einiger Derivate dieser Verbindungen beschrieben.

Der ebenfalls neu synthetisierte Diäthylester der Thiazol-2,4-diessigsäure ergab beim Verseifen nicht die erwartete Thiazol-2,4-diessigsäure, sondern deren primäres Decarboxylierungsprodukt, die 2-Methylthiazol-4-essigsäure.

Universität Basel,
Anstalt für anorganische Chemie.

59. Le rôle du cuivre dans la réaction de «Nadi» et modèles non protidiques d'oxydases et de catalase

par Edmond Pongratz.

(1 II 50)

Première partie.

Au cours de nos recherches sur le mécanisme de l'action fongistatique et antimélanique de la thio-urée, nous avons utilisé la réaction colorée dite de «Nadi» pour mettre en évidence diverses oxydases. L'analyse que nous avons faite du mécanisme de cette réaction nous a révélé différents faits importants consignés dans cette note préliminaire.

C'est en 1885 que *P. Ehrlich*²⁾ découvrit qu'un mélange d' α -naphtol et de diméthyl-p-phénylènediamine (Nadi) mis au contact de tissus animaux, donnait naissance au bleu d'indophénol. On remarqua bientôt le caractère fermentaire de la réaction et on appela «indophénoloxydase», l'enzyme que l'on croyait responsable de cette réaction. C'est à *Keilin* que revient le mérite d'avoir compris le parti que l'on peut tirer de la Nadi-réaction pour l'étude de la respiration cellulaire. Il devint par la suite de plus en plus évident que l'indophénoloxydase n'oxydait que le cytochrome c, qui lui, en deuxième échelon, oxyde le réactif Nadi. L'enzyme fut débaptisé et prit le nom de «cytochrome-oxydase» actuellement adopté.

¹⁾ *M. Steude*, A. 261, 40 (1891) gibt für 2-Methylthiazol-4-essigsäure 121° an, *E. R. H. Jones*, *F. A. Robinson* & *M. N. Strachan*, loc. cit., 124°. Die isomere 4-Methylthiazol-2-essigsäure schmilzt bei 90—91°. Vgl. *H. Erlenmeyer*, *J. Junod*, *W. Guex* & *M. Erne*, loc. cit.

²⁾ Cf. *C. Oppenheimer*, Die Fermente und ihre Wirkungen, Bd. 2, S. 1759 (1926).

Nach Schmelzpunkt¹⁾ und Analyse liegt nicht die gesuchte Thiazol-2,4-diessigsäure, sondern die 2-Methylthiazol-4-essigsäure vor.

3,887 mg Subst. gaben 6,53 mg CO₂ und 1,62 mg H₂O

3,415 mg Subst. gaben 0,267 cm³ N₂ (25°, 750 mm)

C₆H₇O₂NS Ber. C 45,84 H 4,49 N 8,91%

Gef. „ 45,84 „ 4,66 „ 8,82%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der Thiazol-2-essigsäure und der Thiazol-5-essigsäure sowie einiger Derivate dieser Verbindungen beschrieben.

Der ebenfalls neu synthetisierte Diäthylester der Thiazol-2,4-diessigsäure ergab beim Verseifen nicht die erwartete Thiazol-2,4-diessigsäure, sondern deren primäres Decarboxylierungsprodukt, die 2-Methylthiazol-4-essigsäure.

Universität Basel,
Anstalt für anorganische Chemie.

59. Le rôle du cuivre dans la réaction de «Nadi» et modèles non protidiques d'oxydases et de catalase

par Edmond Pongratz.

(1 II 50)

Première partie.

Au cours de nos recherches sur le mécanisme de l'action fongistatique et antimélanique de la thio-urée, nous avons utilisé la réaction colorée dite de «Nadi» pour mettre en évidence diverses oxydases. L'analyse que nous avons faite du mécanisme de cette réaction nous a révélé différents faits importants consignés dans cette note préliminaire.

C'est en 1885 que *P. Ehrlich*²⁾ découvrit qu'un mélange d' α -naphtol et de diméthyl-p-phénylènediamine (Nadi) mis au contact de tissus animaux, donnait naissance au bleu d'indophénol. On remarqua bientôt le caractère fermentaire de la réaction et on appela «indophénoloxydase», l'enzyme que l'on croyait responsable de cette réaction. C'est à *Keilin* que revient le mérite d'avoir compris le parti que l'on peut tirer de la Nadi-réaction pour l'étude de la respiration cellulaire. Il devint par la suite de plus en plus évident que l'indophénoloxydase n'oxydait que le cytochrome c, qui lui, en deuxième échelon, oxyde le réactif Nadi. L'enzyme fut débaptisé et prit le nom de «cytochrome-oxydase» actuellement adopté.

¹⁾ *M. Steude*, A. 261, 40 (1891) gibt für 2-Methylthiazol-4-essigsäure 121° an, *E. R. H. Jones*, *F. A. Robinson* & *M. N. Strachan*, loc. cit., 124°. Die isomere 4-Methylthiazol-2-essigsäure schmilzt bei 90—91°. Vgl. *H. Erlenmeyer*, *J. Junod*, *W. Guex* & *M. Erne*, loc. cit.

²⁾ Cf. *C. Oppenheimer*, Die Fermente und ihre Wirkungen, Bd. 2, S. 1759 (1926).

Recherches personnelles.

La thermostabilité (relative) de la cytochrome-oxydase (ex indo-phénol-oxydase) d'*Aspergillus niger* que nous utilisions, a éveillé notre attention. Des essais nous ont montré que cette « autoxydation » du Nadi que l'on observe en présence du ferment chauffé, ou en l'absence de ferment, ne pouvait pas être expliquée par l'addition, au titre d'inducteur, de substances organiques oxydées ou d'indophénol. Nous nous sommes aperçu que les ions Cu^{+2} jouaient un rôle spécifique dans ce phénomène.

Conditions expérimentales.

On ajoute à 10 cm^3 de solution tampon phosphate ($\text{pH} = 7,3$) 50 γ de Cu^{+2} et env. 0,2 cm^3 du mélange Nadi (mélange équimoléculaire de p-phénylène-diamine M/20 et d' α -naphтол M/20 dans l'éthanol). On agite violemment afin de bien aérer la solution et on laisse reposer à la température ordinaire: estimation colorimétrique, selon les cas, généralement après quelques minutes, parfois après une ou deux heures.

Nous avons fait appel tantôt à la p-phénylène-diamine (Nadi I), tantôt à la diméthyl-p-phénylène-diamine (Nadi II). La réaction Nadi positive se manifeste dans le premier cas par une coloration rose, dans le deuxième cas par une coloration bleue. Les observations qui suivent sont valables pour les deux cas.

Des essais avec des sels de cuivre nous ont révélé que l'on pouvait substituer les ions de ce métal à l'enzyme fungique et obtenir ainsi le même colorant indophénolique. Nous avons remplacé le cuivre par les cations et anions suivants (dans des concentrations ioniques identiques) dont aucun n'a donné (dans les conditions d'examen décrites) une réaction de coloration.

Fe^{+3} , Fe^{+2} , Ni^{+2} , Co^{+2} , Mn^{+2} , MoO_4^{-2} , Zn^{+2} , Pb^{+2} , Bi^{+3} , Hg^{+2} , Sn^{+2} ,
 Cd^{+2} , Ti^{+4} , Al^{+3} , Au^{+3} , Th^{+1} , WO_4^{-2} , Sr^{+2} , Ba^{+2} , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^{+1} ,
 K^{+1} , AsO_3^{-3} , Sb^{+3} , F^{-1} , Cl^{-1} , Br^{-1} , I^{-1} , PO_4^{-3} , SO_4^{-2} , NO_3^{-1} , BO_3^{-3} .

L'argent (NO_3Ag) oxyde le Nadi, cette réaction (coloration instantanée gris-violet) n'a cependant pas le caractère catalytique (coloration progressive) de celle fournie par le cuivre.

Le vanadium (vanadate d'ammonium) catalyse faiblement l'oxydation du Nadi.

Le fer (Fe^{+3} et Fe^{+2}) que l'on soupçonne souvent d'intervenir, n'a pas d'action catalytique sur la formation du bleu d'indophénol, contrairement à ce qu'affirme Gräff¹⁾. Dans certaines conditions (milieu non tamponné) le Fe^{III} peut oxyder la diamine (un des constituants du Nadi) en des corps quinimériques de couleur variable, mais jamais rose ou bleue.

Toutes ces observations attestent la spécificité du Cu^{II} comme catalyseur de la Nadi-réaction.

Nous avons ensuite cherché les substances capables d'inhiber cette réaction, en envisageant successivement:

- 1° Les corps précipitant le cuivre,
- 2° Les substances formant avec le cuivre des complexes,
- 3° Les corps oxydables qui entrent en compétition avec le réactif Nadi et le protègent ainsi provisoirement contre son oxydation.

1° L'hydrogène sulfuré, les sulfures solubles, le thiocyanate de potassium et l'acide oxalique empoisonnent la réaction d'oxydation du Nadi, en bloquant le catalyseur cuivre respectivement comme sulfure pratiquement insoluble, comme thiocyanate de cuivre(II et I) ou comme oxalate de cuivre.

¹⁾ Cf. C. Oppenheimer, loc. cit.

2° Les réactifs organiques caractéristiques du cuivre ont une action inhibitrice particulièrement marquée sur notre réaction catalytique. Nous avons vérifié l'inhibition due aux corps suivants: acide rubéanique, salicylaldoxime, hydroxy-8-quinoléine, Kupferon, benzoïneoxime, diéthylthiocarbamate de sodium, diphenylthiocarbazone (= dithizone), thio-urée, thiouracyl, glycocolle, α -alanine, D-sérine, acide aspartique.

Il faut ajouter à ces substances encore l'acide cyanhydrique (cyanures) et l'oxyde de carbone, qui, dans les recherches enzymologiques jouent un rôle prépondérant. Ces deux poisons respiratoires annihilent presque complètement le pouvoir catalytique du cuivre. Pour l'oxyde de carbone, il faut incriminer la formation de carbonyles de cuivre dont nous avons vérifié la photostabilité. En ce qui concerne le cyanure, il doit son pouvoir inhibiteur à sa propriété de former avec le cation cuivre diverses combinaisons, plus particulièrement le cyanure de cuivre(II) et cuivre(I) et l'anion complexe tétracyano-cuivrique(I).

Nous désirons attirer une attention toute particulière sur l'affinité du cyanure pour le cuivre, car l'on envisageait jusqu'à présent surtout une action de blocage du cyanure s'exerçant sur le fer cellulaire (hématine).

Fort de ces constatations, nous pouvons généraliser et admettre que tout corps organique susceptible de former un complexe interne stable avec le cuivre peut être considéré comme un poison de la catalyse due à ce métal, et dans la mesure où ces corps organiques ont la même réactivité «in vivo», on peut les assimiler à des inhibiteurs des enzymes cupriques.

3° A part les substances que nous venons de voir qui se combinent à l'élément catalyseur et qui de ce fait l'inactivent, il existe toute une série de corps plus ou moins facilement oxydables qui exercent durant un certain temps un effet protecteur sur l'oxydation du Nadi. Parmi les corps d'intérêt biologique, citons l'acide ascorbique, la cystéine, le glutathion... les sels ferreux. Selon nous, il est probable que le cytochrome c réduit entre de la même manière en compétition avec les constituants du réactif Nadi. L'hydroxylamine, réactif très utilisé en enzymologie, n'a pas d'action sur notre réaction catalytique. Dans certains cas cependant, s'il y a présence simultanée de cuivre et d'une substance réductible par l'hydroxylamine (Fe^{+3} par ex.), le corps réduit formé peut entrer en concurrence avec le réactif Nadi.

Il ressort des observations faites ci-dessus qu'un rapprochement doit être fait entre notre réaction catalytique et certaines réactions enzymatiques de caractère oxydatif.

Voici les arguments justifiants ce rapprochement:

1° Les inhibiteurs mentionnés ci-dessus, sous 1, 2 et 3, sont en général ceux des oxydases vraies.

2° Les inhibiteurs habituels des deshydrases (acide monoiodacétique, uréthane, narcotiques, FNa) sont sans action sur l'oxydation catalytique du Nadi.

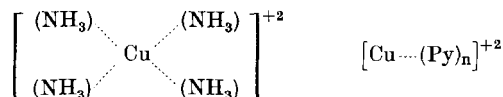
Nous tirons en conséquence les conclusions résumées sous A) p. 416.

Deuxième partie.

Cherchant ensuite les activateurs du catalyseur ionique Cu^{+2} , pour la Nadi-réaction, nous avons observé que de nombreux composés organiques contenant un atome d'azote tertiaire ou quaternaire principalement, ont la propriété d'exalter le pouvoir oxydant de ce métal. Parmi les corps actifs, il y a des composés aliphatiques et des composés hétérocycliques.

Il se forme des systèmes organo-métalliques qui sont principalement du type complexe d'addition (syn. complexe de superposition) ou complexe d'interposition.

Les systèmes les plus représentatifs sont le complexe cuivre-tétrammine, bien connu, et le complexe cuivre-pyridine



où n (nombre de coordination du cuivre) peut prendre différentes valeurs (général. les valeurs 2 et 4). Ces complexes peuvent être plus ou moins hydratés.

L'addition de ces substances azotées à la solution cuivrique en modifie visiblement la teinte; de bleu clair elle devient verte, bleu azur plus ou moins foncé, bleu-indigo. Ces virages font immédiatement présumer la formation d'ions complexes et l'apparition d'importantes modifications corrélatives: état ionique particulier du cuivre et ses répercussions sur le spectre d'absorption.

Les adjuvants du cuivre les plus actifs que nous ayons trouvés sont: l'ammoniaque, la pyridine, l'iminazole, la pyrimidine et nombre de leurs dérivés; nous citerons comme exemple: la triméthylamine, la chloramine, la choline... l'acide nicotique, la nicotylamide, la nicotyl-diéthylamide (coramine), l'aneurine... le biuret, l'uracil, des barbituriques (luminol), la guanine et d'autres bases puriques, des alcaloïdes, des sulfamidés, des bactéricides, des fongicides, etc.

L'accroissement d'oxydation dû aux activateurs sus-mentionnés évoque le mécanisme suivant: il y a augmentation du potentiel rédox lorsqu'il y a liaison par covalence entre l'ion métallique (ici le Cu^{+2}) et la molécule organique; il se formerait donc des complexes d'addition et d'interposition (*Werner*: An- und Einlagerungsverbindungen).

Le cyanure, précédemment signalé comme inhibiteur, fonctionne comme activateur lorsque sa concentration est inférieure à une molécule de CNK par atome de cuivre. L'importance de cette activation est grande lorsqu'on ajoute le cuivre au substrat oxydable préalablement cyanuré ou lorsqu'on ajoute le CNK au mélange de substrat oxydable et de cuivre (complexe à l'état naissant). L'importance de cette activation est moindre lorsqu'on ajoute le substrat oxydable au mélange cuivre-cyanure préalablement préparé (complexe préformé).

Cette inversion des propriétés du cyanure permettra d'expliquer certaines réactions biochimiques exaltées par ce poison classique.

Le pouvoir activateur du cyanure en faible concentration sur l'effet catalytique d'oxydation du cuivre est dû à une augmentation du potentiel rédox du système Cu-cyanure par rapport à celui du couple $\text{Cu}^{+2}/\text{Cu}^{+1}$. Cet artifice est exploité en microchimie analytique pour la mise en évidence de CNH^1 .

¹) P. Wenger & R. Duckert, Traité de chimie analytique qualitative minérale, 1946, p. 316.

Par contre, les phénomènes d'inhibition décrits précédemment suggèrent l'interprétation suivante: des liaisons simultanées par covalence et valence entre l'ion Cu^{+2} et la substance organique, déterminent un abaissement du pouvoir oxydant du métal. Dans l'hydroxy-8-quinoléine par exemple, où il y a voisinage du groupement salifiable et de l'azote ionogène, il se forme un complexe dit interne qui n'a pas d'effet catalytique.

Les expériences qui précèdent permettent d'assimiler le complexe organo-métallique à un modèle d'enzyme. Pour obtenir des résultats plus constants, il est avantageux d'utiliser des complexes préformés.

Influence du pH sur l'activité des complexes cuivriques.

La vitesse d'oxydation du Nadi et des autres substrats par les complexes cuivriques, décroît très rapidement lorsque le pH diminue. Ce phénomène très général (également vrai pour les réactions enzymatiques) peut être facilement interprété par la dissociation du complexe en milieu acide: le cuivre ainsi plus ou moins libéré de son «support» organique (de caractère faiblement basique) perd en même temps son état d'exaltation, soit les propriétés catalytiques particulières que lui avait conférées la molécule organique.

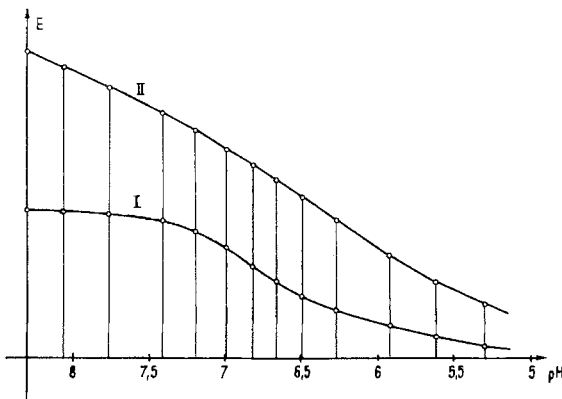


Fig. 1.

Variation de l'intensité d'oxydation du Nadi II, en fonction du pH
(température constante = 18°).

Courbe I: catalyse par 50 γ de Cu^{+2} ionique (obs. après 5 min.)

Courbe II: catalyse par le complexe Cu-pyridique (20 γ Cu^{+2}) (obs. après 2 min.)

En ordonnée, nous avons porté directement les valeurs colorimétriques (cuves de 1 cm; filtre jaune S 50).

Au-dessus du pH 7,2 environ, on remarque une certaine constance de vitesse d'oxydation du Nadi II lors de la catalyse par les ions Cu^{+2} seuls (courbe (I)). La réaction d'oxydation catalysé par le complexe Cu-pyridine (courbe (II)) ne présente pas cette constance dans cet

intervalle de pH. Cette particularité est due à la dissociation plus ou moins forte du complexe.

Influence de la température.

Nous avons étudié l'influence de la température sur diverses réactions d'oxydation catalysées par des complexes cupriques (dans des conditions standards de pH, durée, etc.). On observe une accélération notable de la vitesse d'oxydation, atteignant son maximum à une température de 80–90°. Au-dessus, la très légère diminution de vitesse de réaction doit être attribuée à une moindre solubilité de l'oxygène nécessaire plutôt qu'à une dissociation ou précipitation du complexe.

Poussant nos investigations plus loin, nous avons cherché jusqu'à quel point il est permis d'assimiler l'activité de nos complexes cuivriques à celle des oxydases et peroxydases, ainsi que de la catalase. Nous avons fait agir des complexes contenant 20 γ de Cu^{+2} sur des substrats variés à pH = 7,3 tantôt en l'absence, tantôt en présence de peroxyde d'hydrogène; nous avons observé les effets suivants.

1° *Effet oxydasique.* Les effets oxydasiques dus au cuivre ionique, sont amplifiés par l'emploi du complexe organo-métallique (modèle d'enzyme). Parmi les complexes étudiés, le Cu-iminazole s'est révélé comme étant l'un des plus actifs; il catalyse l'oxydation des di et polyphénols. L'hydroquinone, le pyrogallol et la teinture de gaïac, sont oxydés presque instantanément, le gaïacol, le catéchol, le résorcinol, l'orcinol, l'acide protocatéchique, l'adrénaline, l' α -naphtol, etc. le sont plus lentement. La tyrosine résiste, tandis que la dihydroxyphénylalanine (DOPA) est oxydée en mélanine. Les monophénols, le p-crésol, le réactif de *Chodat*¹⁾, ne sont pas oxydés dans les conditions que nous nous sommes fixées.

L'identité des substrats oxydables par nos modèles et par les enzymes naturels, montre la grande similitude d'action de ces complexes avec celle des ferments cellulaires.

2° *Effet peroxydasique.* Dans nos expériences, l'effet peroxydasique des complexes du cuivre chevauche souvent sur l'effet simplement oxydasique. La présence d'eau oxygénée ne fait que renforcer dans la plupart des cas la vitesse d'oxydation.

Le complexe Cu-iminazole en présence d'eau oxygénée, catalyse l'oxydation d'un grand nombre de substances, particulièrement des phénols et amines aromatiques. Ainsi, sont oxydés presque instantanément le pyrogallol, le gaïacol, l'hydroquinone, la phloroglucine, le catéchol, les o-, m- et p-crésols, la m- et la p-phénylènediamine, la benzidine, etc.

Dans certains cas toutefois, l'action oxydante du complexe de cuivre ne s'exerce pas sans le concours de H_2O_2 .

¹⁾ Mélange de p-crésol et de glycolle.

3^o *Effet catalasique*. L'effet catalytique du cuivre sur la décomposition de l'eau oxygénée est bien connu, mais cette décomposition est lente. En présence de divers complexes, en particulier du Cu-tétramine, la décomposition de l'eau oxygénée diluée devient vive. Lorsqu'on combine le pouvoir catalytique du complexe ci-dessus avec un effet de surface, on obtient un bon modèle de catalase. Nous avons adsorbé les complexes sur divers supports inertes de réaction neutre ou légèrement basique. La craie s'est révélée très favorable.

Le cuivre n'est pas le seul élément pouvant donner des complexes à activité catalasique; nous avons trouvé par exemple que le manganèse(II) donne avec la nicotine un complexe qui, adsorbé sur de la craie, décompose fortement l'eau oxygénée.

Conclusions.

A) La Nadi-réaction ne constitue donc pas un test spécifique de la cytochrome-oxydase; une Nadi-réaction négative «in vivo» peut résulter non seulement de l'absence de cytochrome-oxydase, mais aussi de la présence massive d'un système oxydo-réducteur à l'état réduit. L'effet cytochrome-oxydasique du Cu^{+2} se distingue de celui de l'enzyme de *Keilin* par le fait qu'il n'exige pas, pour parachever l'oxydation du Nadi, le concours du cytochrome c.

Etant donné la grande similitude de comportement de notre réaction catalytique spécifique à base de cuivre avec certaines réactions enzymatiques (pour la plupart oxydatives), ne doit-on pas incriminer plus souvent le cuivre d'être l'élément actif de ces systèmes? Nous pensons en particulier à la cytochrome-oxydase. Cette hypothèse élargit singulièrement la conception de *Keilin*, à savoir assimilation de l'indophénoloxydase à la cytochrome-oxydase.

B) Nous avons réalisé divers modèles de ferments oxydants actifs «in vitro», dépourvus de protéine. Les complexes actifs que nous venons de mettre en évidence n'ont en définitive rien de très aberrant au point de vue biochimique si l'on songe aux édifices dans lesquels est incorporé par exemple le fer des hématines.

C) Ces modèles d'enzyme se distinguent les uns des autres par leur propriété dominante qui peut servir à les classer en trois catégories: type oxydase (polyphénoloxydase), type peroxydase, type catalase. Nos expériences montrent cependant que les différences entre ces trois types sont plutôt d'ordre quantitatif. Les frontières, déjà si fragiles, établies par l'enzymologie classique, tendent encore à s'effacer ici.

Une classification plus logique des ferments oxydants, devrait être fondée, selon nous, sur la valeur du potentiel normal d'oxydo-réduction de chacun d'entre eux. On subordonnerait donc à ce caractère fondamental ceux, d'ailleurs non négligeables, du métal, de la molécule activante, de la protéine et du substrat oxydable.

La fréquence dans l'organisme des molécules activatrices que nous avons éprouvées, suggère enfin l'hypothèse suivante: ces molécules ou fragments de macromolécules (adénine, guanine, xanthine, etc.) ne jouent-ils pas le rôle de lien entre le métal et la molécule protéinique des enzymes naturels?

D) Les activateurs éprouvés comprennent un nombre élevé de substances réputées pharmacodynamiques (alcaloïdes, coramine, etc.). On peut se demander alors si l'activité de ces médicaments n'est pas, en partie, due à leur fonction d'auxiliaire des oxydations biologiques.

E) Vu la grande sensibilité et spécificité du réactif Nadi, aux ions Cu^{+2} , nous préconisons son utilisation à des fins analytiques (dans certaines conditions on pourra même faire appel à des activateurs pour augmenter encore la sensibilité du Nadi vis-à-vis du Cu^{+2}).

Ces recherches sont effectuées sous la direction de M. le Professeur F. Chodat, à qui j'exprime ici ma vive reconnaissance pour les précieux conseils prodigués, pour le grand intérêt qu'il porte à mes travaux et pour sa bienveillante sollicitude.

Institut de botanique générale
de l'Université de Genève.

60. Methoxyketone aus Diazoketonen.

Steroide, 5. Mitteilung¹⁾2)

von R. Casanova und T. Reichstein.

(6. II. 50.)

Kürzlich teilten wir mit, dass beim Kochen von 21-Diazo-allo-pregnanon-(20) (I) mit CuO^3 in Methanol nicht der erwartete Allo-pregnan-21-säure-methylester (III)^c, sondern ein isomerer Stoff entsteht, der unter Vorbehalt als 21-Methoxy-allopregnanon-(20) (II) formuliert wurde. Analog reagierten die Diazoketone IV, VIII und 21-Diazo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat; sie lieferten die Ketone V, IX und VI. Das letztgenannte VI ist inzwischen von Heusser, Engel & Plattner^e) auf demselben Wege bereitet und seine Konstitution durch Überführung in Desoxycorticosteron-methyläther⁵) bewiesen worden. Methoxyketone des Typus II konnten bisher nur auf dem von Meystre & Wettstein⁴⁾5) beschriebenen Umweg bereitet werden. Die Ketonnatur von II ergibt sich aus der Tatsache, dass der Stoff leicht ein Semi-carbazon liefert, hingegen auch bei sehr energischem Erwärmen mit

¹⁾ 4. Mitt., A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **32**, 2003 (1949).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

³⁾ H. Erlenmeyer & M. Aeberli, Helv. **31**, 28 (1948).

⁴⁾ Ch. Meystre & A. Wettstein, Helv. **30**, 1037 (1947), vgl. Exper. **3**, 185 (1947).

⁵⁾ Ch. Meystre & A. Wettstein, Helv. **30**, 1256 (1947).

La fréquence dans l'organisme des molécules activatrices que nous avons éprouvées, suggère enfin l'hypothèse suivante: ces molécules ou fragments de macromolécules (adénine, guanine, xanthine, etc.) ne jouent-ils pas le rôle de lien entre le métal et la molécule protéinique des enzymes naturels?

D) Les activateurs éprouvés comprennent un nombre élevé de substances réputées pharmacodynamiques (alcaloïdes, coramine, etc.). On peut se demander alors si l'activité de ces médicaments n'est pas, en partie, due à leur fonction d'auxiliaire des oxydations biologiques.

E) Vu la grande sensibilité et spécificité du réactif Nadi, aux ions Cu^{+2} , nous préconisons son utilisation à des fins analytiques (dans certaines conditions on pourra même faire appel à des activateurs pour augmenter encore la sensibilité du Nadi vis-à-vis du Cu^{+2}).

Ces recherches sont effectuées sous la direction de M. le Professeur F. Chodat, à qui j'exprime ici ma vive reconnaissance pour les précieux conseils prodigués, pour le grand intérêt qu'il porte à mes travaux et pour sa bienveillante sollicitude.

Institut de botanique générale
de l'Université de Genève.

60. Methoxyketone aus Diazoketonen.

Steroide, 5. Mitteilung¹⁾2)

von R. Casanova und T. Reichstein.

(6. II. 50.)

Kürzlich teilten wir mit, dass beim Kochen von 21-Diazo-allo-pregnanon-(20) (I) mit CuO^3 in Methanol nicht der erwartete Allo-pregnan-21-säure-methylester (III)^c, sondern ein isomerer Stoff entsteht, der unter Vorbehalt als 21-Methoxy-allopregnanon-(20) (II) formuliert wurde. Analog reagierten die Diazoketone IV, VIII und 21-Diazo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat; sie lieferten die Ketone V, IX und VI. Das letztgenannte VI ist inzwischen von Heusser, Engel & Plattner^e) auf demselben Wege bereitet und seine Konstitution durch Überführung in Desoxycorticosteron-methyläther⁵) bewiesen worden. Methoxyketone des Typus II konnten bisher nur auf dem von Meystre & Wettstein⁴⁾5) beschriebenen Umweg bereitet werden. Die Ketonnatur von II ergibt sich aus der Tatsache, dass der Stoff leicht ein Semi-carbazon liefert, hingegen auch bei sehr energischem Erwärmen mit

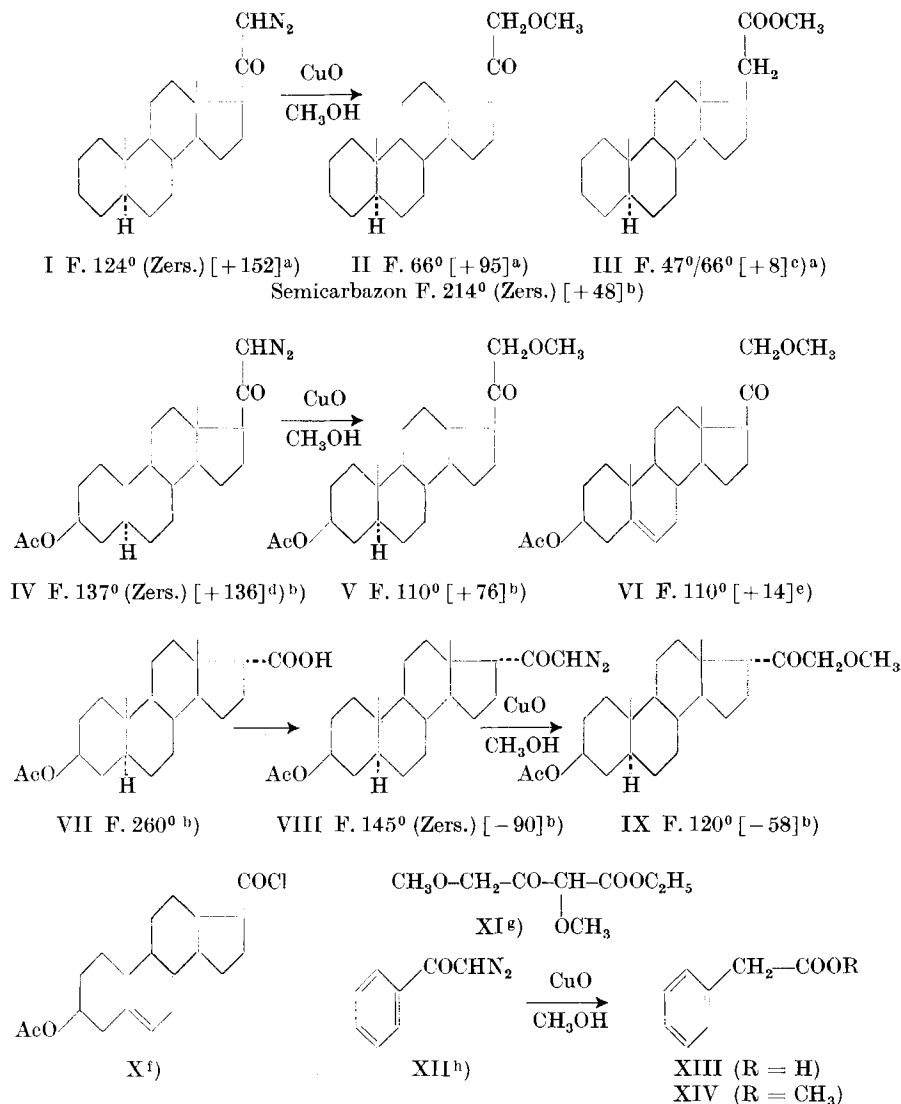
¹⁾ 4. Mitt., A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **32**, 2003 (1949).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

³⁾ H. Erlenmeyer & M. Aeberli, Helv. **31**, 28 (1948).

⁴⁾ Ch. Meystre & A. Wettstein, Helv. **30**, 1037 (1947), vgl. Exper. **3**, 185 (1947).

⁵⁾ Ch. Meystre & A. Wettstein, Helv. **30**, 1256 (1947).



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in den eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung in Chloroform an.

^{a)} R. Casanova & T. Reichstein, *Helv.* **32**, 647 (1949).

^{b)} Exp. Teil dieser Arbeit.

^{c)} Pl. A. Plattner, H. Bucher & E. Hardegger, *Helv.* **27**, 1177 (1944).

^{d)} T. Reichstein & J. v. Euw, *Helv.* **22**, 1209 (1939).

^{e)} H. Heusser, Ch. R. Engel & Pl. A. Plattner, *Helv.* **32**, 2475 (1949).

^{f)} M. Steiger & T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1164 (1937).

^{g)} D. D. Pratt & R. Robinson, *Soc.* **127**, 166 (1925).

^{h)} F. Arndt & J. Amende, *B.* **61**, 1122 (1928).

KOH in Methanol nicht zu einer Säure verseift wird. — Wir versuchten zuerst, II durch Einwirkung von HCl in Eisessig ins 21-Chlorketon überzuführen, doch gelang dies bisher nicht. Auch ein Versuch das Methoxyketon VI durch Umsetzung von 3 β -Acetoxy- Δ^5 -cholesterin-(5)-säure-chlorid mit 2,4-Dimethoxy-acetessigester (XI)⁶) und anschließende Verseifung zu gewinnen, schlug fehl. Da die Konstitution von VI inzwischen von *Plattner* und Mitarb.⁴⁾ bewiesen wurde und da die Bildung des Semicarbazons aus II in Verbindung mit seinen Eigenschaften kaum eine andere Formel zulässt, wurde auf weitere Konstitutionsbeweise verzichtet. — Hingegen stellten wir fest, dass ω -Diazo-acetophenon (XII) beim Kochen mit CuO in Methanol im wesentlichen in der von *Erlenmeyer & Aeberli*¹⁾ beschriebenen Weise reagiert, also in guter Ausbeute den Phenylelessigsäure-methylester liefert. Ob daneben kleine Mengen Methoxyketon entstehen, wurde nicht untersucht.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass Diazoketone beim Erhitzen mit Methanol (oder anderen Alkoholen) in Gegenwart von Ag₂O in allen bisher untersuchten Fällen nach *Arndt & Eistert*²⁾ die normalen Säureester lieferten. Wird dieselbe Reaktion in Gegenwart von CuO ausgeführt, so kommt es auf den Bau des Diazoketons an, in manchen Fällen entstehen Säureester, in anderen fast ausschliesslich Methoxyketone.

Wir danken Herrn P. D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 60–70° getrocknet. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther, Waschen mit verdünntem HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen.

21-Methoxy-allopregnanon-(20)-semicarbazon (III).

50 mg Semicarbazid-hydrochlorid mit 70 mg Kaliumacetat gut verrieben, nach Verflüssigung mit 1,5 cm³ Methanol versetzt und filtriert. Im Filtrat 50 mg 21-Methoxy-allopregnanon-(20) (II)^a) vom Smp. 59–62° gelöst und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Kristallabscheidung durch Wasserezusatz vervollständigt, Kristalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen. Aus Methanol verfilzte, farblose Nadeln, Smp. 214–215° (Zers.); $[\alpha]_D^{16} = +47,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,327$ in Chloroform).

13,311 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,63^\circ \pm 0,02^\circ$

3,460 mg Subst. gaben 8,996 mg CO₂ und 3,138 mg H₂O (OAB)

3,020 mg Subst. gaben 0,289 cm³ N₂ (25°, 738 mm) (OAB)

C ₂₃ H ₃₉ O ₂ N ₃	Ber. C 70,91	H 10,09	N 10,79%
(389,57)	Gef. „ 70,95	„ 10,15	„ 10,65%

¹⁾ *H. Erlenmeyer & M. Aeberli*, *Helv.* **31**, 28 (1948).

²⁾ *F. Arndt & B. Eistert*, *B.* **68**, 200 (1935).

Versuche zur Abspaltung der Methoxylgruppe.

a) 50 mg 21-Methoxy-allopregnanon-(20) (II) vom Smp. 59—62° wurden mit 1,5 cm³ Eisessig, der vorher mit HCl-Gas gesättigt worden war, versetzt und 6 Stunden bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung lieferte 49 mg Neutralprodukt. Nach Chromatographie 42 mg Kristalle, Smp. 63—66°, die sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwiesen.

b) 50 mg 21-Methoxy-allopregnanon-(20) (II) vom Smp. 59—62° in 1,5 cm³ Äther mit trockenem HCl-Gas gesättigt und 34 Stunden bei 18° stehen gelassen. Aufarbeitung wie oben gab 34 mg Kristalle, Smp. 62—65°, die sich als unverändertes II erwiesen.

21-Diazo-allopregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (IV)¹⁾.

Das chromatographisch gereinigte Diazoketon gab aus Äther-Petroläther blassgelbe Nadeln, Smp. 138—139° (Zers.); $[\alpha]_D^{22} = +136,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,5660$ in Chloroform).

15,705 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +2,13^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse 2 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,576 mg Subst. gaben 9,417 mg CO₂ und 2,923 mg H₂O (OAB)

3,973 mg Subst. gaben 0,271 cm³ N₂ (25°, 736 mm) (OAB)

C ₂₃ H ₃₄ O ₃ N ₂	Ber. C 71,47	H 8,86	N 7,25%
(386,51)	Gef. „ 71,86	„ 9,14	„ 7,57%

21-Methoxy-allopregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (V).

400 mg 21-Diazo-allopregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (IV) vom Smp. 136—138° wurden in 6 cm³ absolutem Methanol unter Rückfluss gekocht und unter ständigem mechanischem Rühren innerhalb 2 Stunden mit 200 mg CuO in 4 Portionen versetzt. Dann wurde noch 2 Stunden gekocht. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 390 mg kristallines Rohprodukt, das an 8 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol und Benzol-Äther (1:1) eluierten Anteile (343 mg) schmolzen roh bei 106—110°. Sie wurden im Hochvakuum (Molekularkolben) bei 120—130° Badtemperatur destilliert. Aus Äther-Petroläther farblose Drusen Smp. 110—111°; $[\alpha]_D^{14} = +75,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4253$ in Chloroform).

14,387 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,08^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse 2 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,717 mg Subst. gaben 10,070 mg CO₂ und 3,275 mg H₂O (OAB)

4,383 mg Subst. verbr. 3,3948 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

C ₂₄ H ₃₈ O ₄	Ber. C 73,80	H 9,81	-OCH ₃ 7,97%
(390,54)	Gef. „ 73,93	„ 9,86	„ 8,01%

3 β -Acetoxy-17-iso-ätioallocholansäure (VII).

150 mg 3 β -Oxy-17-iso-ätioallocholansäure¹⁾ vom Smp. 277—279° wurden in 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 24 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde mit 1 cm³ Wasser versetzt und 1 Stunde auf 100° erhitzt, im Vakuum eingedampft, mit verdünntem HCl versetzt und in Äther aufgenommen. Die mit verdünntem HCl gewaschene Ätherlösung wurde bei 0° nochmals mit stark verdünnter NaOH ausgeschüttelt und diese Auszüge sofort angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünntem HCl und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen gaben beim Eindampfen 140 mg rohe Säure vom Smp. 250—260°. Nach Sublimation im Molekularkolben bei 0,02 mm und 230—250° Badtemperatur aus Methanol farblose Platten, Smp. 260—263°.

¹⁾ M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. **29**, 1209 (1946).

21-Diazo-17-iso-allopregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (VIII).

110 mg rohe 3 β -Acetoxy-17-iso- α -allocholensäure (VII) vom Smp. 250–260° wurden im Hochvakuum getrocknet, bei 0° in 5 cm³ reinstem Thionylchlorid gelöst und 15 Stunden bei +8° unter H₂O-Ausschluss stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in wenig absolutem Benzol gelöst, dieses nochmals im Vakuum abgedampft und der kristalline Rückstand $\frac{1}{2}$ Stunde im Vakuum bei 40° getrocknet. Dann wurde in absolutem Äther gelöst und bei –10° in die trockene ätherische Diazomethanolösung aus 5 g Nitrosomethylharnstoff eingetragen und unter H₂O-Ausschluss 2½ Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand an 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) und reinem Benzol eluierten Anteile gaben 87 mg Diazoketon vom Smp. 144–146° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol und aus Petroläther umkristallisiert und 2 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Blassgelbe Nadeln, Smp. 145–146° (Zers.); $[\alpha]_D^{22} = -90,3^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,4978$ in Chloroform).

5,025 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -0,45^\circ \pm 0,02^\circ$.

2,981 mg Subst. gaben 0,188 cm³ N₂ (24°; 736 mm) (OAB)

C₂₃H₃₄O₃N₂ (386,51) Ber. N 7,25% Gef. N 7,02%

21-Methoxy-17-iso-allopregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat.

70 mg 21-Diazo-17-iso-allopregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (VIII) vom Smp. 144–146° (Zers.) wurden wie bei V beschrieben behandelt. Das Rohprodukt (65 mg) wurde an 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Äther (1:1) eluierbaren Anteile (42 mg) gaben aus Methanol 33 mg Kristalle vom Smp. 117–121°. Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,02 mm und 110° Badtemperatur destilliert und aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 120–123°; $[\alpha]_D^{18} = -58,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,7385$ in Chloroform).

7,406 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,48^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde im Vakuum kurz geschmolzen.

2,948 mg Subst. gaben 7,982 mg CO₂ und 2,555 mg H₂O (OAB)

C₂₄H₃₈O₄ (390,54) Ber. C 73,80 H 9,81% Gef. C 73,89 H 9,70%

Versuch zur Umsetzung von 3 β -Acetoxy- α -tiocholen-(5)-säurechlorid (X) mit α,γ -Dimethoxy-acetessigsäure-äthylester.

150 mg Dimethoxy-acetessigester (XI)⁶ (1,2 Mol. auf 250 mg X berechnet) in 10 cm³ absolutem Äther wurden unter H₂O-Ausschluss mit 18 mg Natrium in dünnen Scheiben versetzt und bis zur Beendigung der Umsetzung stehen gelassen. Dann wurden 250 mg frisch bereitetes trockenes 3 β -Acetoxy- α -tiocholen-(5)-säurechlorid (X)⁷ eingetragen und 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit der Lösung von 375 mg KOH (10 Mol.) in 15 cm³ Methanol-Wasser (2:1) 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit HCl knapp kongosauer gemacht und nochmals 2 Stunden gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 215 mg öliges Rohprodukt, das an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol und Benzol-Äther (4:1) eluierten Anteile (99 mg farbloses Öl) konnten auch nach Destillation im Hochvakuum und Impfen mit VI nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Phenyllessigsäure-methylester (XIV) aus XII mit CuO + Methanol.

200 mg ω -Diazo-acetophenon in 3 cm³ Methanol mit 100 mg CuO versetzt. Schon bei schwachem Erwärmen trat starke N₂-Entwicklung und Farbumschlag von gelb nach orange ein. Zweistündiges Kochen und übliche Aufarbeitung lieferte 185 mg rohen, leicht gelblichen Ester. Dieser wurde direkt mit 100 mg KOH in 1 cm³ Wasser und 7 cm³ Methanol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Übliche Trennung in neutrale und saure Anteile

lieferte fast nur Säure. Smp. roh 65—72°. Aus Wasser farblose Plättchen. Smp. 74—76°. Authentische Phenylessigsäure sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*), ausgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Es wurden einige weitere Beispiele angeführt, wo das Verkochen von 21-Diazo-pregnanon-(20)-derivaten mit CuO in Methanol zu 21-Methoxy-20-ketonen führt. Bei ω -Diazo-acetophenon liefert dasselbe Verfahren jedoch zur Hauptsache Phenylessigsäure-methylester, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Erlenmeyer* und *Aeberli*.

Bürgerspital-Notlaboratorium
der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel.

61. Über die Ausscheidung freier Aminosäuren beim Alloxandibabetes¹⁾

von **M. Vest** und **O. Wiss²⁾**.

(1. II. 50.)

Es ist seit den Versuchen von *Minkowski*³⁾ am pankreaslosen Hund bekannt, dass der Eiweissumsatz beim Diabetes erhöht ist. Die Stickstoffausscheidung kann dabei nach den Untersuchungen von *Falta, Grote & Staehelin*⁴⁾ und *Grafe*⁵⁾ und anderen am diabetischen Hund bis viermal so hohe Werte annehmen wie beim normalen Tier, woraus auf die gesteigerte Bildung von Glucose aus Protein geschlossen wurde. Das Verhalten des Aminostickstoffes nach Pankreasexstirpation wurde 1925 von *Falkenhausen*⁶⁾ untersucht. Er konnte am Hund einen vorübergehenden Anstieg der Aminostickstoffausscheidung im Urin nachweisen, während der Reststickstoff- und der Aminostickstoffgehalt des Blutes dauernd leicht erhöht blieben. In neuerer Zeit massen *Frankl, Martin & Dunn*⁷⁾ die Ausscheidung von freiem Tryptophan, Histidin und Cystin bei verschiedenen Krankheiten mit mikrobiologischen Methoden. Eine Steigerung der Ausscheidung einer

¹⁾ Mit Unterstützung der *Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung*.

²⁾ Teilweise vorgetragen an der 35. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen am 22./23. Oktober 1949 in Fribourg.

³⁾ *O. Minkowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**, 85 (1893).

⁴⁾ *W. Falta, F. Grote & R. Staehelin*, Beitr. chem. Physiol. u. Path. **10**, 199 (1907).

⁵⁾ *E. Grafe*, Erg. d. Physiol. **21/11**, 321 (1923).

⁶⁾ *M. von Falkenhausen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **109**, 249 (1925).

⁷⁾ *W. Frankl, H. Martin & M. S. Dunn*, Arch. Biochem. **13**, 103 (1947).

lieferte fast nur Säure. Smp. roh 65—72°. Aus Wasser farblose Plättchen. Smp. 74—76°. Authentische Phenyllessigsäure sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*), ausgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Es wurden einige weitere Beispiele angeführt, wo das Verkochen von 21-Diazo-pregnanon-(20)-derivaten mit CuO in Methanol zu 21-Methoxy-20-ketonen führt. Bei ω -Diazo-acetophenon liefert dasselbe Verfahren jedoch zur Hauptsache Phenyllessigsäure-methylester, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Erlenmeyer* und *Aeberli*.

Bürgerspital-Notlaboratorium
der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel.

61. Über die Ausscheidung freier Aminosäuren beim Alloxandibabetes¹⁾

von **M. Vest** und **O. Wiss²⁾**.

(1. II. 50.)

Es ist seit den Versuchen von *Minkowski*³⁾ am pankreaslosen Hund bekannt, dass der Eiweissumsatz beim Diabetes erhöht ist. Die Stickstoffausscheidung kann dabei nach den Untersuchungen von *Falta, Grote & Staehelin*⁴⁾ und *Grafe*⁵⁾ und anderen am diabetischen Hund bis viermal so hohe Werte annehmen wie beim normalen Tier, woraus auf die gesteigerte Bildung von Glucose aus Protein geschlossen wurde. Das Verhalten des Aminostickstoffes nach Pankreasexstirpation wurde 1925 von *Falkenhausen*⁶⁾ untersucht. Er konnte am Hund einen vorübergehenden Anstieg der Aminostickstoffausscheidung im Urin nachweisen, während der Reststickstoff- und der Aminostickstoffgehalt des Blutes dauernd leicht erhöht blieben. In neuerer Zeit massen *Frankl, Martin & Dunn*⁷⁾ die Ausscheidung von freiem Tryptophan, Histidin und Cystin bei verschiedenen Krankheiten mit mikrobiologischen Methoden. Eine Steigerung der Ausscheidung einer

¹⁾ Mit Unterstützung der *Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung*.

²⁾ Teilweise vorgetragen an der 35. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen am 22./23. Oktober 1949 in Fribourg.

³⁾ *O. Minkowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**, 85 (1893).

⁴⁾ *W. Falta, F. Grote & R. Staehelin*, Beitr. chem. Physiol. u. Path. **10**, 199 (1907).

⁵⁾ *E. Grafe*, Erg. d. Physiol. **21/11**, 321 (1923).

⁶⁾ *M. von Falkenhausen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **109**, 249 (1925).

⁷⁾ *W. Frankl, H. Martin & M. S. Dunn*, Arch. Biochem. **13**, 103 (1947).

oder mehrerer dieser Aminosäuren fand sich neben Leberkrankheiten vor allem in einzelnen Fällen von Diabetes mellitus; in anderen Fällen waren aber die Werte auch erniedrigt.

Hall¹⁾ untersuchte die Aminosäureausscheidung bei 80 Diabetesfällen mit Hilfe der Verteilungschromatographie. Er konnte in 25% der Fälle eine etwa dreimal höhere Ausscheidung als beim Gesunden feststellen. Eine genaue quantitative Bestimmung der einzelnen Aminosäuren war aber nicht möglich.

Aus den gemachten Angaben geht hervor, dass fast ausnahmslos nur die Gesamtausscheidung von Aminosäuren beim Diabetes untersucht worden ist. Es ist wenig über das Verhalten der einzelnen Aminosäuren bekannt. Gerade dieses Problem schien uns von besonderem Interesse, da die einzelnen Aminosäuren in sehr verschiedener Weise mit dem Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel verknüpft sind.

In der folgenden Untersuchung wurde deshalb die Ausscheidung der wichtigsten Aminosäuren beim Diabetes gemessen und mit Normalwerten verglichen.

Experimenteller Teil.

Als Versuchstiere wählten wir Albinoratten. Der Diabetes wurde durch subcutane Injektion von 15–17 mg Alloxan pro 100 g Körpergewicht in 5-proz. wässriger Lösung erzeugt (Gomori & Goldner²⁾). Nur Tiere, bei denen sich in der Folgezeit eine deutliche Glykosurie oder Hyperglykämie entwickelte, wurden in den Versuchen verwendet, und zwar in Gruppen von 5–6 Ratten; gleichviel gesunde, gleich gehaltene Tiere dienten als Kontrollen.

Die Ratten erhielten ein Futter aus 30% Casein, 30% Cocosfett, 25% Maisstärke, 10% Trockenhefe, 5% Salzmischung nach McCollum³⁾ und ein paar Tropfen Lebertran sowie Wasser ad libitum. Obwohl es die Beurteilung der Aminosäureausscheidung erleichtert hätte, sahen wir davon ab, vollständig eiweissfreies Futter zu verabreichen, weil bei längerer Versuchsdauer der Eiweissmangel zusätzliche Störungen zur Folge haben könnte.

Der hohe Fettgehalt des Futters, den wir gewählt haben, wirkt sich nach den Untersuchungen von Burn⁴⁾, Janes & Prosser⁵⁾ und Abelin⁶⁾ günstig auf den Allgemeinzustand der alloxandiabetischen Ratten aus.

Die Ratten wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten. Der Urin wurde für je 24 Stunden gesammelt und dann unter Toluol im Eisschrank aufbewahrt. Am Ende einer Versuchsperiode, im allgemeinen nach 4 Tagen, wurde der Gesamturin jeder Ratte auf ein geeignetes Volumen verdünnt. Dieses betrug im allgemeinen 100–150 cm³ für die diabetischen, 50–60 cm³ für die Kontrolltiere, die bedeutend weniger Urin ausschieden. Einige Messungen wurden auch an einzelnen 24 Stunden-Urinportionen ausgeführt.

Da nach Pearson & Panzer⁷⁾ die Aminosäureausscheidung im Kot, auf die Tagesmenge bezogen, 2–5mal so gross ist, wie im Urin, so muss man bei solchen Versuchen darauf achten, dass der Urin nicht mit den Faeces in Berührung kommt. Man erhält sonst zu hohe Werte. Es erwies sich deshalb als notwendig, die Käfige täglich zu reinigen.

¹⁾ D. A. Hall, Biochem. J. **43**, Proc. Biochem. Soc. LVIII (1948).

²⁾ G. Gomori & M. G. Goldner, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **54**, 287 (1943).

³⁾ E. V. McCollum & N. Simmonds, J. Biol. Chem. **33**, 55 (1918).

⁴⁾ I. H. Burn, T. H. C. Lewis & F. D. Kelsey, Brit. Med. J. **1944/II**, 752.

⁵⁾ R. G. Janes & M. Prosser, Am. J. Physiol. **151**, 581 (1947).

⁶⁾ I. Abelin, Helv. physiol. pharmacol. acta **7**, 79 (1949).

⁷⁾ P. B. Pearson & F. Panzer, J. Nutrition **38**, 257 (1949).

Methoden.

Alanin und Glykokoll wurden nach den im hiesigen Institut üblichen chemischen Methoden¹⁾ bestimmt, die übrigen Aminosäuren mikrobiologisch:

Cystin, Leucin, Isoleucin, Tyrosin, Phenylalanin, Methionin, Serin und Prolin nach der Methode von *Dunn* und Mitarbeitern²⁾ mit *Leuconostoc mesenteroides* P-60 8042.

Glutaminsäure nach *Hac* und Mitarbeitern³⁾ mit *Lactobacillus arabinosus* 17/5 8014.

Asparaginsäure nach *Hac & Snell*⁴⁾ mit *Leuconostoc mesenteroides* P-60 8042.

Die übrigen nach *Stokes* und Mitarbeitern⁵⁾ mit *Streptococcus faecalis* 9790.

Für jede Bestimmung wurden verschiedene Urinkonzentrationen verwendet. Sie lagen normalerweise zwischen 0,1 und 1,0 cm³ des verdünnten Urins pro Ansatz. Die bei den verschiedenen Konzentrationen erhaltenen, auf 1 cm³ umgerechneten Werte zeigten meist eine befriedigende Übereinstimmung. Gelegentlich war der errechnete Gehalt des Urins an einer Aminosäure, bezogen auf einen Kubikzentimeter des unverdünnten Harns, bei den Ansätzen mit höheren Urinkonzentrationen kleiner als bei denen mit niedriger Konzentration; hieraus muss auf eine Hemmung des Wachstums der verwendeten Bakterien durch Begleitsubstanzen im Urin geschlossen werden, die bei höheren Konzentrationen deutlicher wird. Eine solche Hemmung haben auch *Dunn* und Mitarbeiter⁶⁾, *Thompson & Kirby*⁷⁾ und *Sauberlich & Baumann*⁸⁾ bei mikrobiologischen Bestimmungen im Urin festgestellt. Nach *Woodson* und Mitarbeiter⁹⁾ ist vor allem der Harnstoff für diese Hemmung verantwortlich. *Dunn* erhielt aber nach Spaltung des Harnstoffs mit Urease gegenüber dem unbehandelten Urin keine wesentlich veränderten Werte. Die Hemmung kann nach *Dunn* und anderen (loc. cit.) am besten durch Hydrolyse des Harns mit Salzsäure beseitigt werden, wodurch aber auch die Peptide gespalten und neben den „freien“ auch die „gebundenen“ Aminosäuren mikrobiologisch mitbestimmt werden. Wir haben deshalb von einer Hydrolyse abgesehen und versucht, durch starke Verdünnung des untersuchten Urins den Einfluss der betreffenden Substanzen möglichst auszuschalten.

Eine Stimulation des Wachstums der Testorganismen durch Stoffe, die der zu untersuchenden Substanz verwandt sind, ist seltener. Nach *Hegsted*¹⁰⁾ können einige Aminosäuren in der Nährlösung durch die entsprechenden α -Oxy- und α -Ketoverbindungen bis zu einem gewissen Grad ersetzt werden. Diese sind durch Äther extrahierbar. Da nach *Frankl & Dunn*¹¹⁾ unbehandelter und mit Äther extrahierter Urin ungefähr den gleichen Gehalt an Aminosäuren aufweist, spielen sie vermutlich nur eine geringe Rolle. Immerhin wird man auch aus Rücksicht auf eine evtl. Stimulation den Urin für die Bestimmung möglichst verdünnen.

¹⁾ O. Wiss, Helv. **31**, 22 (1948); R. Krueger, Helv. **32**, 238 (1949).

²⁾ M. S. Dunn, S. Shankman, M. N. Camien, W. Frankl & L. B. Rockland, J. Biol. Chem. **156**, 703 (1944).

³⁾ L. R. Hac, E. E. Snell & R. J. Williams, J. Biol. Chem. **159**, 273 (1945).

⁴⁾ L. R. Hac & E. E. Snell, J. Biol. Chem. **159**, 291 (1945).

⁵⁾ J. L. Stokes, M. Gunness, J. M. Dwyer & M. C. Caswell, J. Biol. Chem. **160**, 35 (1945).

⁶⁾ M. S. Dunn, M. N. Camien, S. Shankman & H. Bloch, Arch. Biochem. **13**, 207 (1947).

⁷⁾ R. C. Thompson & H. M. Kirby, Arch. Biochem. **21**, 210 (1949).

⁸⁾ H. E. Sauberlich & C. A. Baumann, J. Biol. Chem. **166**, 417 (1946).

⁹⁾ H. W. Woodson, S. W. Hier, J. D. Solomon & O. Bergeim, J. Biol. Chem. **172**, 613 (1948).

¹⁰⁾ D. M. Hegsted, J. Biol. Chem. **157**, 741 (1945).

¹¹⁾ W. Frankl & M. S. Dunn, Arch. Biochem. **13**, 93 (1947).

Der Zucker im Harn wurde qualitativ und quantitativ nach *Benedikt*¹⁾ bestimmt. Blutzuckermessungen wurden nach *Hagedorn-Jensen*, modifiziert von *Fujita & Iwatake*²⁾ durchgeführt.

Die Signifikanz der Ergebnisse wurde nach dem t-Test von *Fisher*³⁾ berechnet. Signifikanz wurde angenommen, wenn das errechnete t grösser war, als der für $P = 0,01$ angegebene Wert.

Ergebnisse.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Es handelt sich um Durchschnittswerte von 10–50 Einzelbestimmungen.

Tabelle 1.

Tagesausscheidung der einzelnen Aminosäuren in γ pro 100 g Körpergewicht.

Aminosäure	Diab. Tiere	Gesunde Tiere	P <
Alanin	2400	590	0,001
Serin	842	343	0,001
Asparaginsäure .	230	75	0,001
Methionin	688	222	0,001
Glykokoll	627	277	0,001
Prolin	307	183	0,01
Cystin	355	118	0,01
Tyrosin	148	92	0,02
Leucin	185	116	0,05
Valin	159	99	0,05
Isoleucin	215	112	0,1
Phenylalanin . .	129	68	0,1
Lysin	254	174	0,1
Tryptophan . . .	103	79	0,2
Glutaminsäure .	679	419	0,2
Arginin	25,2	34,2	0,2
Threonin	396	459	0,5
Histidin	81	79	1,0

Es ist ersichtlich, dass sich die einzelnen Aminosäuren beim Diabetes verschieden verhalten.

Die einen zeigen im Diabetes eine deutliche Mehrausscheidung. Hieber gehören im wesentlichen die häufig als glykoplastisch bezeichneten Aminosäuren, also diejenigen, welche im tierischen Organismus in Zucker übergeführt werden. Mit Ausnahme des Methionins handelt es sich um entbehrliche Aminosäuren. Besonders auffallend ist das starke Ansteigen des Alanins auf den vierfachen Wert des normalen, von 0,6 auf 2,4 mg pro die.

¹⁾ *S. R. Benedikt*, J. Biol. Chem. **5**, 485 (1908/09) und **9**, 57 (1911).

²⁾ *A. Fujita & D. Iwatake*, Bioch. Z. **242**, 43 (1931).

³⁾ *R. A. Fisher*, Statistical Methods for Research Workers, 1946.

Bei den andern findet sich zwar eine gewisse Mehrausscheidung im Diabetes, jedoch sind die Unterschiede zwischen gesunden und kranken Tiere nicht eindeutig signifikant. Die Mengen, die die Ratten von den Aminosäuren dieser Gruppe pro Tag ausscheiden, sind mit Ausnahme der Glutaminsäure kleiner, als bei den vorigen. Die meisten Aminosäuren, die hieher gehören, sind essentiell, d. h. sie werden vom Organismus nicht synthetisiert.

Schliesslich sind noch drei Aminosäuren zu nennen, bei denen im Diabetes keine Steigerung oder sogar eine gewisse Verminderung der Ausscheidung gegenüber den Kontrolltieren auftritt. Es sind dies das Histidin, das Threonin und das Arginin.

Die Gesamttagesausscheidung der untersuchten Aminosäuren beträgt 7,8 mg bei den diabetischen, 3,5 mg bei den gesunden Tieren, bezogen auf 100 g Körpergewicht.

Im Zusammenhang mit der auffallenden Mehrausscheidung von Alanin im Urin bestimmten wir den Alaningehalt des Blutes, der Leber und der Niere bei Ratten, die während mindestens 3 Tagen Glykosurie zeigten, und gleichzeitig bei gesunden Kontrolltieren, um wenn möglich einen Hinweis auf die Ursache und Lokalisation der Störung zu erhalten. Die Versuchstechnik wurde früher beschrieben¹⁾. Die Resultate sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.
Alaningehalt der Rattenorgane, in mg%

Zustand der Tiere	Leber			Niere			Blut		
	Extremwerte (Zahl der Tiere)	Mittel	P	Extremwerte (Zahl der Tiere)	Mittel	P	Extremwerte (Zahl der Tiere)	Mittel	P
Normal	85,8–99,8 (4)	90,5		76,0–117,9 (6)	94,8		5,92–10,5 (5)	8,73	
Diabetisch	60,6–72,0 (5)	67,9	<0,001	42,3–82,8 (5)	68,9	<0,05	3,10–9,8 (5)	5,06	<0,05
Coma diab.	28,5–42,0 (7)	34,7	<0,001	25,9–61,2 (7)	42,5	<0,001	3,20–5,83 (7)	4,46	<0,001

Es ergibt sich, dass der Alaningehalt von Leber, Niere und Blut bei den kranken Tieren erniedrigt ist. In der Leber ist diese Abnahme eindeutig. Bei den Tieren, die spontan im Coma diabeticum ad exitum kommen, ist dieses Absinken, wie ersichtlich, noch stärker ausgeprägt. Die Unterschiede zu den normalen Ratten sind dabei in Leber, Niere und Blut signifikant.

¹⁾ O. Wiss & R. Krueger, *Helv.* **32**, 527 (1949).

Diskussion der Ergebnisse.

Überblickt man die Ausscheidung der untersuchten Aminosäuren, so fällt auf, dass sich die einzelnen verschieden verhalten. Zum Teil werden sie deutlich vermehrt ausgeschieden, zum Teil ist nur eine geringe oder überhaupt keine Mehrausscheidung feststellbar. Die Mehrausscheidung der einzelnen Aminosäuren kann durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Sie könnte zustandekommen durch eine toxische Schädigung der Niere durch das Alloxan. Alloxan verursacht tatsächlich (*Duff*¹⁾) in hohen Dosen verabreicht eine Schädigung der Tubulusepithelien. Die Tiere sterben dabei in wenigen Tagen an Uraemie. Immerhin ist der Unterschied zwischen der Dosis, welche Diabetes und derjenigen, welche Uraemie erzeugt, bei den Ratten verhältnismässig gross (*Goldner*²⁾). Wir haben Alloxandosin verabreicht, die im allgemeinen keine Nierenschädigung verursachen; zudem wäre zu erwarten, dass bei einer toxischen Wirkung die Ausscheidung aller Aminosäuren gleich beeinflusst würde, das heisst, dass alle in vermehrtem Masse ausgeschieden würden, denn die Menge des mit der Nahrung zugeführten Eiweisses ist, verglichen mit den ausgeschiedenen Aminosäuren, so gross, dass die Unterschiede der Ausscheidung nicht auf mangelnde Zufuhr einzelner Aminosäuren zurückgeführt werden können. Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung der Mehrausscheidung wäre die Annahme einer vermehrten Glomerulus-Filtration. Diese Annahme fällt jedoch ausser Betracht, da der Aminosäuregehalt im Plasma nicht erhöht ist. Es bleibt noch die Möglichkeit, dass beim Diabetes die Rückresorption der Aminosäuren gestört ist. Dies könnte durch Überbelastung des Resorptionssystems durch die vermehrt filtrierte Glucose zustandekommen. Nach Untersuchungen von *Pitts*³⁾ wird aber die Resorption von Glycin durch gleichzeitige Infusion von Glucose nicht beeinflusst; auch im Phloridzindiabetes steigt die Aminostickstoffausscheidung trotz der Glucosurie nicht an. Nach den Untersuchungen von *Pitts*⁴⁾, *Eaton*⁵⁾, *Beyer*⁶⁾, *Goetsch*⁷⁾ und *Wright*⁸⁾ und Mitarbeitern an normalen Hunden werden von der Niere pro Zeiteinheit verschiedene Mengen der einzelnen Aminosäuren aus dem Glomerulusfiltrat zurückresorbiert, das heisst, der Schwellenwert der einzelnen Aminosäuren ist verschieden. Er ist hoch für Gly-

¹⁾ G. L. Duff, Am. J. Med. Sci. **210**, 381 (1945).

²⁾ M. G. Goldner, Bl. New York Acad. Med. **21**, 44 (1945).

³⁾ R. F. Pitts, Am. J. Physiol. **140**, 156 (1943/44).

⁴⁾ R. F. Pitts, Am. J. Physiol. **140**, 535 (1943/44).

⁵⁾ A. G. Eaton, F. P. Ferguson & F. T. Byer, Am. J. Physiol. **145**, 491 (1946).

⁶⁾ K. H. Beyer, L. D. Wright, H. F. Russo, H. R. Skeggs & E. A. Patch, Am. J. Physiol. **146**, 330 (1946).

⁷⁾ E. Goetsch, J. D. Lyttle, W. M. Grim & P. Dunbar, Am. J. Physiol. **140**, 688 (1943/44).

⁸⁾ L. D. Wright, H. F. Russo, H. R. Skeggs, E. A. Patch & K. H. Beyer, Am. J. Physiol. **149**, 130 (1947).

kokoll, Alanin, Methionin, Leucin, Isoleucin, Histidin und Tryptophan, niedrig für Glutaminsäure, Lysin und Arginin. Trotz dieser Unterschiede werden aber Alanin, Glykokoll, Glutaminsäure und Arginin offenbar durch denselben Mechanismus zurückresorbiert (*Pitts*). Werden nämlich diese Aminosäuren zusammen mit Kreatin infundiert, so nimmt mit steigender Konzentration der Aminosäuren im Plasma die Rückresorption von Kreatin immer mehr ab und wird schliesslich auf Null zurückgedrängt, so dass das Kreatin vermehrt ausgeschieden wird. Nach unseren Versuchen werden nun im Diabetes von den genannten 4 Aminosäuren Alanin und Glykokoll eindeutig vermehrt ausgeschieden, Glutaminsäure und Arginin trotz gleichem Resorptionsmechanismus aber nicht. Es scheint also denkbar, dass im Diabetes eine gewisse Störung der Rückresorption einiger Aminosäuren vorliegt. Endgültig kann die Frage nur durch Untersuchung der Clearance der Aminosäuren bei diabetischen Tieren gelöst werden.

Die engen Beziehungen des Alanins zum Kohlehydratstoffwechsel, der beim Diabetes vor allem gestört ist, kommen auch in dieser Versuchsanordnung zum Ausdruck, zeigt das Alanin doch von allen Aminosäuren beim Diabetes sowohl absolut wie relativ den grössten Anstieg. Die Ergebnisse stimmen überein mit früheren Untersuchungen¹⁾ über die Bildung von Alanin aus Kohlehydraten. Es konnte damals gezeigt werden, dass bei Kohlehydratverabreichung am gesunden Tier in erster Linie das Alanin in Blut und Leber angereichert wird.

Zusammenfassung.

1. Es wurde die Ausscheidung von 18 verschiedenen Aminosäuren im Harn gesunder Ratten mit derjenigen alloxandiabetischer Tiere verglichen.

2. Die Ausscheidung von Alanin, Serin, Methionin, Glykokoll, Asparaginsäure, Prolin und Cystin ist bei den diabetischen Tieren signifikant erhöht.

Bei Tyrosin, Leucin, Valin, Isoleucin, Phenylalanin, Lysin, Glutaminsäure und Tryptophan ist eine Erhöhung vorhanden; sie ist jedoch nicht signifikant.

Bei Histidin, Threonin und Arginin findet sich sicher keine Erhöhung im Diabetes.

3. Auffallend ist die intensive Mehrausscheidung beim Alanin. Sie ist sowohl absolut als auch relativ, bezogen auf die normalen Vergleichswerte, höher als diejenige der übrigen Aminosäuren.

4. Der Alaningehalt von Leber, Nieren und Blut ist im Diabetes erniedrigt, besonders deutlich im Coma diabeticum.

5. Die Bedeutung der Befunde wird diskutiert.

Physiol.-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *O. Wiss*, *Helv.* **32**, 153 (1949); *O. Wiss & R. Krueger*, *Helv.* **32**, 527 (1949).

62. Über das freie Glykokoll in tierischen Organen¹⁾

von R. Krueger.

(I, II. 50.)

Die hier mitgeteilten Bestimmungen des freien Glykokolls in den Organen vielgebrauchter Laboratoriumstiere (Ratte, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Taube) und in menschlichem Blut wurden unternommen, um die Verteilung der Aminosäure in den verschiedenen Geweben festzustellen. Ausserdem sollte der Glykokollgehalt in Organen von Tierarten, die sich von Kohlehydraten ernähren, mit solchen verglichen werden, die auf Eiweissnahrung eingestellt sind. Diesem Vergleich kommt insofern Bedeutung zu, als sich neuerdings herausgestellt hat, dass im Tierkörper Glykokoll aus Brenztraubensäure²⁾ entstehen kann.

In der Literatur finden sich quantitative Angaben über das freie Glykokoll in Blut und Geweben nur vereinzelt. *Gutman & Alexander*³⁾ untersuchten den Glykokollgehalt des menschlichen Blutes, *Christensen* und Mitarbeiter⁴⁾ teilten Werte für menschliches Blut und einige Organe des Meerschweinchens, der Ratte und des Kaninchens mit. Diese Autoren bedienten sich alle der Bestimmungsmethode von *Alexander* und Mitarbeitern⁵⁾. Ausserdem haben wir⁶⁾ das Glykokoll mit meiner Methode⁶⁾ in der Rattenleber nach verschiedener Ernährung bestimmt. In der vorliegenden Arbeit ist ebenfalls unsere eigene Methode benutzt worden, da die Bestimmung nach *Alexander* (loc. cit.), wie ich früher zeigte⁷⁾, durch die Anwesenheit anderer Aminosäuren erheblich gestört werden kann. *Christensen* und Mitarbeiter⁸⁾ haben das vor einiger Zeit bestätigt. Die mikrobiologische Methode von *Dunn* und Mitarbeitern⁹⁾ ist für die Bestimmung des freien Glykokolls wenig geeignet, da die Mikroorganismen auch glykokollhaltige Peptide spalten können und daher gebundenes Glykokoll mitbestimmt wird.

Experimenteller Teil.

Im Blut wurde das Glykokoll nach Hämolyse, also im Gesamtblut, bestimmt. Zur Hämolyse wurde das Blut in destilliertes Wasser pipettiert und die Enteiweissung gemäss *Folin & Wu*¹⁰⁾ mit Wolframsäure vorgenommen. Die endgültige Verdünnung des Filtrates war meist 1:8, bei der Katze 1:6 und bei der Taube 1:10. Die Entnahme des Blutes erfolgte am Morgen nach 12stündigem Fasten; in allen Fällen verwendeten wir 5 cm³ Blut.

¹⁾ Die Arbeit wurde mit Unterstützung der *Emil-Barell*-Stiftung durchgeführt.

²⁾ R. Krueger, *Helv.* **33**, 233 (1950).

³⁾ E. Gutman & B. Alexander, *J. Biol. Chem.* **168**, 527 (1947) und **171**, 821 (1947).

⁴⁾ H. Christensen, J. Streicher & R. Elbinger, *J. Biol. Chem.* **172**, 515 (1948); H. Christensen, J. Rothwell, R. Sears & J. Streicher, *J. Biol. Chem.* **175**, 95 und 101 (1948).

⁵⁾ B. Alexander, G. Landwehr & A. M. Seligman, *J. Biol. Chem.* **160**, 51 (1945).

⁶⁾ R. Krueger & O. Wiss, *Helv.* **32**, 1341 (1949).

⁷⁾ R. Krueger, *Helv.* **32**, 238 (1949).

⁸⁾ H. Christensen, M. Cushing & J. Streicher, *Arch. Biochem.* **23**, 96 (1949).

⁹⁾ M. S. Dunn, S. Shankman, M. N. Camien, W. Frankl & L. B. Rockland, *J. Biol. Chem.* **156**, 703 (1944); S. Shankman, M. N. Camien & M. S. Dunn, *J. Biol. Chem.* **168**, 51 (1947).

¹⁰⁾ O. Folin & H. Wu, *J. Biol. Chem.* **38**, 81 (1919) und **41**, 367 (1920).

Tabelle 1.

Freies Glykokoll in tierischen Organen.

Tier	Organ	Glykokoll in mg%								Mittel
Ratte	Blut	3,6	3,4	3,0	2,8	3,3	3,4	3,6	3,8	3,3
	Leber	24,0	31,2	32,3	25,2	21,0	27,4	18,6	14,4	24,3
	Niere	56,4	44,0	54,6	53,7	38,0	48,2	51,4	47,5	49,2
	Milz	27,7	19,8	32,2	27,7	27,3	33,5	29,5	27,7	28,2
	Herz	8,8	7,8	7,5	8,4	10,4	7,2	8,5	11,4	8,8
	Lunge	44,5	49,5	41,5	61,5	43,0	48,2	52,5	56,5	49,7
	Muskel	30,0	28,0	33,0	18,9	22,8	27,4	29,8	23,7	26,7
	Gehirn	21,5	14,0	25,4	14,3	15,0	21,4	23,4	23,1	19,8
Katze	Blut	1,7	2,0	2,1	2,2	1,9				2,0
	Leber	17,3	13,2	12,9	17,2	11,3	11,1	9,4	15,8	13,5
	Niere	21,8	15,6	20,4	24,9	21,0	25,8	23,6	21,6	21,8
	Milz	20,1	19,2	28,6	22,3	13,2	26,8			21,7
	Herz	8,4	4,8	5,5	3,9	6,0	3,9			5,4
	Lunge	39,4	34,0	39,8	34,0	26,2				34,7
	Muskel	15,6	18,8	19,8	10,5	9,7	8,7	15,7	17,6	14,6
	Gehirn	8,3	9,0	4,8	3,6	8,2				6,8
Kanin- chen	Blut	8,1	9,6	8,5	6,4	8,6	8,7	8,7	8,5	8,4
	Leber	51,5	61,2	60,0	31,2	33,0	55,5	35,8	49,0	47,2
	Niere	48,0	57,5	48,7	36,3	29,4	51,0	37,9	53,5	45,4
	Milz	33,6	24,0	25,8	24,0	17,4				25,0
	Herz	9,4	5,1	4,4	9,4	12,7	9,1	13,7		9,1
	Lunge	27,0	29,1	23,4	26,8	39,4	26,4	24,8		28,2
	Muskel	18,9	17,0	18,0	10,2	27,0				18,2
	Gehirn	9,0	8,8	12,0	7,5	8,0	7,0	9,2		8,9
Meer- schwein- chen	Blut	6,3	5,5	7,3	6,2	5,4	6,6	4,9	4,8	5,9
	Leber	80,0	112,0	162,0	73,0	136,0	57,5	146,0	61,5	103,3
	Niere	108,0	116,5	112,4	133,2	122,0	127,0	126,0	108,4	119,2
	Milz	56,0	41,5	53,5	66,0	41,5	40,5			50,0
	Herz	18,0	17,3	15,5	14,3	13,8	13,2			15,3
	Lunge	45,0	42,0	54,7	67,2	55,0	57,5	41,0	46,0	51,1
	Muskel	40,0	37,8	39,4	41,7	37,2	32,8	37,0	33,6	37,5
	Gehirn	21,6	16,5	21,2	13,6	22,8	20,2	11,5	10,5	17,5
Taubе	Blut	11,0	10,7	14,6	15,2	13,5				13,0
	Leber	27,4	29,4	24,8	32,2	26,4	31,9	25,8	29,2	28,4
	Niere	37,8	49,5	36,2	25,2	43,5	21,8	36,6	26,1	51,8
	Herz	6,0	7,2	10,6	8,3	8,7	8,3	8,2	5,8	7,9
	Lunge	40,7	51,5	41,8	24,6	40,7	44,7	44,0	35,0	40,4
	Muskel	12,0	9,6	17,6	9,6	10,2	9,6	7,8	12,1	10,9
	Gehirn	11,8	12,8	9,8	17,6	15,6	12,1	12,9		13,2

Die Werte für das Menschenblut stammen von 11 gesunden männlichen und weiblichen Versuchspersonen im Alter von 19–54 Jahren. Die Gewichte der Versuchstiere betrugen: Ratten 250–300 g, Meerschweinchen 500–600 g, Tauben 350–450 g, Katzen 1,5–2,5 kg, Kaninchen 2,5–3 kg. Es wurden Tiere beiderlei Geschlechts verwendet. Die Tiere wurden durch Dekapitieren getötet und das zuerst ausfliessende Blut aufgefangen. Gleich darauf wurden die Organe entnommen, gewogen und im vorgekühlten Mörser mit Seesand zu homogenem Brei verrieben. Nach Zugabe der für die Eiweissfällung nötigen Wassermenge und gründlichem Verrühren wurde kurz zentrifugiert und die flüssige Phase mit Wolframsäure enteweisst. Der filtrierte, enteweisste Extrakt wurde dann mit Wasser so verdünnt, dass in 1 cm³ etwa 5–10 γ Glykokoll enthalten waren. Um diese Konzentration zu erreichen, war es bei einigen Tierarten nötig, zwei gleiche Organe von verschiedenen Tieren zu vereinigen. Bei der Ratte und dem Meerschweinchen wurden 2 Milzen und 2 Herzen für eine Bestimmung zusammengenommen, bei der Taube die Nieren und das Gehirn von 2 Tieren. Schloss sich die Bestimmung des Glykokolls nicht direkt an den Versuch an, so wurden die enteweissten Extrakte über Nacht unter Luftabschluss im Eisschrank aufbewahrt. Die in den folgenden Tabellen unter „Muskel“ aufgeführten Zahlen bedeuten die Werte für die Skelettmuskulatur der Hinterbeine, nur bei den Tauben ist darunter der Brustmuskel zu verstehen. Das Glykokoll wurde mit der eigenen Methode (loc. cit.) bestimmt.

Tabelle 2.

Freies Glykokoll in menschlichem Blut.

Glykokoll in mg%										Mittel
2,9	3,2	2,9	3,5	2,7	2,9	2,6	3,7	2,6	2,6	3,1
2,9	3,0	3,6	3,5	3,6	2,8	3,0	3,3	2,8	2,5	

Besprechung der Ergebnisse.

Bei allen untersuchten Tierarten fanden sich erhebliche Mengen freien Glykokolls in den Organen. Die höchsten Anteile waren regelmässig in der Niere, der Leber und der Lunge enthalten. Auch die Milz besass hohen Glykokollgehalt. Die Muskulatur wies mittlere Konzentrationen auf, während im Gehirn und im Herzen die geringsten Glykokollmengen angetroffen wurden. Die hohen Konzentrationen in Leber und Niere sind wegen der regen Stoffwechsellätigkeit dieser Organe verständlich. Überraschend ist dagegen der hohe Glykokollgehalt der Lunge. Vielleicht hat er für die Bildung des Elastins Bedeutung, da dieser Eiweisskörper, aus dem die elastischen Fasern der Lunge bestehen, besonders glykokollreich ist. Interessant ist die bei allen Tierarten vorhandene Differenz zwischen Skelett- und Herzmuskel, auch hierin kommt offenbar die Verschiedenheit des Stoffwechsels der beiden Gewebe zum Ausdruck.

Um zwischen dem Glykokollgehalt der Organe von Carnivoren und Herbivoren vergleichen zu können, wurde der Durchschnitt der in der Tabelle 1 angegebenen Mittelwerte aller untersuchten Organe je einer Tierart für Katze, Kaninchen und Meerschweinchen berechnet. Die Zahlen haben ausschliesslich relative Bedeutung. Die Ratte wurde aus dem Vergleich fortgelassen, da sie omnivor ist und wir früher

(loc. cit.) zeigten, dass dort der Glykokollgehalt der Leber von der Art des Futters abhängt. Ebenso wurde die Taube nicht mitverglichen, da sie einer anderen Tierklasse angehört. Die resultierenden Zahlen sind: Katze 15,1 mg%, Kaninchen 23,8 mg%, Meerschweinchen 50,0 mg%. Es besteht also in unserem Falle ein sehr deutlicher Unterschied zwischen der Katze, die sich vor allem von Eiweiss ernährt, und dem Kaninchen und Meerschweinchen, die sich von Kohlehydraten ernähren; beide Kohlehydrat verwertenden Tierarten besitzen einen höheren Glykokollgehalt ihrer Organe. Dieser Befund stimmt gut zu der Feststellung (loc. cit.), dass das Glykokoll im Tierkörper aus Brenztraubensäure, einem Hauptabbauprodukt des Kohlehydratstoffwechsels, entstehen kann.

Zum Schluss noch eine Bemerkung zur Methodik. Vergleicht man die Zahlen für das menschliche Blut, die *Alexander* (loc. cit.) angab, mit den hier angeführten, so ergibt sich, dass seine Werte durchschnittlich um etwa 30% niedriger sind, als die in Tabelle 2. Meine frühere Angabe, dass bei Anwendung der Glykokollbestimmungsmethode *Alexander's* (loc. cit.) auf das Blutfiltrat ein Fehler von 25—35% zu erwarten sei, wird dadurch bestätigt. Wie am Anfang schon erwähnt, wird diese Bestimmung durch verschiedene andere Aminosäuren gestört. In den Organen ist die Relation Glykokoll/Störende Aminosäuren teilweise günstiger, so dass in manchen Fällen eine Bestimmung des Glykokolls auch ohne vorherige Entfernung der störenden Aminosäuren durch Kohleadsorption möglich ist.

Zusammenfassung.

1. Bei der Ratte, Katze, dem Kaninchen, Meerschweinchen und der Taube wurde das freie Glykokoll in folgenden Organen bestimmt: Blut, Leber, Niere, Milz (ausser bei der Taube), Herz, Lunge, Muskel und Gehirn. Ausserdem wurden Werte für das menschliche Blut angegeben.

2. Bei drei der untersuchten, vergleichbaren Tierarten ist der Glykokollgehalt der Organe von Herviboren erheblich höher, als der von Carnivoren.

Fräulein *N. Karlen* danke ich für ihre Hilfe bei den Versuchen.

Physiol.-chemische Anstalt der Universität Basel.

E. CHERBULIEZ, Président
Laboratoire de Chimie pharmac. de
l'Université, Genève.

W. D. TREADWELL, Vize-Präsident
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

E. BRINER, Lab. de Chim. techn., théor. et
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de l'Uni-
versité, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1950 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.

63. Isolement et étude d'une substance apparaissant au cours de la fermentation du germe de blé, et capable de se condenser avec le glutathion

par L. Vuataz.

(5 I 50)

I. *Élimination biologique du glutathion.*

Le germe de blé frais contient passablement de glutathion¹⁾. *Sullivan*²⁾, par titrage iodométrique d'extraits déprotéinisés par l'acide sulfosalicylique, y en a trouvé plus de 0,25%. Le germe utilisé pour ce travail en comptait après dégraissage 0,15%. Les dosages furent exécutés selon la méthode de *Binet & Weller*³⁾ à partir d'extraits partiellement déprotéinisés par ajustement au pH 4,5. En raison de cette haute teneur en GSH, les extraits de germe frais donnent d'intenses réactions avec le nitroprussiate de sodium (réaction NP).

*Hullet & Stern*⁴⁾ ont remarqué que le germe de blé ne donnait plus de réaction NP après avoir été fermenté par de la levure de boulangerie, et que cela était dû à une „disparition“ de la fonction —SH du GSH. Pour ces auteurs, il ne s'agit pas d'une oxydation en GSSG, car un traitement par le cyanure de potassium⁵⁾ ne restaure pas la réaction NP. La réduction par des moyens plus énergiques, tels que l'amalgame d'aluminium en milieu neutre ou le zinc en milieu sulfurique, reste également sans succès. Cette „élimination biologique“ (ainsi s'expriment *Hullet & Stern*) est liée à l'activité fermentative de la levure. Les poisons de la fermentation (NaF, CH₃COCH₃, CH₂ICOOH) l'inhibent complètement.

Il nous importait d'élucider ce problème resté sans réponse, et de savoir ce que devient le GSH au cours de la fermentation du germe de blé.

Nous avons établi que l'activité de la levure n'est pas directement nécessaire à ce mécanisme biologique. La levure agit par l'intermédiaire d'une substance à l'apparition de laquelle seulement elle est indispensable. Cette substance que l'on peut considérer comme un produit de la fermentation du germe, une fois formée, „élimine“ le

¹⁾ Pour simplifier, nous représenterons le glutathion sous sa forme réduite par GSH et sous sa forme oxydée par GSSG.

²⁾ *Sullivan*, Cereal Chem. **14**, 489 (1937).

³⁾ *Binet & Weller*, Bl. Soc. chim. biol. **18**, 358 (1936).

⁴⁾ *Hullet & Stern*, Cereal Chem. **18**, 561 (1941).

⁵⁾ Sur la réduction des groupes —S—S— par KCN, voir *Wellers*, Bl. Soc. chim. biol. **28**, 812 (1947).

GSH, indépendamment de la levure. Par „élimination“ nous entendons que le GSH ne peut être mis en évidence ni par la réaction NP, ni par la méthode de *Binet & Weller*. La réduction par le cyanure reste également sans succès. Cette substance est produite en quantité suffisante pour pouvoir, après avoir éliminé le glutathion du germe, faire disparaître une certaine quantité de ce produit ajouté après coup. La substance responsable de cette élimination est dialysable et thermolabile. Les agents alcalins l'inactivent très rapidement, même à froid. La réaction «d'élimination» est extrêmement rapide. Une liqueur de fermentation, débarrassée par centrifugation des produits en suspension (dont la levure), donne une réaction NP négative, déjà quelques secondes après avoir reçu une certaine quantité de GSH.

Cet ensemble de résultats situe le problème. Il ne s'agit pas d'une consommation du GSH par la levure. La dialysabilité de la substance active (ainsi appellerons-nous dans la suite du texte le produit éliminant le GSH) indique qu'il faut écarter soit une réaction enzymatique, soit une fixation de GSH sur des protéines, comme cela se présente dans certains milieux biologiques¹⁾²⁾³⁾. On peut par contre invoquer une réaction de condensation entre la fonction —SH de GSH et le groupe carbonyle d'une cétone ou d'un aldéhyde, donnant un mercaptal analogue à ceux que *Schubert*⁴⁾ a préparés à partir d'un grand nombre de produits sulfhydrylés, d'aldéhydes et de cétones. Dans cet ordre d'idées, on peut encore citer l'addition de GSH à un système conjugué comme celui d'une cétone α -éthylénique, ou la réaction avec un dérivé paraquinonique.

Quant à la biogenèse du produit actif, nous n'avons, pour le moment, que peu d'informations. Non seulement l'activité fermentative de la levure, comme nous l'avons vu, est indispensable à son apparition, mais encore le matériel du germe de blé inextractible par l'eau. D'autre part, le produit actif ne serait pas directement issu de la fermentation, mais prendrait naissance lorsque les substances réductrices, caractérisant la fermentation du germe de blé, restent en contact avec le matériel insoluble du germe. A condition que les ressources fermentescibles du germe soient épuisées, la quantité de produit actif formé est indépendante de la quantité de levure. Le germe lui-même est le facteur limitant. Il est intéressant de noter, pour terminer, que le son de blé, qui seul, soumis à la fermentation, ne donne aucun résultat, peut remplacer le matériel du germe de blé insoluble dans l'eau.

¹⁾ *Oberst*, J. Biol. Chem. **111**, 9 (1935).

²⁾ *Kolm*, Arch. int. med. exper. **14**, 103 (1939).

³⁾ *Fischer & Heusghem*, C. r. Soc. Biol. **141**, 964 (1947).

⁴⁾ *Schubert*, J. Biol. Chem. **111**, 671 (1935) et **114**, 341 (1936).

II. *Isolement et étude du produit actif.*

Le produit actif est soluble dans un grand nombre de solvants organiques non miscibles à l'eau. Nous l'avons remarqué en suivant la répartition de l'activité envers le GSH lors d'extractions de dialysats par CHCl_3 , C_6H_6 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$. Comme l'activité baisse d'une façon appréciable au cours de la dialyse, il est préférable d'extraire la liqueur fermentée non dialysée, sitôt après élimination par centrifugation de la levure et du matériel insoluble du germe.

Le chloroforme s'est avéré le solvant le plus adéquat. L'extrait chloroformique contient deux catégories de produits: les uns, au nombre desquels le produit actif, se dissolvent en jaune dans l'eau; les autres, violets, y sont insolubles.

Pour séparer ces deux catégories de substances, il suffit de filtrer l'extrait chloroformique à travers une colonne de Al_2O_3 activé. Les produits foncés restent adsorbés au haut de la colonne. Le filtrat, jaune mimosa, contenant le produit actif, est débarrassé du solvant sous pression réduite. Du résidu, jaune intense, nous avons isolé par cristallisation deux produits: l'un inactif envers le GSH, cristallise de l'ester acétique en petites aiguilles fondant à $244-245^\circ$. L'autre, le produit actif, cristallise d'un mélange ester acétique-benzine, en petites plaques brunes si la cristallisation est lente, et en amas d'aiguilles jaunes, souvent en rosettes, si la cristallisation est rapide. F. $141-143^\circ$, brunissement et ramollissement dès 138° .

De 300 g de germe dégraissé, nous obtenons 140 à 150 mg de produit actif cristallisé, si nous ajoutons à la fermentation 1 g KBrO_3 pour oxyder une grande partie de GSH avant que n'apparaisse le produit actif. Sans cette précaution, la moitié du produit actif est perdue par condensation avec le GSH du germe.

Propriétés du produit actif.

En utilisant soit la méthode de *Binet & Weller*, soit la réaction NP, on trouve que 1 mg de produit actif se condense avec 2,2 mg GSH. Si la constante de dissociation du produit de condensation est négligeable et si la réaction se fait à partir d'une molécule de chaque composant, on déduit pour le produit actif un poids moléculaire de 140. L'analyse donne la formule brute $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$, p. mol. 138. Ce poids moléculaire n'a pas pu être vérifié par la méthode de *Rast*. Avec différentes proportions de produit actif et de camphre, nous avons toujours vitrification à 104° et la masse vitreuse s'éclaircit sur un intervalle de plus de 10 degrés, avec brunissement, ce qui signifie que le produit actif, dissout dans le camphre au-dessus de son F. s'y décompose.

Le produit actif est optiquement inactif (en solution chloroformique) et ne présente aucune fluorescence aux rayons UV. Soluble dans

l'eau, l'alcool, l'acétone, l'éther, le benzène, très soluble dans l'ester acétique et le chloroforme, il est insoluble dans l'éther de pétrole, la benzine, le cyclohexane. Toutes ses solutions sont d'un jaune mimosa intense. Il sublime à 80° sous 10^{-4} mm Hg. F., voir plus haut.

Le produit actif ne possède pas de groupe $-\text{COOH}$. Ses solutions aqueuses 0,01-m. ont un pH compris entre 6 et 6,5.

Il ne donne pas de coloration avec FeCl_3 .

En milieu aqueux et à froid, il forme une dinitro-2,4-phénylhydrazone orange, soluble en violet dans les alcalis d'où un acide minéral la reprécipite, mais insoluble dans les carbonates. Ce comportement indique que la molécule contient un groupe cétonique resté libre, qui, grâce à son énoisation, permet la transposition de l'hydrazone en un dérivé azoïque. En effet, en milieu alcoolique, à chaud et avec un gros excès de réactif, on obtient une di-(dinitro-2,4-phényl)-hydrazone (ou une osazone) insoluble dans les alcalis.

Le produit actif réduit à chaud la liqueur de *Fehling* et le nitrate d'argent ammoniacal. Il ne colore pas le réactif de *Schiff*. D'autre part, en milieu chlorhydrique, il libère assez exactement une molécule d'iode de I K, si l'on admet pour le produit actif le p. mol. 138.

Avec l'acétate d'aniline, ou un mélange à parties égales d'aniline et de chlorhydrate d'aniline en milieu hydroalcoolique, il donne une coloration rouge comparable à celle du furfurol dans les mêmes conditions. Il se dissout en rouge dans l'anhydride acétique contenant un peu de H_2SO_4 . Si après repos prolongé, on verse cette solution dans de l'eau, on obtient un produit blanc, que l'on peut cristalliser dans l'eau. Il fond à 138° en donnant un liquide de fusion rouge violacé.

Il se dissout en rouge dans H_2SO_4 . L'addition d'un peu d'eau fait passer la couleur au vert-jaune. HCl conc. transforme le produit actif en une résine noirâtre.

Le produit ne forme pas de composé hydrogénosulfitique, mais est irréversiblement réduit par SO_2 , réduction accompagnée d'une décoloration. L'addition d'un peu de KMnO_4 décolore aussi ses solutions.

Désactivation du produit actif.

Une solution aqueuse du produit actif à l'ébullition devient très vite brune, en même temps que baisse le pH. Pour des solutions 0,01-m. (calculé d'après un poids moléculaire de 138), le pH se stabilise autour de 4. Le produit actif étant stable en milieu légèrement acide, on arrive ainsi à un équilibre où une fraction seulement du produit est transformée, irréversiblement, comme nous le verrons plus loin, par l'action de l'eau.

En milieu tamponné (à pH 6,6 par exemple) la transformation est intégrale. Elle a lieu également en l'absence d'oxygène.

Le produit ainsi désactivé (à l'égard de GSH) ne libère plus l'iode de KI chlorhydrique et ne forme plus de dinitro-2,4-phényl-

hydrazone. Il a cependant conservé le pouvoir de réduire le *Fehling* et le nitrate d'argent ammoniacal.

L'addition à sa solution aqueuse (0,005-n.) de NaOH 10% le désactive instantanément, avec brunissement.

En milieu légèrement alcalin, le comportement du produit est différent. Si l'on ajoute à sa solution aqueuse NaOH 0,1-n., goutte à goutte, et que l'on suit potentiométriquement l'évolution du pH, on voit que celui-ci, qui monte après l'addition de chaque goutte, redescend assez rapidement, en même temps que la solution devient verte. L'acidification d'une solution désactivée de cette façon (ou avec n'importe quel agent légèrement alcalin) provoque la précipitation d'un produit violet, correspondant à des proportions très variables (5 à 50%) du produit actif mis en jeu. Ce produit violet, qui se dissout en bleu dans les alcalis, est insoluble dans les carbonates et tous les solvants organiques. Il est infusible. Il semble qu'il y ait donc, en milieu alcalin, deux réactions de désactivation compétitives. La concentration en produit actif aussi bien que le pH a une influence sur le cours de chacune des deux réactions.

A pH égal, la réaction aboutissant au produit coloré est favorisée lorsque la concentration du produit actif augmente. C'est dire que cette réaction est une condensation entre plusieurs molécules du produit actif, alors que le brunissement n'est qu'une réaction entre le produit actif et le solvant (eau).

Condensation avec le GSH.

La preuve irréfutable d'une condensation serait l'obtention du produit de condensation lui-même, cristallisé. Nous n'avons obtenu ce produit qu'à l'état amorphe, sous forme d'une poudre très faiblement brunâtre, donnant une solution aqueuse incolore, devenant jaune foncé par alcalinisation (réaction NP négative).

Le produit à F. 244–245 qui accompagne le produit actif au cours de son isolement, et le produit actif lui-même ont un comportement assez semblable: leurs solutions aqueuses sont du même jaune et l'extraction par un petit volume de CHCl_3 est exhaustive dans les deux cas. La comparaison de leur comportement envers GSH est suggestive et indique bien qu'il doit y avoir condensation dans le cas du produit actif.

1. A concentration égale (0,39 mg par cm^3) il faut ajouter à 1 cm^3 de solution du produit actif 0,9 cm^3 d'une solution GSH (1 mg/ cm^3) pour obtenir une réaction positive avec NP. Dans le cas du produit inactif, 0,05 cm^3 de GSH donnent déjà la réaction.

2. Avec le produit actif, la couleur passe du jaune mimosa au jaune brun lors de l'addition de GSH, alors qu'elle ne change pas si l'on ajoute la même quantité de GSH au produit inactif.

3. En présence de GSH en excès, le produit actif n'est plus extrait par CHCl_3 , alors que le produit inactif le demeure.

Un argument serait encore le fait que le produit actif, en présence de GSH, ne donne plus un précipité immédiat de dinitro-2,4-phénylhydrazone. La solution devient simplement rouge.

Enfin, en présence de GSH en excès, une faible alcalinisation ne fait plus apparaître la coloration verte caractéristique du produit actif.

L'addition d'une quantité équimoléculaire de chlorhydrate de cystéine (1,57 mg pour 1,38 mg de produit actif) à une solution aqueuse de produit actif donne rapidement une coloration violette. L'addition d'un peu de HCl permet la séparation d'un précipité, soluble en bleu dans l'alcool et en rouge violacé dans les carbonates.

Signalons que l'on ne peut pas mettre en évidence la disparition de la fonction $-SH$ de GSH par titrage iodométrique: même en présence du produit actif, GSH est intégralement titré. Cela provient sans doute de ce que, au pH du titrage, la constante de dissociation du produit de condensation est suffisante pour permettre le titrage. Ceci expliquerait pourquoi, dans ce cas, la consommation d'iode, quoique correspondant à la quantité de GSH en jeu, est beaucoup plus lente que lorsque GSH est seul. *Schubert*¹⁾ a fait la même observation avec des produits de condensation de la cystéine avec différents aldéhydes.

Nous avons vu que le produit actif libère l'iode de KI en milieu chlorhydrique. Il possède donc une fonction oxydante. Il n'agit cependant pas comme oxydant sur le GSH. Si tel était le cas, la réduction par KCN²⁾ devrait donner une réaction positive au NP, ce qui n'est pas.

Nous avons pensé pouvoir mettre en évidence la fixation de GSH par polarographie. On sait que les produits sulphydrylés ont la faculté de réduire ou de supprimer, suivant leur concentration, la pointe du cobalt³⁾. Malheureusement, nous n'y sommes pas parvenu pour le moment, le produit actif lui-même se comportant à l'égard du cobalt comme le GSH.

Partie expérimentale.

Une grande partie des manipulations a été exécutée par M. C. Rossat. Les microanalyses ont été exécutées à l'E.P.F., Zurich. Les F., déterminés au bloc *Kofler*, ne sont pas corrigés.

1. Isolement du produit actif.

150 g de germe de blé frais, dégraissé à l'éther de pétrole et débarrassé par tamisage des produits farineux qu'il contient, sont suspendus avec 50 g de levure dans 1500 cm³ d'eau courante, contenant 0,5 g KBrO₃. Il faut un récipient de 3 litres pour contenir la mousse qui se forme durant la fermentation. On laisse 5 h. à 30° sous lente agitation rotative (30 tours/minute). Après 2 h. de fermentation, alors que la mousse ne monte plus,

¹⁾ *Schubert*, J. Biol. Chem. **111**, 671 (1935) et **114**, 341 (1936).

²⁾ Sur la réduction des groupes $-S-S-$ par KCN, voir *Wellers*, Bl. Soc. chim. biol. **28**, 812 (1947).

³⁾ *Kolthoff & Lingane*, Polarography, 1946, chap. 31, p. 405.

il faut prendre soin de remettre dans le liquide le matériel insoluble du germe, que la mousse a entraîné dans son ascension. On centrifuge 15 min. à 3000 tours. On secoue violemment durant 10 minutes la liqueur de centrifugation avec $\frac{1}{2}$ volume CHCl_3 (secoueuse mécanique). L'émulsion blanche est centrifugée 5 minutes. On décante la phase aqueuse que l'on écarte. La phase chloroformique est partiellement gélifiée par les protéines. On décante le maximum de CHCl_3 , puis remue à la baguette le gel, ce qui provoque l'écoulement d'une bonne quantité de CHCl_3 . Il reste une sorte de pâte que l'on secoue avec 300 cm³ de CHCl_3 . On centrifuge à nouveau, et répète la décantation. Les extraits chloroformiques, qu'il ne faut pas exposer à la lumière vive, sont rassemblés et séchés avec Na_2SO_4 anhydre. On concentre sous pression réduite à 200 cm². On filtre rapidement à travers une colonne de Al_2O_3 activé (hauteur 7 à 8 cm, diamètre 0,8 cm). On rince avec du CHCl_3 , jusqu'à ce qu'il coule incolore.

Avant la filtration, l'extrait chloroformique est brun. Après il est jaune mimosa. Les produits foncés restent adsorbés au haut de la colonne. On chasse complètement le chloroforme sous pression réduite. Le résidu (100 à 110 mg) est une poudre d'un jaune intense, que l'on peut détacher des parois du ballon à l'aide d'une spatule.

110 mg de ce résidu (qu'il faut conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité) sont dissous à l'ébullition dans 8 cm³ d'ester acétique. On ajoute 1 volume de benzine extractifiée (Eb. 65–75°) et abandonne 2 heures à 4°. On filtre. Les cristaux, de petites aiguilles jaunes, pèsent après séchage 14 mg. Ils ne contiennent que peu de produit actif. Le filtrat est débarrassé des solvants sous pression réduite. Le résidu est dissous à l'ébullition dans 2 cm³ d'ester acétique. On ajoute à cette température 5 volumes de benzine. On abandonne à 4°. Après 24 heures on filtre et lave les cristaux avec un mélange ester acétique-benzine 1:5 refroidi. Après séchage, les cristaux pèsent environ 70 mg, soit le 0,046% du germe.

Du filtrat débarrassé des solvants, on peut retirer encore quelques milligrammes de produit cristallisé après dissolution du résidu dans un peu d'ester acétique et addition de 5 volumes de benzine; le reste est gommeux.

La première cristallisation (14 mg) donne, après dissolution dans le minimum d'ester acétique et abandon à 4°, 8 mg de produit inactif pur: très fines aiguilles jaune-citron, F. 244–245°.

Ce produit inactif n'a pas été analysé.

Le produit actif (70 mg) fond de 142 à 144°. Dès 138°, il brunit et se ramollit. De nouvelles cristallisations n'améliorent pas ce F.

Les cristaux sont soit des plaques brunes, donnant par écrasement une poudre jaune, soit des aiguilles jaunes disposées en amas, cela suivant la vitesse de cristallisation. Souvent les deux formes coexistent. Le produit ne contient pas d'azote.

3,693; 3,720 mg de subst. ont donné 8,238; 8,299 mg CO_2 et 1,522; 1,585 mg H_2O

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$ Calculé C 60,87 H 4,35% Trouvé C 60,88; 60,88 H 4,61; 4,77%

Poids moléculaire: A 1 mg de produit actif dissout dans 3 cm³ eau, il faut ajouter 2,2 mg GSH pour obtenir une réaction NP positive. (Cette réaction est faite en ajoutant 2 gouttes de nitroprussiate de sodium 5% à 1 cm³ saturé de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, et 2 gouttes de NH_4OH conc.) On en déduit un poids moléculaire de 140 (calc.: 138,05). — Le poids moléculaire n'a pas pu être vérifié par la méthode de *Rast* pour les raisons exposées dans la partie théorique.

Le produit sublime à 80° dans le vide poussé (10^{-4} mmHg).

Réaction positive avec le *Fehling* et avec le nitrate d'argent ammoniacal, négative avec FeCl_3 .

2. Phénylhydrazone.

50 mg de produit sont dissous dans 50 cm³ d'eau. A froid, on ajoute 2 cm³ d'une solution de dinitro-2,4-phénylhydrazine préparée en dissolvant à chaud 1 g de ce réactif dans 120 cm³ HCl 2-n. (3 fois la quantité théorique de réactif). L'hydrazone précipite immédiatement. Après 12 heures à 4°, on filtre, lave avec HCl 2-n. puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage à 105°, on obtient 94 mg de produit. Rendement 82%.

Après cristallisation dans CH_3COOH 80%, l'hydrazone est en cristaux rouge-violacé F. 225—226° avec décomposition. Elle se dissout en rouge violet dans NaOH d'où HCl la précipite en jaune. Elle est insoluble dans les carbonates.

3,759; 3,842 mg de subst. ont donné 6,713; 6,903 mg CO_2 et 1,064; 1,095 mg H_2O
 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_4$ (318,01) Calculé C 49,05 H 3,14% Trouvé C 49,17; 49,03 H 3,17; 3,20%

3. Osazone.

A 14 mg de produit actif dans 10 cm^3 d'alcool, on ajoute 400 mg de dinitro-2,4-phénylhydrazone dissous dans 50 cm^3 d'alcool à l'aide de 2 cm^3 HCl concentré (10 fois la quantité théorique de réactif pour former l'osazone).

On chauffe à reflux, jusqu'à ce qu'un précipité se forme. Après refroidissement, on ajoute 5 cm^3 HCl conc. et abandonne à 4°. On filtre, lave avec HCl 2-n., puis à l'eau. Après séchage à 105°, on a 32 mg de produit. Rendement: 64%.

Après cristallisation dans le nitrobenzène, F. 282° avec décomposition; produit vert-foncé à reflets brillants, se dissolvant en violet dans le nitrobenzène.

3,789 mg de subst. ont donné 6,415 mg CO_2 , 0,876 mg H_2O et 0,657 cm^3 N_2 (24°, 725 mm)

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_8$ Calculé C 45,78 H 2,81 N 22,49%
 (498,08) Trouvé „ 46,21 „ 2,59 „ 22,29%

4. Libération d'iode à partir de KI en milieu chlorhydrique.

2 mg de produit sont dissous dans 10 cm^3 d'eau. On ajoute un cristal de KI et 1 cm^3 HCl 2-n. On titre l'iode libéré par une solution de thiosulfate 0,01-n. en présence d'amidon: 4,00 cm^3 thiosulfate 0,01-n.

Si l'on suppose qu'une molécule I_2 se forme par molécule de produit actif, on en déduit un PM de 152. Si l'on ne titre pas immédiatement l'iode libéré, on trouve que les quantités nécessaires de thiosulfate diminuent progressivement. Cela laisse supposer que l'iode disparaît dans une réaction secondaire, et explique pourquoi la valeur du PM est trop élevée.

5. Désactivation au pH 6,6.

10 mg de produit sont dissous dans 8 cm^3 d'eau. On ajoute 2 cm^3 d'un tampon aux phosphates m/3, pH 6,64 pour m/15.

On laisse 1 heure dans un bain-marie bouillant. La couleur passe très vite du jaune au brun-rouge. Après refroidissement, on ajoute 2 volumes d'eau. Il y a donc 1 mg de produit désactivé dans 3 cm^3 de liquide.

L'activité envers le GSH est nulle: 1 cm^3 + 0,1 cm^3 d'une solution contenant 1 mg GSH par cm^3 donne une réaction NP positive.

Il n'y a plus libération d'iode à partir de KI en milieu chlorhydrique, ni formation immédiate d'une dinitro-2,4-phénylhydrazone. Toutefois, l'addition de dinitro-2,4-phénylhydrazine (mêmes conditions qu'en 2) donne, après 1 heure de repos, un léger précipité brun foncé, impondérable.

On obtient les mêmes résultats si la désactivation est faite en ampoule évacuée et scellée.

6. Réduction du Fehling.

5 mg de produit actif sont dissous dans 15 cm^3 d'eau. On ajoute quelques gouttes HCl 0,1-n. et chauffe à l'ébullition (aucune désactivation vu le pH légèrement acide). On verse 6 cm^3 de liqueur de Fehling: décoloration immédiate et précipitation de Cu_2O . On laisse bouillir 1 minute. On refroidit, centrifuge, lave le culot plusieurs fois à l'eau, puis à l'alcool, à l'acétone et l'éther. Le Cu_2O pèse 4,3 mg.

Le même essai, fait avec 15 cm^3 de liqueur désactivée (en ampoule évacuée scellée) donne 4,0 mg de Cu_2O .

7. Oxydation périodique.

Ces essais sont purement qualitatifs.

13,8 mg de produit actif sont dissous dans 20 cm³ d'eau.

A plusieurs fois 2 cm³, on ajoute 1 cm³ d'une solution environ 0,02-m. H₅IO₆.

Après différents temps de repos, on titre par une solution de thiosulfate environ 0,04-n., après avoir ajouté 1 cm³ KI 10% et 1 cm³ H₂SO₄ 10%.

Même après 24 heures de repos, il faut 4,25 cm³ de thiosulfate, exactement la valeur trouvée pour les essais à blanc.

13,8 mg sont désactivés par dissolution dans 20 cm³ d'un tampon aux phosphates m/30, pH 6,4, et chauffage à 100° durant 1 heure.

La suite se fait comme ci-dessus. Les essais à blanc sont faits avec le tampon seul, et consomment 4,25 cm³ de thiosulfate.

Déjà quelques minutes après l'addition de H₅IO₆ à la solution désactivée, la consommation de Na₂S₂O₃ n'est que de 3,85 cm³. Elle ne baisse pas à la suite d'un repos prolongé.

Discussion.

Nous avons vu que le produit actif donne une dinitro-2,4-phénylhydrazone soluble en violet dans les alcalis, ce qui peut s'expliquer par la présence d'un groupe cétonique permettant par son énolisation la transposition de l'hydrazone en un dérivé azoïque. La présence d'un second groupe cétonique est prouvée par la formation d'une di-(dinitro-2,4-phényl)-hydrazone, insoluble dans les alcalis. Deux des 3 atomes d'oxygène (C₇H₆O₃) sont donc de nature carbonyle.

La couleur jaune du produit actif laisse supposer que les 2 groupes carbonyles sont voisins, et sa grande sensibilité envers l'eau et les agents alcalins parle en faveur d'un α -cétoaldéhyde R—CO—CHO.

En plus du méthyl- et du phényl-glyoxal bien connus, l'isobutyl-, le benzyl- et le furan-2-glyoxal ont été préparés¹⁾²⁾. A l'exception du benzyl-glyoxal qui cristallise des solvants anhydres en aiguilles blanches — ce qui signifierait qu'il existe sous forme énolisée — les autres sont jaunes à l'état anhydre, c'est-à-dire sous forme cétonique, et incolores en solution aqueuse, où ils existent donc sous la forme d'hydrates R—CO—CH(OH)₂.

A plus d'un titre, la comparaison entre notre produit actif et le phényl-glyoxal est instructive. Nous avons utilisé un phényl-glyoxal préparé par oxydation de l'acétophénone au moyen de SeO₂ et purifié par cristallisation de son hydrate. Le produit anhydre est obtenu par distillation de l'hydrate.

Nous avons établi que la fonction α -cétoaldéhydrique sous forme non hydratée libère l'iode d'une solution chlorhydrique de KI. Il faut prendre certaines précautions parce que le phénylglyoxal mis en présence d'eau forme instantanément un hydrate peu soluble qui n'oxyde plus HI.

La meilleure façon d'opérer consiste à verser dans une solution chlorhydrique de KI contenant un peu d'amidon, du phényl-glyoxal

¹⁾ Dakin & Audley, J. Biol. Chem. **18**, 29 (1914).

²⁾ Kipnis & Ornfelt, Am. Soc. **70**, 3948 (1948).

fraîchement distillé et dissous dans de l'alcool absolu. Il y a libération d'iode en même temps qu'une partie du glyoxal précipite comme hydrate.

D'autre part, les α -cétoaldéhydes, sous forme d'hydrates, se laissent oxyder par l'acide periodique. Ceci est bien connu et nous l'avons vérifié avec le phényl-glyoxal.

En ce qui concerne notre produit actif, nous avons vu dans la partie expérimentale qu'il libère l'iode de KI et résiste à l'acide periodique lorsqu'il est sous sa forme colorée en jaune; la désactivation lui fait perdre son pouvoir oxydant, et le rend sensible à l'action du H_5IO_6 .

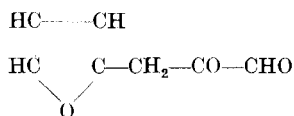
Si ce produit est un α -cétoaldéhyde, sa désactivation (au pH 6,6) signifierait sa transformation en hydrate.

Il faudrait cependant, puisque les solutions aqueuses sont jaunes et ne perdent que lentement leur activité, que le reste de la molécule rendit compte de la difficulté de former un hydrate. La désactivation en milieu alcalin aboutirait à l'hydroxy-acide correspondant. Quant à la désactivation en milieu faiblement alcalin, dont nous avons dit qu'elle était une réaction entre plusieurs molécules de produit actif, elle pourrait être de même nature que la réaction de condensation entre deux molécules de méthyl-glyoxal avec formation de diméthyl-p-benzoquinone. Il faudrait pour cela qu'un groupe méthylénique fût voisin du carbonyle cétonique.

L'hydrate de phényl-glyoxal ne réduit pas le *Fehling*, même à chaud, sans doute à la suite d'une trop rapide transformation en acide mandélique au pH où se fait cette réaction. Or, même après désactivation totale par chauffage en milieu tamponné à pH 6,6, nous avons vu que le produit actif réduit le *Fehling* avec la même intensité que sans désactivation préalable (dosage gravimétrique du Cu_2O formé). C'est dire qu'il faut assigner au reste de la molécule la faculté de réduire le *Fehling*. Une structure furanique ou pyranique ne serait pas incompatible avec ce comportement, l'ouverture du cycle, facilitée par la présence d'une chaîne latérale α -cétoaldéhydique, donnant un dérivé hydroxyméthylénique.

Nous avons vu que le matériel insoluble du germe ou du son de blé était indispensable à la formation du produit actif. Ce matériel est riche en pentosanes, capables de donner du furfurol.

Une condensation entre le furfurol et l'aldéhyde glycolique, suivie d'une deshydratation et d'une transposition cétonique, pourrait donner un produit correspondant à la structure:



Le F. de 142° du produit actif ne serait pas incompatible avec cette structure, si l'on songe que celui du benzyl-glyoxal est de 120° et que, si l'on remplace dans les molécules de l'acétophénone, de l'acide benzoïque, de l'acide benzoylformique ou de l'aldéhyde cinnamique le reste phényle par le reste α -furyle, les F. passent respectivement de 20° à $28,5^{\circ}$, de 121° à 135° , de 65° à 94° et de -8° à 51° . La facilité avec laquelle les produits sulphydrylés se condensent avec les α -cétoaldéhydes¹⁾ et la grande stabilité des produits de condensation est en faveur de notre hypothèse. Il est toutefois à remarquer que l'hydrate de phényl-glyoxal se condense avec la cystéine¹⁾. Si dans notre cas, le produit désactivé au pH 6,6 est réellement l'hydrate d'un α -cétoaldéhyde, c'est un deuxième point distinguant notre produit actif du phényl-glyoxal, le premier étant, comme il a été dit, sa difficulté à s'hydrater.

RÉSUMÉ.

Il est connu que le glutathion du germe de blé disparaît lorsque ce dernier est fermenté par de la levure. Nous avons établi qu'il s'agit d'une condensation entre ce tripeptide et un produit qui apparaît au cours de la fermentation. Nous avons isolé et cristallisé ce produit; il s'agit vraisemblablement d'un α -cétoaldéhyde encore inconnu.

Laboratoires Nestlé, Vevey.

64. Synthese carotinoidähnlicher Kohlenwasserstoffe I

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(I. II. 50.)

Wir haben bei der Beschreibung des Octadien-(3,5)-dions-(2,7) (I)²⁾ bereits darauf hingewiesen, dass diese Verbindung für Synthesen auf dem Polyengebiet wertvoll ist. Im folgenden zeigen wir an einem ersten Beispiel, wie sich die Substanz zum Aufbau carotinoidähnlicher Substanzen verwenden lässt.

Wir haben das aus ihr hergestellte und früher erwähnte³⁾ Octen-(4)-dion-(2,7) (II) mit Phenyl-acetylen-magnesiumjodid umgesetzt und dabei in glatter Reaktion das 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-en-(5)-diol-(3,8) (III) erhalten. Dieses konnte mittels p-Toluolsulfonsäure leicht zum 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-trien-(3,5,7) (IV) dehydratisiert werden.

¹⁾ Schubert, J. Biol. Chem. **111**, 671 (1935) et **114**, 341 (1936).

²⁾ P. Karrer, C. H. Eugster & S. Perl, Helv. **32**, 1013 (1949).

³⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, Helv. **32**, 1934 (1949).

Le F. de 142° du produit actif ne serait pas incompatible avec cette structure, si l'on songe que celui du benzyl-glyoxal est de 120° et que, si l'on remplace dans les molécules de l'acétophénone, de l'acide benzoïque, de l'acide benzoylformique ou de l'aldéhyde cinnamique le reste phényle par le reste α -furyle, les F. passent respectivement de 20° à 28,5°, de 121° à 135°, de 65° à 94° et de –8° à 51°. La facilité avec laquelle les produits sulfhydrylés se condensent avec les α -cétoaldéhydes¹⁾ et la grande stabilité des produits de condensation est en faveur de notre hypothèse. Il est toutefois à remarquer que l'hydrate de phényl-glyoxal se condense avec la cystéine¹⁾. Si dans notre cas, le produit désactivé au pH 6,6 est réellement l'hydrate d'un α -cétoaldéhyde, c'est un deuxième point distinguant notre produit actif du phényl-glyoxal, le premier étant, comme il a été dit, sa difficulté à s'hydrater.

RÉSUMÉ.

Il est connu que le glutathion du germe de blé disparaît lorsque ce dernier est fermenté par de la levure. Nous avons établi qu'il s'agit d'une condensation entre ce tripeptide et un produit qui apparaît au cours de la fermentation. Nous avons isolé et cristallisé ce produit; il s'agit vraisemblablement d'un α -cétoaldéhyde encore inconnu.

Laboratoires *Nestlé*, Vevey.

64. Synthese carotinoidähnlicher Kohlenwasserstoffe I

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(1. II. 50.)

Wir haben bei der Beschreibung des Octadien-(3,5)-dions-(2,7) (I)²⁾ bereits darauf hingewiesen, dass diese Verbindung für Synthesen auf dem Polyengebiet wertvoll ist. Im folgenden zeigen wir an einem ersten Beispiel, wie sich die Substanz zum Aufbau carotinoidähnlicher Substanzen verwenden lässt.

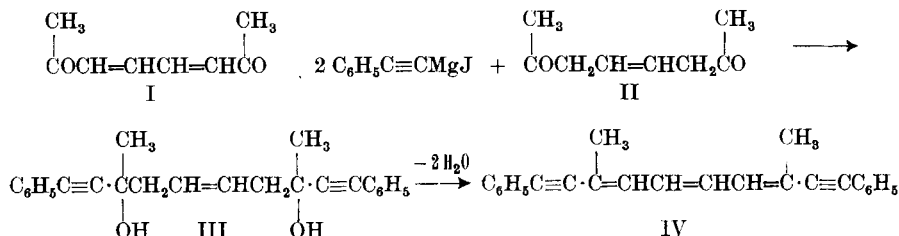
Wir haben das aus ihr hergestellte und früher erwähnte³⁾ Octen-(4)-dion-(2,7) (II) mit Phenyl-acetylen-magnesiumjodid umgesetzt und dabei in glatter Reaktion das 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-en-(5)-diol-(3,8) (III) erhalten. Dieses konnte mittels p-Toluolsulfonsäure leicht zum 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-trien-(3,5,7) (IV) dehydratisiert werden.

¹⁾ Schubert, J. Biol. Chem. **111**, 671 (1935) et **114**, 341 (1936).

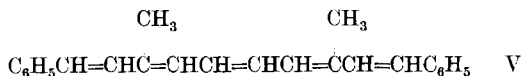
²⁾ P. Karrer, C. H. Eugster & S. Perl, Helv. **32**, 1013 (1949).

³⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, Helv. **32**, 1934 (1949).

Sowohl das Glykol III wie der Kohlenwasserstoff IV sind gut kristallisierte Verbindungen: erstere ist farblos, letztere bräunlich-gelb. Das Absorptionsspektrum des Kohlenwasserstoffs wird durch Figur 1 wiedergegeben.



Durch partielle katalytische Reduktion mit Wasserstoff und Palladium liess sich die Acetylenverbindung IV teilweise in das Polyen V, 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-pentaen, überführen,



das nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd das von *R. Kuhn & Wallenfels*¹⁾ teilweise beschriebene Absorptionsspektrum besass. (Absorptionsmaxima: 437, 410, 389 m μ in Benzol.)

Die neuen ungesättigten Kohlenwasserstoffe enthalten die beiden Methylgruppen in derselben Anordnung wie die Carotinoide. Es wird daher möglich sein, auf diesem Wege viele carotinoidähnliche Verbindungen zu synthetisieren. Insbesondere wird von uns z. Zt. die Umsetzung der Acetylenverbindung VI²⁾ mit Octen-(4)-dion-(2,7) verfolgt.

Wir möchten uns die Bearbeitung dieses Gebietes vorbehalten.

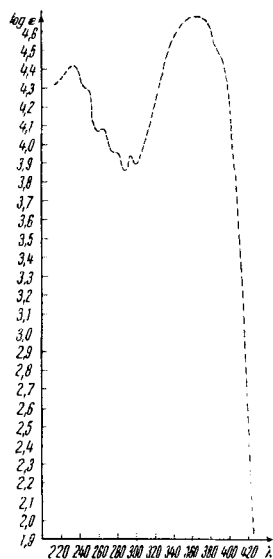
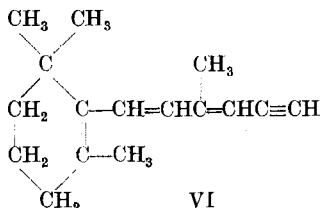


Fig. 1.
In Cyclohexan
 $c = 3,24 \cdot 10^{-5}$ mol

¹⁾ B. 71, 1889 (1938).

²⁾ Vgl. hierzu den aus β -Jonon und Propargylbromid dargestellten Alkohol. Schweizer Patent Nr. 258514 vom 16. 5. 1949.

Experimenteller Teil.

1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-en-(5)-diol-3,8 (III)

Zu einer *Grignard*-Lösung aus 325 mg Magnesium und 0,87 cm³ Äthylbromid gab man 1,40 cm³ Phenylacetylen und liess das Reaktionsgemisch über Nacht stehen. Dann kochten wir es noch zwei Stunden unter Rückfluss und gaben nach dem Abkühlen tropfenweise eine ätherische Lösung von 0,394 g Octen-(4)-dion(2,7) (II) hinzu. Der entstehende Niederschlag löste sich beim Umschütteln. Hierauf liess man die Reaktionslösung einen Tag stehen, erhitze noch eine Stunde unter Rückfluss und zersetzte mit eiskalter Ammonchloridlösung. Die gelben Ätherauszüge wurden nach dem Waschen eingedampft und das zurückbleibende Öl zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol verteilt. Die Epiphasie enthielt das unveränderte Phenylacetylen und wurde verworfen. Die Hypophase ergab ca. 1 g eines dicken, gelben Öles, das beim Aufnehmen in Äther kristallisierte. Man erhielt 350 mg farblose Kristalle, die nach erneutem Umlösen aus Äther als feine, weisse, zugespitzte Nadelchen vom Smp. 124,5–125° erhalten wurden.

C₂₄H₂₄O₂ Ber. C 83,67 H 7,03% Gef. C 83,77 H 6,92%

Dieses Diol III ist isomer mit einer von *R. Kuhn & K. Wallenfels*¹⁾ beschriebenen Verbindung vom Smp. 122°.

1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-trien-(3,5,7) (IV).

Das kristallisierte Glykol III (ca. 200 mg) wurde in Toluol gelöst, zur siedenden Lösung eine Lösung von wenigen mg entwässerter p-Toluolsulfonsäure in Toluol zugesetzt und die Flüssigkeit am Steigrohr gekocht. Die Wasserabspaltung erfolgte rasch. Nach einer halben Stunde liess man erkalten, verdünnte die rote Lösung mit Petroläther und schüttelte sie mit Hydrogencarbonat und Wasser aus. Der Verdampfungsrückstand wurde hierauf zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol verteilt. Die rote Epiphasie hinterliess nach dem Eindampfen den bereits kristallinen Kohlenwasserstoff IV, den man aus Petroläther kristallisierte. Nach erneutem Umkristallisieren erhielt man lange, bräunlichgelbe Nadeln vom Smp. 136–136,5°. Ausbeute gut.

C₂₄H₂₀ (308,4) Ber. C 93,46 H 6,54% Gef. C 93,56 H 6,70%

Die Petroläther-Mutterlaugen lieferten nach dem Filtrieren durch eine kurze Schicht Aluminiumoxyd und Umkristallisieren des Rückstandes weitere Mengen der Substanz, die bei 132–134° schmolzen.

Carr-Price Reaktion blaugrün

Lösung in konz. H₂SO₄ blau

Die Lösungen des Kohlenwasserstoffes fluoreszieren stark blau. Das Spektrum zeigt ein breites Maximum bei 360–370 mμ.

1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-pentaen (V).

Der Kohlenwasserstoff V lässt sich aus 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-trien-(3,5,7) (IV) durch partielle Reduktion mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator und Wasserstoff in Alkohol herstellen, wobei aber zum Teil weiter hydrierte Verbindungen entstehen, die durch Chromatographie an Aluminiumoxyd abgetrennt werden können. Derselbe Kohlenwasserstoff V wird in besserer Ausbeute erhalten, wenn man an die Acetylenverbindung III durch katalytische Reduktion mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator 2 Mol Wasserstoff anlagert, wobei das schön kristallisierte 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-trien-(1,5,9)-diol-(3,8) erhalten wird; unter der Wirkung von Toluolsulfonsäure in Toluol verliert diese Verbindung 2 Mol Wasser und geht in das Diphenyl-dimethyl-pentadecaen V über.

Der nach den beiden Methoden erhaltene Kohlenwasserstoff ist mit der in der Literatur beschriebenen Verbindung (l. c.) identisch.

¹⁾ B. 71, 1889 (1938).

Zusammenfassung.

Aus Octen-(4)-dion-(2,7) und Phenyl-acetylen-magnesiumjodid wurde 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-en-(5)-diol-(3,8) (III) dargestellt und dieses in 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-trien-(3,5,7) (IV) sowie in 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-pentaen (V) übergeführt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

65. Synthese des 2-Desoxy-D-xylo-hexamethylose-3-methyläthers und seine Identifizierung mit Sarmentose.

Desoxyzucker, 25. Mitteilung¹⁾²⁾³⁾

von H. Hauenstein und T. Reichstein.

(4. II. 50.)

Von den theoretisch möglichen 4 Paaren raumisomerer 2-Desoxy-hexamethylose-3-methyläther ist bisher von 3 Paaren mindestens je ein Vertreter synthetisiert worden⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾. So konnten die drei natürlichen Zucker Cymarose⁴⁾, Oleandrose⁷⁾ und Diginose⁶⁾ synthetisch bereitet werden, wodurch auch die Konfiguration der zwei letztgenannten aufgeklärt wurde. Lediglich von der Xylo-Konfiguration war noch kein Vertreter bekannt. Es bestand daher die Möglichkeit, dass der vierte in der Natur aufgefundene, mit Cymarose isomere Zucker, die Sarmentose^{c)4)}, die L- oder D-Form dieser Konfiguration darstellt. Wegen der bisher schweren Zugänglichkeit von Sarmentose ist dieser Zucker allerdings bisher noch nicht abgebaut worden, so dass es unsicher war, ob er sich wirklich von Cymarose und den zwei anderen oben genannten Vertretern dieser Gruppe nur durch Raumisomerie oder durch Stellungsisomerie unterscheidet. Wir suchten die Frage durch Synthese zu entscheiden und wählten die D-Form X, weil für ihre Bereitung bereits ein geeignetes Ausgangsmaterial I bekannt war^{a)}, für das in Analogie zu einem von *Prins*⁸⁾ angegebenen Verfahren kürzlich eine verbesserte Herstellungsvorschrift^{b)} beschrieben wurde. Das so immer noch sehr mühsam zu gewinnende Material

1) 24. Mitt. H. R. Bolliger & D. A. Prins, Helv. **32**, 370 (1949).

2) Auszug aus Dissertation H. Hauenstein, die demnächst erscheint.

3) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

4) Synthese der D-Cymarose, D. A. Prins, Helv. **29**, 378 (1946).

5) Synthese der D-Oleandrose, E. Vischer & T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

6) Synthese der D-Diginose, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **31**, 1630 (1948).

7) Synthese der L-Oleandrose, F. Blindenbacher & T. Reichstein, Helv. **31**, 2061 (1948).

8) D. A. Prins, Am. Soc. **70**, 3955 (1948).

Zusammenfassung.

Aus Octen-(4)-dion-(2,7) und Phenyl-acetylen-magnesiumjodid wurde 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-en-(5)-diol-(3,8) (III) dargestellt und dieses in 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-deca-diin-(1,9)-trien-(3,5,7) (IV) sowie in 1,10-Diphenyl-3,8-dimethyl-decapentaen (V) übergeführt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

65. Synthese des 2-Desoxy-D-xylo-hexamethylose-3-methyläthers und seine Identifizierung mit Sarmentose.

Desoxyzucker, 25. Mitteilung¹⁾²⁾³⁾

von H. Hauenstein und T. Reichstein.

(4. II. 50.)

Von den theoretisch möglichen 4 Paaren raumisomerer 2-Desoxy-hexamethylose-3-methyläther ist bisher von 3 Paaren mindestens je ein Vertreter synthetisiert worden⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾. So konnten die drei natürlichen Zucker Cymarose⁴⁾, Oleandrose⁷⁾ und Diginose⁶⁾ synthetisch bereitet werden, wodurch auch die Konfiguration der zwei letztgenannten aufgeklärt wurde. Lediglich von der Xylo-Konfiguration war noch kein Vertreter bekannt. Es bestand daher die Möglichkeit, dass der vierte in der Natur aufgefundene, mit Cymarose isomere Zucker, die Sarmentose^{c)4)}, die L- oder D-Form dieser Konfiguration darstellt. Wegen der bisher schweren Zugänglichkeit von Sarmentose ist dieser Zucker allerdings bisher noch nicht abgebaut worden, so dass es unsicher war, ob er sich wirklich von Cymarose und den zwei anderen oben genannten Vertretern dieser Gruppe nur durch Raumisomerie oder durch Stellungsisomerie unterscheidet. Wir suchten die Frage durch Synthese zu entscheiden und wählten die D-Form X, weil für ihre Bereitung bereits ein geeignetes Ausgangsmaterial I bekannt war^{a)}, für das in Analogie zu einem von *Prins*⁸⁾ angegebenen Verfahren kürzlich eine verbesserte Herstellungsvorschrift^{b)} beschrieben wurde. Das so immer noch sehr mühsam zu gewinnende Material

1) 24. Mitt. H. R. Bolliger & D. A. Prins, Helv. **32**, 370 (1949).

2) Auszug aus Dissertation H. Hauenstein, die demnächst erscheint.

3) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

4) Synthese der D-Cymarose, D. A. Prins, Helv. **29**, 378 (1946).

5) Synthese der D-Oleandrose, E. Vischer & T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

6) Synthese der D-Diginose, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **31**, 1630 (1948).

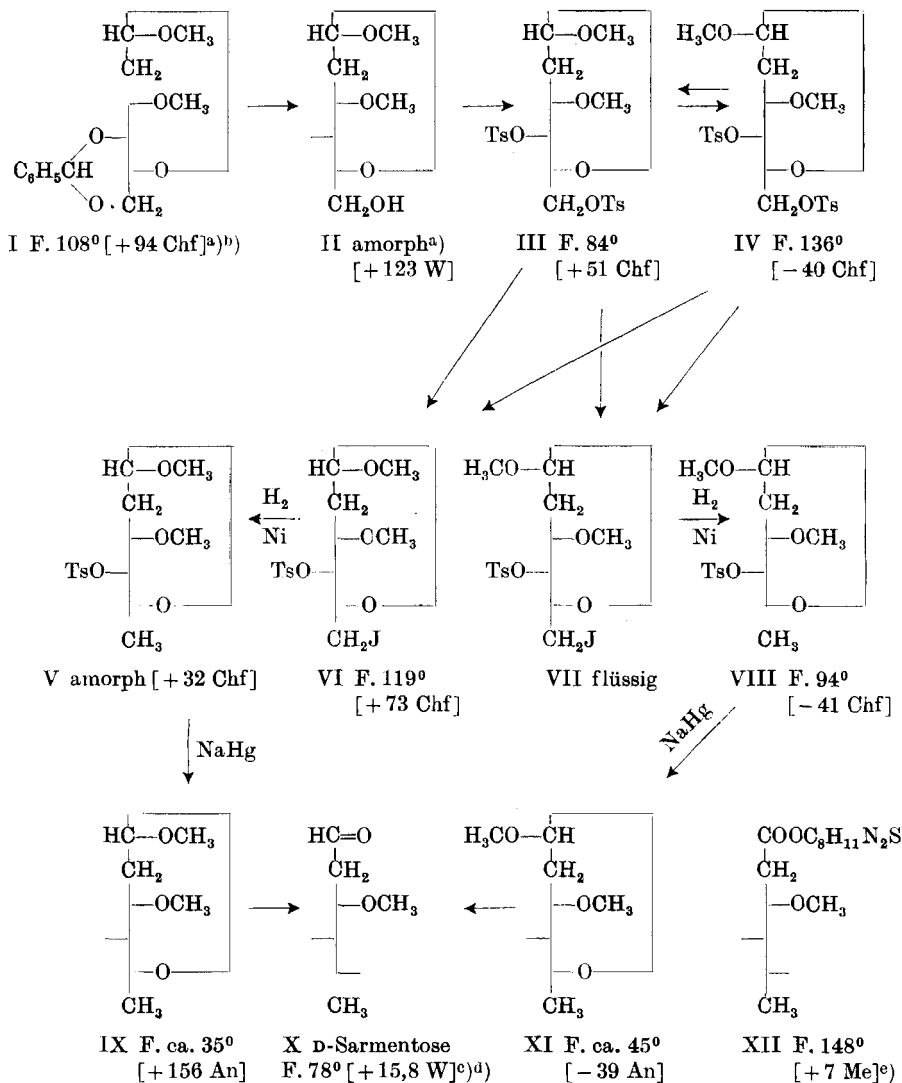
7) Synthese der L-Oleandrose, F. Blindenbacher & T. Reichstein, Helv. **31**, 2061 (1948).

8) D. A. Prins, Am. Soc. **70**, 3955 (1948).

wurde analog wie bei der Cymarose-Synthese (loc. cit.) weiter behandelt, wobei aber die Zwischenstufen teilweise kristallisiert erhalten werden konnten. Dies erlaubte eine genauere Verfolgung der Reaktion, wodurch eine unvorhergesehene α , β -Umlagerung nachgewiesen werden konnte.

Die reduktive Entfernung der Benzalgruppe in I durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel unter Druck ist bereits früher¹⁾ beschrieben worden. Der so erhaltene amorphe Methyläther II lieferte bei der Umsetzung mit überschüssigem Tosylchlorid in Pyridin das kristallisierte Ditosylat III. In diesem sollte nun durch Erwärmen mit NaJ in Aceton die primäre Tosyloxygruppe durch Jod ersetzt werden. Wir stellten fest, dass diese Reaktion beim Erwärmen auf 80° äusserst langsam verläuft, hingegen gelang es, bei 98° nach 12 Stunden etwa 73% zum Umsatz zu bringen. Das Reaktionsprodukt bestand aber aus einem komplizierten Gemisch. Alle Versuche, die Reaktion so zu leiten, um das erwartete Jodid VI in guter Ausbeute zu erhalten, schlugen fehl. Es zeigte sich dann, dass nach etwa 8stündigem Erhitzen auf 92–94° aus dem Gemisch der Reaktionsprodukte durch Chromatographie an Al₂O₃ neben viel unverändertem Ditosylat III etwa 10% reines Jodid VI in kristallisierter Form abgetrennt werden können. Daneben wurde etwas öliges jodhaltiges Material und ein weiterer kristallisierter Stoff erhalten, der sich mit III als isomer erwies. Nach der stark negativen Drehung dürfte es sich um die β -Form IV handeln. Bei etwas längerem Erwärmen oder bei Anwendung einer Temperatur von 98° entstanden diese Nebenprodukte in grösserer Menge. Weiter zeigte sich, dass Erwärmen des reinen β -Ditosylats IV mit NaJ zu einem ganz ähnlichen Gemisch führt, wobei durch Chromatographie neben jodhaltigem Öl wieder die 3 kristallisierten Stoffe III, IV und VI isoliert werden konnten. Es scheint sich somit um eine reversible α , β -Umlagerung zu handeln, und es wurde dabei vermutet, dass es sich bei dem jodhaltigen Öl um das β -Jodid VII handelt. Diese Vermutung wird durch die mit dem Öl weiter durchgeführten Umsetzungen bestätigt. — Für präparative Zwecke wurde daher das ganze verfügbare Material jeweils bei 98° umgesetzt und die nach Chromatographie erhaltenen Ditosylate III und IV einer erneuten Umsetzung mit NaJ unterworfen, bis genügend der zwei isomeren Jodide VI und VII zur Verfügung standen. Beide Jodide wurden dann mit *Raney*-Nickel hydrierend entjodet. Das kristallisierte α -Jodid VI lieferte dabei in quantitativer Ausbeute das amorphe α -Mono-tosylat V, während das aus dem flüssigen (daher nicht ganz reinen) β -Jodid VII erhaltene β -Mono-tosylat VIII leicht kristallisierte und daher ebenfalls völlig rein erhalten werden konnte. Die so gewonnenen reinen Monotosylate V und VIII wurden in üblicher Weise¹⁾ mit NaHg

¹⁾ K. Freudenberg & F. Brauns, B. 55, 3238 (1922); P. A. Levene & J. Compton, Am. Soc. 57, 2306 (1935).



Ts = p-CH₃C₆H₄SO₂—; Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton; Chf = Chloroform; M = Methanol; W = Wasser.

^{a)} A. C. Maehly & T. Reichstein, *Helv.* **30**, 496 (1947).

^{b)} H. Hauenstein & T. Reichstein, *Helv.* **32**, 21 (1949) (verbesserte Vorschrift für unmethyliertes Produkt).

^{c)} W. A. Jacobs & M. Heidelberger, *J. Biol. Chem.* **81**, 765 (1929).

^{d)} W. A. Jacobs & N. M. Bigelow, *J. Biol. Chem.* **96**, 355 (1932), fanden den Smp. 78–79°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,8^\circ$ (in Wasser).

^{e)} C. W. Shoppee & T. Reichstein, *Helv.* **25**, 1611 (1942).

reduktiv detosyliert, wobei α -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle$ (IX) und β -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle$ (XI) erhalten wurden. Beide Glykoside kristallisierten bei tiefer Temperatur. Von einer Reinigung dieser hygroskopischen Stoffe durch Umkristallisieren musste aber wegen Materialmangel abgesehen werden, so dass die Schmelzpunkte nur so angegeben werden, wie sie für die rohen Präparate gefunden wurden. In Aceton zeigten die 2 Isomeren die folgenden Drehungen:

$$\alpha\text{-Isomeres IX } [\alpha]_D^{20} = +156,0^\circ \pm 1^\circ; \quad [M]_D^{20} = +27'489^\circ \pm 176^\circ$$

$$\beta\text{-Isomeres XI } [\alpha]_D^{20} = -39,4^\circ \pm 1,5^\circ; \quad [M]_D^{20} = -6'943^\circ \pm 264^\circ$$

Die Differenz der $[M]_D^{20}$ -Werte beträgt somit $34432^\circ \pm 440^\circ$. Dies steht in guter Übereinstimmung mit der analogen Differenz bei anderen Pyranosiden. So wurde in Wasser gefunden für:

$$\alpha\text{- und } \beta\text{-Methyl-D-glucopyranosid} \quad 36'930^{(1)2)3)}$$

$$\alpha\text{- und } \beta\text{-Methyl-L-arabopyranosid} \quad 37'420^{(3)}$$

$$\alpha\text{- und } \beta\text{-Methyl-2-desoxy-D-glucopyranosid} \quad 33'160^{(4)5)}$$

Die Abwesenheit der HO-Gruppe in 2 Stellung hat auf diese Differenz somit keinen grossen Einfluss⁶⁾.

Saure Hydrolyse von IX und XI lieferte den freien, analysenreinen Zucker. Das aus IX erhaltene Präparat zeigte innerhalb der Fehlergrenze dieselbe Drehung wie das aus XI gewonnene, und diese war wiederum gleich, wie sie von *Jacobs & Bigelow*¹⁾ für natürliche Sarmentose gefunden worden war. Den genannten Autoren gelang es, natürliche Sarmentose nach mehrjährigem Stehen im Exsikkator zu kristallisieren. Unser synthetischer, im Hochvakuum destillierter Zucker blieb zunächst analog aufbewahrt einige Wochen amorph. Inzwischen gelang es auch im hiesigen Laboratorium, natürliche Sarmentose zu kristallisieren. Beim Animpfen des synthetischen Sirups mit einer Spur dieser Kristalle trat rasche und vollständige Kristallisation ein. Das synthetische Material zeigte nach Umkristallisieren aus wenig trockenem Äther Smp. 75–77° und war auch nach Mischprobe mit dem Naturprodukt vom Smp. 77–79° identisch. Ferner haben wir eine Probe des synthetischen Zuckers mit Brom oxydiert und die entstehende Säure ins kristallisierte S-Benzyl-thiuroniumsalz übergeführt. Das Derivat erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Drehung und Analyse als identisch mit dem analogen, aus natürlicher Sarmentose bereiteten Derivat^{e)}. Die Identität kann somit als gesichert gelten und

1) *E. Fischer*, B. **26**, 2400 (1893).

2) *A. van Ekenstein*, R. **13**, 184 (1894).

3) *C. S. Hudson*, Am. Soc. **47**, 268 (1925).

4) *E. Fischer*, *M. Bergmann* & *H. Schotte*, B. **53**, 509, bes. 543 (1920).

5) *M. Bergmann*, *H. Schotte* & *W. Lechinski*, B. **55**, 158, bes. 169 (1922).

6) *R. E. Deriaz*, *W. G. Overend*, *M. Stacey* & *L. F. Wiggins*, Soc. **1949**, 2836, beschrieben ganz kürzlich die 2 kryst. Methyl-2-desoxy-L-ribopyranoside. Der $\Delta[M]_D$ -Wert (Wasser) betrug 36'360°.

natürliche Sarmentose besitzt somit Formel X, wie dies bereits einmal vermutungsweise zum Ausdruck gebracht worden war¹⁾.

Die beobachteten α , β -Umlagerungen beim Erwärmen mit NaJ dürften auch in analogen früheren Fällen teilweise eingetreten sein. Es ist daher wahrscheinlich, dass der früher als α -Methyl-D-diginosid beschriebene Stoff¹⁾ in Wirklichkeit ein Gemisch des α - und β -Isomeren gewesen ist. Reiner dürfte das α -Methyl-D-cymarosid²⁾ auf Grund seiner Kristallisierbarkeit gewesen sein. Auf das Endergebnis der damaligen Arbeiten hat diese Unsicherheit jedoch keinen direkten Einfluss.

Wir danken Herrn P. D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Korrektur.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$.

α -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4,6-ditosylat (III).

0,730 g α -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther³⁾ (Sirup) wurden in 5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, unter Feuchtigkeitsausschluss bei 0° portionsweise mit 2,05 g (= 2,75 Mol.) frisch gereinigtem Tosylchlorid³⁾ versetzt und 28 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die gelbliche Lösung war hierauf stark mit Kristallen von Pyridinhydrochlorid durchsetzt. Es wurde unter Kühlung und Schütteln mit 5,7 cm³ (= 1,5 Mol.) 2-n. Sodalösung versetzt und unter häufigem Umschütteln 2 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit 7 cm³ Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden bei 20° eingedampft und der Rückstand 2 Stunden im Hochvakuum bei 20° von Pyridinresten befreit. Der verbleibende blassgelbliche Sirup (1,87 g) gab aus Äther-Petroläther 1,5 g farblose, glasklare Blöcke oder Stäbchen, Smp. 84—85°; $[\alpha]_D^{20} = +50,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,412$ in Chloroform).

14,077 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,71^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 20° getrocknet.

3,970 mg Subst. gaben 7,714 mg CO₂ und 2,084 mg H₂O (OAB)

6,950 mg Subst. verbr. 2,729 cm³ 0,02-n. KJO₃⁴⁾ (OAB)

C₂₂H₂₈O₉S₂ Ber. C 52,78 H 5,64 S 12,81%

(500,57) Gef. „ 53,02 „ 5,88 „ 12,59%

Aus der Mutterlauge (0,37 g) liessen sich nach Chromatographie an Al₂O₃ noch 0,19 g reine Kristalle gewinnen.

Umsetzung des α -Ditosylats III mit NaJ.

78 mg α -Ditosylat III vom Smp. 84—85° wurden mit 80 mg NaJ (= ca. 3,5 Mol.) in 0,8 cm³ trockenem Aceton im evakuierten Einschlussrohr 8 Stunden auf 97° erhitzt. Die Abscheidung farbloser Kristallblättchen (Na-tosylat) begann nach 3 Stunden. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abgenutscht, mit Aceton und Äther gewaschen und im Va-

¹⁾ Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **31**, 1630 (1948).

²⁾ D. A. Prins, Helv. **29**, 398 (1946).

³⁾ Technisches p-Toluolsulfochlorid in viel Äther gelöst, mit Sodalösung bei 0° geschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft, aus abs. Benzol umkristallisiert, im Vakuum über CaCl₂ getrocknet.

⁴⁾ S-Bestimmung nach W. Zimmermann, Mikroch. **33**, 122 (1948).

kuum getrocknet. Ausbeute 14,5 mg (= 48%). Die hellbraunen Filtrate wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit der Lösung von 90 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in 4 cm³ Wasser und 1 cm³ 2-n. Sodalösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 63 mg blassgelblichen Sirup. Aus Äther-Petroläther liessen sich 23 mg rohes β -Ditosylat IV in farblosen Nadeln vom Smp. 120–132° gewinnen. Die Mutterlauge (40 mg) wurde an 1,2 g alkalifreiem Al_2O_3 ¹⁾ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 4 cm³ der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfdruckstand	
		Gewicht	Smp. roh
1	Petroläther-Benzol (8:1)	5 mg	Öl
2	Petroläther-Benzol (8:1)	11 mg	ca. 90–118°
3–5	Petroläther-Benzol (4:1)		
6–7	Petroläther-Benzol (2:1)		
8–9	Petroläther-Benzol (1:1)		
10–13	Benzol	15 mg	110–138°
14	Benzol	9 mg	82–85°
15–17	Benzol-Äther (1:1)		

Fraktion 1 lieferte 5 mg rohes β -Jodid VII als farbloses Öl.

Die Fraktionen 2–9 (11 mg) gaben aus einer Spur Äther mit Petroläther zusammen 8 mg α -Jodid VI vom Smp. 118–120°. Die Mutterlaugen (3 mg) wurden mit dem β -Jodid vereinigt.

Die Fraktionen 10–13 (15 mg) gaben aus Äther-Petroläther noch 5 mg β -Ditosylat vom Smp. 134–136°. Die Mutterlaugen wurden mit analogen Fraktionen aus anderen Versuchen vereinigt und nochmals chromatographiert.

Die Fraktionen 14–17 (9 mg) gaben aus Äther-Petroläther noch 6 mg reines α -Ditosylat III vom Smp. 83–85°.

Ganz analog wurden weitere Mengen Ditosylat umgesetzt, wobei Temperatur und Erhitzungsdauer verändert wurden. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle.

Versuchsnummer	Eingesetztes Ditosylat III	Erhitzungsart	Abgeschiedenes Na-Tosylat
1	1,200 g	6 Std. 85°	100 mg = 21 %
2	0,350 g	12 Std. 90–92°	41,5 mg = 30,5 %
3	0,262 g	12 Std. 95–97°	41,5 mg = 39 %
4	0,880 g	12 Std. 98°	250 mg = 73 %

Bei Versuch 1 wurden 930 mg (= 77%) α -Ditosylat zurückerhalten, daneben liessen sich etwa 60 mg sehr reines α -Jodid VI gewinnen, aber nur 20 mg β -Ditosylat und relativ wenig β -Jodid. — Bei Versuch 2 wurden 27 mg β -Jodid, etwa ebenso viel α -Jodid, ca. 140 mg rohes β -Ditosylat und etwa 140 mg α -Ditosylat erhalten. Bei Versuch 3 waren die relativen Ausbeuten ähnlich wie bei dem oben detailliert angegebenen Versuch. Bei Versuch 4 liess sich nur β -Ditosylat gut fassen, sowie eine kleine Menge α -Ditosylat; die relativ geringe Menge an α -Jodid schmolz bereits bei 110–118°.

¹⁾ Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1292, Fussnote 2 (1944), bei 190° reaktiviert.

Präparativ schien es daher günstiger, eine nur ca. 30—50-proz. Umsetzung zu erzielen und das regenerierte α -Ditosylat und β -Ditosylat (oder ein Gemisch der beiden) erneut umzusetzen. — Auf diese Weise wurden die benötigten Mengen an α - und β -Jodid gewonnen.

6-Jod-2-desoxy- β -methyl-D-xylo-hexamethylsidosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4-tosylat (VII).

Das wie oben beschriebenen chromatographisch gereinigte Produkt stellte ein farbloses Öl dar, in dem sich leicht Jod und Schwefel nachweisen liessen. Es konnte bisher nicht kristallisiert werden. In Petroläther war es löslich, in Wasser unlöslich.

6-Jod-2-desoxy- α -methyl-D-xylo-hexamethylsidosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4-tosylat (VI).

Das chromatographisch gereinigte Produkt wurde aus Äther durch sehr starkes Einengen und Zusatz von Pentan bei 0° in farblosen Nadeln erhalten. Smp. 119—120°; $[\alpha]_D^{17} = +72,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,388$ in Chloroform).

13,881 mg Subst. zu 0,9993 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,00^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 20° getrocknet.

5,324 mg Subst. verbr. 1,142 cm³ 0,02-n. KJO₃ (OAB)

5,031 mg Subst. verbr. 3,320 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (OAB)

C₁₅H₂₁O₆SJ (456,30) Ber. S 7,02 J 27,82% Gef. S 6,88 J 27,92%

β -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4,6-ditosylat (IV).

Aus Aceton-Äther-Petroläther oder aus viel Äther durch Einengen farblose Nadeln, Smp. 136—138°; $[\alpha]_D^{20} = -40,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,0258$ in Chloroform).

20,270 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,82^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 20° getrocknet. Die Substanz war jodfrei.

4,269 mg Subst. gaben 8,299 mg CO₂ und 2,255 mg H₂O (OAB)

3,146 mg Subst. verbr. 1,313 cm³ 0,02-n. KJO₃ (OAB)

3,226 mg Subst. verbr. 4,013 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C₂₂H₂₈O₉S₂ Ber. C 52,78 H 5,64 S 12,81 —OCH₃ 12,40%

(500,57) Gef. „ 53,05 „ 5,91 „ 13,06 „ 12,87%

Der Stoff ist in Äther viel schwerer löslich als das α -Ditosylat III.

Umsetzung des β -Ditosylats IV mit NaJ.

430 mg β -Ditosylat IV vom Smp. 136—138° wurden mit 430 mg NaJ in 4,3 cm³ trockenem Aceton im evakuierten Einschlussrohr 10 Stunden auf 95—97° erhitzt. Das abgeschiedene Na-Tosylat wog 48 mg (= 24%). Aufarbeitung wie oben gab 420 mg Rohprodukt. Daraus liessen sich durch direkte Kristallisation 80 mg β -Ditosylat IV regenerieren. Die Mutterlauge (343 mg) gab nach Chromatographie wieder β -Jodid VII, α -Jodid VI, β -Ditosylat IV und wenig α -Ditosylat III.

α -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexamethylsidosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4-tosylat (V).

135 mg α -Jodid VI vom Smp. 119—120° wurden in die Suspension von frisch bereitetem Raney-Nickel (aus 0,5 g Ni-Al-Legierung) in 12 cm³ reinstem Methanol eingebracht und unter Zutropfen von 1 cm³ 1,2-n. methanolischer Natronlauge (= 4 Mol.) bei gewöhnlichem Druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 25 Minuten beendet. Hierauf wurde mit CO₂ neutralisiert, filtriert und mit Methanol und Wasser nachgewaschen.

Das Filtrat wurde im Vakuum bei 20° vollständig vom Methanol befreit und die verbleibende Suspension mit Äther ausgeschüttelt. (Die wässrige Phase diente zur Bestimmung des abgespaltenen Jods.) Die über Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 94 mg (= 97%) α -Monotosylat V als farbloses Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,225$ in Chloroform).

22,270 mg Subst. zu 1,0006 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,705^\circ \pm 0,02^\circ$

Die wässrige Phase wurde bei 0° mit verdünnter HNO_3 angesäuert und mit überschüssigem AgNO_3 versetzt. Das ausgefallene AgJ wurde abgentscht, mit verdünnter HNO_3 und Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 67 mg = 98%.

β -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexamethylosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4-tosylat (VIII).

247 mg chromatographisch gereinigtes, öliges β -Jodid VII wurden in 22 cm^3 Methanol gelöst, zur Vorreinigung durch eine Schicht Raney-Nickel filtriert und das Filtrat wie oben hydrierend entjodet. Die Wasserstoffaufnahme war erst nach 2 Stunden beendet, was die schlechtere Ausbeute bewirkt haben dürfte. Aufarbeitung wie oben gab aus der wässrigen Phase 128 mg = 100% AgJ . Die ätherische Phase lieferte 150 mg (= 84%) Rückstand. Aus Äther-Petroläther 95 mg farblose feine, Nadeln; Smp. 94–95°; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -40,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,372$ in Chloroform).

13,730 mg Subst. zu 1,0006 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{24} = -0,56^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 20° getrocknet.

3,442 mg Subst. gaben 6,825 mg CO_2 und 2,230 mg H_2O (ETH)

2,858 mg Subst. verbr. 0,854 cm^3 0,02-n. KJO_3 (ETH)

2,425 mg Subst. verbr. 4,690 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (ETH)

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ Ber. C 54,53 H 6,71 S 9,69 $-\text{OCH}_3$ 18,78%
(330,39) Gef. „ 54,11 „ 7,25 „ 9,58 „ 20,00%

Die Mutterlauge der Kristalle dürfte noch α -Derivat V enthalten haben, da das flüssige Jodid VII sicherlich noch etwas α -Jodid VI enthalten hatte.

α -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexamethylosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther (α -Methyl-D-sarmentosid) (IX).

66 mg α -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexamethylosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4-tosylat (V) (Sirup) wurden in 3 cm^3 90-proz. Methanol gelöst, mit 2 g frisch bereitetem 2,5-proz. Na-amalgam versetzt und 14 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Hierauf wurde das Hg abgetrennt, die wässrige Phase mit 1 cm^3 Wasser verdünnt, mit CO_2 neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 1 cm^3 Aceton gut verrieben, mit 5 cm^3 absolutem Äther vermischt und die klare Lösung nach kurzem Stehen abgossen. Der Rückstand wurde nochmals analog mit Aceton-Äther extrahiert. Die vereinigten filtrierten Extrakte wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,2 mm und 50–60° Badtemperatur destilliert. Das farblose Destillat (31 mg = 86%) erstarrte nach 16stündigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluss bei 0°. Die Kristalle zeigten Smp. ca. 33–36° und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +156,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,334$ in Aceton).

23,355 mg Subst. zu 1,0006 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +3,64^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage über P_2O_5 ohne Vakuum bei 20° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

2,518 mg Subst. gaben 5,030 mg CO_2 und 2,059 mg H_2O (ETH)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$ (176,21) Ber. C 54,53 H 9,15% Gef. C 54,51 H 9,15%

Die Substanz gab eine intensive, blaue Keller-Kiliani-Reaktion. Sie war leicht löslich in Wasser und fast allen organischen Lösungsmitteln, sogar Petroläther löste merklich.

β -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexamethylosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther
(β -Methyl-D-sarmentosid) (XI).

85 mg β -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexamethylosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4-tosylat (VIII) vom Smp. 94–95° wurden in 4 cm³ 90-proz. Methanol mit 4 g 2,5-proz. Na-amalgam 14 Stunden geschüttelt und wie oben aufgearbeitet. Nach Destillation im Hochvakuum wurden 42 mg (= 92%) farbloser Sirup erhalten, der ebenfalls bei 0° kristallisierte. Die Kristalle schmolzen roh bei 35–45° (nach kurzem Abpressen auf Ton bei 40–45°) und zeigten $[\alpha]_D^{20} = -39,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,698$ in Aceton).

16,990 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,69^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 24 Stunden ohne Vakuum über P₂O₅ bei 20° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,480 mg Subst. gaben 6,94 mg CO₂ und 2,86 mg H₂O (S. W.)

C₈H₁₆O₄ (176,21) Ber. C 54,53 H 9,15% Gef. C 54,42 H 9,20%

Auch dieser Stoff gab eine intensiv blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion; die Löslichkeiten waren sehr ähnlich wie beim α -Derivat IX.

2-Desoxy-D-xylo-hexamethylose-3-methyläther (D-Sarmentose) (X).

a) Aus α -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle$ (IX).

55 mg α -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle$ (IX) vom Smp. 33–36° wurden mit 1,75 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ eine Stunde auf 60° erwärmt, wobei sich die Lösung trübte und kleine Öltröpfchen abschied. Es wurde bei 60° mit frisch gefälltem reinem BaCO₃ neutralisiert, durch ein mit BaCO₃ gedichtetes Filter genutscht und mehrmals mit sehr wenig Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden zur Reinigung mit etwas Äther ausgeschüttelt, mit einer Spur reinem BaCO₃ versetzt und im Vakuum bei 25° zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm³ Aceton aufgenommen, mit 2 cm³ trockenem Äther verdünnt und die filtrierte Lösung im Molekularkolben eingedampft und im Hochvakuum bei 0,1 mm und 70–100° Badtemperatur destilliert. Das farblose Destillat (39 mg = 77%) stellte einen zähen Honig dar, der spontan während 6 Wochen nicht kristallisierte. Er zeigte $[\alpha]_D^{23} = +16,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,014$ in Wasser).

20,153 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +0,335^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage ohne Vakuum über P₂O₅ bei 20° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

2,998 mg Subst. gaben 5,694 mg CO₂ und 2,359 mg H₂O (ETH)

C₇H₁₄O₄ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,83 H 8,77%

*Jacobs & Bigelow*¹⁾ fanden für kristallisierte Sarmentose aus Sarmentocymarin Smp. 78–79° und $[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ$ nach 24 Stunden, bzw. $+12^\circ$ nach 20 Minuten (in Wasser). Nachdem im hiesigen Laboratorium natürliche Sarmentose aus Sarverosid und aus Sarmentocymarin kristallisiert erhalten werden konnte¹⁾, wurde der synthetische sirupöse Zucker angeimpft. Er kristallisierte nach wenigen Stunden vollkommen. Zur Reinigung wurde frisch im Hochvakuum destilliert und das Destillat unter völligem Wasserausschluss aus wenig absolutem Äther umkristallisiert. Rhombisch begrenzte Plättchen, Smp. 75–77°. Die Mischprobe mit natürlicher Sarmentose schmolz ebenso²⁾.

¹⁾ Die Kristallisation gelang bei einem frisch im Hochvakuum destillierten Präparat unter völligem Wasserausschluss aus wenig absolutem Äther. Die natürliche Sarmentose (farblose, rhombisch begrenzte Plättchen) zeigte frisch krist. Smp. 74–76°, nach Stehen über CaCl₂ Smp. 77–79°; $[\alpha]_D^{15} = +4,5^\circ \pm 1^\circ$ (nach 4 Minuten), $+12,7^\circ \pm 1^\circ$ (nach 15 Minuten) und $+14,1^\circ \pm 1^\circ$ (nach 3, 24, 48 und 72 Std.) ($c = 2,2008$ in Wasser).

²⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn J. v. Euw ausgeführt.

b) Aus β -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle$ (XI)¹⁾.

69 mg β -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle$ (XI) vom Smp. 35–45° wurden genau wie oben hydrolytisch gespalten und gaben 56 mg (= 88%) destillierten Zucker als farblosen, zähen Honig; $[\alpha]_D^{21} = +15,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,8497$ in Wasser).

18,551 mg Subst. zu 1,003 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,285^\circ \pm 0,02^\circ$

S-Benzyl-thiuroniumsalz der D-Sarmentonsäure¹⁾ (XII)^{e)}.

44 mg synthetische Sarmentose (aus Versuch b) wurden wie früher beschrieben^{e)2)} mit Bromwasser oxydiert und lieferten 36 mg destilliertes Lacton (0,05 mm, 80–115° Badtemperatur) und daraus 56 mg aus Methanol mit Aceton gefälltes und mit Aceton gewaschenes Ba-Salz²⁾. Dieses wurde mit 49 mg S-Benzyl-thiuroniumsalz umgesetzt. Das Rohprodukt (64 mg) gab aus wenig Methanol mit Aceton 45 mg farblose, längliche, glänzende Blättchen, Smp. 148–149°; $[\alpha]_D^{21} = +7,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,0512$ in Methanol).

20,525 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,15^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,722 mg Subst. gaben 7,118 mg CO₂ und 2,354 mg H₂O (ETH)

C₁₅H₂₄O₅N₂S (344,43) Ber. C 52,30 H 7,02% Gef. C 52,19 H 7,08%

Das authentische Vergleichsprodukt^{e)} aus natürlicher Sarmentose sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), Mikrolabor der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH) sowie bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*).

Zusammenfassung.

Die Synthese des 2-Desoxy-D-xylo-hexamethyllose-3-methyläthers wird beschrieben. Der Zucker erwies sich als identisch mit natürlicher Sarmentose, wodurch ihre Konstitution und Konfiguration abgeklärt wurde.

Bei der Umsetzung von α -Methyl-2-desoxy-D-xylo-hexosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther-4,6-ditosylat mit NaJ in Aceton wurde ausser dem Austausch der primären Tosylgruppe gegen Jod eine teilweise Umlagerung sowohl des Ausgangsmaterials wie des entstehenden Jodids in die β -Formen festgestellt. Diese erwies sich als reversibel. Sie dürfte bei analogen Umsetzungen isomerer 2-Desoxy-derivate auch auftreten sein, ist aber bisher der Beobachtung entgangen.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn *J. v. Euw* ausgeführt.

²⁾ Methode vgl. *E. Vischer & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1332 (1944).

66. Hétérosides stéroïdes et triterpéniques.

1^{re} communication¹⁾.

β -D-Quinovosides du cholestérol, de l'acide 4⁵-hydroxy-3 β -cholénique et leurs produits d'hydrogénation

par E. Hardegger et F. G. Robinet.

(8 II 50)

Les hétérosides à aglycones de structure stéroïde ou triterpénique tiennent une grande place parmi les substances d'origine végétale. En l'état actuel de nos connaissances, c'est dans cette catégorie que nous devons classer, entre autres, les hétérosides dits saponosides (saponines) ainsi que les cardiotoniques des digitales, des *Strophanthus*, de la scille et d'un grand nombre de plantes vénéneuses d'origine surtout tropicale.

Chez les stérolsides et les hétérosides triterpéniques, en règle générale, l'aglycone est relié à l'ose ou à l'holoside (mono-, di-, trisaccharide ou même holosides plus complexes) par un hydroxyle secondaire, mais il semble que, dans certains cas, plusieurs molécules d'oses ou d'holosides soient fixées sur le même aglycone, sans liaisons entre elles.

La constitution de la plupart des aglycones de structure stéroïde ou triterpénique a été établie. Chez les cardiotoniques, la nature des monosaccharides, constituants de la partie sucrée des hétérosides, a été déterminée, de même que la composition des holosides qu'ils forment et l'ordre dans lequel ils y interviennent; ceci presque sans exception. Par contre, les oses entrant en composition dans les autres hétérosides, stéroïdes ou triterpéniques, ont été, ou peu étudiés, ou déterminés de façon incomplète et peu certaine dans des travaux d'origine ancienne.

A part quelques exceptions, nous manquons de précisions, dans la série des hétérosides à aglycones de structure stéroïde ou triterpénique, sur: a) les positions et les configurations²⁾ des liaisons glucosidiques dans la partie sucrée; b) la configuration de la liaison glucosidique entre l'ose et l'aglycone; c) la constitution, donc l'identification des acides réducteurs qui peuvent constituer la partie osique.

Nous ne connaissons pour ainsi dire pas de travaux ayant trait à la synthèse de stérolsides naturels à partir de l'aglycone et de dérivés osiques ou d'oses. Par contre, dans la série des hétérosides à aglycones de structure stéroïde (par exemple glucosides d'hormones), des synthèses de mono-, di- et trisaccharides ont été réalisées. Il ne semble pas, non plus, que des synthèses d'hétérosides à aglycones triterpéniques aient jamais été entreprises.

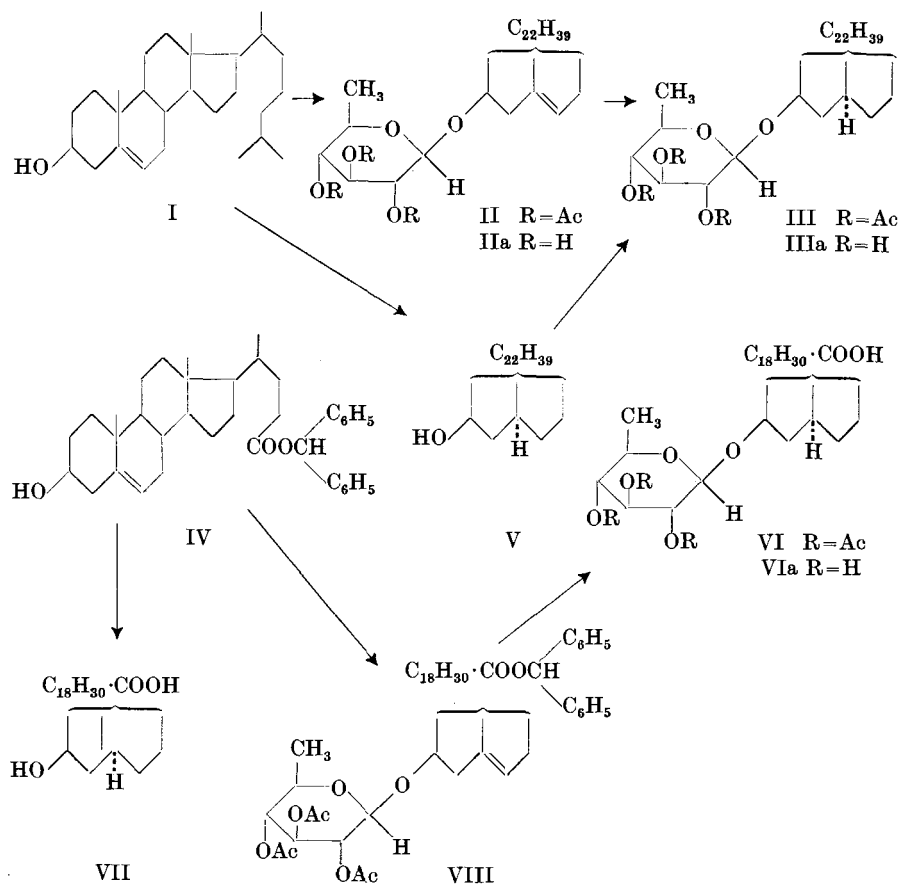
La préparation des divers composés mentionnés au titre de cette communication avait pour but de nous familiariser avec des réactions à effectuer, par la suite, dans la série des acides triterpéniques. Le choix des méthodes de travail et de l'ose entrant en composition dans les hétérosides neutres IIIa et IIIa et dans le monosaccharide acide VIa fut guidé par les mêmes considérations.

Comme des essais préliminaires de synthèse de glucosides du cholestérol et du cholestanol par les méthodes de *Zemplén* à l'acétate

¹⁾ Ce mémoire et les deux suivants sont un extrait de la Thèse E. P.F. de F.G. Robinet, à paraître.

²⁾ Chez les cardiotoniques, dans le cas du glucose, la configuration de la liaison glucosidique est presque toujours connue.

de mercure¹⁾ et au chlorure de fer²⁾ ou par les méthodes de *Helferich*³⁾ préconisées pour les préparations de phénolhétérosides ne nous avaient pas donné satisfaction, nous nous sommes décidés pour la méthode classique de *Königs* et *Knorr* avec, toutefois, certaines modifications



apportées dans des travaux récents par *K. Miescher* et ses collaborateurs⁴⁾. Ces auteurs préparèrent, entre autres, des hétérosides de dés-oxy corticostérone, androstérone, testostérone, de la lactone de l'acide dihydroxy-nor-choadiénique et de l'œstradiol⁵⁾. Leur méthode con-

¹⁾ *G. Zemplén & Z. S. Nagy*, B. **63**, 368 (1930); *G. Zemplén & A. Gerecs*, B. **63**, 2720 (1930); *G. Zemplén, Z. Bruckner & A. Gerecs*, B. **64**, 744 (1931).

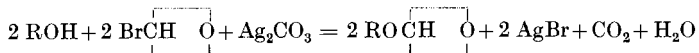
²⁾ *G. Zemplén*, B. **62**, 985 (1929); *G. Zemplén & Z. Csürös*, B. **64**, 993 (1931).

³⁾ *B. Helferich & E. Schmitz-Hillebrecht*, B. **66**, 378 (1933).

⁴⁾ *K. Miescher & Ch. Meystre*, Helv. **27**, 231 (1944).

⁵⁾ *K. Miescher & W. H. Fischer*, Helv. **21**, 336 (1938); *K. Miescher, W. H. Fischer & Ch. Meystre*, Helv. **25**, 40 (1942); *K. Miescher & Ch. Meystre*, Helv. **26**, 224 (1943); *Ch. Meystre & K. Miescher*, Helv. **27**, 1153 (1944), et travaux précédents.

siste à effectuer la condensation glucosidique à partir de l'acétohalogénose et de l'alcool en présence de carbonate d'argent, en solution benzénique de façon à éliminer par distillation azéotropique, l'eau qui se forme dans la réaction d'après l'équation :



On arrive donc, en théorie, à déplacer l'équilibre de la réaction à son extrême limite, et obtient des rendements de l'ordre de 40—60 %.

Le second problème que nous avons à résoudre était celui de la protection du groupe carboxyle de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique avec la possibilité de retour à l'acide libre, une fois la condensation glucosidique effectuée, sans affecter la liaison ose-aglycone. La nécessité de cette protection s'imposait du fait du risque de réactions secondaires.

Quoique, pour l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique, la formation d'un ester méthylique eût suffi, nous avons choisi, pour nous préparer aux réactions sur les acides triterpéniques, la formation d'un ester benzhydrylique (diphényl-méthylique) puisqu'il a été prouvé, même dans la série triterpénique, que l'hydrogénéolyse était simple à réaliser, en milieu neutre, par hydrogénation catalytique au charbon-palladium¹⁾.

Les différents quinovosides décrits ici, II, IIa, III, IIIa, VI, VIa et VIII ont été tous obtenus sous la forme cristalline; ils sont mentionnés pour la première fois dans ce mémoire. Leur configuration β ne fait aucun doute.

La saponification des triacétates II et III qui nous conduisit aux β -D-quinovosides IIa et IIIa fut réalisée en solution méthanolique par adjonction d'une trace de sodium d'après *Zemplén*²⁾. Les quinovosides libres IIa et IIIa donnent, en solution dans les solvants organiques, des gels et la cristallisation ne se produit que dans des conditions extrêmement favorables. Ces substances possèdent déjà le caractère assez net des saponosides.

L'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique¹⁾ fut condensé à l'acétobromo-quinovose et nous avons obtenu, avec un rendement de 60 %, le β -D-quinovoside triacétylé VIII de l'ester. A notre surprise, l'hydrogénéolyse de cette substance ne nous fournit pas l'acétate du quinovoside de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique, que les essais d'hydrogénéolyse d'esters¹⁾ nous faisaient prévoir, mais celui de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholanique. Le catalyseur utilisé était vraisemblablement plus actif que les précédents. Nous sommes arrivés, en effet, avec ce catalyseur, à transformer l'ester benzhydrylique IV de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique en acide hydroxy-3 β -allo-cholanique (VII). De même, l'hydrogénation catalytique du quinovoside triacétylé II nous conduisit, par saturation de la double liaison du

¹⁾ E. Hardegger, Z. El. Heweihi & F. G. Robinet, Helv. **31**, 439 (1948).

²⁾ G. Zemplén, B. **69**, 1827 (1936); G. Zemplén, B. **74**, 75A (1941), et travaux précédents.

cycle B du stérol, au triacétyl-quinovoside saturé III, puis, après saponification, au quinovoside libre saturé IIIa. Ces deux derniers produits s'avérèrent identiques, tant par leurs points de fusion que par leurs pouvoirs rotatoires, aux quinovosides du cholestanol obtenus directement à partir de cholestanol et d'acétobromo-quinovose. L'épreuve des mélanges ne fournit pas de dépression. Nous avons, également par la même méthode, transformé le cholestérol en cholestanol¹⁾.

Cette activité plus grande du catalyseur n'est pas d'importance pour la suite de nos travaux dans la série triterpénique. Il est bien évident que nous n'avons pas à craindre une saturation de la double liaison triterpénique dans des conditions semblables.

Nous tenons à remercier la *Rockefeller Foundation* de New-York de l'aide qui nous a permis la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale²⁾.

β -D-Quinovoside triacétylé du cholestérol (II).

Une solution de 4 g de cholestérol (I) dans 100 cm³ de benzène absolu est amenée à ébullition après adjonction de 4 g de carbonate d'argent fraîchement préparé et séché sous vide sur pentoxyde de phosphore. On distille une petite fraction afin d'éliminer toute trace d'humidité puis, le benzène distillant absolument clair, on ajoute lentement, en suivant exactement le rythme de la distillation qui doit être, elle-même, ramenée au goutte à goutte, une solution de 6,2 g d'acétobromo-quinovose dans 150 cm³ de benzène absolu. Cette opération dure deux heures. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant quatre heures, redistille une petite fraction et chauffe encore à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on filtre des sels d'argent, rince avec 200 cm³ de benzène en plusieurs portions et évapore à sec sous vide, en maintenant la température du bain-marie aux environs de 50°. On traite le mélange obtenu qui se présente sous forme d'une matière huileuse jaune foncé, dans 25 cm³ de pyridine, par 25 cm³ d'anhydride acétique pendant une nuit à 18°.

La séparation des différents constituants du mélange réactionnel s'effectue par chromatographie sur 250 g d'oxyde d'aluminium d'activité I–II. Le quinovoside triacétylé II est élué par la fraction benzène-éther 1:1. On recristallise dans le méthanol et obtient 3,1 g de fines aiguilles blanches qui fondent à 171–172°. Les liqueurs-mères donnent encore 4 g du même produit.

Le produit pour analyse est séché 24 heures à 100° sous vide poussé.

3,799 mg subst. ont donné 9,890 mg CO₂ et 3,215 mg H₂O

C₃₉H₆₂O₈ Calculé C 71,09 H 9,49% Trouvé C 71,04 H 9,47%

$[\alpha]_D = -11^\circ$ (c = 0,6, chloroforme)

β -D-Quinovoside du cholestérol (IIa).

On dissout 0,4 g de quinovoside triacétylé du cholestérol (II) dans 50 cm³ de méthanol, ajoute une parcelle de sodium et laisse reposer à la température de 18° pendant 40 heures. On évapore alors le solvant à la moitié de son volume initial. En se refroidissant, la masse se solidifie sous forme d'un gel compact et transparent sur lequel ne tardent pas à apparaître des pellicules cristallines.

On recristallise dans le mélange hexane-éther et obtient 0,18 g de β -D-quinovoside pur du cholestérol (IIa); F. 253–255°, avec décomposition.

¹⁾ Cf. *H. Levy & R. Jacobsen*, J. Biol. Chem. **171**, 71 (1947), hydrogénation catalytique de l'acétate de dehydro-androstérone par palladium-norite dans l'alcool.

²⁾ Les points de fusion sont tous corrigés.

Le produit pour analyse est séché 36 heures à 150° sous vide poussé.

3,943 mg subst. ont donné 10,748 mg CO₂ et 3,726 mg H₂O

C₃₃H₅₆O₅ Calculé C 74,39 H 10,60% Trouvé C 74,39 H 10,57%

[α]_D = -63° (c = 1, pyridine)

Transformation du β-D-quinovoside triacétylé du cholestérol (II) en β-D-quinovoside triacétylé du cholestanol (III).

1,3 g de quinovoside triacétylé du cholestérol (II) sont mis en solution dans un mélange de 7 cm³ d'alcool et de 16 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 0,5 g de catalyseur charbon-palladium et secoue sous atmosphère d'hydrogène à la température ambiante. Au bout de 42 heures, la quantité théorique d'hydrogène de 46,5 cm³ était absorbée. On filtre du catalyseur, rince bien ce dernier à l'alcool puis à l'acétate d'éthyle, évapore à sec sous vide et recristallise dans le mélange chloroforme-méthanol. On obtient ainsi 1,2 g, soit un rendement de 90%, de β-D-quinovoside triacétylé du cholestanol (III), F. 191°.

Le produit pour analyse est sublimé sous vide poussé (0,01 mm Hg) à la température de 200°.

3,696 mg subst. ont donné 9,529 mg CO₂ et 3,290 mg H₂O

C₃₉H₆₄O₈ Calculé C 70,87 H 9,76% Trouvé C 70,36 H 9,96%

[α]_D = +23° (c = 1, chloroforme)

β-D-Quinovoside du cholestanol (IIIa).

La saponification s'effectue comme celle du quinovoside triacétylé du cholestérol (II), en traitant 0,4 g de quinovoside triacétylé du cholestanol (III) dissous dans 75 cm³ de méthanol, avec une parcelle de sodium à la température du laboratoire pendant deux jours. On purifie le β-D-quinovoside du cholestanol (IIIa) ainsi obtenu en le mettant en solution dans l'éther et le précipitant par adjonction d'éther de pétrole.

Nous avons ainsi obtenu, sans effectuer aucune récupération dans les eaux-mères, 180 mg d'une poudre blanche qui fond en se décomposant aux environs de 225°.

Le produit pour analyse est séché pendant trois jours à 140° sous vide poussé.

3,870 mg subst. ont donné 10,500 mg CO₂ et 3,760 mg H₂O

C₃₃H₅₈O₅ Calculé C 74,11 H 10,93% Trouvé C 74,04 H 10,87%

[α]_D = -21° (c = 0,8, pyridine)

Transformation du cholestérol (I) en cholestanol (V).

1 g de cholestérol (I) est mis en solution dans un mélange composé de 5 cm³ d'alcool et de 12 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 0,5 g de catalyseur charbon-palladium 5% fin et on secoue sous atmosphère d'hydrogène à la température ambiante. Au bout de 20 heures, les 58 cm³ représentant la quantité théorique étaient absorbés. Le produit V débarrassé du catalyseur et recristallisé dans l'alcool s'avéra identique au cholestanol préparé à partir du cholestérol par réduction de ce dernier dans l'acide acétique cristallisable, en utilisant l'oxyde de platine comme catalyseur, tant par son point de fusion que par son pouvoir rotatoire; l'épreuve des mélanges ne donna pas de dépression.

β-D-Quinovoside triacétylé du cholestanol (III).

La condensation du cholestanol (V) et de l'acétobromo-quinovose s'effectue exactement comme indiqué plus haut pour le cholestérol (I). 8,5 g de cholestanol (V) sont mis en solution dans 225 cm³ de benzène absolu. On ajoute 9,5 g de carbonate d'argent, puis une solution de 12 g d'acétobromo-quinovose dans 300 cm³ de benzène absolu, etc. On obtient 18 g d'une huile jaune clair qui est chromatographiée sur 550 g d'oxyde d'aluminium neutre de degré d'activité I—II. Le quinovoside triacétylé du cholestanol (III) est élué par la fraction benzène-éther 1:1.

Il est beaucoup plus difficilement soluble dans le méthanol que ne l'est son homologue II de la série du cholestérol. On recristallise dans le mélange méthanol-chloroforme et obtient 4,4 g, soit un rendement de 30%, de fines aiguilles blanches F. 190—191°.

L'épreuve des mélanges ne donne pas de dépression avec le β -D-quinovoside triacétylé du cholestanol préparé plus haut par hydrogénation catalytique du β -D-quinovoside triacétylé du cholestérol (II). Le pouvoir rotatoire est également semblable: $[\alpha]_D = +22^\circ,3$ ($c = 1$, chloroforme).

β -D-Quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (VIII).

2 g d'ester benzhydrylique¹⁾ de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -oxy-cholénique (IV), séchés 48 heures à 70° sous vide poussé de 0,01 mm Hg, sont mis en solution dans 35 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 3 g de carbonate d'argent séché sous vide sur pentoxyde de phosphore. On chauffe à ébullition sur bain marie jusqu'à ce que le benzène distille et on ajoute, goutte à goutte, en suivant le rythme de la distillation, une solution de 3 g d'acétobromo-quinovose dans 50 cm³ de benzène anhydre. Cette opération dure une heure. On chauffe encore deux heures à reflux, distille très lentement une portion de 10 cm³ qui sont remplacés et chauffe encore à reflux une demi-heure. On évapore à sec sous vide après avoir filtré des sels d'argent et avoir bien rincé ces derniers.

Le résidu se présente sous forme d'une huile jaune clair pesant 4,8 g, qui est mise en solution dans le benzène et chromatographiée sur 100 g d'oxyde d'aluminium neutre de degré d'activité I—II.

Le quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (VIII) est élué dans la fraction benzénique. On recristallise dans le méthanol jusqu'à F. constant de 162° et obtient 1,9 g de fines aiguilles blanches. Le rendement est donc de 60% pour cette opération.

Le produit pour analyse est séché 24 heures à la température de 100°, sous vide poussé.

3,720 mg subst. ont donné 9,844 mg CO₂ et 2,668 mg H₂O
 C₄₉H₆₄O₁₀ Calculé C 72,38 H 7,96% Trouvé C 72,21 H 8,03%
 $[\alpha]_D = -5^\circ$ ($c = 0,6$, chloroforme)

β -D-Quinovoside triacétylé de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholénique (VI).

1,2 g du β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique sont mis en solution dans un mélange de 6 cm³ d'alcool et de 15 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 0,5 g du catalyseur charbon-palladium et secoue sous atmosphère d'hydrogène à 18°. Au bout de 45 heures, la quantité théorique d'hydrogène de 68 cm³ était absorbée. On filtre du catalyseur, rince ce dernier à l'alcool, puis à l'acétate d'éthyle, évapore le résidu à sec sous vide et recristallise dans l'alcool.

On obtient ainsi 220 mg d'aiguilles blanches qui fondent à 242—243°, ce qui représente un rendement de 61% pour cette opération.

3,941 mg subst. ont donné 9,604 mg CO₂ et 3,090 mg H₂O
 C₃₆H₅₆O₁₀ Calculé C 66,63 H 8,70% Trouvé C 66,50 H 8,77%
 $[\alpha]_D = +14^\circ$ ($c = 0,7$, chloroforme)

β -D-Quinovoside de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholénique (VIa).

On dissout 220 mg de β -D-quinovoside triacétylé de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholénique (VI) dans 70 cm³ de méthanol, ajoute une trace de sodium et laisse reposer à la température de 18° pendant 48 heures. On évapore le méthanol à la moitié de son volume initial et acidifie très légèrement à l'acide acétique. Le produit cristallise immédiatement sous forme de longues aiguilles filiformes. On recristallise dans le méthanol jusqu'à F. constant de 247° et obtient 170 mg de produit pur, soit un rendement de 96%.

¹⁾ Cf. E. Hardegger, Z. El. Heweihi & F. G. Robinet, Helv. 31, 439 (1948).

Le produit pour analyse est séché 48 heures à la température de 100° sous vide poussé.

3,840 mg subst. ont donné 9,724 mg CO₂ et 3,284 mg H₂O

C₃₀H₅₀O₇ Calculé C 68,93 H 9,64% Trouvé C 69,11 H 9,57%

$[\alpha]_D = -19^\circ$ (c = 0,8, pyridine)

Hydrogénation de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (IV).

0,5 g d'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (IV) sont mis en solution dans 3 cm³ d'alcool et 8 cm³ d'acétate d'éthyle. On opère exactement comme dans les essais précédents et, au bout de 47 heures, la quantité théorique d'hydrogène (41 cm³) est absorbée. Le résidu sec est repris dans l'acétate d'éthyle, extrait avec une solution de carbonate de sodium et précipité par l'acide acétique. Le produit est recristallisé dans le méthanol.

On obtient ainsi l'acide hydroxy-3 β -allo-cholanique, identique au produit de comparaison préparé par saponification de l'ester méthylique de l'acide acétoxy-3 β -allo-cholanique, tant par son point de fusion (F. 217—218°) que par son pouvoir rotatoire. L'épreuve des mélanges ne donne pas de dépression.

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

Nous avons préparé, par la méthode de *Königs* et *Knorr* légèrement modifiée, les β -D-quinovosides du cholestérol et du cholestanol. Le β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique, obtenu de façon identique, fut transformé, par hydrogénation catalytique au charbon-palladium, en β -D-quinovoside triacétylé de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholanique. Tous les hétérosides, de même que leurs dérivés acétylés, ont été obtenus sous la forme cristalline.

Laboratoire de Chimie Organique
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

67. Zur Reindarstellung von Cäsiummalaun aus Pollucit

von Klaus Clusius und Harald Stern.

(15. II. 50.)

1. Der seltene und wertvolle Pollucit, ein Aluminium-Cäsium-silikat, ist seit etwa einem Jahrzehnt aus Varuträsk im nördlichen Schweden in prachtvollen, bis kopfgrossen Stücken bekannt geworden.

Proben dieses schönen Minerals erhielten wir von Herrn Direktor *Bengtson* von der *Bolidengesellschaft* in Skelleftehamn, der sie uns durch Vermittlung von Herrn Prof. *Quensel*, Stockholm, über Herrn Dr. *Grip* in freigebigster Weise zukommen liess. Wir danken diesen Herren auch hier für ihr freundliches Entgegenkommen.

Ausgesuchte Stücke dieses Pollucits zeigten bei der Analyse das Vorkommen aller Alkalimetalle, wie *Quensel*¹⁾ nachgewiesen hat (z. B.

¹⁾ *P. Quensel*, Geol. Fören, Stockholm Förk, **60**, 612 (1938).

Le produit pour analyse est séché 48 heures à la température de 100° sous vide poussé.

3,840 mg subst. ont donné 9,724 mg CO₂ et 3,284 mg H₂O

C₃₀H₅₀O₇ Calculé C 68,93 H 9,64% Trouvé C 69,11 H 9,57%

$[\alpha]_D = -19^\circ$ (c = 0,8, pyridine)

Hydrogénation de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (IV).

0,5 g d'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (IV) sont mis en solution dans 3 cm³ d'alcool et 8 cm³ d'acétate d'éthyle. On opère exactement comme dans les essais précédents et, au bout de 47 heures, la quantité théorique d'hydrogène (41 cm³) est absorbée. Le résidu sec est repris dans l'acétate d'éthyle, extrait avec une solution de carbonate de sodium et précipité par l'acide acétique. Le produit est recristallisé dans le méthanol.

On obtient ainsi l'acide hydroxy-3 β -allo-cholanique, identique au produit de comparaison préparé par saponification de l'ester méthylique de l'acide acétoxy-3 β -allo-cholanique, tant par son point de fusion (F. 217—218°) que par son pouvoir rotatoire. L'épreuve des mélanges ne donne pas de dépression.

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

Nous avons préparé, par la méthode de *Königs* et *Knorr* légèrement modifiée, les β -D-quinovosides du cholestérol et du cholestanol. Le β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique, obtenu de façon identique, fut transformé, par hydrogénation catalytique au charbon-palladium, en β -D-quinovoside triacétylé de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholanique. Tous les hétérosides, de même que leurs dérivés acétylés, ont été obtenus sous la forme cristalline.

Laboratoire de Chimie Organique
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

67. Zur Reindarstellung von Cäsiummalaun aus Pollucit

von Klaus Clusius und Harald Stern.

(15. II. 50.)

1. Der seltene und wertvolle Pollucit, ein Aluminium-Cäsium-silikat, ist seit etwa einem Jahrzehnt aus Varuträsk im nördlichen Schweden in prachtvollen, bis kopfgrossen Stücken bekannt geworden.

Proben dieses schönen Minerals erhielten wir von Herrn Direktor *Bengtson* von der *Bolidengesellschaft* in Skelleftehamn, der sie uns durch Vermittlung von Herrn Prof. *Quensel*, Stockholm, über Herrn Dr. *Grip* in freigebigster Weise zukommen liess. Wir danken diesen Herren auch hier für ihr freundliches Entgegenkommen.

Ausgesuchte Stücke dieses Pollucits zeigten bei der Analyse das Vorkommen aller Alkalimetalle, wie *Quensel*¹⁾ nachgewiesen hat (z. B.

¹⁾ *P. Quensel*, Geol. Fören, Stockholm Förk, **60**, 612 (1938).

30,77 % Cs_2O , 1,60 % Rb_2O , 0,51 % K_2O , 1,87 % Na_2O und 0,25 % Li_2O). Die Zusammensetzung ist derart, dass recht genau $\frac{2}{3}$ aller Alkalimetallatome auf Cäsium entfallen, und dass mit 16,71 % Al_2O_3 fast genau ein Grammatom Aluminium auf ein Grammatom der Alkalimetalle kommt. Dadurch wird der Gedanke nahe gelegt, die Isolierung des Cäsiums am einfachsten über seinen schwer löslichen Alaun vorzunehmen. Diese an sich altbekannte Methode bietet dazu Vorteile, die bislang nicht ausgenutzt wurden.

Die fortschreitende Reinigung des Cäsiums wird gewöhnlich spektroskopisch beurteilt, wobei man zuletzt neben viel Cäsium noch Rubidium nachweisen muss. Für präparative Zwecke hat das Verfahren den Nachteil, nur einen qualitativen Anhalt zu gewähren. Atomgewichtsbestimmungen nach der Chloridmethode durch Messen mit Silber, die eine quantitative Beurteilung des Reinheitsgrads gestatten, sind zeitraubend und recht unbequem.

2. Nun liegen die Schmelzpunkte von Kalialaun (92°), Rubidiumalaun (109°) und Cäsiumalaun (122°) so weit auseinander, dass dadurch schon ein erster Anhaltspunkt für die Reinheit gewonnen werden kann. Man muss dabei die Vorsicht gebrauchen, die Schmelzkapillaren dicht hinter dem Präparat zusammenfallen zu lassen, damit nicht schon während des Anheizens ein unzulässiger Wasserverlust eintritt. Genaueren Ansprüchen genügt diese einfache Methode leider nicht.

3. Deshalb benutzten wir das elektrische Leitvermögen der Mutterlaugen als quantitatives Kriterium, das wegen folgender Umstände sehr geeignet ist: 1. Die Löslichkeit der drei in Frage kommenden Alaune des Kaliums, Rubidiums und Cäsiums verhält sich bei 0° etwa wie $\text{K/Rb} = 4,11$ und $\text{Rb/Cs} = 3,43$. 2. Die Ionenbeweglichkeit der schweren Alkalien ist etwa gleich gross, so dass die Leitfähigkeit in erster Näherung der Löslichkeit proportional ist. 3. Der Absolutwert der Löslichkeit des wasserfreien Kalialauns bei 0° mit 2,95 g (in 100 g H_2O) entspricht etwa einer 0,40-n.-Lösung, die des Cäsiumalauns mit 0,21 g etwa einer 0,024-n.-Lösung. Die Löslichkeit des Rubidiumsalzes liegt dazwischen, und alle Löslichkeiten liegen gerade in einem Bereich, in dem man mit den einfachsten, in jedem Praktikum vorhandenen Hilfsmitteln die elektrische Leitfähigkeit der Lösungen rasch und genau messen kann. Da die Leitfähigkeit der mit ihrem Bodenkörper im Gleichgewicht befindlichen Kalialaunlösung etwa 3,6mal grösser ist als die einer entsprechenden Rubidiumalaunlösung und diese wieder 3,4mal besser leitet als die Lösung des reinen Cäsiumalauns, hat man ohne jede Wägung oder dergleichen ein einfaches, quantitatives Mass für die Reinheit des Präparates.

4. Die Aufarbeitung gestaltet sich folgendermassen.

$\frac{1}{2}$ kg feinstgemahlener (10μ) Pollucit werden auf dem Wasserbad mit 1 Liter konstant siedender Salzsäure (1 Teil konz. auf 1 Teil H_2O) abgeraucht. Die sich bald bildende Salzdecke verhindert die rasche Verdampfung der Säure und verlängert die Einwirkungs-

dauer, was den Aufschluss begünstigt. Der trockene Rückstand wird mit 1 Liter H_2O , dem 100 cm^3 konz. HCl zugesetzt sind, heiss aufgenommen und durch ein Filtertuch abgenußt. Der Aufschluss wird in gleicher Weise mit dem Rückstand noch zweimal wiederholt, worauf man die vereinigten Filtrate auf 1 Liter einengt. Nach dem Absitzen von restlicher Kieselsäure wird die überstehende Lösung in eine Schale klar abgezogen und mit 200 cm^3 konz. Schwefelsäure allmählich gefällt. Die nach dem Erkalten über dem harten Kristallkuchen stehende, von Ferrisalzen (Fe aus der Kugelmühle!) gelbgefärbte Mutterlauge ist praktisch frei von Cäsium. Ausbeute: 545 g lufttrockene, gelbliche Kristalle, die nach einmaligem Umkristallisieren ein rein weisses Rohsalz ergeben, das aber gleichwohl noch Eisen enthält.

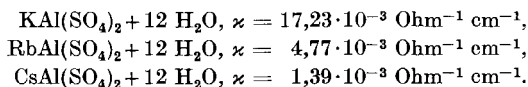
Zur weiteren Reinigung werden 250 g Rohalaun in einem 4 Liter-*Erlenmeyer*-Kolben in $2\frac{1}{2}$ Liter siedendem Wasser gelöst. Darauf wird der lose verstopfte Kolben in einem mit Watte ausgekleideten Emailletopf auf der Schüttelmaschine befestigt und die ca. 10 Stunden dauernde Abkühlung, bzw. Kristallisation unter dauerndem Schütteln vorgenommen. Auf diese Weise wird eine optimale Gleichgewichtseinstellung erreicht und das Präparat in gleichmässigen, losen Kristallen von der Beschaffenheit groben Sandes erhalten. Diese Behandlung wird mit immer kleineren Wassermengen wiederholt, da mit den Mutterlaugen ein Teil des Salzes entfernt wird. Die später anfallenden Lösungen dienen zur Verarbeitung neuen Rohsalzes. In den von Zeit zu Zeit ausgetauschten Kopflaugen sammelt sich nach wenigen Kristallisationen neben den leichteren Alkalien auch quantitativ das Eisen an, dessen Alaune leichter löslich sind als die des Aluminiums.

Um den Fortschritt der Reinigung zu verfolgen, wurden nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur etwa 200 cm^3 der überstehenden Mutterlauge mit etwas Bodenkörper in kleinere *Erlenmeyer*-Kolben aus Jenaerglas mit Schliffstopfen abgefüllt. Diese wurden in ein grosses, mit Seidenzopf isoliertes Gefäss in Eis gestellt. Wir überzeugten uns, dass auch ohne Schütteln nach 3 Tagen das Gleichgewicht sicher eingestellt ist. Ohne die Probekolben aus dem Eisgefäss zu entfernen, wurden dann mit einer trockenen Pipette, deren Schnabel zur Verhinderung des Eintritts von Kristallen nach oben kurz umgebogen war, 50 cm^3 Lösung abgesaugt und teilweise zum Vorspülen des 25 cm^3 fassenden Leitfähigkeitsgefässes, teilweise zu dessen endgültiger Füllung benutzt. Die Leitfähigkeitsmessung erfolgte in der üblichen Weise im Thermostaten bei 25° .

Die naheliegende Variante, die Leitfähigkeit unmittelbar im Eisgefäss mit einer Tauchelektrode bei 0° zu messen, bringt keinen Vorteil. Während der Kristallisation darf die Tauchelektrode nicht eingesenkt werden, da eine Kristallabscheidung zwischen den Elektroden ihre Widerstandskapazität verändert. Senkt man sie später ein, so erwärmt die Elektrode die Lösung, was unerwünscht ist. Auch müsste sie vorher stets getrocknet werden. Dagegen dürfte bei Serienversuchen eine solche Elektrode in jedem Versuchsgefäss praktisch sein, lediglich um das Ende der Gleichgewichtseinstellung zu erkennen.

5. Aus Lösungen von reinem CsCl bzw. RbCl bzw. KCl sowie einer Lösung von Reinstaluminium (über $99,99\%$) Al in reiner verdünnter Schwefelsäure wurden Vergleichsalaune gefällt. Sie wurden mit Eiswasser abgespült und bis zur Halogenfreiheit 5mal umkristallisiert. Diese Präparate änderten bei weiterer 2maliger Kristallisation ihre Leitfähigkeit nicht mehr.

Spezifische Leitfähigkeit κ bei 25° von bei 0° gesättigten Lösungen der Alaune:



Wie rasch die Reinigung fortschreitet, sei durch folgendes Beispiel erläutert:

κ der 1. Mutterlauge	$39,6 \cdot 10^{-3} \text{ Ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$,
κ der 2. Mutterlauge	$2,15 \cdot 10^{-3} \text{ Ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$,
κ der 3. Mutterlauge	$1,87 \cdot 10^{-3} \text{ Ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$,
κ der 6. Mutterlauge	$1,39 \cdot 10^{-3} \text{ Ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$,

also identisch mit der von reinem Cäsiumalaun. Ein grosser Vorzug des Verfahrens besteht darin, dass die Reinheitskontrolle in den Mutterlaugen erfolgt, also dort, wo die Verunreinigungen konzentriert werden. Jedenfalls ist es auf diesem Wege möglich, atomgewichtssreinen Cäsiumalaun in kurzer Zeit kiloweise zu gewinnen.

Die restlichen Mutterlaugen wurden schliesslich eingeeengt und die anfallenden Alaune wie vorher aufgearbeitet. Die geringe, stark eisenhaltige Kopffraktion kann entweder bei einer neuen Darstellung zur Fällung des Rohalauns mitverwendet oder mit BaCl_2 in die Chloride verwandelt werden, aus deren konzentrierter Lösung man die Alkalien als Perchlorate abscheidet. Diese waren stark rubidiumhaltig; doch machte ihre Gesamtmenge kaum 5% des Ausgangsmaterials aus.

An der Vorarbeit zu dieser Untersuchung waren die Herren cand. chem. *H. Mollet* und *Z. Körös* beteiligt. Herrn Prof. *Patat* und Herrn Dr. *Coutelle* von der Firma *Hoffmann-La Roche* in Basel danken wir für die Besorgungen der technischen Zerkleinerung und Siebung des Pollucits.

Zusammenfassung.

Die Reindarstellung von Cäsiumalaun aus schwedischem Pollucit kann sehr einfach dadurch überwacht werden, dass man die spezifische Leitfähigkeit der Mutterlaugen verfolgt. Dazu wird das abgeschiedene Kristallmehl mit seiner Mutterlauge 3 Tage bei 0° in Berührung gelassen und die Leitfähigkeit der überstehenden Lösung bei 25° bestimmt. Bei geeigneter Versuchsführung enthält der Cäsiumalaun nach 6 Kristallisationen keine anderen Alkalien mehr.

Physikalisch-chem. Institut der Universität Zürich.

68. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. 2. Mitteilung¹⁾.

Glykoside und Aglykone, 52. Mitteilung²⁾

von A. Buzas, J. v. Euw und T. Reichstein.

(17. II. 50.)

In der ersten Mitteilung über diesen Gegenstand wurde über die Beschaffung von 12 authentischen Samenproben von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. berichtet. Dort finden sich auch eine Anzahl Abbildungen von Blüten, Blättern und den sehr typischen Früchten dieser Liane wiedergegeben. Es wurde ferner angegeben, dass die Samen dieser Pflanze entgegen den Literaturangaben kein oder höchstens Spuren von Sarmentocymarin enthalten. Dagegen wurde aus allen Proben ein bisher noch unbekanntes Glykosid isoliert, das auch in anderen *Strophanthus*-arten vorkommt und das Sarverosid genannt wurde. Aus den leichter wasserlöslichen Glykosiden konnte ferner in relativ reichlicher Menge das bekannte Sarmentosid A³⁾ isoliert werden.

¹⁾ Erste Mitt. J. v. Euw, A. Katz, J. Schmutz & T. Reichstein, „Festschrift Prof. Paul Casparis“, S. 178 (Zürich 1949).

²⁾ 51. Mitt. H. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 76 (1950).

³⁾ J. Schmutz & T. Reichstein, *Pharmac. Acta*, *Helv.* **22**, 167 (1947).

also identisch mit der von reinem Cäsiumalaun. Ein grosser Vorzug des Verfahrens besteht darin, dass die Reinheitskontrolle in den Mutterlaugen erfolgt, also dort, wo die Verunreinigungen konzentriert werden. Jedenfalls ist es auf diesem Wege möglich, atomgewichtssreinen Cäsiumalaun in kurzer Zeit kiloweise zu gewinnen.

Die restlichen Mutterlaugen wurden schliesslich eingeeengt und die anfallenden Alaune wie vorher aufgearbeitet. Die geringe, stark eisenhaltige Kopffraktion kann entweder bei einer neuen Darstellung zur Fällung des Rohalauns mitverwendet oder mit BaCl_2 in die Chloride verwandelt werden, aus deren konzentrierter Lösung man die Alkalien als Perchlorate abscheidet. Diese waren stark rubidiumhaltig; doch machte ihre Gesamtmenge kaum 5% des Ausgangsmaterials aus.

An der Vorarbeit zu dieser Untersuchung waren die Herren cand. chem. *H. Mollet* und *Z. Körös* beteiligt. Herrn Prof. *Patat* und Herrn Dr. *Coutelle* von der Firma *Hoffmann-La Roche* in Basel danken wir für die Besorgungen der technischen Zerkleinerung und Siebung des Pollucits.

Zusammenfassung.

Die Reindarstellung von Cäsiumalaun aus schwedischem Pollucit kann sehr einfach dadurch überwacht werden, dass man die spezifische Leitfähigkeit der Mutterlaugen verfolgt. Dazu wird das abgeschiedene Kristallmehl mit seiner Mutterlauge 3 Tage bei 0° in Berührung gelassen und die Leitfähigkeit der überstehenden Lösung bei 25° bestimmt. Bei geeigneter Versuchsführung enthält der Cäsiumalaun nach 6 Kristallisationen keine anderen Alkalien mehr.

Physikalisch-chem. Institut der Universität Zürich.

68. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. 2. Mitteilung¹⁾.

Glykoside und Aglykone, 52. Mitteilung²⁾

von A. Buzas, J. v. Euw und T. Reichstein.

(17. II. 50.)

In der ersten Mitteilung über diesen Gegenstand wurde über die Beschaffung von 12 authentischen Samenproben von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. berichtet. Dort finden sich auch eine Anzahl Abbildungen von Blüten, Blättern und den sehr typischen Früchten dieser Liane wiedergegeben. Es wurde ferner angegeben, dass die Samen dieser Pflanze entgegen den Literaturangaben kein oder höchstens Spuren von Sarmentocymarin enthalten. Dagegen wurde aus allen Proben ein bisher noch unbekanntes Glykosid isoliert, das auch in anderen *Strophanthus*-arten vorkommt und das Sarverosid genannt wurde. Aus den leichter wasserlöslichen Glykosiden konnte ferner in relativ reichlicher Menge das bekannte Sarmentosid A³⁾ isoliert werden.

¹⁾ Erste Mitt. J. v. Euw, A. Katz, J. Schmutz & T. Reichstein, „Festschrift Prof. Paul Casparis“, S. 178 (Zürich 1949).

²⁾ 51. Mitt. H. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 76 (1950).

³⁾ J. Schmutz & T. Reichstein, *Pharmac. Acta*, *Helv.* **22**, 167 (1947).

Die Ansicht, dass *Strophanthus sarmentosus* als Stammpflanze des *Sarmentocymarins* anzusehen ist, beruht hauptsächlich auf den Befunden von *Jacobs & Heidelberger*¹⁾, ist aber, wie sich aus folgendem ergibt, nicht überzeugend begründet.

Aus 20 lbs einer fälschlicherweise als „Semen *Strophanthi hispidi*“ bezeichneten Handelsdroge erhielten diese Forscher nach Extraktion und Hydrolyse 31 g eines bis dahin unbekannten kristallisierten Aglykons $C_{23}H_{34}O_8$, das sie aus dem unten angeführten Grunde als *Sarmentogenin* bezeichneten. Für eine nachträgliche Kontrolle der Samen war kein Material mehr vorhanden, und eine sichere botanische Bestimmung wäre auf Grund der Samen allein auch gar nicht möglich gewesen. Aus einer von Dr. *Munch* (Pharmacological Laboratory of the Bureau of Chemistry, Washington D.C.) beschafften Samenprobe konnten sie dann ein kristallisiertes Glykosid $C_{30}H_{46}O_8$ isolieren, das bei der Hydrolyse das oben genannte Aglykon lieferte. Nach den Angaben von Dr. *Munch* sind diese Samen als solche von *Str. sarmentosus* identifiziert worden. Sie nannten das neue Glykosid daher *Sarmentocymarin*. Leider war es uns nicht möglich, festzustellen, auf Grund welcher Tatsachen die Identifizierung der Samen durch Herrn Dr. *Munch* erfolgte und wer sie gesammelt hat. Ausserdem konnten *Jacobs & Heidelberger* auch noch eine weitere Charge von Samen von *Str. sarmentosus* untersuchen, die sie den vereinten Bemühungen der *Rockefeller Foundation* und dem *Lands and Forests Department* at Freetown, Sierra Leone, West Africa, verdankten. Diese Samen lieferten aber kein *Sarmentocymarin*, sondern nur Spuren amorpher Glykoside. Dieser Befund spricht, falls es sich um authentische Samen gehandelt hat, eher gegen *Str. sarmentosus* als Stammpflanze des *Sarmentocymarins*; *Jacobs & Heidelberger* glaubten aber, dass der verschwindend kleine Glykosidgehalt dieser Samen den individuellen Unterschieden im Gehalt verschiedener Einzelpflanzen derselben Art oder jahreszeitlichen Einflüssen zugeschrieben werden könnte. *Sarmentocymarin* wurde ferner auch noch von *Tschesche & Bohle*²⁾ sowie von *Katz*³⁾ aus Handelsdrogen isoliert, die fälschlicherweise als „Semen *Strophanthi hispidi*“ bezeichnet waren. Nach *Tschesche & Bohle* ergab die nachträgliche Prüfung ihrer Samen, dass sie wahrscheinlich ein Gemisch waren, das von *Str. Barteri Franch* und von *Str. Preussii Englet et Pax.* stammen könnte⁴⁾. Ferner schreibt der bekannte *Strophanthus*-Spezialist *Gilg*⁵⁾, dass als Verfälschung von *Strophanthus hispidus* nur die Samen von *Str. sarmentosus P.DC.* in Frage kommen. Leider gibt er keine Beweise an, auf die er diese Ansicht stützt. Die Angabe mag trotzdem zu ihrer Zeit zu Recht bestanden haben. Für die Zeit zwischen den zwei Weltkriegen ist sie aber bestimmt nicht richtig; wir hatten selbst Muster in Händen, die aus mindestens 4 Samensorten bestanden⁶⁾⁷⁾.

1) *W. A. Jacobs & M. Heidelberger*, J. Biol. Chem. **81**, 765 (1929).

2) *R. Tschesche & K. Bohle*, B. **69**, 2497 (1936). 3) *A. Katz*, Helv. **31**, 993 (1948).

4) Nach vorläufigen Analysen von Samenproben dieser beiden Arten, die allerdings mit unzulänglichen Materialmengen ausgeführt werden mussten, halten wir dies für unwahrscheinlich. 5) *E. Gilg*, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **14**, 90 (1904), siehe S. 95.

6) Samen *Strophanthi hispidi* sind heute nicht mehr im Handel erhältlich. Unter diesem Namen wurden früher die vom Drogenhandel aus Westafrika bezogenen Samen gehandelt. Die authentischen sollen vom Nigergebiet stammen und die grüne H_2SO_4 -Reaktion geben, genau wie die sehr nahe verwandte ostafrikanische Art *Str. kombé Oliv.*, deren Samen in den meisten Ländern offizinell sind und einen kuranten Handelsartikel darstellen. Die im Handel befindlichen Samen sind aber auch selten rein. Ein mit uns bekannter Botaniker hatte noch im Jahre 1949 Gelegenheit, in Nyassaland das Sammeln der Samen für den Export zu sehen. Es wurde eine gewisse Kontrolle mit Hilfe der H_2SO_4 -Reaktion vorgenommen. Die exportierten Samen bestanden aber aus drei verschiedenen Arten. Im Tschigantsche, der „Seensprache“ („language of the lakes“) soll „kombé“ der generelle Name sein für *Str. kombé*, *Str. grandiflorus* und *Str. Gerrardi*, die auf 200 ft Höhe am unteren Shire und Zambesi wachsen.

7) Vgl. *A. Katz & T. Reichstein*, Pharmac. acta Helv. **19**, 291 (1944).

Beschaffung des Pflanzenmaterials¹⁾.

Aus den genannten Gründen war auf einwandfreie botanische Bestimmung des zu untersuchenden Samenmaterials der grösste Wert zu legen. Von den 12 verschiedenen Samenproben wurden Nr. 1, 2 und 3 von den Herren Dr. A. Katz und Dr. J. Schmutz von blühenden Pflanzen im Januar/Februar 1948 selbst gesammelt. Nr. 11 wurde von Herrn G. Meyer von zwei Pflanzen gesammelt, von denen er ausreichendes Herbarmaterial (gepresste Blüten und Blätter) mitsandte, um eine eindeutige botanische Bestimmung zu sichern. Nr. 12 wurde von Herrn Rees, Forest Officer in Ondo, von Pflanzen gesammelt, die ein Jahr zuvor, während sie Blüten und unreife Früchte trugen, einwandfrei bestimmt worden waren. Die weiteren Proben Nr. 4–10 wurden in verschiedenen Dörfern auf dem Hochplateau im mittleren Teil des Territoire du Togo (ca. 9,3° N – 1,3° E) von Eingeborenen aus den für eigenen Gebrauch angelegten Vorräten gekauft. Dieses Verfahren war hier aus folgenden Gründen zulässig: Auf diesem Hochplateau wächst von Strophanthusarten nur *Str. sarmentosus*, und die Samen werden dort von den Eingeborenen zur Bereitung von Pfeilgift verwendet²⁾ und zu diesem Zweck gesammelt. Sie kennen sie also ganz genau³⁾ und sammeln nur diese Art für sich⁴⁾. Das gekaufte Material entstammte ausschliesslich solchen Vorräten, war also kein Exportartikel und war auch nicht auf Befehl von Weissen gesammelt worden. Weitere Einzelheiten und genaue Ortsangaben usw. siehe erste Mitteilung (loc. cit.).

Isolierung der Glykoside.

Sarmentocymarin ist nach *Jacobs & Heidelberger* nicht als solches in den Samen enthalten, sondern als stärker wasserlösliches Di- oder Triglykosid, das sich erst bei Wasserzusatz durch die Wirkung von

¹⁾ Siehe Einzelheiten in der 1. Mitt. loc. cit.

²⁾ Die Herren Dr. A. Katz und Dr. J. Schmutz konnten sich während ihres Aufenthaltes dort persönlich davon überzeugen. Herr Dr. J. Schmutz macht uns noch auf folgende Literaturstelle aufmerksam: *Em. Perrot*, „Matières Premières Usuelles du Règne Végétal“, Vol. II, p. 1768 (*Masson & Cie.*, Paris 1943–1944), steht folgender Passus: „Parmi les Apocynacées toxiques que l'homme a asservi à ses besoins thérapeutiques, il faut mettre au premier rang les *Strophanthus*, dont on emploie uniquement les graines; mais, dans ce même genre botanique il est bon nombre d'espèces qui ne renferment pas de glucosides du groupe strophanthique et sont à peu près inoffensives, par exemple *Str. sarmentosus* de l'Afrique occidentale et plusieurs espèces congolaises.“ Diese Auffassung ist mithin sicher unrichtig.

³⁾ Die Eingeborenen vermögen auch nahe verwandte und ähnlich aussehende Pflanzen sehr genau zu unterscheiden, falls sie dafür Interesse haben. Sie kennen aber nur die Pflanzen, für die sie irgendeine praktische Verwendung haben, ganz gleichgültig, ob sie für unser Auge besonders auffallend sind oder nicht.

⁴⁾ Verschiedene Eingeborene der Dörfer, wo die Samen gekauft wurden, erkannten eine vorgezeigte *Str. sarmentosus*-Frucht sofort. Vorgezeigte *Str. hispidus*-Früchte wurden entweder nicht erkannt oder dann wurde angegeben, dass diese nur in der Ebene zu finden seien.

Fermenten in Sarmentocymarin und D-Glucose spaltet. — Da wir bei dieser Untersuchung auch nicht die Isolierung solcher stärker zuckerreichen Glykoside bezweckten, geschah die Extraktion des Materials in der früher bei Str. Nicholsonii¹⁾ beschriebenen Weise. Wir liessen also den bei 0° wasserlöslichen Teil der in den Samen enthaltenen Enzyme zur Wirkung gelangen, um Polyglykoside möglichst zu spalten und isolierten anschliessend die Monoglykoside. Diese wurden durch sukzessives Ausschütteln aus wässriger Lösung zunächst mit viel Äther, dann mit Chloroform und schliesslich mit einem Chloroform-Alkohol-Gemisch (2:1)²⁾ in 3 rohen Fraktionen erhalten, aus denen sich die reinen Glykoside teilweise durch direkte Kristallisation abtrennen liessen. Der Rest wurde anschliessend aus den Mutterlaugen durch Chromatographie an alkalifreiem Al₂O₃³⁾ gewonnen. In wenigen Fällen wurde zur Erleichterung der Trennung vor der Chromatographie noch eine Vorbehandlung mit *Girard's* Reagens T⁴⁾ eingeschaltet, die aber bei Str. sarmentosus nur eine geringe Anreicherung ergab. — Die Resultate und ungefähren Ausbeuten bei den einzelnen Proben sind aus der Tabelle im experimentellen Teil ersichtlich. — Wie schon früher hervorgehoben, verhielten sich die verschiedenen Proben im wesentlichen gleich. Aus den Fraktionen, in denen Sarmentocymarin erwartet werden sollte, vor allem also aus dem Ätherextrakt und zum geringen Teil aus dem Chloroformextrakt, konnte in allen Fällen Sarverosid isoliert werden. Die Ausbeute schwankte zwischen 0,06 und 0,2% vom Gewicht der frischen Samen. In einem Fall (Probe Nr. 2) gelang es, aus den Mutterlaugen des Sarverosids durch Chromatographie eine kleine Menge (18 mg aus 400 g Samen) Sarmentocymarin zu gewinnen. Dasselbe Glykosid konnte in ähnlich geringer Ausbeute erhalten werden, als grössere Mengen der Sarverosid-Mutterlaugen aus verschiedenen grösseren Proben vereinigt und sorgfältig chromatographiert wurden. Es ist also sicher nur in Spuren in den Sarmentosus-Samen enthalten. Durch Chromatographie der beim Reinigen des rohen Sarverosids anfallenden Mutterlaugen konnten in kleiner Menge auch Kristalle vom Smp. 238—241° (Zers.) aus Benzol-Aceton oder Smp. 200—225° aus Methanol isoliert werden. Andere Glykoside konnten im Äther- und Chloroformextrakt bisher nicht nachgewiesen werden. Hingegen enthielten diese häufig in kleinen Mengen ein Nebenprodukt vom Smp. 320°, das vorläufig nicht weiter untersucht wurde und als Subst. Nr. 752 bezeichnet wird⁵⁾. Es scheint

¹⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **31**, 883 (1948).

²⁾ Von A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. **20**, 1484 (1937), zum Ausschütteln leicht wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

³⁾ Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1287 (1944), Seite 1292, Fussnote 2; reaktiviert bei 190°.

⁴⁾ A. Girard & G. Sandulesco, Helv. **19**, 1095 (1936). Reinigung des Sarmentocymarins mit *Girard's* Reagens vgl. A. Katz, Helv. **31**, 993 (1948).

⁵⁾ Ein Produkt mit gleichen Eigenschaften wurde öfters auch aus anderen Strophanthus-Arten erhalten.

in unreifen Samen in etwas grösserer Menge enthalten zu sein und stört dann die Aufarbeitung, weil es Anlass zu Emulsionen und Gallertbildung gibt.

Aus dem Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt liess sich durch direkte Kristallisation in den meisten Fällen 0,4—0,8% Sarmentosid A abscheiden. Diese Extrakte sind noch nicht genauer untersucht, und es ist daher unsicher, ob auch noch Sarmentosid B darin enthalten ist.

Zur Orientierung wurden schliesslich die erwähnten Mutterlaugen der Ätherextrakte, aus denen nach Chromatographie alle kristallisierbaren Anteile abgetrennt worden waren, noch durch halbstündiges Kochen mit 0,05-n. H_2SO_4 in 50-proz. wässrigem Methanol hydrolysiert. Für diesen Versuch wurden die entsprechenden Mutterlaugen aller 12 Samenproben aus total 8,34 kg Samen vereinigt. Dabei wurden aber die 9,5 g Mutterlaugen der Chromatographiefraktionen, aus denen Sarverosid in Kristallen erhalten worden war, nicht mit den 7,5 g späteren Chromatographiefraktionen, die gar keine Kristalle geliefert hatten, vermischt, sondern separat hydrolysiert. Aus den 9,5 g wurde 7 g rohes Aglykongemisch sowie 0,9 g destillierter Zuckersirup erhalten, aus dem sich in guter Ausbeute kristallisierte Sarmentose erhalten liess. Das Aglykongemisch wurde teils durch direkte Kristallisation, teils nach Chromatographie durch fraktionierte Kristallisation getrennt und lieferte noch 1,6 g Sarverogenin, 0,5 g Sarmentogenin sowie 0,160 g einer Substanz Nr. 782 in gelben Kristallen, die vermutlich mit Sarverogenon (siehe unten) identisch sind. Ihr Spektrum ist aus der beigegebenen Kurve ersichtlich (Fig. 1).

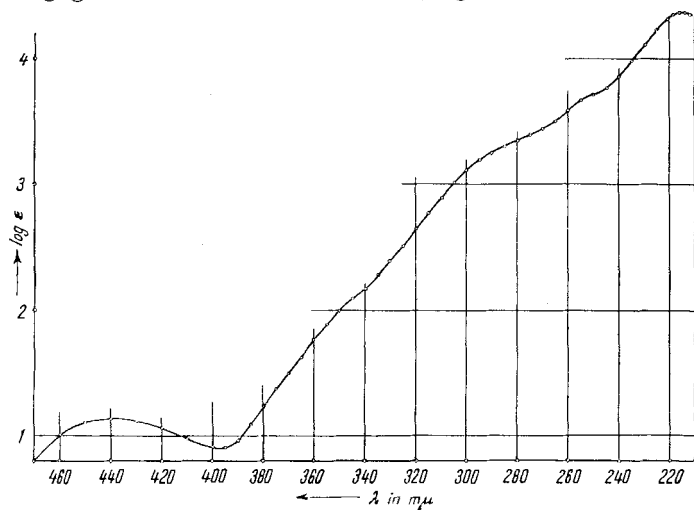


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektrum der
Gelben Substanz Nr. 782 in Alkohol.

$c = 3,98 \cdot 10^{-3}, -4, -5$ Mol/Liter (ber. auf Mol.-Gew. 418,47)

Die 7,5 g schwerer eluierbares Material gaben nach analoger Hydrolyse 5,5 g rohes Aglykongemisch und 0,65 g destillierten Zuckersirup, der beim Animpfen mit obiger reiner Sarmentose auch noch, aber schlechter kristallisierte. Aus dem Aglykongemisch liessen sich nach Chromatographie noch ungefähr 0,3 g Sarverogenin, 0,25 g nicht ganz reines Sarmentogenin sowie 20 mg der gelben Kristalle (Sarverogenon?) abtrennen.

Sarverosid.

Dieses Glykosid kristallisierte aus Methanol oder Methanol-Äther sehr leicht in farblosen Nadeln (siehe Bild), die immer unscharf schmolzen oder einen undeutlichen Doppel-Smp. zeigten. Die Hauptmenge schmolz bei 125—130°, wobei meist kleine Reste sich erst bei 145° verflüssigten. Manchmal wurde eine undeutliche Umwandlung beobachtet, und gelegentlich schmolz die ganze Masse bei ca. 125° durch, und erst nachträglich entstanden etwas kleine Körner, die bei 145° verschwanden. Aus Aceton-Benzol kristallisierte dieser Stoff nicht.

Das Glykosid ist schwer löslich in Wasser, leichter in wässrigem Alkohol, sehr leicht in Aceton und Chloroform, mässig in absolutem Alkohol, schwer in Methanol und sehr wenig löslich in Äther. Trotzdem lässt es sich genau wie Sarmentocymarin der wässrigen Lösung durch Ausschütteln mit viel Äther weitgehend entziehen. Die wässrige Lösung des Sarverosids schmeckt deutlich bitter. Wie bereits erwähnt, hatte Herr Dr. K. K. Chen die Freundlichkeit, das Glykosid biologisch an der Katze zu prüfen. Er fand als geometrisches Mittel der letalen Dosis an 10 Tieren $0,4032 \pm 0,0322$ mg/kg. Die Analysen stimmten am besten auf die Formel $C_{30}H_{44}O_{10}$ mit einer Methoxylgruppe. Es scheint frei von Acetylgruppen zu sein, doch ist deren Bestimmung nicht zuverlässig, da mit Alkali eine starke Zersetzung unter Braunfärbung eintritt; aus demselben Grunde musste von einer Lactontitration abgesehen werden. Hingegen wurde das Glykosid beim Stehen mit $KHCO_3$ in wässrigem Methanol nicht verändert. Die alkoholische Lösung des Glykosids zeigte im Ultraviolett die für α, β -ungesättigten Lactone typische selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 216 m μ und $\log \epsilon = 4,22$ und einer starken Inflexion bei ca. 270 m μ und $\log \epsilon =$ ca. 1,9 (siehe Kurve 1, Fig. 2)¹⁾.

Sarverosid gab bei der Legal-Reaktion eine rote Färbung und die Keller-Kiliani-Reaktion²⁾ war positiv (blau), was auf das Vorliegen eines Desoxyzuckers in der Molekel deutet. Dementsprechend wurde

¹⁾ Als Vergleich ist in Kurve 3 das Spektrum von Digitoxigenin, in demselben Apparat aufgenommen, wiedergegeben. Ferner in Kurve 4 die Differenz zwischen Sarverosid und Digitoxigenin. Für den Chromophor, der den Unterschied bedingt, ergibt sich daraus ein Maximum bei etwa 280 m μ und $\log \epsilon = 1,89$. Cyclische Ketone zeigen in Alkohol meistens ein Maximum bei etwa 300 m μ und $\log \epsilon =$ etwa 1,3—1,4.

²⁾ Ausführungsform nach J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. 31, 883 (1948).

das Glykosid schon unter sehr milden Bedingungen mit Säure hydrolysiert. Dabei entstand ein destillierbarer Zucker sowie ein kristallisiertes Aglykon, das wir Sarverogenin nennen. Der Zucker kristallisierte nach Animpfen mit authentischer Sarmentose¹⁾ und erwies sich als identisch mit dieser. Die Zuckerkomponente ist also dieselbe wie beim Sarmentocymarin, ihre Konstitution ist kürzlich durch Synthese bewiesen worden²⁾.

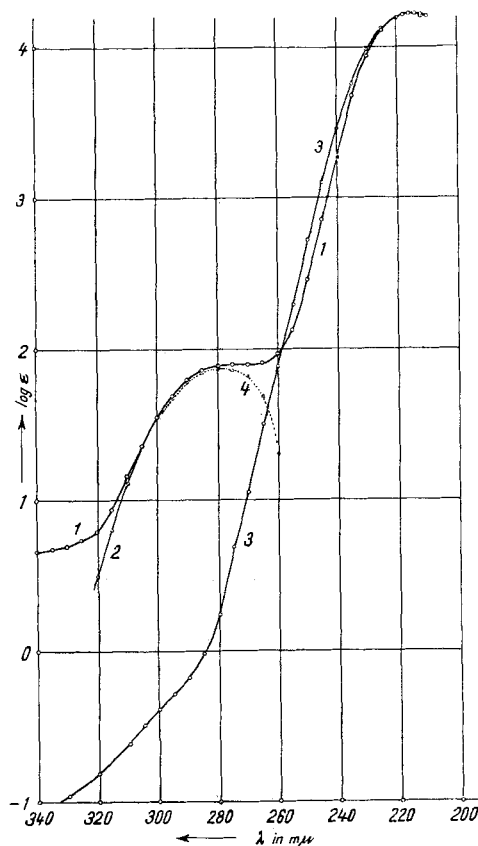


Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol³⁾.

Kurve 1. Sarverosid, 7 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet. $c = 3,24 \cdot 10^{-3}, -4, -5$ Mol/Liter (Ber. auf Mol.-Gew. = 564,64).

Kurve 2. Subst. Nr. 761 aus *Strophanthus Gerrardi Stapf* (siehe eine spätere Mitteilung).

Kurve 3. Digitoxigenin, $c = 2,32 \cdot 10^{-2}, -3, -4, -5$ Mol/Liter (ber. auf Mol.-Gew. = 418,55).

Kurve 4. (gestrichelt) Differenz von Sarverosid und Digitoxigenin $\log(\epsilon_{\text{Sarver.}} - \epsilon_{\text{Digitox.}})$.

¹⁾ W. A. Jacobs & N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. **96**, 355 (1932).

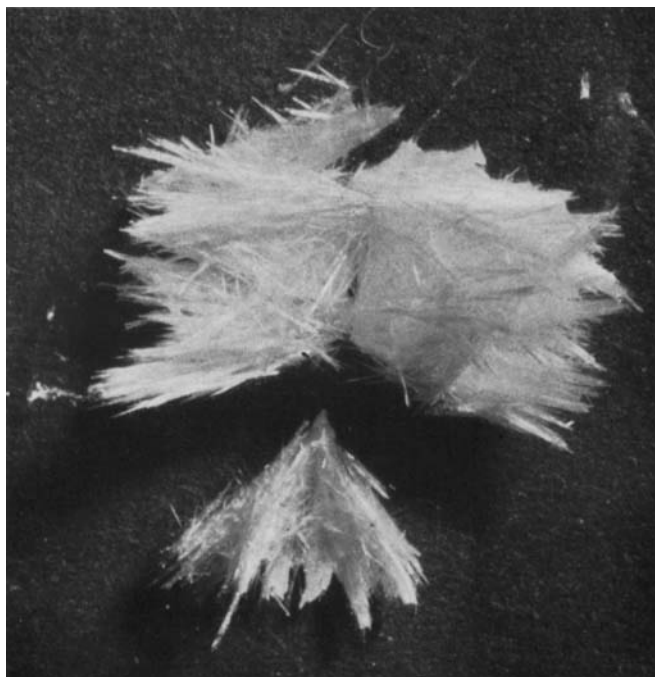
²⁾ H. Hauenstein & T. Reichstein, Helv. **33**, 446 (1950).

³⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller mit Beckman Quarz Spektrophotometer Modell DU.

Sarverogenin zeigte je nach dem zum Umkristallisieren verwendeten Lösungsmittel ein verschiedenes Verhalten beim Schmelzen. Aus Dioxan-Benzol wurden farblose Prismen erhalten, die einen Doppelsmp. 130—145°/190—191° zeigten. Die aus Aceton-Wasser oder aus Methanol-Äther abgeschiedenen Kristalle zeigten meistens 3—4 Umwandlungen und schmolzen etwa wie folgt, wobei nach jedem teilweisen oder völligen Schmelzen wieder Erstarren eintrat: 122 bis 130°/140°/162°/175°/182—186°. Durch Einengen der wässrig-methanolischen Lösung im Vakuum liessen sich ziemlich kohzentrierte wässrige Lösungen bereiten, die beim Zusatz von Aceton oder beim Schütteln mit wenig Chloroform sofort kristallisierten. Auch beim vorsichtigen Wärmen der wässrigen Lösung konnte Kristallisation erzielt werden, ebenso beim Animpfen mit den aus reinem Wasser erhaltenen Kristallen. Das Aglykon scheint Wasser und andere Lösungsmittel sehr festzuhalten. Eine im Hochvakuum sublimierte Probe gab Analysenwerte, die auf die Formel $C_{23}H_{32}O_7$ stimmten. Demnach wäre das Aglykon mit dem Antiarigenin isomer. Hingegen enthält es keine Aldehydgruppe, da Sarverosid nicht mit *Girard's* Reagens reagiert. Auch blieb das Aglykon beim Kochen mit Hydroxylamin unverändert. Falls es das bekannte Gerüst der digitaloiden Aglykone enthält und die Bruttoformel richtig ist, sollte es entweder eine reaktionsträge Ketogruppe, einen Oxydring oder eine Doppelbindung enthalten. Die Inflexion beim Ultraviolettabsorptionsspektrum könnte für eine Ketogruppe sprechen.

In Versuchen zur Charakterisierung wurde Sarverosid auch acetyliert, doch liess sich das Acetat bisher nicht kristallisieren. Hingegen wurde bei der Benzoylierung ein kristallisiertes Benzoat erhalten, dessen Analysen auf die Formel eines Dibenzoats $C_{44}H_{52}O_{12}$ passten; da der Zuckerrest nur eine freie acetylierbare HO-Gruppe enthält, muss sich eine zweite im Aglykonteil vorfinden. Analog verhielt sich das Sarverogenin. Das Acetat kristallisierte bisher nicht, wohl aber das Benzoat, dessen Analyse erwartungsgemäss am besten wieder auf ein Dibenzoat $C_{37}H_{40}O_9$ passte. Bei der Dehydrierung des Sarverogenins mit CrO_3 in Eisessig bei Raumtemperatur entstand zur Hauptsache ein Neutralprodukt, Sarverogenon, das durch seine gelbe Farbe auffiel, das aber noch nicht genauer untersucht ist. Über weitere Versuche zur Konstitutionsaufklärung wird später berichtet.

Das für diese Arbeit benötigte Samenmaterial wurde von den Herren Dr. A. Katz und Dr. J. Schmutz als Assistenten der Pharmazeutischen Anstalt, Basel, in der Zeit vom Mai 1947 bis Februar 1948 im tropischen Westafrika beschafft, denen wir für ihre grosse Mühe und Sorgfalt bestens danken möchten. Die Durchführung der Expedition zum Sammeln dieser und anderer Arznei- und Giftpflanzen wurde uns durch das Entgegenkommen des Erziehungsdepartements des Kantons Basel-Stadt sowie durch Zuwendung der nötigen erheblichen Mittel seitens der Ciba Aktiengesellschaft Basel ermöglicht, denen auch hier nochmals der beste Dank für die grosszügige Hilfe ausgesprochen sei. Unser Dank gilt ferner Herrn P. O. Bally für seine wertvollen Bemühungen und die Einführung der Ex-



Sarverosid aus Methanol-Äther.
Vergrößerung ca. 4fach.
(Photo *E. Schulz*, Basel).

pedition an der Goldküste. Für Ratschläge, Gastfreundschaft und weitere wertvolle Hilfe sei vor allem den folgenden Herren gedankt: Herrn *R. Knittel*, damals Schweizer Konsul in Accra; Herrn Dr. *M. Preiswerk* und anderen Herren der *Union Trading Co.*, Basel; der Direktion und Herrn *E. W. B. H. Milne-Redhead* von den Royal Botanical Gardens, Kew; den *Agricultural and Forestry Departments* der Goldküste und von Nigeria; Herrn *Vigne*, Conservator of Forests in Kumasi; Herrn *D. M. Rosevear*, Conservator of Forests, und Herrn *R. W. J. Keay*, Botaniker in Ibadan; Herrn *Rees*, Forest Officer in Ondo; Herrn *S. Robin* und Herrn *A. Conus* in Lome; Herrn *G. Meyer* in Adzopé an der Côte d'Ivoire und Herrn *W. Niclaus* in Man im Territoire du Togo. Aber auch denen, die wir hier nicht nennen konnten, soll dieser Dank gelten.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa 3° .

H_2SO_4 -Reaktion¹⁾.

Die Samen von *Strophanthus sarmentosus* *P. DC.* waren braun gefärbt, kurz behaart und schmeckten beim Zerkauen stark bitter. Im Schnitt²⁾ wurden beim Betupfen mit 80-proz. H_2SO_4 die folgenden Färbungen erhalten:

Zeit	Endosperm	Cotyledonen
1 Minute	schwach gelbgrün	farblos
2 Minuten	hellgrün	schwach rosa
5 Minuten	grün	schwach rosa
10 Minuten	grün	teils grün, teils lila
30 Minuten	blaugrün	grün und wenig lila
60 Minuten	blaugrün	blaugrün

Aufarbeitung der Samen³⁾.

Die Extraktion wurde genau wie früher bei *Strophanthus Nicholsonii*⁴⁾ durchgeführt. Hier werden nur die Extraktionen der Proben Nr. 2 und 3 beschrieben; da die Resultate bei den anderen prinzipiell gleich waren, werden nur die Ausbeuten in einer Tabelle zusammengestellt. Wenn das Ausschütteln mit Äther genügend oft wiederholt wurde, befand sich die Hauptmenge des Sarverosids im Ätherextrakt und nur Spuren im Chloroformextrakt. Wo nichts anderes erwähnt, wurde das Sarverosid lediglich durch direkte Kristallisation aus dem Ätherextrakt gewonnen. Wo vermerkt, wurde der rohe Extrakt oder die Kristallmutterlauge chromatographiert. In einzelnen Fällen wurde vor der Chromatographie mit *Girard's* Reagens T behandelt. Bei Probe Nr. 4 wurden Äther- und Chloroform-Extrakt vereinigt dieser Behandlung unterworfen. In einigen Proben wurde aus dem Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt das Sarmentosid A durch Kristallisation aus Methanol abgeschieden, doch wurden diese Extrakte noch nicht genauer untersucht.

¹⁾ Vgl. *E. Gilg & J. Schuster*, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **29**, 220 (1919); *F. J. Mathiesen*, Pharmac. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

²⁾ Etwa 0,05 mm dicke Schnitte in Querrichtung aus dem mittleren Teil des Samens wurden auf dem Objektträger mit 80-proz. H_2SO_4 befeuchtet und ohne Deckglas bei ca. 50facher Vergrößerung im durchfallenden Licht beobachtet. Die Cotyledonen wurden nicht vom Endosperm getrennt.

³⁾ Zur Numerierung und Bezeichnung der einzelnen Proben siehe theoret. Teil sowie besonders erste Mitteilung.

⁴⁾ v. *Euw & T. Reichstein*, Helv. **31**, 883 (1948).

Samenprobe Nr. 2 „Abuetim“ (Samen nicht voll reif, in den Früchten nachgereift). Gesammelt Januar-Februar 1948, verarbeitet 12. Januar 1949¹⁾.

400 g Samen grob gemahlen, bei 20° mit Petroläther weitgehend entfettet, dann fein gemahlen und analog vollständig entfettet, gaben 105 g fettes Öl. Das an der Luft getrocknete Samenpulver wurde mit 1 Liter dest. Wasser bei 0° angeschüttelt, 2½ Stunden bei 0° unter öfterem Durchschütteln stehengelassen und bei 0° durch eine Schicht Kieselgur (Celite 535) abgenutscht. Das klare Filtrat blieb bei 0° stehen. Der Samenbrei wurde 7mal mit je 1 Liter wässrigem Alkohol (von 50% auf 80% steigend) bei 40–70° je ca. 30 Minuten extrahiert und jeweils scharf abgenutscht. Das Samenpulver war dann nicht mehr bitter und wurde verworfen. Die vereinigten alkoholischen Extrakte wurden im Vakuum bei 50° Badtemperatur auf 300 cm³ eingengt und dieses trübe Konzentrat mit dem ersten Wasserauszug vereinigt, mit 5 cm³ Toluol versetzt und 48 Stunden bei 32°, dann noch 24 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde eine alkoholische Aufschwemmung von frisch aus 400 g Bleiacetat-trihydrat gefälltem und mit dest. Wasser gewaschenem Pb(OH)₂ zugegeben, mit Alkohol auf das doppelte Volumen ergänzt und 15 Minuten kräftig geschüttelt, durch Kieselgur (Hyflo Super-Cel) abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit wenig verdünnter H₂SO₄ auf pH = 5–6 gestellt, im Vakuum bei 50° Badtemperatur auf 200 cm³ eingengt, mit 400 cm³ Alkohol versetzt und durch Filtration vom geringen Niederschlag (PbSO₄) befreit. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 50° auf 150 cm³ eingengt und 3mal mit je 500 cm³ Äther energisch ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden im Gegenstrom je 1mal mit 50 cm³ Wasser, 35 cm³ 2-n. Sodalösung und 40 cm³ Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand (0,670 g Ätherextrakt) gab aus Methanol-Äther 41 mg krist. Sarverosid. Wässrige Phase wurde 6mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol-(3:2)-Gemisch²⁾ ausgeschüttelt und die Auszüge der Reihe nach mit den obigen Waschflüssigkeiten gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 cm³ dest. Wasser aufgenommen, mit 4 g wasserfreiem Na₂SO₄ versetzt und noch 2mal mit je 400 cm³ Äther ausgeschüttelt. Diese Auszüge hinterliessen nach Trocknen und Eindampfen noch 0,45 g Ätherextrakt. Aus diesem konnte durch Kristallisation aus Methanol 25 mg Nebenprodukt Nr. 752 vom Smp. 318–321° (Zers.) abgeschieden werden.

Die wässrige Phase wurde 4mal mit je 300 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen und getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 0,43 g Chloroformextrakt, der bisher nicht kristallisierte.

Die verbleibende wässrige Phase wurde 3mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Dieser hinterliess nach Trocknen und Eindampfen 0,70 g Rückstand.

Chromatographie der Äther-Extrakt-Mutterlaugen. Die Mutterlaugen der 2 Ätherextrakte, aus denen die 41 mg Sarverosid bzw. 25 mg Nebenprodukt Nr. 752 abgetrennt worden waren, wurden vereinigt und das Ganze (1,05 g) an 30 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 100 cm³ Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–8 waren leicht ätherlöslich; aus Fraktion 4 liess sich eine Spur ätherlöslicher Kristalle vom Smp. 146–156° erhalten, möglicherweise ein Phytosteriengemisch.

Fraktion 9 lieferte aus Methanol-Äther 42 mg fast reines Sarverosid, das nach der Farbreaktion mit H₂SO₄ aber noch Spuren Sarmentocymarin beigemischt enthielt.

Fraktion 10 lieferte aus Methanol-Äther (feucht) 18 mg Sarmentocymarin vom Smp. 129–132°.

Die Mutterlaugen der Fraktionen 9 und 10 dienten zur Hydrolyse (siehe später), ebenso die Fraktionen 11–13, aus denen keine Kristalle erhalten werden konnten.

Aus den Fraktionen 14–20 liessen sich total 43 mg krist. Nebenprodukt Nr. 752 vom Smp. 318–321° gewinnen.

¹⁾ Wir geben diese Daten, da sehr frische Samen bei der hier beschriebenen Behandlung oft merkliche Mengen freier Aglykone liefern. Sie scheinen noch Fermente zu enthalten, die auch den letzten Zucker abzuspalten vermögen.

²⁾ Verhältnis der Volumteile. Das direkte Ausschütteln mit Chloroform gab hier schwer trennbare Emulsionen, was öfters bei nicht ganz reifen Samen beobachtet wurde.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel		Eindampfdruckstand	
1	50% Benzol	50% Äther	ölig	255 mg
2	100% Äther		ölig	
3	2% Chloroform	98% Äther	ölig	
4	4% Chloroform	96% Äther	krist.	
5	8% Chloroform	92% Äther	ölig	
6	15% Chloroform	85% Äther	ölig	
7	30% Chloroform	70% Äther	ölig	430 mg
8	60% Chloroform	40% Äther	ölig	
9	100% Chloroform		krist.	
10	100% Chloroform		krist.	
11	99% Chloroform	1% Methanol	amorph	
12	98% Chloroform	2% Methanol	amorph	288 mg
13	96% Chloroform	4% Methanol	amorph	
14	92% Chloroform	8% Methanol	amorph	
15	85% Chloroform	15% Methanol	amorph	
16	70% Chloroform	30% Methanol	amorph	
17	100% Gemisch ¹⁾		amorph	
18	99,5% Gemisch	0,5% Eisessig	amorph	
19	99 % Gemisch	1 % Eisessig	amorph	
20	98,5% Gemisch	1,5% Eisessig	amorph	

Das hier erhaltene Sarmentocymarin zeigte nach einmaligem Umkristallisieren den richtigen Smp. 130—133°; $[\alpha]_D^{19} = -12,7^\circ$ (in Methanol) und die richtige Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 (schwarzbraun — braun — oliv — grünlichgrau). Die Mischprobe mit authentischem Material schmolz ebenso.

Samenprobe Nr. 3 „Banahill“ (Samen an der Pflanze voll ausgereift, Früchte knapp vor dem Aufspringen geerntet). Gesammelt Januar-Februar 1948, aufgearbeitet 17. Mai 1949.

250 g Samen, genau wie oben behandelt (nur dass hier nach dem Ausschütteln mit Äther direkt mit Chloroform ausgeschüttelt werden konnte), gaben 63 g fettes Öl, 2,2 g Ätherextrakt, 1,23 g Chloroformextrakt und 1,29 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Die 2,2 g Ätherextrakt lieferten aus Methanol-Äther 459 mg krist. Sarverosid, Rohkristalle vom Doppelsmp. 124/139°. Die Mutterlauge (1,72 g) wurde mit 4,0 g *Girard's* Reagens T in 20 cm³ Methanol und 5 cm³ Eisessig vermischt und 12 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde in 50 cm³ Eiswasser, das 95% der zur Neutralisation der Essigsäure nötigen Menge NaOH enthielt, eingegossen und 2mal mit je 100 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 1,45 g hellgrünen Rückstand. Dieser wurde an 35 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert.

Die mit Benzol, Äther sowie Chloroform-Äther-Gemischen eluierbaren Anteile (490 mg) waren leicht ätherlöslich und wurden verworfen.

Aus drei Fraktionen, die mit Chloroform sowie Chloroform mit 1% und 2% Methanolzusatz eluiert worden waren (total 460 mg), liessen sich aus Methanol-Äther noch 85 mg krist. Sarverosid abscheiden. Sarmentocymarin konnte auch nach Impfen der einzelnen Mutterlaugen nicht abgeschieden werden. Die vereinigten Mutterlaugen (375 mg) wurden daher für die Hydrolyse (siehe unten) verwendet.

¹⁾ Gemisch gleicher Teile Chloroform, Methanol und Äthylacetat.

Ausbeuten an Rohglykosiden und, in Klammern, an krist. Glykosiden.

Probe Nr. und Bezeichnung	Fettes Öl	Ätherextrakt	Chloro- form- extrakt	Chloroform-Alkohol- (2:1)-Extrakt
Nr. 1 80 g „Kumasi“	19 g	0,840 g (56 mg Sarverosid)	0,790 g	0,540 g
Nr. 2 400 g „Abuentim“	105 g	1,120 g ¹⁾ (83 mg Sarverosid und 18 mg Sarmentocymarin)	0,430 g	0,700 g
Nr. 3 250 g „Bana-Hill“	63 g	2,20 g ²⁾ (575 mg Sarverosid)	1,23 g	1,29 g
Nr. 4 250 g „Pewa A“	90 g	1,4 g ²⁾ (228 mg Sarverosid)	0,780 g ²⁾	3,2 g (560 mg Sarmentosid A) ³⁾
Nr. 5 250 g „Pewa B“	64 g	1,27 g (285 mg Sarverosid)	2,33 g	4,64 g (420 mg Sarmentosid A) ³⁾
Nr. 6 250 g „Sekomondi A“	65 g	0,373 g ⁴⁾ (189 mg Sarverosid)	1,587 g	3,38 g (1,655 g Sarmentosid A) ³⁾
Nr. 7 400 g „Sekomondi B“	124 g	2,7 g (1,02 g Sarverosid)	4,44 g	13 g (3,44 g Sarmentosid A) ³⁾
Nr. 8 500 g „Sekomondi C“	144 g	4,29 g ¹⁾ (845 mg Sarverosid)	2,45 g ^{1) 5)}	7,6 g (2,09 g Sarverosid A) ³⁾
Nr. 9 400 g „Sekomondi D“	105 g	1,27 g (700 mg Sarverosid)	2,5 g	11,6 g (1,9 g Sarmentosid A) ³⁾
Nr. 10 5,3 kg „Walkowiak“	1524 g	24 g (7,5 g Sarverosid)	26 g	65 g (23 g Sarmentosid A) ³⁾
Nr. 11 150 g „Meyer“	43 g	1,28 g ¹⁾ (66 mg Sarverosid)	0,335 g	0,550 g (50 mg Sarmentosid A) ³⁾
Nr. 12 60 g „Rees“	19,5 g	0,870 g (80 mg Sarverosid)	0,600 g	0,245 g

¹⁾ Das Material wurde chromatographiert.

²⁾ Dieses Material wurde mit *Girard's* Reagens behandelt und anschliessend chromatographiert.

³⁾ Rohkristalle aus Methanol.

⁴⁾ Etwas anders extrahiert, weniger oft mit Äther ausgeschüttelt.

⁵⁾ Gab auch nach Chromatographie keine Kristalle.

Das weiter mit Chloroform-Methanol sowie mit den bei Samenprobe Nr. 2 erwähnten Gemischen eluierte Material (total 340 mg) blieb amorph. Auch das Nebenprodukt Nr. 752 wurde daraus nicht erhalten.

Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt gab aus wenig Methanol bisher 0,3 g krist. Sarmentosid A.

Reinigung des rohen Sarverosids, Abtrennung von Nebenprodukten und Verarbeitung der Mutterlaugen.

Das kristallisierte rohe Sarverosid aus den Samenproben Nr. 1, 4, 5, 7 und 9 und dem Kristallisat aus weiteren 190 g Samen Sekomondi B, zusammen 2,77 g rohe Kristalle (aus 1,57 kg Samen), wurden einmal aus Methanol-Äther, dann noch einmal aus reinem Methanol umkristallisiert und gaben 1,69 g analysenreines Material, Smp. 125–130° → 145°. Die vereinigten kristallisierten Mutterlaugenprodukte (1,08 g) wurden an 30 g alkali-freiem Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm³ der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-nummer	Lösungsmittel	
1	Äther	
2	92% Äther	8% Chloroform
3	85% Äther	15% Chloroform
4	70% Äther	30% Chloroform
5	40% Äther	60% Chloroform
6–10	Chloroform	
11	99% Chloroform	1% Methanol
12	98% Chloroform	2% Methanol
13	96% Chloroform	4% Methanol
14	92% Chloroform	8% Methanol
15	85% Chloroform	15% Methanol
16	70% Chloroform	30% Methanol
17	Gemisch ¹⁾	
18	99,5% Gemisch ¹⁾	+ 0,5% Eisessig
19	99 % Gemisch	+ 1,0% Eisessig
20	98,5% Gemisch	+ 1,5% Eisessig

Die Fraktionen 1–4 hinterliessen nur Spuren Sirup. Die Fraktionen 5–7 (395 mg) gaben aus Methanol-Äther 195 mg reines Sarverosid.

Aus den Fraktionen 8–12 liessen sich 5 mg Sarmentocymarin kristallisieren, die Mutterlaugen enthielten noch wenig Sarverosid.

Die Fraktionen 13–17 blieben amorph.

Die Fraktionen 18 und 19 gaben aus Methanol-Äther 115 mg Kristalle vom Smp. 229–239°. Aus Benzol-Aceton feine farblose Körnchen, Smp. 238–241° (Zers.). Dieses Nebenprodukt gab aus Methanol wieder unscharf schmelzende Kristalle vom Smp. 200–225°. *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ; *Legal*-Reaktion: orange-rosa; 84-proz. H_2SO_4 : rötlich — braun — braun — graubraun.

Die Fraktionen 20–24 lieferten noch 80 mg amorphes Material, das verworfen wurde.

Alle aus den Fraktionen 5–19 erhaltenen amorphen Anteile und Kristallmutterlaugen wurden mit den ersten Kristallmutterlaugen der Ätherextrakte aus den Samenproben Nr. 1, 4, 5, 7 und 9 vereinigt und dieses Material (total 5,5 g) wie oben an 135 g Al_2O_3 chromatographiert. Es wurden noch 0,350 g krist. Sarverosid, aber kein Sarmentocymarin erhalten. Die letzten Fraktionen lieferten noch etwas Nebenprodukt Nr. 752.

¹⁾ Gemisch gleicher Teile Chloroform, Methanol und Äthylacetat.

Sarverosid.

Dieses Glykosid ist in Methanol schwerer löslich als Sarmentocymarin, in Aceton hingegen leichter. Das aus Methanol-Äther oder aus reinem Methanol in farblosen Nadeln kristallisierte Produkt zeigte immer einen unscharfen Smp. von $125-130^{\circ} \rightarrow 145^{\circ}$ (vgl. theoretischer Teil); $[\alpha]_D^{15} = +12,1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,3166$ in Aceton, nach einstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 70°)¹⁾.

23,180 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{15} = +0,28^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton-Wasser umkristallisiert, über CaCl_2 ohne Vakuum getrocknet und anschliessend 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet. Verlust 2,82%; 2,58% (ber. für $1 \text{ H}_2\text{O} = 3,09\%$). Das Produkt war aschefrei.

3,526 mg Subst. gaben 8,24 mg CO_2 und 2,49 mg H_2O (F.W.)

3,504 mg Subst. gaben 8,161 mg CO_2 und 2,441 mg H_2O (ETH)

4,082 mg Subst. gaben 9,458 mg CO_2 und 2,901 mg H_2O (F.G.)

4,722 mg Subst. gaben 11,057 mg CO_2 und 3,235 mg H_2O (F.G.)

3,865 mg Subst. gaben 9,08 mg CO_2 und 2,60 mg H_2O (S.W.)

3,962 mg Subst. gaben 1,602 mg AgJ (Zeisel) (F.W.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ (564,65)	Ber. C 63,81	H 7,85	— OCH_3 5,49%
	Gef. „ 63,77	„ 7,89	„ 5,34% (F.W.)
	„ „ 63,56	„ 7,80	(ETH)
	„ „ 63,85	„ 8,03	(F.G.)
	„ „ 63,91	„ 7,74	(F.G.)
	„ „ 64,11	„ 7,53	(S.W.)

Auf eine Lactontitration wurde verzichtet, da sich die Substanz beim Erhitzen mit KOH in Alkohol dunkel färbte. Die weiteren Eigenschaften sind im theoret. Teil besprochen.

Verseifungsversuch mit KHCO_3 . 200 mg Sarverosid in 25 cm^3 Methanol gelöst, mit der Lösung von 200 mg KHCO_3 in 6 cm^3 Wasser versetzt und 15 Tage bei 18° stehengelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum bei 30° weitgehend entfernt und die abgeschiedenen Kristalle abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen. Aus Methanol 79 mg reines Sarverosid, Smp. $125^{\circ} \rightarrow 145^{\circ}$. Die wässrige Mutterlauge mit viel Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 71 mg Rückstand. Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. $124^{\circ} \rightarrow 144^{\circ}$, Mischprobe mit Ausgangsmaterial ebenso. Die verbliebene wässrige Phase wurde im Vakuum auf 3 cm^3 eingeeengt, mit verdünnter H_2SO_4 bis zur lackmussauren Reaktion versetzt und wieder mit Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Nach Waschen mit etwas Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen lieferten diese Auszüge noch 47 mg amorphen Rückstand (Isoverbindung?), der nicht weiter untersucht wurde.

Sarverosid-acetat. 50 mg Sarverosid, 1 cm^3 abs. Pyridin und $0,5 \text{ cm}^3$ Acetanhydrid wurden 2 Tage bei 18° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum bei 20° , Aufnehmen in Chloroform-Äther (1:3), Waschen mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab 67 mg rohes Acetat, das bisher nicht kristallisierte.

Sarverosid-benzoat. 45 mg Sarverosid in 1 cm^3 absolutem Pyridin bei 0° unter H_2O -Ausschluss mit $0,2 \text{ cm}^3$ reinstem Benzoylchlorid versetzt und 14 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Zugabe von $0,2 \text{ cm}^3$ Methanol wurde noch 2 Stunden bei 18° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther (1:3), Waschen mit verdünntem HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 , Eindampfen und längeres Wärmen im Hochvakuum bei 50° zur Entfernung des Benzoessäure-methylesters gab amorphes Rohprodukt. Aus wenig Äther mit viel Petroläther zunächst ölige Fällung, die bald kristallin erstarrte. Mit Petroläther und Methanol gewaschen 45 mg Rohkristalle.

¹⁾ Früher wurde $[\alpha]_D = +9,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (in Aceton) gefunden. Siehe erste Mitteilung.

Zweimal aus Aceton-Äther umkristallisiert. Smp. 253—255°; $[\alpha]_D^{18} = +10,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,183$ in Aceton).

11,87 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,12^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet (kein Gewichtsverlust, aschefrei).

3,706 mg Subst. gaben 9,25 mg CO₂ und 2,23 mg H₂O (F.W.)

C₄₄H₅₂O₁₂ (772,86) Ber. C 68,37 H 6,78% Gef. C 68,11 H 6,88%

Hydrolytische Spaltung.

a) Erster Versuch. 400 mg Sarverosid in 5 cm³ Methanol und 5 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Im Vakuum bei 20° auf 4 cm³ eingengt und die fast klare wässrige Lösung¹⁾ mit 4 cm³ Aceton versetzt. Die rasch eintretende Kristallisation durch 2stündiges Stehen bei –15° möglichst vervollständigt. Abnutschen und Waschen mit wenig Aceton gab 250 mg rohes Aglykon mit vierfachem Smp. ca. 130°/150°/160°/175°. Die wässrige Mutterlauge wurde im Vakuum vom Aceton befreit und 3mal mit Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. (Saure wässrige Phase diente zur Isolierung des Zuckers.) Die mit wenig gesättigter KHCO₃-Lösung und etwas Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 113 mg öligen Rückstand. Aus Aceton noch 60 mg rohes Sarverogenin als Prismen vom Smp. 120—124°/140—145°. Die Mutterlauge wurde im Vakuum vom Aceton befreit und der getrocknete Rückstand in 2 cm³ absolutem Äther aufgenommen, wobei etwas Material ungelöst zurückblieb. Die ätherische Lösung wurde abgossen und der Rückstand mehrmals mit absolutem Äther ausgerieben und gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden im Molekularkolben eingedampft und im Hochvakuum bei 60—100° Badtemperatur destilliert. Es wurden ca. 15 mg farbloses Destillat (Zucker + Methylglykosid) erhalten, das *Fehling's*che Lösung reduzierte und eine intensive blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion gab.

Die saure wässrige Phase wurde bei 60° mit frisch aus Ba(OH)₂ mit CO₂ gefälltem und mit heissem Wasser gewaschenem BaCO₃ neutralisiert, heiss filtriert, das Filtrat mit 2 mg BaCO₃ versetzt im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab bei der Destillation im Molekularkolben noch ca. 10 mg farblosen Zuckersirup.

b) Zweiter Versuch. 1 g reinstes Sarverosid-Hydrat (chromatographisch gereinigt, dann aus Aceton-Methanol-Wasser durch Abdampfen kristallisiert vom Smp. 125° → 146°) wurde in 50 cm³ Methanol heiss gelöst, mit 50 cm³ 0,1-n. wässriger H₂SO₄ versetzt und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Methanol im Vakuum bei 50° Badtemperatur weitgehend entfernt; nach beginnender Kristallisation wurden alle Methanolreste bei 18° entfernt und bei 18° fertig kristallisieren gelassen. Abgenutscht, mit Wasser, dann mit Aceton-Äther gewaschen, resultierten 675 mg Sarverogenin, Smp. 221—224°.

Die Mutterlaugen und Waschlösungen wurden im Vakuum bei 18° völlig von organischen Lösungsmitteln befreit und die klare wässrige Lösung (60 cm³) zur Hydrolyse von Methylglykosiden²⁾ 30 Minuten auf 62° erwärmt. Dann wurde bis zur Abkühlung evakuiert und 4mal mit je 65 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die je 1mal mit 30 cm³ Wasser, 15 cm³ Sodalösung und 15 cm³ Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen noch 110 mg Rückstand, woraus noch 90 mg krist. Sarverogenin vom Smp. 222—225° erhalten wurden. Totalausbeute 785 mg Kristalle (= 100% berechnet als Dihydrat).

Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden im Vakuum von Chloroformresten befreit und bei 60° mit frisch bereitetem, reinstem BaCO₃ soweit neutralisiert, dass die Lösung auf Lackmus noch ganz leicht sauer reagierte.

¹⁾ Beim Schütteln einer solchen Lösung aus analogem Versuch mit Chloroform trat sofort Abscheidung des Aglykons ein, doch war die Ausbeute etwas kleiner. Es scheint sich bei den Kristallen um eine Chloroform-Verbindung zu handeln. Smp. 125—140°.

²⁾ Vgl. *S. Rangaswami & T. Reichstein*, *Helv.* **32**, 939 (1949).

Dann wurde durch ein mit BaCO_3 gedichtetes Filter genutscht, das Filtrat mit 3 mg BaCO_3 versetzt und im Vakuum bei 40—50° Badtemperatur völlig abgedampft. Der Rückstand wurde in 2 cm³ trockenem Aceton aufgenommen und die Lösung mit 15 cm³ absolutem Äther versetzt. Die filtrierte Lösung hinterliess beim Eindampfen 240 mg leicht ätherlöslichen Sirup. Dieser wurde im Molekularkolben bei 0,04 mm und 100—110° Badtemperatur destilliert, wobei 220 mg (= 78%) rohe Sarmentose als farbloser Sirup erhalten wurde.

Sarverogenin.

Das Aglykon gibt, wie aus obigen Versuchen bereits ersichtlich, in Wasser leicht übersättigte Lösungen, wenn die Lösung in wässrigem Methanol im Vakuum vom Methanol befreit wird. Zusatz von Aceton oder Schütteln mit Chloroform liefert sehr rasch Kristalle. Beim Wärmen der wässrigen Lösung oder auch beim Impfen mit aus reinem Wasser erhaltenen Kristallen tritt Abscheidung von klaren Prismen ein, die ohne opak zu werden bei 223—225° schmelzen. — Aus Dioxan-Aceton oder Dioxan-Benzol werden glänzende Prismen erhalten, die sofort nach der Bereitung bei 130—150° bzw. bei 130—145° schmelzen, manchmal trat wieder Erstarren und erneutes Schmelzen bei 190—191° ein. Lässt man solche Kristalle einen Tag an der Luft liegen, so werden sie trüb (opak) und schmelzen dann ohne sichtbare Umwandlung bei 223—225°. Aus Methanol-Äther wurden Nadeln vom Smp. 120—128°, aus Methanol-Wasser ebenfalls Nadeln erhalten, die oft einen vierfachen Smp. 126—130°/140—150°/162—170°/182—188° zeigten; ähnlich schmolzen die aus Wasser-Aceton erhaltenen Kristalle.

Zur Drehung und zur Analyse diente das aus Wasser-Aceton umkristallisierte Präparat; $[\alpha]_D^{18} = + 44,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,984$ in Methanol). $[\alpha]_D^{15} = + 44,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1683$ in Methanol).

9,870 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = + 0,44^\circ \pm 0,02^\circ$

11,69 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = + 0,52^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde eine Probe (a) im Hochvakuum über P_2O_5 3 Stunden bei 100° getrocknet, 10 Minuten bei 125° geschmolzen und im Schweinchen eingewogen. Eine weitere Probe (b) wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 180—210° Badtemperatur sublimiert und das Sublimat unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum noch 10 Minuten bei 150° geschmolzen und im Schweinchen eingewogen.

3,261 mg Subst. gaben 7,781 mg CO_2 und 2,088 mg H_2O (ETH)

3,670 mg Subst. gaben 8,822 mg CO_2 und 2,481 mg H_2O (ETH)

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (420,49) Ber. C 65,69 H 7,67%

Gef. „ 65,12 „ 7,16%

„ „ 65,60 „ 7,56%

UV-Absorptionsspektrum siehe theoret. Teil. Mit 84-proz. H_2SO_4 gibt das Genin die folgende, sehr typische Färbung¹⁾: rosa (nach 1 Minute), lila (nach 5 Minuten), lila mit blauem Rand (nach 10 Minuten), tiefblau (nach 30—120 Minuten), grün (nach 4 Stunden).

Einwirkung von Hydroxylamin. 16 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 26 mg krist. Na-acetat-trihydrat in 3 Tropfen Wasser gelöst, mit 25 mg Sarverogenin in 1,7 cm³ Alkohol 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 0,5 cm³ Wasser wurde 5mal mit je 5 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig KHCO_3 -Lösung gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 26 mg Rückstand, der sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwies.

Sarverogenin-acetat. 67 mg Sarverogenin wurden mit 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 48 Stunden bei 18° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei

¹⁾ Ausführung: Zirka 0,1 mg Substanz wird in der Vertiefung einer weissen Porzellantüpfelplatte mit 4 Tropfen 84-proz. H_2SO_4 versetzt und sofort mit einem dünnen Glasstäbchen verrührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Es wird, ohne weiter zu bewegen, bei 18—20° stehengelassen.

Sarverosid-acetat gab 95 mg rohes Acetat, das bisher auch nach Chromatographie nicht kristallisierte.

Sarverogenin-benzoat. 30 mg Sarverogenin in 1 cm³ absolutem Pyridin gelöst und wie bei Sarverosid-benzoat mit 0,2 cm³ reinstem Benzoylchlorid behandelt. Das wie dort isolierte Rohprodukt wurde an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten Fraktionen gaben etwas Benzoesäure-methylester. Aus den mit Benzol-Chloroform (1:1) und reinem Chloroform eluierten Anteilen wurden durch Umkristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Methanol 34 mg farblose Prismen erhalten. Doppelsmp. 178–184° → 192°; $[\alpha]_D^{20} = +31,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,332$ in Aceton).

13,36 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,42^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet, asche-frei.

3,610 mg Subst. gaben 9,27 mg CO₂ und 2,03 mg H₂O (*F. W.*)

C₃₇H₄₀O₉ (628,69) Ber. C 70,68 H 6,41% Gef. C 70,08 H 6,29%

Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: rosa (im ersten Moment), karmin (nach 1 Minute), karmin mit blauem Rand (nach 7 Minuten), kirschrot mit blauem Rand (nach 30 Minuten), violett mit blauem Rand (nach 75–150 Minuten), dunkelblau (nach 5 Stunden).

Sarverogenon.

54 mg Sarverogenin wurden in 1,3 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,2 cm³ Wasser und 1,3 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 26 mg CrO₃) versetzt und 14 Stunden bei 18° stehengelassen. Da das CrO₃ dann völlig verbraucht war, wurden nochmals 0,25 cm³ derselben Lösung (= 5 mg CrO₃) zugegeben und noch 16 Std. stehengelassen, worauf noch etwas CrO₃ nachweisbar war. Es wurden 0,2 cm³ Methanol zugegeben und noch 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum bei 20°, Zusatz von etwas Wasser und Ausschütteln mit Chloroform, Waschen mit verdünnter H₂SO₄, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen gab 38 mg gelben Rückstand. Aus Methanol-Äther nach längerem Stehen etwas zitronengelbe Kristalle vom Smp. 222–232°. Die Mutterlauge wurde chromatographiert. Aus den mit Chloroform und Chloroform-Methanol (98:2) eluierten Anteilen wurden noch etwas gleiche Kristalle erhalten. Zusammen aus Methanol-Aceton (1:5) umkristallisiert. Gelbe Prismen, Smp. 235–241° (Zers.), stark verrieben, Smp. 231–238° (Zers.). Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: gelborange (nach 1 Minute), orange (nach 2 Minuten), orangerot (nach 5 Minuten), rot (nach 10 Minuten), karmin (nach 30–60 Minuten), hellorange (nach 120 Minuten). Der Stoff wird später untersucht.

D-Sarmentose aus Sarverosid.

Die 220 mg destillierter Zuckersirup aus Sarverosid (Verseifungsversuch b) wurden unter völligem Wasserausschluss mit einer Spur Äther verflüssigt und mit kristallisierter Sarmentose (siehe unten) angeimpft, worauf sehr rasch Kristallisation eintrat. Das Produkt schmolz roh bei 58–74°. Zur Reinigung wurde in wenig Aceton gelöst, mit absolutem Äther verdünnt, filtriert, eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Der Sirup wurde in einem Tropfen Aceton gelöst, mit 0,5 cm³ absolutem Äther verdünnt, geimpft und unter H₂O-Ausschluss bei 18° kristallisieren gelassen. Erhalten wurden 55 mg reinste Kristalle als viereckige Plättchen, Smp. 77–79° sowie 110 mg Kristalle vom Smp. 74–77°; die restlichen Mutterlaugen (50 mg) kristallisierten auch noch. Die reinsten Kristalle zeigten $[\alpha]_D^{15,5} = +11,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,1906$; nach 10 Minuten) sowie $+13,9^\circ \pm 1^\circ$ (nach 45 Minuten sowie nach 24 Stunden).

21,920 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15,5} = +0,25^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 10 Minuten) und $+0,305^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 45 Minuten und nach 24 Stunden)

Kristallisierte Sarmentose aus Sarmentocymarin sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Mischprobe mit krist. synthetischer Sarmentose zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

S-Benzylthiuroniumsalz. 110 mg obiger Sarmentose aus Hydrolyse b) vom Smp. 74—77° wurden wie früher beschrieben¹⁾, mit 48 mm³ Brom in 2,5 cm³ Wasser 18 Stunden bei 18° oxydiert, das im Molekularkolben bei 100—120° im Hochvakuum destillierte Lacton (99 mg) ins Ba-Salz übergeführt und das aus Methanol mit Aceton gefällt und gewaschene Ba-Salz (137 mg) mit 123 mg S-Benzylthiuroniumsulfat umgesetzt. Aus Methanol-Aceton 108 mg glänzende, langgestreckte, sechseckige Blättchen, Smp. 147—148°; $[\alpha]_D^{15} = +10,3^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,8848$ in Methanol).

18,860 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,195^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage im Hochvakuum bei 20° über P₂O₅ getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

2,857 mg Subst. gaben 5,478 mg CO₂ und 1,835 mg H₂O (ETH)

C₁₅H₂₄O₅N₂S (344,43) Ber. C 52,30 H 7,02% Gef. C 52,32 H 7,19%

Die Mischprobe mit einem authentischen Präparat¹⁾ schmolz ebenso. Es ist daher schwer ersichtlich, warum die spez. Drehung fast 3° zu hoch war.

Nebenprodukt Nr. 752.

Dieser Stoff wurde besonders aus nicht ganz reifen Samenproben aus dem Ätherextrakt neben Sarverosid erhalten. In rohem Zustand ist er in Äther leichter, in Methanol schwerer löslich als Sarverosid und lässt sich durch dieses Verhalten abtrennen. Bei der Chromatographie wird er viel später eluiert. Er scheidet sich aus den meisten Lösungsmitteln leicht in Form von Gallerten ab. Aus feuchtem Äther wurden feine, farblose Nadeln erhalten, die im Molekularkolben bei 0,01 mm und 240° Badtemperatur sublimiert werden konnten. Smp. 320—322° (Zers.). Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 60° getrocknet; kein Gewichtsverlust.

3,760 mg Subst. gaben 10,52 mg CO₂ und 3,39 mg H₂O (F.W.)

Gef. C 76,35 H 10,09%

Dieser Stoff gab mit konz. H₂SO₄ keine Färbung. Er wurde noch nicht weiter untersucht. — Kristalle von gleichen Eigenschaften wurden auch gelegentlich aus den Samen anderer Strophanthusarten erhalten.

Hydrolyse der Sarverosid-Mutterlaugen.

Diese Versuche wurden unternommen, um festzustellen, ob in diesen Mutterlaugen noch merkliche Mengen Sarmentocymarin enthalten sind, da Sarmentogenin leichter isolierbar ist als Sarmentocymarin.

a) Hydrolyse derjenigen Chromatographiefraktionen, aus denen kristallisiertes Sarverosid und Sarmentocymarin isoliert worden waren.

9,5 g amorphe Mutterlaugen aus total 8,34 kg Samen, aus denen alle kristallisierbaren Anteile weitmöglichst abgetrennt worden waren, wurden in 300 cm³ Methanol mit 300 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ 30 Minuten unter Rückfluss gekocht, dann wurde unter allmählicher Zugabe von 300 cm³ Wasser im Vakuum vom Methanol befreit und noch 30 Minuten auf 65° erwärmt und anschliessend bis zur Abkühlung evakuiert und 3mal mit je 600 cm³ Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Die mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen Auszüge hinterliessen nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen 5,2 g Geningemisch, aus Methanol-Äther 2 g Kristallgemisch, Smp. 130—132°. Die saure wässrige Lösung wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 200 cm³ eingengt und noch 3mal mit je 400 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. (Verbleibende saure, wässrige Phase diente zur Isolierung des Zuckers.) Die wie oben gewaschenen Chloroformlösungen gaben noch 1,8 g Geningemisch und daraus Kristalle vom Smp. 130—255°.

¹⁾ C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. 25, 1611 (1942).

Isolierung des Zuckers. Die verbleibende saure, wässrige Lösung wurde, wie bei der Isolierung der Sarmentose aus reinem Sarverosid (Verseifungsversuch b) beschrieben, behandelt. Der rohe Sirup (1,3 g) wurde im Molekularkolben bei 0,02 mm destilliert und in 2 Fraktionen aufgefangen. Fraktion 1 bei 80–110° Badtemperatur gab 470 mg farblosen Sirup, der in evakuierte Ampulle mit etwas absolutem Äther eingeschmolzen nach 5 Tagen bei 0° kristallisierte. Fraktion 2 bei 110–130° Badtemperatur gab 430 mg leicht gelblichen Sirup, der beim Animpfen mit den Kristallen aus Fraktion 1 ebenfalls kristallisierte. Der Kolbenrückstand betrug 350 mg.

Kristallisierte Sarmentose¹⁾.

Die zwei obigen, kristallin erstarrten Fraktionen schmolzen roh bei 55–65°. Sie wurden vereinigt und nochmals im Molekularkolben bei 0,03 mm und 115–125° Badtemperatur destilliert. Es verblieb noch ein kleiner Kolbenrückstand. Das Destillat kristallisierte aus wenig trockenem Äther rasch in rhombisch begrenzten Plättchen. Sie wurden mit Äther-Pentan (3:1), dann (1:1) und (1:2) und schliesslich mit reinem Pentan gewaschen und sofort im Vakuum über CaCl₂ getrocknet und eingeschmolzen. Ausbeute 400 mg Kristalle, Smp. 77–79° sowie 115 mg vom Smp. 75–77°. Es verblieben 770 mg sirupöse Mutterlauge. Die reinsten Kristalle zeigten $[\alpha]_D^{15} = +12,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,2008$ in Wasser; nach 15 Minuten) bzw. $+14,0^\circ \pm 1^\circ$ (nach 3–72 Stunden)²⁾.

22,022 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,28^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 15 Minuten) bzw. $+0,305^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 3 sowie 24, 48 und 72 Stunden)

Beim Animpfen synthetischer³⁾ sowie authentischer Sarmentose aus Sarmentocymarinar trat rasche Kristallisation des Sirups ein. Schmelzpunkt und Mischprobe waren gleich.

Trennung des kristallisierten Aglykongemisches.

Die vereinigten Rohkristalle des Chloroform-Äther- sowie des Chloroform-Extraktes wurden in Chloroform aufgenommen und der schwer lösliche Anteil abgenutscht, mit wenig Chloroform ausgekocht und mit etwas Aceton nachgewaschen. Es verblieben 140 mg fast reines Sarmentogenin, Smp. 263–272°.

Die vereinigten Mutterlaugen (1,8 g) wurden an 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-Gemischen eluierten Anteile (180 mg) blieben amorph. Die erste mit reinem Chloroform eluierte Fraktion lieferte 770 mg fast reines Sarverogenin, Smp. 220–227° (opak bei 120–130°) (Mischprobe und H₂SO₄-Reaktion). Die folgenden 16 mit reinem Chloroform und Chloroform-Methanol abgelösten Fraktionen (total 520 mg) waren Gemische, die sich durch mühsame fraktionierte Kristallisation weitgehend trennen liessen. Am besten liess sich Sarmentogenin aus wenig Methanol mit Wasser daraus abscheiden. Erhalten wurden 210 mg reines Sarverogenin, 130 mg reines Sarmentogenin sowie 50 mg Gemisch und 130 mg Mutterlaugen.

Mit Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1) liessen sich aus der Säule noch 350 mg Material eluieren, die nicht kristallisierten.

Trennung der Aglykon-Kristall-Mutterlaugen. Gelbe Substanz Nr. 782.

Die vereinigten Kristall-Mutterlaugen (5 g) wurden analog an 125 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten mit Benzol-Chloroform erhaltenen Anteile (460 mg) blieben amorph. Weitere 12 mit Benzol-Chloroform, reinem Chloroform sowie Chloroform-Methanol bis zu 3% Methanolgehalt eluierte Fraktionen (total 2,8 g) gaben 1,1 g Kristallgemisch, das wie oben getrennt, 625 mg Sarverogenin, 260 mg Sarmentogenin und 75 mg Restgemisch

¹⁾ W. A. Jacobs & N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. **96**, 355 (1932).

²⁾ W. A. Jacobs & N. M. Bigelow fanden Smp. 78–79° und $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (nach 20 Minuten) $+15,8^\circ$ (nach 24 Stunden) in Wasser.

³⁾ H. Hauenstein & T. Reichstein, Helv. **33**, 446 (1950).

lieferte. Aus den weiter mit Chloroform-Methanol bis zu 15% Methanolgehalt eluierten Anteilen liessen sich 110 mg gelbe Kristalle (Subst. Nr. 782) vom Smp. 232—240° (Zers.) isolieren, die bei der Mischprobe mit Sarverogenon keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Weitere mit Chloroform-Methanol und Chloroform-Methanol-Äthylacetat eluierte Anteile (total 905 mg) kristallisierten nicht.

Gelbe Substanz Nr. 782. Aus Dioxan-Aceton, dann aus Methanol-Aceton gelbe Kristalle. Smp. 240—243° (Zers.); $[\alpha]_D^{15} = + 34,20 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,1120$ in Methanol).

11,127 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{15} = + 0,38^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet, kein Gewichtsverlust.

3,754 mg Subst. gaben 9,056 mg CO_2 und 2,383 mg H_2O (ETH)

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (418,47) Ber. C 66,01 H 7,23% Gef. C 65,83 H 7,11%

Färbung mit 84-proz. H_2SO_4 : gelb — orange — rot — rosa. Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoret. Teil wiedergegeben.

b) Hydrolyse derjenigen Chromatographiefraktionen, die bei der Isolierung von Sarverosid und Sarmentocymarin später als diese abgelöst wurden.

7,5 g sirupöse Eluate aus Chromatographien von insgesamt 8,34 kg Samen wurden genau wie bei a) behandelt und gaben 5,5 g rohes Genin-Gemisch sowie 650 mg destillierten Zuckersirup. Letzterer kristallisierte nach Animpfen mit krist. Sarmentose ebenfalls teilweise, gab aber nur relativ wenig reine Kristalle.

Aus dem Genin-Gemisch liess sich durch direkte Kristallisation 280 mg fast reines Sarverogenin und 175 mg nicht ganz reines Sarmentogenin isolieren. 1,3 g der Mutterlaugen (5 g) gaben nach Chromatographie noch 75 mg Sarmentogenin sowie 20 mg gelbe Kristalle (Sarverogenon?) vom Smp. 233—235° (Zers.).

Insgesamt liessen sich bei der Hydrolyse aller Mutterlaugen aus den 8,34 kg Samen somit noch 1,885 g Sarverogenin sowie 0,780 g Sarmentogenin isolieren. Dies zeigt, dass jedenfalls nur ein recht geringer Teil des Sarverosids und des Sarmentocymarins der direkten Isolierung entgangen ist¹⁾. Dass dieser Verlust beim Sarmentocymarin grösser ist, liegt an der etwas schwierigeren Abtrennbarkeit dieses Glykosids aus Gemischen. Mit Sicherheit folgt aus dem Ergebnis aber, dass die untersuchten Samen höchstens Spuren von Sarmentocymarin enthalten haben.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (ETH); bei Herrn F. Weiser, Basel (F.W.); bei Herrn F. Gatt, Innsbruck (F.G.); bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dr. E. Wiesenberger, Graz (S.W.).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Aus den Samen von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. liessen sich nach enzymatischer Spaltung Sarverosid (durchschnittlich 0,14%) und Sarmentosid A (durchschnittlich 0,5%) isolieren. Aus einer Samenprobe liess sich auch eine kleine Menge (0,0045%) Sarmentocymarin isolieren. Eine Spur dieses Glykosids konnte auch nach sorgfältiger Chromatographie einer grösseren Menge Roh-Sarverosid ge-

¹⁾ Es ist ferner wahrscheinlich, dass ein kleiner Teil der beiden Glykoside im ursprünglichen Gemisch in teilweise acetylierter Form vorlag und deswegen nicht kristallisierte. Die Rohglykoside scheinen merkliche Mengen Acetylgruppen zu enthalten, wie das auch von anderen Strophanthusarten bekannt ist. Sofern nur der Zuckeranteil acetyliert ist, geben solche Acetate bei der Hydrolyse die bekannten Aglykone.

fasst werden. Schliesslich konnte durch milde Hydrolyse der chromatographierten Sarverosid-Mutterlaugen neben Sarverogenin auch noch Sarmentogenin (0,780 g aus 8,34 kg Samen = 0,0093 %) gefasst werden. Die Samen dieser Art enthalten demnach höchstens Spuren von Sarmentocymarin.

Sarverosid $C_{30}H_{44}O_{10}$ wird durch vorsichtige Hydrolyse in Sarverogenin $C_{23}H_{32}O_7$ und die bekannte Sarmentose $C_7H_{14}O_4$ gespalten. Die Acetate von Sarverosid und Sarverogenin kristallisierten nicht, wohl aber die Benzoate; ihre Analysen sprechen dafür, dass sich in beiden Fällen Dibenzoate bilden. Sarverogenin wird durch vorsichtige Dehydrierung mit CrO_3 in das gelb gefärbte Sarverogenon übergeführt.

Aus einigen nicht ganz reifen Samenproben liess sich ein bei 320° schmelzendes Nebenprodukt (Substanz Nr. 752) isolieren, das auch aus den Samen anderer Strophanthusarten erhalten wurde.

Aus den Mutterlaugen des Sarverosids konnte in kleiner Menge auch noch ein Stoff vom Smp. $238\text{--}241^{\circ}$ (Zers.) isoliert werden, der noch nicht untersucht wurde.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

69. Acovenosid A und Acovenosid B, zwei Glykoside aus den Samen von *Acokanthera venenata* G. Don. Erste Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 53. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(21. II. 50.)

Verschiedene *Acokanthera*²⁾-Arten (Apocynaceae) werden besonders in Ost- und Süd-Afrika zur Bereitung von Pfeilgiften verwendet³⁾. Nach *Lewin*⁴⁾ werden in Ostafrika dazu besonders *Acokanthera Ouabaio Cathel.* (= *Carissa Ouabaio Poiss.*), *Acokanthera Schimperi Sch. B. et H.* (= *Carissa Schimperi A. DC.*) sowie *Acokanthera Deflersii Schwf.* benutzt, während die Eingeborenen Südafrikas *Acokanthera venenata* G. Don. verwenden⁵⁾.

¹⁾ 52. Mitt. Helv. **33**, 465 (1950).

²⁾ In der älteren Literatur werden viele *Acokanthera*-Arten auch als *Carissa*-Arten bezeichnet.

³⁾ Vgl. die Literatur-Zusammenstellung in C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe, Bd. II, 977–78, 2. Aufl. (Jena 1931) sowie Ergänzungsband, p. 4 (1935). Die in letzterem zitierte Publikation von K. Braun, Das Hochland 3, Nr. 8/9 (1933) (Separ.) „*Acokanthera*-Arten als Giftpflanzen“, mit ausführlichen Mitteilungen über Pfeilgifte in den Bezirken des früheren Deutsch-Ostafrika, mit Literatur, war uns leider nicht zugänglich.

⁴⁾ L. Lewin, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **4**, 29 (1894).

⁵⁾ Nach Privatmitteilung von Pater Dr. J. Gerstner \dagger verwenden die Zulus in Südafrika die Wurzelrinde (nicht Holz). Sie kennen auch keine Pfeile, sondern haben nur Speere.

fasst werden. Schliesslich konnte durch milde Hydrolyse der chromatographierten Sarverosid-Mutterlaugen neben Sarverogenin auch noch Sarmentogenin (0,780 g aus 8,34 kg Samen = 0,0093 %) gefasst werden. Die Samen dieser Art enthalten demnach höchstens Spuren von Sarmentocymarin.

Sarverosid $C_{30}H_{44}O_{10}$ wird durch vorsichtige Hydrolyse in Sarverogenin $C_{23}H_{32}O_7$ und die bekannte Sarmentose $C_7H_{14}O_4$ gespalten. Die Acetate von Sarverosid und Sarverogenin kristallisierten nicht, wohl aber die Benzoate; ihre Analysen sprechen dafür, dass sich in beiden Fällen Dibenzoate bilden. Sarverogenin wird durch vorsichtige Dehydrierung mit CrO_3 in das gelb gefärbte Sarverogenon übergeführt.

Aus einigen nicht ganz reifen Samenproben liess sich ein bei 320^0 schmelzendes Nebenprodukt (Substanz Nr. 752) isolieren, das auch aus den Samen anderer Strophanthusarten erhalten wurde.

Aus den Mutterlaugen des Sarverosids konnte in kleiner Menge auch noch ein Stoff vom Smp. $238\text{--}241^0$ (Zers.) isoliert werden, der noch nicht untersucht wurde.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

69. Acovenosid A und Acovenosid B, zwei Glykoside aus den Samen von *Acokanthera venenata* G. Don. Erste Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 53. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(21. II. 50.)

Verschiedene *Acokanthera*²⁾-Arten (Apocynaceae) werden besonders in Ost- und Süd-Afrika zur Bereitung von Pfeilgiften verwendet³⁾. Nach *Lewin*⁴⁾ werden in Ostafrika dazu besonders *Acokanthera Ouabaio Cathel.* (= *Carissa Ouabaio Poiss.*), *Acokanthera Schimperi Sch. B. et H.* (= *Carissa Schimperi A. DC.*) sowie *Acokanthera Deflersii Schwf.* benutzt, während die Eingeborenen Südafrikas *Acokanthera venenata* G. Don. verwenden⁵⁾.

¹⁾ 52. Mitt. Helv. **33**, 465 (1950).

²⁾ In der älteren Literatur werden viele *Acokanthera*-Arten auch als *Carissa*-Arten bezeichnet.

³⁾ Vgl. die Literatur-Zusammenstellung in C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe, Bd. II, 977–78, 2. Aufl. (Jena 1931) sowie Ergänzungsband, p. 4 (1935). Die in letzterem zitierte Publikation von K. Braun, Das Hochland 3, Nr. 8/9 (1933) (Separ.) „*Acokanthera*-Arten als Giftpflanzen“, mit ausführlichen Mitteilungen über Pfeilgifte in den Bezirken des früheren Deutsch-Ostafrika, mit Literatur, war uns leider nicht zugänglich.

⁴⁾ L. Lewin, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **4**, 29 (1894).

⁵⁾ Nach Privatmitteilung von Pater Dr. J. Gerstner \dagger verwenden die Zulus in Südafrika die Wurzelrinde (nicht Holz). Sie kennen auch keine Pfeile, sondern haben nur Speere.

Nach *Fraser & Tillie*¹⁾²⁾ soll das Pfeilgift der Wa Nyika, Wa Gyriama und anderer Stämme eines ausgedehnten Gebietes von Ost-Äquatorial-Afrika (Küstengegend um Mombase) ausschliesslich von *Acokanthera Schimper* A. DC. stammen. Derselben Ansicht ist *Holmes*³⁾. Aus Stamm-Holz⁴⁾ und Zweigen einer *Acokanthera*-Species, die er als *Acokanthera Ouabaio Cathel.* ansah, isolierte *Arnaud*⁵⁾ das kristallisierte, herzwirksame Glykosid Ouabain⁶⁾ und stellte kurz darauf fest, dass es mit dem von ihm⁷⁾ aus den Samen von *Strophanthus gratus Franch.* erhaltenen Stoff (in Deutschland g-Strophanthin genannt)⁸⁾ identisch ist, was von *Fraser und Tillie*¹⁾²⁾, *Thoms*⁸⁾ und anderen⁹⁾ bestätigt wurde. *Arnaud* hat die verschiedenen Hydratformen des Ouabains beschrieben¹⁰⁾, charakterisierte es durch ein kristallisiertes Heptacetat¹¹⁾ und stellte fest, dass es sich um ein L-Rhamnosid¹²⁾ handelt. *Fraser & Tillie*¹⁾²⁾ bezweifeln hingegen, ob die botanische Bestimmung des von *Arnaud* benützten Materials als *Acokanthera Ouabaio* richtig ist. Sie isolierten kristallisiertes Ouabain aus dem Holz von *Acokanthera Schimper* *Sch. B. & H.*, das nach seinen Eigenschaften mit *Arnaud*'s Präparat identisch war. Aus den oben genannten Gründen schlugen sie aber vor, den Stoff als „Acokantherin“ zu bezeichnen. Nach *Thoms*⁸⁾ stammt das Ouabaio-Holz von *A. abyssinica* oder *A. Schimper*. *Lewin*¹³⁾ glaubte, dass auch *Acokanthera Deflersii Schwf.* sowie *Acokanthera abyssinica (Hochst.) Schum.* das gleiche Glykosid produzieren. Seine Präparate waren aber amorph, so dass seine Vermutung durch keine eindeutigen Beweise gestützt ist. Auch in *Acokanthera longiflora Stapf.*, *A. Lamarckii Don.* und *A. Friesiorum Mgf.* sowie in der in Australien heimischen *Carissa ovata R. Br. var. stolonifera Bail.*, sind herzwirksame Glykoside nachgewiesen worden, die aber chemisch unzureichend charakterisiert sind, so dass über ihre eventuelle Identität nichts Sicheres ausgesagt werden kann. Dasselbe gilt für *A. spectabilis Hook.*¹⁴⁾, die mit *Acokanthera venenata Don.* sehr nahe verwandt ist und möglicherweise nur eine Standort-Varietät dieser darstellt.

Vorliegende Untersuchung befasst sich mit den Samen von *Acokanthera venenata G. Don.* Wir konnten daraus zwei wohlkristallisierte Glykoside isolieren, die beide von Ouabain verschieden sind und die wir Acovenosid A und Acovenosid B nennen. Das erstere wird in guter Ausbeute erhalten, das zweite nur in geringer Menge. Ausserdem dürfte mindestens noch ein weiteres Glykosid in den Samen enthalten

¹⁾ *T. R. Fraser & J. Tillie*, *Pharmac. J.* [3] **23** (52. year of publication), 937 (1893).

²⁾ *T. R. Fraser & J. Tillie*, *Pharmac. J.* [4] **1** (55. year of publication), 76 (1895).

³⁾ *E. M. Holmes*, *Pharmac. J.* [3] **23** (52. year of publication), 965 (1893).

⁴⁾ Das aus Abessinien und Somaliland stammende, zur Pfeilgiftbereitung verwendete „Ouabaio-Holz“, besonders Zweige (nach anderen Autoren, z. B. *Tsan-Quo Chou*⁹⁾ ist die Wurzelrinde besonders reich), soll vorzugsweise von *Acokanthera Ouabaio* und von *A. Schimper*, teilweise auch von *A. abyssinica (Hochst.) Schum.* stammen¹⁵⁾¹⁶⁾⁶⁾, vgl. dagegen¹⁾²⁾.

⁵⁾ *A. Arnaud*, *C. r.* **106**, 1011 (1888) (diese Arbeit konnten wir leider nicht einsehen); *Bl. Soc. Chim. Paris* **49**, 451, 856 (1888); *C.* **1888**, 726, 980.

⁶⁾ Dieser Name ist abgeleitet von „Ouabaio“ oder „Wabayo“; dem Eingeborennamen für den Baum, der aber nach *Fraser & Tillie*²⁾ nur in einem kleinen Gebiet verwendet wird.

⁷⁾ *A. Arnaud*, *C. r.* **107**, 1162 (1888); *C.* **1889**, I, 201.

⁸⁾ *H. Thoms*, *Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.* **14**, 104 (1904).

⁹⁾ *Tsan-Quo Chou*, *Bl. Imper. Inst. London* **25**, 10 (1927); *C.* **1927**, II, 291.

¹⁰⁾ *A. Arnaud*, *C. r.* **126**, 346 (1898); *C.* **1898**, I, 512.

¹¹⁾ *A. Arnaud*, *C. r.* **126**, 1654 (1898); *C.* **1898**, II, 352.

¹²⁾ *A. Arnaud*, *C. r.* **126**, 346, 1208 (1898); *C.* **1898**, I, 512, 1281.

¹³⁾ *L. Lewin*, *Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.* **4**, 29 (1894), *Virchows Arch. Physiol.* **134**, 231 (1893); *Schweiz. Wschr. Chem. Pharmaz.* **46**, 629 (1908).

¹⁴⁾ *R. S. Martin Casamada*, *Anales real. acad. farm.* **15**, 1 (1949); *Chem. Abstr.* **44**, 283 (1950).

¹⁵⁾ Vgl. Anm. 3, S. 485.

¹⁶⁾ *L. Lewin*, *Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.* **4**, 29 (1894).

sein, das aber noch nicht genauer untersucht wurde. In einer kürzlich erschienenen Notiz beschreibt *Veldsman*¹⁾ die Isolierung eines kristallisierten Glykosids aus der Rinde von *Acokanthera venenata* G. Don., das er „Venenatin“ nannte. Es zeigte Smp. 230° (nach Sintern bei 163°) und $[\alpha]_D^{27} = -57,2^\circ$ (in Alkohol). Obwohl die Verbrennungswerte nicht übereinstimmen und *Veldsman* angibt, dass Venenatin ein Rhamnosid darstellt, ist es sehr wahrscheinlich, dass unser Acovenosid A mit *Veldsmans* Venenatin identisch ist²⁾. Da ein strenger Beweis für die Identität aber noch nicht vorliegt, soll der Name Acovenosid A im Einverständnis mit *Veldsman* beibehalten werden³⁾⁴⁾.

Das für diese Untersuchung benutzte Material erhielten wir vom leider allzufrüh verstorbenen Pater Dr. J. Gerstner⁵⁾, Johannesburg (Südafrika). Er gab uns dazu folgende Angaben:

„Die Früchte wurden vom 1.—10. September 1947 in verschiedenen Parkanlagen der Kap-Halbinsel: Cape Town, Woodstock, Rondebosch, Kirstenbosch, Claremont usw. gesammelt. Die Pflanzen stammen alle mehr oder weniger von einem ziemlich grossen 30—40 Fuss hohen Baum am Eingang zum Parlament in Kapstadt. Die botanische Bestimmung wurde von Mrs. Bolus, der erfahrenen Direktorin des Herbarium Rondebosch, University of Cape Town, bestätigt⁶⁾. Die Eingeborenen und Mischlinge des Kaps kennen die Giftigkeit der Pflanze offenbar nicht mehr. Die Bäume tragen an einzelnen Stellen reichlich Früchte, und da kein Mensch oder Tier sie anrührt, können sie gut ausreifen. Die pflaumengrossen, zunächst roten Früchte werden bei der Reife schwarz, und das Fruchtfleisch ist dann essbar⁷⁾. Ich ass selbst eine Frucht, mein Boy 10 Stück ohne Beschwerden. Die Eingeborenen-Namen von *Acokanthera* sind:

Zulu: inHlungunyembe (alter Name, nicht mehr übersetzbar), ferner ubuHlungu bemamba (Mambakraut, Mamba ist die giftigste der dortigen Schlangen, *Cerastes caudalis*).

Sotho: Motulu, Mokxalamete.“

1) D. P. Veldsman, Journ. S. A. Vet. Med. Assn., **20**, 45 (1949).

2) Die Verbrennungswerte dieses Stoffes fallen leicht zu tief aus, da er stark hygroskopisch ist. Wir danken Herrn *Veldsman* sowie Herrn Dr. P. G. J. Louw, Direktor van Veerartsenydiens, Onderstepoort (Suid-Afrika), für die Übersendung einer Probe Venenatin, das bei der Mischprobe mit Acovenosid A keine Schmelzpunktniedrigung zeigte. Dies ist allerdings noch kein sicherer Beweis für die Identität.

3) Herr *Veldsman* erklärte sich freundlicherweise bereit, den Namen Venenatin fallen zu lassen, wenn sein Stoff sich mit unserem als identisch erweist.

4) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen hat Herr Dr. D. P. Veldsman noch drei weitere Artikel publiziert im South African Industrial Chemist, August, Sept. und Nov. 1949, p. 144, 172 und 217. Es werden dort eine Reihe Derivate, die Mannich-Spaltung und andere Reaktionen beschrieben. Trotz gewisser Diskrepanzen mit unseren Resultaten geht daraus unter anderem die Identität seines Glykosids mit Acovenosid A hervor.

5) Pater Dr. Jacob Gerstner ist am 29. September 1949 im Spital in Lusaka nach kurzer Krankheit (Lungenentzündung) gestorben. R.I.P.

6) Nach Mrs. Bolus sind *Acokanthera venenata* Don. und *A. spectabilis* Hook. zwei verschiedene Arten. Dr. Gerstner glaubte, dass es sich nur um Standortvarietäten handelt und vermutete, dass dies auch für einige andere *Acokanthera*-Arten zutreffen könnte. Jedenfalls ist *A. venenata* die südlichste von allen.

7) Dies steht in guter Übereinstimmung mit der Angabe in C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe, 2. Aufl., Ergänzungsband, S. 4 (Jena 1935).

Wir erhielten teilweise die bereits vom Fruchtfleisch befreiten Samen, teilweise ganze, getrocknete Früchte. Jede Frucht enthält meistens zwei der bräunlichgelben Samen. Diese sehen wie grosse, rundliche, rohe Kaffeebohnen aus, sind zwar etwas weicher, aber sehr zäh und schmecken stark bitter. Zur Extraktion wurden sie grob gemahlen¹⁾ und mit Petroläther entfettet, der aber nur 0,12% Material auszog, so dass die Entfettung in späteren Versuchen unterlassen wurde. In einem Versuch wurde das so erhaltene Samenpulver direkt erschöpfend mit Alkohol extrahiert, worauf sich nach dem bei *Strophanthus*-Samen bewährten Arbeitsgang²⁾ besonders aus dem Chloroformextrakt das kristallisierte Acovenosid A in 1,08% Ausbeute leicht gewinnen liess. Die Ausbeute an Kristallen liess sich auf über das Doppelte steigern, wenn das Samenpulver zuerst 16 Stunden mit Wasser geweicht wurde. Es ist möglich, dass dabei auch ein fermentativer Prozess stattfindet. Sehr wesentlich dürfte er aber nicht sein, schon weil in beiden Fällen dieselben Kristalle resultierten. Durch das Weichen wird vor allem eine bessere Extraktion erzielt, denn aus dem mehrmals mit Alkohol extrahierten Samenpulver liess sich nochmals eine erhebliche Glykosidmenge gewinnen, wenn es nachträglich mit Wasser geweicht wurde. Acovenosid A stellt den Hauptteil des neutralen Chloroformextraktes dar. Aus den relativ geringen Mutterlaugen liess sich als weiteres kristallisiertes Glykosid das Acovenosid B gewinnen (Ausbeute 0,062%). Der mit Chloroform ausgeschüttelten wässerigen Phase konnten anschliessend durch Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol (2:1)³⁾ noch erhebliche Mengen stark bitter schmeckender Stoffe entzogen werden, über die später berichtet wird⁴⁾. Die mit Chloroform-Alkohol extrahierte wässrige Phase schmeckte nicht mehr bitter. Es konnte etwas Rohrzucker daraus isoliert werden.

Acovenosid A kristallisiert aus Methanol-Äther oder Aceton-Äther in Prismen mit Doppel-Smp. 160—163° → 230—232°, aus reinem Methanol in dünnen, gestreckten Platten (siehe Bild) vom Smp. 223—225°. Herr Dr. *Chen* hatte die Freundlichkeit, das Glykosid an der Katze zu prüfen⁵⁾. Er fand als geometrisches Mittel der

¹⁾ Stark ausgetrocknete Samen sind von hornartiger Beschaffenheit und lassen sich kaum mahlen. Solches Material haben wir in späteren Versuchen unter Toluolzusatz 2 Tage in Wasser quellen lassen, dann mit der Fleischhackmaschine grob zerkleinert und anschliessend direkt mit Wasser und Alkohol extrahiert.

²⁾ Vgl. beispielsweise *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 (1948).

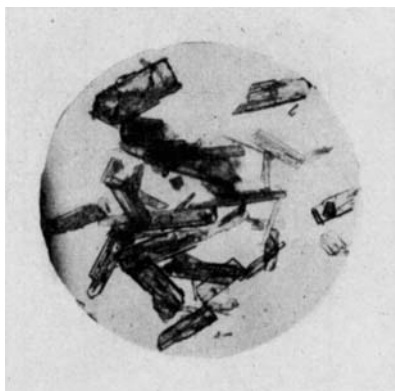
³⁾ Von *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis*, *Helv.* **20**, 1484 (1937), zum Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

⁴⁾ Hätten die Samen Ouabain enthalten, so sollte sich dieses leicht kristallisierende Glykosid vorwiegend in diesem Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt befunden haben. Der genannte Extrakt gab aus Wasser bisher aber keine Kristalle. Nach Acetylierung liessen sich etwas Kristalle erhalten, über die später berichtet wird.

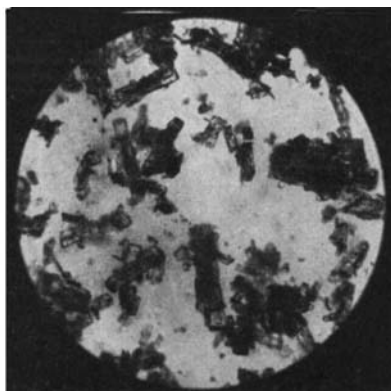
⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. *K. K. Chen*, Indianapolis, für die Übersendung seiner Resultate. Er wird über seine Versuche an anderem Ort berichten.

letalen Dosis $0,2357 \pm 0,0160$ mg/kg. Es handelt sich somit um einen relativ stark wirksamen Stoff.

Das lufttrockene Acovenosid A gab nach längerem Trocknen im Hochvakuum bei 100° einen Gewichtsverlust von ca. 6% (entsprechend 2 Mol Kristallwasser) und gab dann Analysenwerte, die auf die Formel $C_{30}H_{46}O_9$ mit einer Methoxylgruppe passten. Es war frei von Acetoxygruppen und wurde dementsprechend bei mehrtägigem Stehen mit $KHCO_3$ in wässrigem Methanol nicht verändert. Es gab eine



Acovenosid A
aus Methanol,
Vergrößerung ca. 50-fach.



Acovenosid B
aus Dioxan-Aceton,
Vergrößerung ca. 140-fach.

positive (rote) *Legal*-Reaktion, und seine alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett die für einfach α, β -ungesättigte Lactone typische selektive Absorption (s. Kurve S. 490). Auch in hoher Konzentration wurde dabei keine Andeutung für das Vorliegen einer Ketogruppe gefunden. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion¹⁾ war negativ. Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin bei 37° lieferte ein kristallisiertes Acetat vom Smp. $230\text{--}231^\circ$, dessen Analysen am besten auf ein Diacetat $C_{34}H_{50}O_{11}$ passten. Ein Triacetat $C_{36}H_{52}O_{12}$ wäre zwar nicht ausgeschlossen, dagegen spricht aber das Verhalten des Acetats gegenüber CrO_3 in Eisessig. Es wird dabei glatt zu einem Neutralstoff vom Smp. $219\text{--}220^\circ$; $[\alpha]_D^{23} = -69^\circ$ (in Chloroform) dehydriert, dessen Analysenwerte auf die Formel $C_{34}H_{48}O_{11}$ passten und das im Ultraviolett neben dem Maximum bei $217\text{ m}\mu$ noch ein schwaches Maximum bei $292\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 1,33$) zeigte, das einer Ketogruppe entsprechen dürfte²⁾. Das Acetat sollte demnach noch eine freie sekundäre HO-Gruppe enthalten.

¹⁾ Ausführungsform nach J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **31**, 883 (1948).

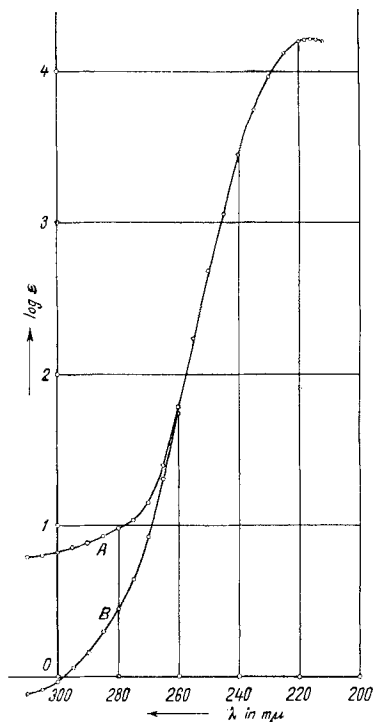
²⁾ Über diese Versuche wird in einer späteren Mitteilung von Ch. Tamm & T. Reichstein berichtet.

Wegen der negativen *Keller-Kiliani*-Reaktion war anzunehmen, dass Acovenosid A hydrolytisch schwer spaltbar ist. Daher wurde die Spaltung mit HCl in Aceton nach *Mannich & Siewert*¹⁾ versucht. Sie gab tatsächlich das gewünschte Resultat, wenn auch nur in mässiger Ausbeute. Aus den erhaltenen wasserlöslichen Anteilen konnte dabei

Ultraviolett-Absorptionsspektren in Alkohol²⁾.

Kurve A. Acovenosid A,
 $c = 3,28 \cdot 10^{-3}, -4, -5$ Mol/Liter
 Berechnet auf Mol = 550,67.

Kurve B. Acovenosid B,
 $c = 1,16 \cdot 10^{-3}, -4, -5$ Mol/Liter
 Berechnet auf Mol = 550,67.



in ca. 40% Ausbeute ein sirupöser Zucker isoliert werden, der nach Oxydation mit Bromwasser ein kristallisiertes Lacton lieferte. Dieses zeigte den Smp. 167° und $[\alpha]_D^{16} = +29,4^{\circ}$ (in Methanol). Seine Analyse passte auf die Formel $C_7H_{12}O_5$ mit einer Methoxylgruppe.

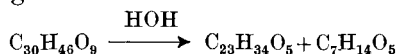
Die nach der *Mannich*-Spaltung erhaltenen chloroformlöslichen Anteile waren ein Gemisch. Durch Chromatographie liess sich dieses in 4 kristallisierte Stoffe zerlegen. Einer davon war unverändertes Ausgangsmaterial. Zwei weitere gaben mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und stellten offenbar Anhydrierungsprodukte dar. Das eine war methoxyl- und demnach zuckerfrei, und seine Analyse stimmte ungefähr auf ein Anhydro-aglykon $C_{23}H_{32}O_4$. Das andere enthielt Methoxyl, und die Analyse war mit der Formel $C_{30}H_{44}O_8$ eines Anhydro-glykosids verträglich. Der vierte (Ausbeute ca. 36% bei Ein-

¹⁾ C. Mannich & G. Siewert, B. **75**, 737 (1942).

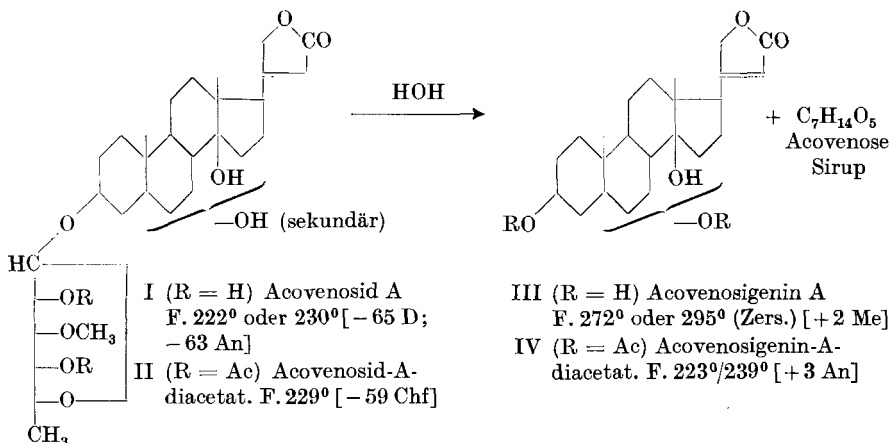
²⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller in einem Beckman Quarz Spektrophotometer Modell DU.

rechnung des regenerierten Ausgangsmaterials) erwies sich als das gesuchte Aglykon, das wir Acovenosigenin A nennen. Es gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung, war methoxylfrei, und die Analyse passte auf die Formel $C_{23}H_{34}O_5$, die durch weiteren Abbau bestätigt wurde¹⁾. Das Aglykon gab bei der Acetylierung ein kristallisiertes Acetat, dessen Analyse ungefähr auf die Formel $C_{25}H_{46}O_6$ oder $C_{27}H_{48}O_7$ passte. Wie sich durch weiteren Abbau¹⁾ zeigte, ist die zweite richtig, es liegt demnach ein Diacetat vor. Dementsprechend wird das Acetat durch CrO_3 lediglich in einen Chromsäure-ester verwandelt, der durch Reduktion mit Methanol das ursprüngliche Genin-diacetat fast quantitativ zurückliefert. Dieses enthält somit im Gegensatz zum Glykosid-acetat keine freie sekundäre HO-Gruppe mehr. Das Diacetat absorbiert im Ultraviolett praktisch gleich wie Acovenosid A (siehe Kurve). Das freie Acovenosigenin A lieferte auch bei sehr vorsichtiger Dehydrierung mit CrO_3 nur sehr wenig neutrale, zur Hauptsache aber saure Anteile. Die Analyse des Neutralteils passte ungefähr auf die Formel $C_{23}H_{30-32}O_5$. Aus den sauren Anteilen liess sich nach Methylierung mit Diazomethan ein kristallisierter Dimethylester $C_{25}H_{36}O_7$ (?) erhalten. Diese Stoffe werden später untersucht.

Die Spaltungsgleichung des Acovenosids A ist in Bruttoformeln somit wie folgt anzugeben:



Nimmt man an, dass Acovenosid A analog gebaut ist wie andere bekannte Glykoside des Digitalis- und Strophanthustypus, so können die folgenden Teilformeln als wahrscheinlich angesehen werden:



Der räumliche Bau des Zuckers ist willkürlich formuliert. Ac = CH_3CO- ; die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Chf = Chloroform, D = Dioxan, M = Methanol.

¹⁾ Siehe spätere Mitteilung.

Die Methoxylgruppe im Zuckeranteil ist in 3-Stellung gesetzt, weil Acovenosid A mit HJO_4 nicht reagiert. Die Tatsache, dass die sekundäre HO-Gruppe im Acovenosid A bei 37° nicht acetyliert wird, während sie beim freien Genin unter denselben Bedingungen in Reaktion tritt, deutet darauf hin, dass sie in der Nähe der glykosidifizierten HO-Gruppe stehen muss, so dass die Anwesenheit des Zuckers einen abschirmenden Effekt ausübt. Es wurde daher geprüft, ob Acovenosigenin A (III) mit HJO_4 reagiert. Nach 15stündigem Stehen in wässrigem Methanol bei 20° trat keine Reaktion ein, es ist daher unwahrscheinlich, dass die in Formel III nicht festgelegte HO-Gruppe in 2- oder 4-Stellung steht¹⁾.

Acovenosid B wurde nur in recht kleiner Menge aus den Mutterlaugen des Acovenosids A durch Chromatographie erhalten. In Methanol ist es erheblich leichter löslich als Acovenosid A, hingegen relativ schwer löslich in Aceton und Chloroform. Herr Dr. K. K. Chen hatte die Freundlichkeit, auch dieses Glykosid an der Katze zu prüfen. Er fand als geometrisches Mittel der letalen Dosis an 10 Tieren $2,144 \pm 0,2637$ mg/kg. Der Stoff ist also etwa 9mal schwächer wirksam als Acovenosid A.

Zeit in Minuten	Acovenosid A	Acovenosid-A-acetat	Acovenosid B	Acovenosid-B-acetat
1	citron (stark)	citron	citron (hell)	farblos
2	citron	citron	citron (hell)	citron hell
30	citron	citron	citron grünlich	citron hell
60	bräunlichgelb	citron mit Graugrünstich	hellgrün	citron mit Graugrünstich
90	gelbbraun	citron mit Graugrünstich	graugrün	citron mit Graugrünstich
120	braun	hellgrün mit Graustich	blaugrün	graugrün
180	braun lila	hellgrün mit Graustich	blau	graugrün
240	violett	grau mit Violettstich	blau	blau

Acovenosid B gab eine positive (rote) *Legal*-Reaktion, hingegen war die *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. Das Ultraviolett-Absorptionsspektrum (siehe Kurve) war fast gleich wie dasjenige von Acovenosid A. Die einzige bisher ausgeführte Analyse passt gut auf die Formel $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_9$ (oder $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_{10}$) mit einer Methoxylgruppe. Danach besteht die Möglichkeit, dass der Stoff mit Acovenosid A isomer ist.

¹⁾ L. F. Fieser & S. Rajagopalan, Am. Soc. 71, 3938 (1949), fanden allerdings kürzlich, dass Cholestantriol-($3\beta, 5\alpha, 6\beta$) mit HJO_4 in wässrigem Aceton auch nach halbstündigem Kochen praktisch nicht reagiert, so dass obiges Experiment eine α -Glykolgruppierung nicht eindeutig ausschliesst.

Er liefert ein kristallisiertes Acetat vom Smp. 203—205°, dessen Analyse auf die Formel $C_{36}H_{52}O_{12}$ passte.

In vorstehender Tabelle werden noch die Farbreaktionen der beiden Glykoside und ihrer Acetate mit 84-proz. H_2SO_4 wiedergegeben¹⁾.

Wir danken Herrn P.D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Extraktion der Samen und Isolierung von Acovenosid A.

850 g trockene Samen wurden in einer starken Fleischhackmaschine grob gemahlen und anschliessend durch Perkolation mit Petroläther entfettet. Der Petrolätherauszug lieferte beim Eindampfen jedoch nur 1,02 g Rückstand (fettes Öl).

a) Extraktion mit Alkohol.

400 g entfettetes Samenpulver wurden mit 500 cm³ wasserfreiem Alkohol 30 Minuten stehen gelassen, scharf abgenutscht und diese Behandlung noch zweimal wiederholt. Das grobe Pulver wurde hierauf in der Kaffeemühle fein gemahlen und anschliessend noch 6mal mit je 600 cm³ absolutem Alkohol je 1 Stunde bei 20° extrahiert. Es war dann immer noch merklich bitter. (Weitere Behandlung siehe unten.) Die vereinigten alkoholischen Auszüge wurden im Vakuum bei 45° Badtemperatur auf 250 cm³ eingengt, mit 200 cm³ Wasser und mit dem frisch aus 400 g Bleiacetat-trihydrat gefällten und gut mit Wasser gewaschenen $Pb(OH)_2$ versetzt und 15 Minuten energisch geschüttelt. Dann wurde durch wenig Kieselgur (Hyflo Super-Cel) abgenutscht, das Filtrat mit wenig verdünnter H_2SO_4 bis zur eben lackmussauren Reaktion versetzt, von wenig ausfallendem $BaSO_4$ durch Filtration befreit und im Vakuum auf 200 cm³ eingengt. Dieses Konzentrat wurde 3mal mit je 400 cm³ Äther ausgeschüttelt, wobei in der wässrigen Phase bereits reichliche Kristallbildung eintrat. Die der Reihe nach mit 50 cm³ Wasser, 40 cm³ Sodalösung und 40 cm³ Wasser gewaschenen Ätherauszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet und hinterliessen beim Eindampfen 1,26 g hellgrünen Rückstand. Aus Methanol-Äther 100 mg Kristalle vom Smp. 220—224° und 165 mg vom Smp. 212—221° (rohes Acovenosid A).

Die wässrige Phase wurde hierauf 4mal mit je 350 cm³ Chloroform ausgeschüttelt, wobei die suspendierten Kristalle in Lösung gingen. Die Auszüge passierten dieselben Waschlösungen wie die Ätherauszüge, wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (4,73 g) gab aus Methanol 3,6 g krist. Acovenosid A vom Smp. 223—225°. Aus der Mutterlauge nach Zusatz von Äther noch 0,72 g vom Smp. 220—224°. Totalausbeute an Rohkristallen 4,585 g = 1,15%.

Die verbliebene wässrige Phase wurde noch 4mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol-Gemisch (2:1)²⁾ ausgeschüttelt. Die mit den obigen Waschlösungen geschüttelten Auszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet und hinterliessen beim Eindampfen 6,3 g Rückstand, der stark bitter schmeckte.

Die verbliebene wässrige Phase, die kaum noch bitter schmeckte, hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 40 g Sirup.

Nachextraktion mit Wasser. Das mit Alkohol extrahierte Samenpulver wurde mit 1,5 Litern Wasser aufgeschlemmt, mit 10 cm³ Toluol versetzt und 18 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde abgenutscht und das Pulver noch zweimal mit je 800 cm³

¹⁾ Ausführung: Ca. 0,1 mg Substanz in der Vertiefung einer weissen Porzellan-Tüpfelplatte mit 3 Tropfen reiner 84-proz. H_2SO_4 versetzt und sofort mit Glasstab verrührt, bis eine homogene Lösung entstand. Dann ruhig stehen lassen.

²⁾ Verhältnis der Volumteile.

Wasser, zweimal mit je 800 cm³ 60-proz. Alkohol und zweimal mit je 800 cm³ 80-proz. Alkohol je 6 Stunden analog extrahiert, worauf es kaum mehr bitter schmeckte. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 1,5 Liter eingengt, mit 1,5 Liter Alkohol und dem Pb(OH)₂ aus 400 g Bleiacetat-trihydrat versetzt und weiter wie oben verfahren. Erhalten wurden 0,62 g Ätherextrakt und daraus 107 mg Acovenosid A vom Smp. 221—224°, 2,29 g Chloroformextrakt und daraus 1,61 g Acovenosid A vom Smp. 220—224° sowie 3,8 g Chloroform-Alkohol-Extrakt. Diese Nachextraktion gab somit noch 1,717 g rohes Acovenosid A = 0,43%.

b) Extraktion mit Wasser.

355 g entfettetes Samenpulver wurden mit 1,5 Liter Wasser und 10 cm³ Toluol 18 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach dem Abnutschen wurde noch 3mal mit je 1 Liter Wasser, dann mit steigendem Alkoholzusatz wie oben extrahiert. Das verbliebene Samenpulver wurde dann getrocknet, mit der Kaffeemühle fein gemahlen und erneut mit Wasser, wässrigem Alkohol und schliesslich mit reinem Alkohol extrahiert, worauf es nicht mehr bitter war und verworfen wurde. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum auf 250 cm³ eingengt, wobei bereits reichliche Kristallisation eintrat. Die Kristalle wurden abgenutscht und aus Methanol-Äther umkristallisiert, wobei 2,4 g reines Acovenosid A vom Smp. 222—224° resultierten. Die Mutterlaugen wurden mit dem wässrigen Konzentrat vereinigt, im Vakuum vom Äther befreit, mit 250 cm³ Alkohol verdünnt und wie oben mit Pb(OH)₂ behandelt und weiter getrennt. Erhalten wurden 1,26 g Ätherextrakt und daraus 0,32 g reines Acovenosid A; 7,58 g Chloroformextrakt und daraus 5,7 g Acovenosid A vom Smp. 220—224° sowie 4,16 g Chloroform-Alkohol-Extrakt (amorph). Totalausbeute 8,42 g = 2,37% kristallisiertes Acovenosid A.

c) Extraktion ohne vorhergehende Entfettung; präparativ am besten.

1,6 kg ganze Samen (spätere Sendung) wurden in einem Rundkolben mit Wasser eben gedeckt, mit 20 cm³ Toluol versetzt und nach Durchschütteln 50 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde abgegossen und die gequollenen Samen zur Zerkleinerung mehrmals durch eine Fleischhackmaschine passiert. Dies ist viel weniger mühsam als das Mahlen der sehr zähen, harzartigen trockenen Samen. Das Weichwasser wurde nun mit frischem destilliertem Wasser auf 3,5 Liter ergänzt, das zerkleinerte Samenmaterial eingetragen und nochmals 20 Stunden bei 20° stehengelassen. Weiter wurde wie bei b) verfahren, nur dass an Stelle von Äther 3mal mit total 1,5 Liter Petroläther extrahiert wurde. Dieser hinterliess beim Eindampfen 5,3 g (= 0,33%) Rückstand (fettes Öl usw.), der verworfen wurde. Die Aufarbeitung lieferte total 44,5 g (= 2,78%) kristallisiertes Acovenosid A sowie nur 4,5 g Mutterlaugen (aus Chloroformextrakt), die noch teilweise kristallisierten. Ferner 82 g amorphen Chloroform-Alkohol-Extrakt. Analog wurden noch 1,08 kg gleiche Samen verarbeitet.

Nachtrennung der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakte¹⁾.

145 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt aus insgesamt 3,45 kg Samen wurden in 250 cm³ Wasser gelöst und 3mal mit je 350 cm³ Chloroform ausgeschüttelt und die Auszüge der Reihe nach einmal mit 100 cm³ Wasser gewaschen. Dann wurde die wässrige Phase noch 2mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol (9:1) ausgeschüttelt und die Auszüge wie oben gewaschen. Diese 2 Auszüge lieferten nur sehr wenig Rückstand und wurden daher mit den Chloroformauszügen vereinigt. Eindampfen im Vakuum gab 3,37 g Extrakt und aus Methanol-Äther noch 0,83 g krist. Acovenosid A.

Die verbliebene wässrige Phase wurde 8mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol (4:1) ausgeschüttelt. Die der Reihe nach mit 100 cm³ Wasser gewaschenen Auszüge gaben 32,5 g Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt. (Siehe spätere Untersuchung.) Die nunmehr verbliebene wässrige Phase wurde noch 14mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1)

¹⁾ Es handelt sich überall um das Verhältnis der Volumteile von Chloroform und Alkohol.

ausgeschüttelt. Diese wie oben gewaschenen Auszüge lieferten noch 95 g gereinigten Chloroform-Alkohol (2:1)-Extrakt.

Die verbleibende wässrige Phase und die 100 cm³ Waschwasser wurden im Vakuum eingedampft. Es wurden 8 g brauner Rückstand erhalten, der kaum mehr bitter schmeckte. Er wurde in wenig Methanol gelöst, mit viel wasserfreiem Äthanol versetzt und die klare Lösung von der harzigen Fällung abgegossen. Die letztere wurde mit absolutem Äthanol ausgekocht. Die vereinigten Lösungen hinterliessen beim Eindampfen noch 3,8 g gelben Rückstand.

Chromatographie der Mutterlaugen von Acovenosid A und Isolierung von Acovenosid B.

22 g Mutterlaugen von Acovenosid A (Chloroformextrakte aus total 3,45 kg Samen) wurden nach dem Durchlaufverfahren an 550 g alkalifreiem Al₂O₃¹⁾ chromatographiert. Es wurden 16 Fraktionen mit je 1 Liter Lösungsmittel erhalten.

Die ersten 4 mit Benzol-Chloroform, reinem Chloroform sowie Chloroform mit 1% Methanolzusatz erhaltenen Fraktionen hinterliessen zusammen 2,3 g Eindampfrückstand, der in Äther leicht löslich war und bisher nicht kristallisierte.

Die Fraktionen 5–11 wurden mit Chloroform-Methanol von 2 bis 8% Methanolgehalt eluiert und lieferten zusammen 12,5 g Eindampfrückstand. (Trennung siehe unten.)

Die mit 15–30% Methanolzusatz eluierten Fraktionen 12 und 13 gaben zusammen noch 1,6 g Material, das wenig Kristallgemisch vom Smp. 189–202° lieferte.

Mit Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1)-Gemisch sowie mit demselben Gemisch unter Zusatz von 0,5 und 1% Eisessig wurden in den Fraktionen 14–16 noch 2,36 g dunkel braungrünes Material erhalten, das keine Kristalle lieferte.

Die 12,5 g Material aus den Fraktionen 5–11 gaben aus Methanol-Äther (ca. 2:1) zunächst 5,7 g Acovenosid A (Smp. 216–220°). Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand lieferte aus Aceton rohes Acovenosid B. Nach Umkristallisieren aus Dioxan-Aceton 2,155 g fast reines Material.

Isolierung von Saccharose.

Die nach Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol (2:1) verbliebenen wässrigen Phasen der Versuche a) und b) wurden nach Eindampfen im Vakuum mit wenig Wasser verflüssigt und mit Alkohol versetzt, bis keine weitere Fällung mehr entstand. Die abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand (70 g) in 5 cm³ Wasser gelöst, mit 20 cm³ Methanol verdünnt und dann mit absolutem Äthanol nicht ganz bis zur Trübung versetzt. Nach mehrwöchigem Stehen schieden sich 1 g Kristalle ab. Umkristallisieren aus Methanol durch Einengen gab farblose Kristalle vom Smp. 186–188°, $[\alpha]_D^{16} = +64,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,9774$ in Wasser).

19,786 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,28^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Substanz reduzierte kochende Fehling'sche Lösung nicht, wohl aber stark nach kurzem Kochen mit n. H₂SO₄. Authentischer Rohrzucker sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Acovenosid A.

Das Glykosid kristallisiert sehr leicht aus Alkohol-Wasser, Methanol-Äther oder reinem Methanol. Aus den zwei erstgenannten Gemischen sowie aus Aceton-Äther (langsam) wurden manchmal Kristalle vom Doppel-Smp. 160–163° → 230–232° erhalten. Aus reinem Methanol immer farblose, dünne Plättchen (siehe Bild Theoret. Teil) vom Smp. 222–223° (opak bei 70°). $[\alpha]_D^{16} = -64,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9164$ in Dioxan), nach einstündiger Trocknung im Hochvakuum bei 60–70°; bzw. $[\alpha]_D^{17} = -63,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8399$ in Aceton)²⁾.

9,170 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,645^\circ \pm 0,02^\circ$

13,611 mg Subst. zu 1,6206 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,53^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ Bereitet nach J. v. Eww, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1292, Fussnote 2 (1944), aber reaktiviert bei 190°.

²⁾ Dieser Wert wurde von Herrn Dr. Ch. Tamm gefunden.

Zur Analyse wurde das lufttrockene Material im Hochvakuum 3 Stunden bei 100° über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Gewichtsverlust gef. 6,26 und 5,96%.

3,894 mg Subst. gaben 9,40 mg CO_2 und 2,96 mg H_2O (S. W.)

3,595 mg Subst. gaben 8,65 mg CO_2 und 2,69 mg H_2O (S. W.)

3,836 mg Subst. gaben 1,602 mg AgJ (Zeisel) (F. W.)

3,814 mg Subst. verbr. 2,105 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)

5,572 mg Subst. verbr. 0,01 cm³ 0,01-n. NaOH (Acetylbest.)¹⁾ (S. W.)

$C_{30}H_{46}O_9$, 2 H_2O (586,70) Ber. H_2O 6,14% Gef. 6,26; 5,96%
 $C_{30}H_{46}O_9$ (550,67) Ber. C 65,43 H 8,42 $-OCH_3$ 5,63 CH_3CO- 0%
 Gef. „ 65,88; 65,67 „ 8,51; 8,37 „ 5,52; 5,71 „ 0%

Die Substanz gab eine orangefarbene Legal-Reaktion, die Keller-Kiliani-Reaktion²⁾ war negativ. Auf der Porzellantüpfelplatte entstand mit 84-proz. H_2SO_4 eine zitronengelbe Lösung, die nach 2—4 Stunden violett wurde. Das Glykosid schmeckte bitter. Das Ultraviolettpektrum sowie die Toxizität für die Katze sind im theoretischen Teil angegeben.

Verseifungsversuch.

300 mg Acovenosid A wurden in 25 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 300 mg $KHCO_3$ in 8 cm³ Wasser versetzt und 15 Tage bei 18° stehengelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum bei 20° abdestilliert, worauf sich 260 mg Kristalle abschieden, die sich als unverändertes Acovenosid A erwiesen. Die wässrige Mutterlauge wurde zweimal mit Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt und gab noch 16 mg rohes Acovenosid A. Der verbliebene wässrige Teil wurde im Vakuum noch etwas eingeeengt, mit verdünnter H_2SO_4 bis zur deutlich sauren Reaktion auf Lackmus versetzt und mit Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen 22 mg Rückstand. Aus Aceton, dann aus Dioxan-Aceton glänzende Körnchen, Smp. 250° → 254° unter Umwandlung in Nadeln. Legal-Probe negativ, H_2SO_4 -Reaktion fast wie Ausgangsmaterial, demnach dürfte es sich um das Isoglykosid handeln.

Einwirkung von HJO_4 ³⁾.

Standard-Lösung: Ca. 120 mg HJO_4 , 2 H_2O , in 5 cm³ Wasser gelöst.

Blindprobe: a) 412 mg Standardlösung (genau gewogen) mit 2 cm³ Methanol versetzt und 15 Stunden bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Dann 2 cm³ Wasser, 0,5 cm³ 2-n. H_2SO_4 und 200 mg KJ zugegeben und mit 0,1-n. $Na_2S_2O_3$ zurücktitriert. Verbrauch 3,46 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$.

b) 532 mg Standardlösung analog behandelt verbr. 4,44 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$.

Versuch: 10 mg Acovenosid A, in 2 cm³ Methanol gelöst, mit 397 mg HJO_4 -Standardlösung versetzt (= ca. 8 mg HJO_4 = 2,05 Mol.), 15 Stunden bei 20° im Dunkeln stehengelassen, wie oben zurücktitriert, verbr. 3,32 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$. Berechnet für 397 mg Standardlösung 3,32 cm³. Es war somit keine HJO_4 verbraucht worden.

Acovenosid-A-acetat.

500 mg Acovenosid A wurden mit 3 cm³ absolutem Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei 35° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, in Chloroform-Äther (1:4) gelöst, mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (530 mg) gab aus Aceton-Äther farblose Nadeln, Smp. 229—230°; $[\alpha]_D^{16} = -59,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1273 in Aceton); $[\alpha]_D^{23} = -59,0^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2,307 in Chloroform)⁴⁾.

11,280 mg Subst. zu 1,0006 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = -0,675^\circ \pm 0,02^\circ$

33,390 mg Subst. zu 1,606 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{23} = -1,36^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ Nach E. Wiesenberger, Mikroch. 33, 51 (1947).

²⁾ Ausführungsform nach J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. 31, 883 (1948).

³⁾ Wir danken Herrn P. D. Dr. K. Meyer für die Ausführung dieses Versuches.

⁴⁾ Diese Messung wurde von Herrn Dr. Ch. Tamm ausgeführt.

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,691 mg Subst. gaben 8,72 mg CO_2 und 2,61 mg H_2O (S. W.)

6,383 mg Subst. verbr. 2,40 cm³ 0,01-n. NaOH (Acetylbest.)¹⁾ (S. W.)

Diacetat $C_{33}H_{50}O_{11}$ (634,74) Ber. C 64,33 H 7,94 CH_3CO- 13,6 %

Triacetat $C_{36}H_{52}O_{12}$ (676,78) Ber. „ 63,89 „ 7,74 „ 20,4 %

Gef. „ 64,47 „ 7,91 „ 16,18%²⁾

Färbung mit 84-proz. H_2SO_4 siehe theoretischer Teil. Dieses Acetat wird von CrO_3 in Eisessig leicht zu einem Stoff dehydriert, dessen Analysen auf die Formel $C_{34}H_{48}O_{11}$ passen³⁾.

Mannich-Spaltung von Acovenosid A.

2,1 g Acovenosid A wurden in 100 cm³ Aceton gelöst, mit 1,1 cm³ konzentrierter (37-proz.) HCl versetzt und die Mischung 11 Tage bei 18–21° stehengelassen. Die klare, hellgelbe Lösung wurde mit 100 cm³ Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum bei 18° völlig entfernt, die verbleibende Suspension mit 100 cm³ Methanol versetzt und 25 Minuten leicht gekocht. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum bei 20° abdestilliert und die wässrige Suspension 3mal mit je 400 cm³ Chloroform-Äther (1:4) ausgeschüttelt. (Isolierung des Zuckers aus der wässrigen Phase siehe unten.) Die der Reihe nach mit 10 cm³ Wasser, zweimal mit je 10 cm³ n.-Sodalösung und einmal mit 10 cm³ Wasser gewaschenen Auszüge hinterliessen nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen 1,69 g Rückstand. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Äther liessen sich 0,35 g nicht ganz reines Ausgangsmaterial vom Smp. 208–213° gewinnen. Die Mutterlauge (1,34 g) wurde an 35 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 135 cm³ der in nachfolgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–8 lieferten total nur 37 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 9 und 10 enthielten gleiche Kristalle. Sie gaben zusammen 110 mg rohes Anhydro-acovenosigenin A.

Die Fraktionen 11–14 erwiesen sich ebenfalls als gleichartig. Sie wurden vereinigt (640 mg) und lieferten aus Methanol-Äther, dann aus Dioxan-Aceton 370 mg analysenreines Acovenosigenin A.

Die Fraktionen 15–17 konnten vereinigt werden und lieferten aus Dioxan-Aceton 70 mg Anhydro-Acovenosid A.

Die vereinigten Fraktionen 18–25 (310 mg) gaben noch 220 mg krist. Acovenosid A.

Unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials (570 mg) wurden aus 1,53 g verbrauchtem Glykosid-dihydrat (Mol = 586,7) die folgenden Ausbeuten erhalten: 110 mg (= 11,3%) rohes Anhydrogenin, 370 mg (= 36,4%) reines Genin und 70 mg (= 5,7%) reines Anhydroglykosid-dihydrat.

Ein weiterer Versuch mit 6,5 g Acovenosid A wurde in 300 cm³ Aceton und 3 cm³ konz. HCl 9 Tage bei 20° stehengelassen. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab: 0,37 g Anhydrogenin, 0,91 g analysenreines Genin vom Smp. 295–298° sowie 0,47 g mit wenig tieferem Smp. und 0,74 g Ausgangsmaterial.

¹⁾ Nach E. Wiesenberger, Mikroch. **33**, 51 (1947).

²⁾ Auch bei anderen Glykosid-acetaten erhielt Dr. Wiesenberger bei der Acetylbestimmung oft um etwa 3% zu hohe Werte, so dass das Resultat eher für das Vorliegen eines Diacetates spricht.

³⁾ Vgl. spätere Mitteilung von Ch. Tamm & T. Reichstein.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel				Substanzart	Färbung der Kristalle mit Tetranitromethan
1	99%	Benzol	1%	Chloroform	amorph	
2	98%	„	2%	„	„	
3	96%	„	4%	„	„	
4	94%	„	6%	„	„	
5	92%	„	8%	„	„	
6	90%	„	10%	„	„	
7	85%	„	15%	„	„	
8	80%	„	20%	„	„	
9	70%	„	30%	„	krist. Anhydro-Genin	gelb
10	55%	„	45%	„		„
11	35%	„	65%	„		farblos
12	Chloroform				krist.	
13	„				Acovenosigenin A	„
14	„				krist. Anhydro-glykosid	„
15	„					gelb
16	„					gelb
17	99%	Chloroform	1%	Methanol		„
18	98%	„	2%	„	krist. Glykosid-Reste	farblos
19	97%	„	3%	„		„
20	96%	„	4%	„		„
21	94%	„	6%	„	krist. Glykosid-Reste	„
22	92%	„	8%	„		„
23	88%	„	12%	„		„
24	80%	„	20%	„		„
25	70%	„	30%	„		„

Acovenosigenin A.

Aus Dioxan-Methanol oder aus reinem Methanol glänzende, farblose Quader oder rechteckige und quadratische, dicke Plättchen, die bei 110–120° opak wurden und bei 295–298° unter Zersetzung schmolzen. Aus Dioxan-Aceton Nadeln vom Smp. 272–274° (Zers., opak bei 250°), die aber nach längerem Liegen an der Luft wieder bei ca. 295–298° (Zers.) schmolzen. $[\alpha]_D^{17} = +2,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8669$ in Methanol).

8,670 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,02^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde das aus Dioxan-Aceton kristallisierte Präparat 10 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet (kein Gewichtsverlust) und im Schweinchen eingewogen.

3,724 mg Subst. gaben 9,643 mg CO₂ und 2,906 mg H₂O (ETH)

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,66 H 8,73%

Das getrocknete Präparat erwies sich als methoxylfrei (OAB).

Das Aglykon war schwer löslich in Aceton und Äther, leichter in Methanol und Dioxan. Mit Tetranitromethan gab es keine Gelbfärbung. Die Legal-Reaktion war positiv. Mit 84-proz. H₂SO₄ gab es die folgenden Farben: blassgelb – zitronengelb – hellgrau.

Einwirkung von HJO_4 ¹⁾.

10,0 mg Acovenosigenin A wurden in 3 cm³ Methanol gelöst, mit 523 mg wässriger HJO_4 -Standard-Lösung²⁾ versetzt und 15 Stunden bei 20° im Dunkeln stehen gelassen. Bei der Titration³⁾ wurden 4,36 cm³ 0,1-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ benötigt, berechnet für 523 mg Standardlösung 4,36 cm³. Es wurde somit keine HJO_4 verbraucht.

Acovenosigenin-A-acetat.

32 mg reines Acovenosigenin A wurden mit 0,3 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 20 Stunden bei 34° stehengelassen. Die wie bei Acovenosid-A-acetat durchgeführte Aufarbeitung gab 38 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther (2:1) farblose, rechteckige Plättchen mit Doppel-Smp. 223–224°/239–240°, $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +2,6^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,560$ in Aceton).

15,610 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,04^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet.

4,254 mg Subst. gaben 10,710 mg CO_2 und 3,401 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39%

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (474,57) Ber. „ 68,33 „ 8,09% Gef. C 68,70 H 8,95%

Das getrocknete Präparat war methoxylfrei (OAB). Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei 217 m μ und $\log \epsilon = 4,24$ (berechnet für Mol.-Gew. 474,57). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : farblos (im ersten Moment), citronengelb (nach 2–60 Minuten), citronengelb mit Graugrünstich (nach 90 Minuten bis 5 Stunden), grau (nach 14 Stunden). Nach den Eigenschaften und den Reaktionen des Abbaus dürfte die Formel $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ zutreffen.

Oxydationsversuch: 32 mg Acovenosigenin-A-acetat vom Smp. 223–224°/239–240° wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,375 cm³ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (= 7,5 mg $\text{CrO}_3 = \text{ca. 1 Mol.}$) versetzt und 6 Stunden bei 20° stehengelassen. Die Lösung blieb klar und verfärbte sich auch nicht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Chloroform-Äther (4:1) aufgenommen, mit verdünnter H_2SO_4 , Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es verblieben 35 mg gelbe Kristalle vom Smp. 242–243° (Chromsäure-ester). Das Material wurde in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 3 Tropfen Methanol versetzt und 16 Stunden bei 20° stehengelassen, worauf die Lösung blass grünlich war. Aufarbeitung wie oben gab 32 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 27 mg rechteckige Plättchen mit Doppel-Smp. 222–224°/237°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz ebenso.

Acovenosigenon A und saures Nebenprodukt.

78 mg Acovenosigenin A vom Smp. 295–298° (Zers.) (aus Methanol kristallisiert) wurden zur Vertreibung eventueller Methanolreste in Aceton gelöst, mit Wasser und einem Tropfen Eisessig versetzt und im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde in 3 cm³ Eisessig gelöst, mit 1 cm³ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (= 20 mg = 1 Mol. CrO_3) versetzt und bei 18° stehengelassen. Die Chromsäure wurde nach 25 Minuten verbraucht³⁾, worauf nochmals 1 cm³ derselben Lösung zugegeben wurde, die nach 1 1/2 Stunden ebenfalls verbraucht war. Es wurde jetzt nochmals 1 cm³ CrO_3 -Lösung zugegeben, die nach 5 Stunden nicht ganz verbraucht war (total verbraucht somit ca. 2,5 Mol. CrO_3 entspr. ca. 3,75 Atomen Sauerstoff). Es wurde mit 5 Tropfen Methanol versetzt und 16 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Der mit verdünnter H_2SO_4 und wenig Wasser gewaschene Auszug wurde mehrmals mit kleinen Portionen Sodalösung ausgeschüttelt,

1) Wir danken Herrn P. D. Dr. K. Meyer für die Ausführung dieses Versuches.

2) Vgl. die Angaben bei Acovenosid A.

3) Prüfung eines Tröpfchens mit verdünnter H_2SO_4 , Äther und H_2O_2 .

mit Wasser gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es verblieben 15 mg rohes Neutralprodukt. Die vereinigten Soda-Auszüge wurden bei 0° mit HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und 3mal mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen Auszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, wobei 59 mg rohe Säuren zurückblieben.

Die 15 mg Neutralteile wurden an 0,45 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (3:7) sowie mit reinem Chloroform eluierten Anteile (11 mg) gaben aus Aceton-Äther 4 mg flache, schiefe abgeschnittene Nadeln, Smp. $260-263^\circ$ (opak bei $100-120^\circ$); $[\alpha]_D^{17} = -61,1^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,4337$ in Aceton).

4,340 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = -0,265^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde das von der Drehung regenerierte Material im Hochvakuum 2 Stunden bei 80° über P_2O_5 getrocknet (Gewichtsverlust 4,66%).

2,561 mg Subst. gaben 6,629 mg CO_2 und 1,842 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,32% Gef. C 70,64 H 8,05%

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. „ 71,48 „ 7,83%

Charakterisierung der Säure.

Die rohe Säure gab aus Aceton, dann aus Dioxan-Aceton Kristalle vom Smp. $249-250^\circ$ (Zers.). 11 mg dieser Kristalle wurden mit ätherischer Diazomethanol-Lösung methyliert. Das Rohprodukt (14 mg) gab aus Aceton-Äther (1:1) sechskantige Prismen, Smp. $190-192^\circ$. Aus den Mutterlaugen der krist. Säure (45 mg aus 2 Versuchen mit total 128 mg Genin) konnten nach Methylierung und Chromatographie noch 4 mg desselben Esters gewonnen werden. $[\alpha]_D^{18} = +29,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,3352$ in Aceton).

13,360 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = +0,36^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° über P_2O_5 getrocknet (kein Gewichtsverlust, keine Asche).

4,161 mg Subst. gaben 10,060 mg CO_2 und 2,930 mg H_2O (OAB)

4,262 mg Subst. verbr. $5,643 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ Ber. C 66,94 H 8,08 $-\text{OCH}_3$ 13,85%

(448,54) Gef. „ 65,98 „ 7,88 „ 13,70%

Anhydro-acovenosigenin A.

Aus Dioxan-Methanol farblose Nadeln, Smp. $263-265^\circ$. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet (Verlust 0,49%).

3,206 mg Subst. gaben 8,77 mg CO_2 und 2,53 mg H_2O (S. W.)

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372,49) Ber. C 74,17 H 8,66% Gef. C 74,65 H 8,83%

Das getrocknete Präparat war frei von Methoxyl. Es liess sich im Hochvakuum ohne wesentliche Zersetzung sublimieren (der Smp. der sublimierten Probe war $252-265^\circ$). Die Substanz gab, in wenig Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

Anhydro-acovenosid A.

Aus Dioxan-Aceton und Dioxan-Methanol farblose, langgestreckte sechseckig begrenzte Blättchen. Smp. $242-245^\circ$. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Gewichtsverlust 6,46%; ber. für 2 H_2O : 6,34%.

3,027 mg Subst. gaben 7,59 mg CO_2 und 2,30 mg H_2O (S. W.)

3,565 mg Subst. verbr. $2,02 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_8$ Ber. C 67,65 H 8,33 $-\text{OCH}_3$ 5,81%

(532,65) Gef. „ 68,42¹⁾ „ 8,50 „ 5,88%

¹⁾ Wahrscheinlich Analysenfehler, es traten damals Störungen auf.

Das Präparat war schwer löslich in Methanol, leichter in Aceton, fast unlöslich in Äther. Mit Tetranitromethan gab es eine deutliche Gelbfärbung. Nach längerem Liegen an der Luft färbten sich die Kristalle gelb.

Isolierung des Zuckers (Acovenose).

Die saure wässrige Lösung von der *Mannich*-Spaltung (aus 1,25 g Acovenosid A) wurde im Vakuum auf ca. 10 cm³ eingengt, mit Ag₂CO₃ neutralisiert und abgenutscht. Das Filtrat wurde bei 0° kurz mit H₂S behandelt und durch ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter abgenutscht. Das klare farblose Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen und von unlöslichen Flocken abfiltriert. Die klare Methanollösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 106 mg (= 40%) farblosen Zuckersirup, der *Fehling'sche* Lösung beim Kochen reduzierte. Er kristallisierte nach mehrwöchigem Stehen über CaCl₂ bisher nicht.

Kristallisiertes Acovenonsäure-lacton.

Die 106 mg Zuckersirup wurden in 2 cm³ Wasser gelöst, mit 150 mg Brom 3 Stunden geschüttelt und anschliessend 20 Stunden bei 18° im Dunkeln stehengelassen. Das überschüssige Brom wurde hierauf im Vakuum entfernt, die farblose Lösung mit Ag₂CO₃ von Br-Ionen befreit, filtriert, das Filtrat kurz mit H₂S behandelt und durch ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter abgenutscht. Das klare Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (89 mg) im Molekularkolben bei 0,01 mm und 130–160° Badtemperatur destilliert. Das Destillat (80 mg) gab aus 2 Tropfen Methanol mit Aceton und wenig Äther Kristalle. Aus wenig Methanol mit Aceton umkristallisiert wurden 39 mg flache Plättchen erhalten, Smp. 167–168°; $[\alpha]_D^{16} = +29,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,0533 in Methanol).

10,540 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,31^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 50° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,424 mg Subst. gaben 6,02 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O (*S. W.*)

2,478 mg Subst. verbr. 4,22 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

C ₇ H ₁₂ O ₅	Ber. C 47,72	H 6,86	—OCH ₃ 17,61%
(176,17)	Gef. „ 47,98	„ 6,92	„ 17,62%

Acovenosid B.

Aus Dioxan-Aceton farblose Körner, Smp. 251–253°; $[\alpha]_D^{16} = -71,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,0983 in Dioxan).

10,990 mg zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,785^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet, kein Gewichtsverlust.

3,522 mg Subst. gaben 8,36 mg CO₂ und 2,57 mg H₂O (*S. W.*)

3,283 mg Subst. verbr. 1,77 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

C ₃₂ H ₄₈ O ₁₀ (592,70)	Ber. C 64,84	H 8,17	—OCH ₃ 5,24%
C ₃₀ H ₄₆ O ₉ (550,67)	Ber. „ 65,43	„ 8,42	„ 5,63%
	Gef. „ 64,78	„ 8,17	„ 5,59%

Die Substanz war leicht löslich in Methanol und Dioxan, schwerer in Aceton und in Chloroform. Die *Legal*-Probe war positiv (orangerot), die *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. Weitere Eigenschaften siehe theoretischer Teil. Im UV.-Absorptionsspektrum war keine Ketonbande erkennbar.

Acovenosid-B-acetat.

Wie Acovenosid-A-acetat bereitet. Aus Aceton-Äther langgestreckte, sechseckige Blättchen, Smp. 202–204°; $[\alpha]_D^{16} = -63,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,0329 in Aceton).

10,366 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,66^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 80° getrocknet (kein Gewichtsverlust).

3,802 mg Subst. gaben 8,885 mg CO_2 und 2,672 mg H_2O (ETH)

$C_{36}H_{52}O_{12}$ (676,78) Ber. C 63,89 H 7,74% Gef. C 63,77 H 7,86%

Die Mischprobe mit dem bei 230 — 231° schmelzenden A-Acetat schmolz bei 213 — 224° . Das Produkt gab mit Tetranitromethan keine Färbung. Weitere Eigenschaften siehe theoretischer Teil.

Acetylierung einer Probe Chloroform-Alkohol-Extrakt.

1,06 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt aus Versuch b) wurden mit 12 cm^3 wasserfreiem Pyridin und 8 cm^3 Acetanhydrid 16 Stunden bei 35° stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 1,3 g Rohprodukt. Nach mehrwöchigem Stehen in Aceton-Äther (1:5) wenig zu Drusen vereinigte Blättchen, Smp. roh 265 — 275° . Das Produkt wird später untersucht.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikroanalyt. Labor der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH), Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), bei Herrn *F. Weiser*, Basel (*F. W.*) sowie bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*).

Zusammenfassung.

Die Isolierung von zwei kristallisierten herzwirksamen Glykosiden aus den Samen von *Acokanthera venenata* *G. Don.* wird beschrieben. Sie werden als Acovenosid A und Acovenosid B bezeichnet. Die Anwesenheit eines dritten, leichter wasserlöslichen Glykosids wird wahrscheinlich gemacht. Acovenosid A ist wahrscheinlich identisch mit dem von *Veldsman* aus derselben Pflanze isolierten Venenatin.

Acovenosid A besitzt die Formel $C_{30}H_{46}O_9$ mit einer Methoxylgruppe. Durch Hydrolyse mit HCl in Aceton nach *Mannich & Siewert* liess es sich in Acovenosigenin A, $C_{23}H_{34}O_5$ und einen sirupösen Zucker (Acovenose) $C_7H_{14}O_5$ spalten; daneben entstanden Anhydroacovenosid A und Anhydroacovenosigenin A. Acovenose lieferte bei der Oxydation mit Bromwasser ein kristallisiertes Lacton $C_7H_{12}O_5$. Acovenosid A gab bei milder Acetylierung ein kristallisiertes Diacetat, das noch eine freie sekundäre HO-Gruppe enthielt. Acovenosigenin A gab unter denselben Bedingungen ein kristallisiertes Diacetat, das von CrO_3 nicht dehydriert wurde.

Acovenosid B besitzt wahrscheinlich die Formel $C_{30}H_{46}O_9$ oder $C_{32}H_{48}O_{10}$ und ist an der Katze etwa 9mal schwächer wirksam als Acovenosid A. Bei milder Acetylierung lieferte es ein kristallisiertes Acetat.

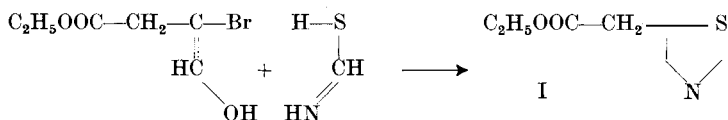
Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

70. Über die Zersetzung von Diazoketonen in Gegenwart von Kupferoxyd und zur Kenntnis der Thiazol-5-essigsäure

von M. Aeberli und H. Erlenmeyer.

(25. II. 50.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichteten wir über eine Umsetzung von Thiazolyl-(5)-diazomethylketon in Gegenwart von Kupfer(II)-oxyd. Das isolierte Reaktionsprodukt wurde von uns damals in der Annahme, dass die Reaktion in ihrem Ablauf der *Wolff*'schen Umlagerung entspricht, als Thiazol-5-essigsäure-äthylester gedeutet. Wir haben erst später für Vergleichszwecke diesen Thiazol-5-essigsäure-äthylester auf dem Wege einer direkten Synthese hergestellt, indem wir Thioformamid mit β -Brom- β -aldehydo-propionsäure-äthylester in ätherischer Lösung kondensierten²⁾.



Der erhaltene Thiazolessigsäure-äthylester (I) erwies sich nun von dem bei der Umsetzung des Thiazolyl-(5)-diazomethylketons erhaltenen Produkt als verschieden. So gibt nur das erstere Präparat in alkoholischer Lösung direkt ein schwer lösliches Pikrat (Smp. 110—111°)³⁾.

Inzwischen war die angegebene Variante der *Arndt-Eistert'schen* Reaktion mit Hilfe von Kupferoxyd auch von *R. Casanova & T. Reichstein*⁴⁾ benutzt worden, die berichten, dass sie aus 21-Diazo-allopgnanon-(20) unter der Einwirkung von Kupferoxyd 21-Methoxy-allopgnanon-(20) erhalten haben. Dem früher von uns beschriebenen, bei der Zersetzung des Thiazolyl-(5)-diazomethylketons (II) entstandenen Produkt kommt nun, wie aus der erst später beobachteten Bildung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons⁵⁾ abzuleiten ist, ebenfalls die Struktur eines ω -Alkoxy-methylketons zu, so dass auch in diesem Fall die Umsetzung des Diazomethylketons in Gegenwart von Kupferoxyd nur zu einem Austausch der Diazo- gegen die Äthoxy-

¹⁾ *H. Erlenmeyer & M. Aeberli, Helv. 31, 28 (1948).*

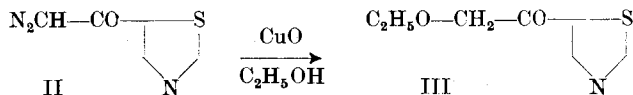
²⁾ S. Diss. *M. Aeberli*, Basel 1948.

³⁾ *R. Mory*, Diss. Basel 1949.

⁴⁾ Helv. **32**, 647 (1949); s. auch: H. Heusser, Ch. R. Engel & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 2475 (1949).

⁵⁾ Mit anderen Ketonreagenzien konnte das Keton nicht ohne weiteres zur Umsetzung gebracht werden.

gruppe geführt hat. Die beschriebene Verbindung vom Sdp. 81—82° (0,2 mm) ist demnach als Thiazolyl-(5)- ω -äthoxy-methylketon (III) zu formulieren.



Experimenteller Teil.

β -Brom- β -aldehydo-propionsäure-äthylester.

Zur Lösung von 10 g β -Aldehydo-propionsäure-äthylester¹⁾ in 100 cm³ absolutem Äther werden unter Eiskühlung²⁾ und Rühren innerhalb 3 Stunden 3,9 cm³ Brom zuge-
tropft. Das Brom wird nur sehr langsam entfärbt, so dass die Ätherlösung erst nach
weiteren 3½ Stunden farblos ist.

Nach Neutralwaschen mit Eiswasser wird die ätherische Lösung getrocknet, vom
Äther befreit und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält so 6,9 g (43% der
Theorie) schwach hellgelbe Flüssigkeit vom Sdp. 101—103°/13 mm.

Thiazol-5-essigsäureäthylester (I).

6,9 g β -Brom- β -aldehydo-propionester werden zu 25 cm³ 10-proz. ätherischer Thio-
formamid-lösung gegeben, wobei eine milchige Trübung auftritt. Man hält 30 Minuten im
Sieden und destilliert dann den Äther ab. Der resultierende dunkelbraune, zähe Teig wird
mit 50 cm³ 2-n. Natriumacetat-lösung versetzt, gut durchgeschüttelt, die Suspension er-
schöpfend ausgeäthert und die Ätherlösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und
Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei 1,9 g gelb-
gefärbtes Öl bei 125—127°/11 mm übergehen. Eine nochmalige Destillation bei 0,2 mm
ergibt 1,8 g hellgelb gefärbten Ester vom Sdp. 80—81°.

3,820 mg Subst. gaben 6,830 mg CO₂ und 1,890 mg H₂O

4,544 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N₂ (23°, 738 mm)

C₇H₉O₂NS Ber. C 49,10 H 5,30 N 8,18%

Gef. „ 48,79 „ 5,54 „ 8,33%

2,4-Dinitrophenylhydrazon des Thiazolyl-(5)- ω -äthoxymethylketons.

Zur Lösung von 428 mg hellgelben Öls (III), erhalten aus Thiazolyl-(5)- ω -diazo-
methylketon (II)³⁾, in 1 cm³ absolutem Alkohol wird die mit 8 cm³ absolutem Alkohol
verdünnte Lösung von 500 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 1 cm³ konz. Schwefelsäure
zugegeben, wobei der Kolbeninhalt zu einem dicken, gelben Brei erstarrt. Der mit wenig
eiskaltem absolutem Alkohol gewaschene Niederschlag wiegt nach dem Trocknen 1,6 g.
Das noch Schwefelsäure enthaltende Material wird in einer Reibschale mit wenig dest.
Wasser angeteigt und mit eiskalter verdünnter Sodalösung verrieben. Das verbleibende
Produkt wird abgetrennt, mit dest. Wasser ausgewaschen und getrocknet; Ausbeute
720 mg (Theorie 886 mg). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man
orangefarbige Nadeln vom Smp. 185,5—187°.

¹⁾ W. Wislicenus, E. Böklen & F. Reuthe, A. **363**, 340, 353 (1908); S. Sugawara,
J. Pharm. Soc. Japan **1926**, Nr. 534, 64; C. **1927** I, 1463; S. Keimatsu & S. Sugawara, J.
Pharm. Soc. Japan **1926**, Nr. 531, 33; C. **1926** II, 1129.

²⁾ Nach Versuchen von R. Mory kann mit gleich guter Ausbeute auch bei Zimmer-
temperatur bromiert werden.

³⁾ H. Erlenmeyer & J. Ostertag, Helv. **31**, 26 (1948).

Zur Analyse wird bei Zimmertemperatur und 0,2 mm 48 Stunden über KOH getrocknet.

3,928 mg Subst. gaben 6,382 mg CO₂ und 1,339 mg H₂O

2,022 mg Subst. gaben 0,355 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₁₃H₁₃O₅N₅S Ber. C 44,42 H 3,73 N 19,94%

Gef. „ 44,34 „ 3,82 „ 19,71%

Im Gegensatz zum Thiazol-5-essigester, der nach Versuchen von *R. Mory*¹⁾ ein schwer lösliches Pikrat bildet, gelang es uns nicht, unter den beschriebenen Bedingungen ein Pikrat des Thiazolyl-(5)-*ω*-äthoxymethylketons zu erhalten. Mit verdünnten Alkalien und auch mit wässrigem Ammoniak bildet das Thiazolyl-(5)-*ω*-äthoxymethylketon sofort tief blauviolette Emulsionen, aus denen nach einiger Zeit dunkle Flocken ausfallen. Beim Aufarbeiten gelang es jedoch nicht, aus diesem Material einen definierten Körper zu isolieren. Im Gegensatz hierzu gibt der Thiazol-5-essigsäure-äthylester beim Verseifen mit 10-proz. KOH in vorzüglicher Ausbeute Thiazol-5-essigsäure²⁾, und beim Stehenlassen mit konz. wässriger Ammoniaklösung wird das Thiazol-5-essigsäureamid gebildet. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmilzt dieses bei 114°.

4,118 mg Subst. gaben 6,342 mg CO₂ und 1,600 mg H₂O

2,345 mg Subst. gaben 0,414 cm³ N₂ (22°, 733 mm)

C₅H₆ON₂S Ber. C 42,18 H 4,25 N 19,71%

Gef. „ 42,03 „ 4,35 „ 19,70%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der organisch-chemischen Anstalt (Leitung *E. Thommen*).

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese des Thiazol-5-essigsäure-äthylesters durch eine direkte Thiazol-Kondensation durchgeführt. Ein Vergleich mit dem früher bei der Zersetzung des Thiazolyl-(5)-diazomethylketons in Gegenwart von Kupferoxyd erhaltenen und von uns als Thiazol-5-essigsäureester formulierten Produkt ergab die Verschiedenheit der Verbindungen. Von dem aus dem Thiazolyl-(5)-diazomethylketon entstandenen Produkt konnte ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden, so dass diese Verbindung als Thiazolyl-(5)-*ω*-äthoxymethylketon zu formulieren ist.

Universität Basel,
Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ *R. Mory & H. Schenkel*, *Helv.* **33**, 405 (1950).

71. Darstellung von GaCl_3 und GaBr_3 aus Gallium und Metallhalogeniden

von K. Clusius und F. Hitzig †.

(25. II. 50.)

1. Bei Vorstudien zur Trennung der Galliumisotope wollten wir zunächst feststellen, welche Metalle als Apparatematerial die Berührung mit wasserfreiem Gallium(III)-chlorid und seinen Dämpfen bei höherer Temperatur aushalten. In dieser Hinsicht schienen kaum Erfahrungen vorzuliegen.

Wir erhitzen daher verschiedene Metalle mit reinem Gallium(III)-chlorid in abgeschmolzenen, evakuierten Rohren aus Pyrexglas von etwa 10 mm innerem Durchmesser und 45 cm Länge, die durch Abschmelzstellen in mehrere Kammern unterteilt waren (Fig. 1). Das Trichlorid war im Hochvakuum in den untersten Rohrabschnitt einsublimiert worden. Dieser stand mit dem übrigen Rohr durch ein Zerschlagventil in Verbindung, so dass das Chlorid zuerst von A nach B gebracht werden konnte, worauf dazwischen abgeschmolzen wurde. Im Teil B war das zu untersuchende Metallblech oder Drahtstück eingeklemmt. Nach beendetem Versuch nahm der letzte, wieder ein Zerschlagventil tragende Abschnitt C das GaCl_3 auf, so dass eine bestimmte Trichloridmenge zu wiederholten Versuchen diente. Da GaCl_3 bei $78,0^\circ$ schmilzt und unter Normaldruck bei $200,4^\circ$ siedet, liessen sich die Proben im elektrischen Ofen bei vertikaler Rohrstellung am Rückfluss erhitzen, während in horizontaler Lage das Chlorid von Kammer zu Kammer sublimiert werden konnte.

Gold, Platin, auch Wolfram und Molybdän erwiesen sich gegen die Dämpfe von GaCl_3 als recht widerstandsfähig und erlitten während mehrerer Stunden keinen merklichen Angriff. Doch wurde unsere Hoffnung, vielleicht auch mit Silber arbeiten zu können, enttäuscht.

2. Als nämlich 0,1 g Silberblech bei 200° mit dem Dampf von 0,5 g Galliumchlorid behandelt wurde, löste es sich in wenigen Minuten auf. Das Produkt wurde in den unteren Rohrabschnitt hinuntergewaschen, in dem eine homogene Schmelze entstand. Diese erstarrte beim Abkühlen zu einer weissen, porzellanartigen Kristallmasse, die beim Erhitzen auf 100° Gallium(III)-chlorid abgab, während gleichzeitig in der Schmelze Silberfitter erschienen. Zum Schluss war alles Gallium(III)-chlorid wegsublimiert und das Silber als ein feiner, dichter Filz zurückgeblieben.

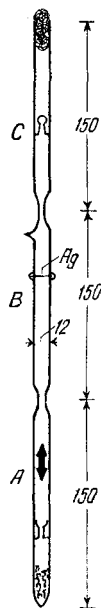
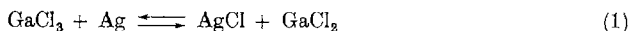


Fig. 1.

Anordnung zur Untersuchung der Einwirkung von Gallium(III)-chlorid-Dämpfen auf verschiedene Metalle (Maße in mm).

Diese auffällige Beobachtung schien einer näheren Untersuchung wert zu sein. Offenbar handelt es sich bei dem Vorgang um ein heterogenes Gleichgewicht:



Bei einem hohen Partialdruck von Gallium(III)-chlorid wird das Silber zunächst oberflächlich chloriert. Silberchlorid und Gallium(II)-chlorid sind nun im flüssigen Trichlorid gut löslich, wodurch das Metall dauernd blank gehalten, weiter chloriert und schliesslich völlig aufgezehrt wird. Erhitzt man das entstandene Produkt auf höhere Temperatur und setzt man den Dampfdruck des Gallium(III)-chlorids durch Kondensation im kalten Rohrabschnitt herab, so wird es aus der Schmelze dauernd nachgebildet, bis der Zerfall vollkommen ist.

Um diese Auffassung zu prüfen, schlossen wir Gallium(II)-chlorid mit trockenem Silberchlorid in ein evakuiertes Rohr ein. Bei Raumtemperatur erfolgte kein Umsatz, aber schon beim gelinden Erwärmen sublimierte Gallium(III)-chlorid unter Hinterlassung von Silberflittern im Sinne der Reaktionsgleichung (1) ab.

3. Die Experimente wurden nach zwei Richtungen hin fortgeführt. Zunächst untersuchten wir die Einwirkung von GaCl_3 auf andere Metalle. Ein 0,8 mm dickes Stück Kupferdraht von 0,16 g Gewicht wurde dem Dampf von 0,75 g Gallium(III)-chlorid bei 200–230° ausgesetzt. Das Metall löste sich erheblich schwerer und langsamer als Silber. Nach 10 Stunden war es zwar oberflächlich zerfressen, aber insgesamt nur zu $\frac{1}{3}$ weggelöst. Die entstandene Schmelze war farblos und verhielt sich im übrigen analog wie die Silberverbindung: es liess sich aus ihr Gallium(III)-chlorid absublimieren, wobei das Kupfer als rotes, glänzendes Metallpulver zurückblieb. Der Zerfall fand erst bei 300°, also schwieriger und langsamer als beim Silber statt. Noch unedlere Metalle, wie Zink, Cadmium und Blei wurden leicht angegriffen und bei einer genügend grossen Gallium(III)-chloridmenge ebenfalls zu homogenen Schmelzen gelöst. Doch konnten wir hier eine Disproportionierung der Produkte zu Gallium(III)-chlorid und Metall nicht mehr ohne weiteres erzwingen. Bei der entstandenen Zinkverbindung sublimierte zunächst überschüssiges Gallium(III)-chlorid ab, und die zurückbleibende, zähe Salzsäuremelze ging bei höherer Temperatur ebenfalls rückstandslos über. Zu dieser Kategorie von Umsetzungen gehört auch die altbekannte Einwirkung des Galliums auf sein eigenes Trichlorid, die zum Dichlorid führt. Dieses destilliert bei höherer Temperatur zwar über, doch findet dabei eine partielle Disproportionierung zu GaCl_3 und Ga statt, wie wir in Übereinstimmung mit anderen Beobachtern feststellten¹⁾.

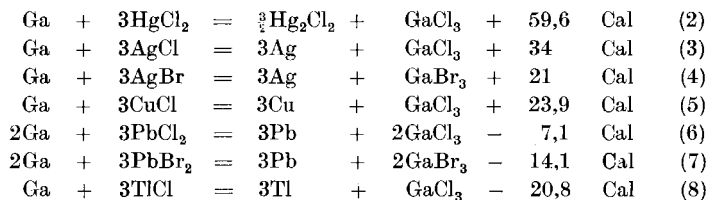
4. Die Reaktionsgleichung (1) legte weiter die Vermutung nahe, dass nicht nur Gallium(II)-chlorid, sondern auch elementares Gallium

¹⁾ E. Miescher & M. Wehrli, Helv. phys. acta 7, 332 (1934).

durch Silberchlorid und andere Halogenide aufchloriert wird. In einer Reibschale wurde fein gepulvertes, trockenes Silberchlorid beim Licht einer Natriumlampe mit einigen Körnchen Gallium zusammengerieben. Es erfolgte keine Reaktion. Diese trat jedoch mit grosser Heftigkeit unter Zischen und Dampfentwicklung ein, als die Reibschale nur wenig über den Schmelzpunkt des Galliums (29,8°) erwärmt war, offenbar, weil das Metall dann eine blanke Oberfläche bot. Es ging dabei in ein unregelmässiges, hartes Aggregat einer nur schwer schmelzbaren Silber-Gallium-Legierung über. Kupfer(I)-chlorid gab beim Erwärmen mit einem Galliumkügelchen ebenfalls eine kräftige Reaktion unter Bildung von GaCl_3 . Quecksilber(II)-chlorid reagierte sehr heftig, wobei zunächst Galliumamalgam abgeschieden wurde; beim weiteren Erhitzen destillierte die gesamte Schmelze und erstarrte teils als ein weissliches Pulver, teils als eine graue Kristallmasse. Beim Zusammenschmelzen von Thallium(I)-chlorid mit Gallium erfolgte vielleicht ein Umsatz, doch konnte GaCl_3 nicht absublimiert werden.

Einige dieser Reaktionen liessen sich auch auf Bromide übertragen. So sublimierte aus einer Mischung von Gallium mit Silberbromid beim Erhitzen Gallium(III)-bromid ab, das freilich durch abgespaltenes Brom braun gefärbt war. Gallium und Bleibromid traten ebenfalls miteinander in Reaktion und bildeten eine homogene Schmelze, aus der aber kein Galliumbromid abdestillierte.

Diese Erfahrungen fassen wir unter dem Gesichtspunkt zusammen, dass Gallium mit Metallhalogeniden um so leichter reagiert, je grösser die auftretende Wärmetönung ist. Setzt man die Bildungswärme aus den Elementen für GaCl_3 zu 125 Cal, für GaBr_3 zu 92,4 Cal an¹⁾, so ergibt sich mit den Standardbildungswärmen der übrigen Verbindungen folgendes Bild für die Bruttoreaktionen:



Für präparative Zwecke sind diese Reaktionen brauchbar und manchmal sogar bedeutungsvoll. Gewöhnliches Gallium(III)-chlorid besteht wegen der Isotopie des Chlors (^{35}Cl und ^{37}Cl) und Galliums (^{69}Ga und ^{71}Ga) aus 8 Molekelsorten. Eine Trennung der beiden Galliumisotope würde sich daher durch Verwendung nur eines Chlorisotops viel übersichtlicher gestalten. Es ist jedoch ausgeschlossen, etwa nach der klassischen Methode Gallium in einem Strom des kostbaren Isotops $^{35}\text{Cl}_2$ zu chlorieren. Dagegen lässt sich z. B. Ag^{35}Cl leicht dar-

¹⁾ W. Klemm & H. Jacobi, Z. anorg. Ch. **207**, 177 (1932).

stellen und die Chlorierung nach (3) durchführen. Wir haben daher das entsprechende Verfahren ausgearbeitet.

Umsetzungen mit grosser negativer Wärmetönung und solche, die neben Galliumhalogeniden noch andere, sublimierende Produkte ergeben, scheiden aus. Bei den übrigen muss man solche bevorzugen, die bei bequem zugänglichen Ausgangsmaterial hohe Ausbeuten liefern. Es bleiben dann praktisch nur noch die Reaktionen mit AgCl , AgBr und PbCl_2 übrig. Vom präparativen Standpunkt aus schien Bleichlorid die grössten Vorteile zu bieten, schon deshalb, weil flüssiges Gallium in geschmolzenem Blei nur wenig löslich ist. Dann schwimmen während der Reaktion drei Schichten übereinander: flüssiges Blei, flüssiges Gallium und die Halogenidschmelze, wodurch ein nahezu quantitativer Umsatz zustandekommt. Doch ist die Chlorierung mit PbCl_2 unvollständig und das Galliumtrichlorid destilliert mit intermediär gebildetem Galliumdichlorid vermengt ab. Das Schmelzdiagramm des Silbers mit Gallium lässt erwarten, dass sich beim Umsatz mit Silberchlorid ein Teil des Galliums durch Mischkristallbildung mit Silber der Reaktion entziehen wird. Trotzdem kann man hier bei geeigneter Versuchsführung recht gute Ausbeuten erzielen.

5. Die bei den endgültigen Versuchen benutzte Apparatur aus Pyrexglas ist auf Fig. 2 maßstäblich wiedergegeben.

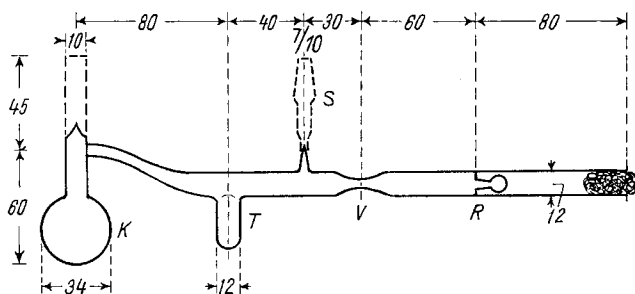


Fig. 2.

Anordnung zur Darstellung von GaCl_3 und GaBr_3 aus Gallium-Metall und AgCl , PbCl_2 bzw. AgBr .

Das zunächst nach oben offene Reaktionskölbchen K wird mit dem zuvor zur Trocknung geschmolzenen und dann gewogenen Chlorid in groben Stücken beschickt. Darauf wirft man die gewogene Menge Gallium ein und schmilzt das Kölbchen ab. Die Vorlage hat zur Aufnahme des Rohproduktes eine Tasche T und einen seitlichen Ansatz mit Schliff S, um die Vorrichtung an eine Hochvakuumapparatur anzusetzen. Auf diese Weise kann die eigentliche Reaktion nach Füllung mit trockener Luft entweder bei Atmosphärendruck oder einem beliebigen Unterdruck vorgenommen werden. Nach dem Überdestillieren des Rohproduktes und Abschmelzen des Kölbchens von der Vorlage wurde diese samt dem mit Zerschlagventil ausgerüsteten Vorratsrohr R evakuiert und bei S von der Pumpe abgetrennt. Das Endprodukt sublimierte bei einer Temperatur von $70-80^\circ$ für das Chlorid und $120-130^\circ$ für das Bromid leicht nach R über, worauf bei V abgeschmolzen wurde.

Zur Bestimmung der Ausbeute hatte man zunächst das Gewicht der leeren Anordnung ermittelt; der abgezogene Hals des Kölbchens, der Schliff S und das gereinigte Kölbchen samt Vorlage wurden zurückgewogen, worauf die in R eingeschmolzene reine Galliumhalogenidmenge genau bekannt war.

GaCl_3 aus Ga und AgCl . 1,04 g Gallium und 7,246 g geschmolzenes AgCl (entsprechend einem Überschuss von 10%) wurden in das Kölbchen eingeschlossen. Die Apparatur war mit trockener Luft von Atmosphärendruck gefüllt. Die Reaktion kam beim vorsichtigen Erwärmen mit leuchtender Flamme leicht in Gang. Sie lief zuerst den Kanten des Hornsilbers entlang ab, aus dem nach allen Richtungen Silberbäumchen herauswuchsen. Bei der Reaktionstemperatur destillierte das gebildete GaCl_3 laufend über. Schliesslich bestand der Kolbeninhalt aus einem festen, igelartigen metallischen Gebilde von Silber und etwas Silber-Galliumlegierung. Das in der Vorlage abgeschiedene Produkt war farblos und konnte durch einmalige Sublimation vollständig rein erhalten werden. Die Ausbeute betrug 1,853 g oder 72,4% der Theorie.

Bei drei anderen Versuchen wurden 78,0, 78,2 und 83,7% Ausbeute bezogen auf Gallium erhalten. Zur Erhöhung der Ausbeute war dabei ein Überschuss bis zu 50% AgCl empfehlenswert. Der metallische Inhalt des Kölbchens wird dann besser vom geschmolzenen Silberchlorid eingehüllt und die heterogene Reaktion begünstigt.

GaCl_3 und GaCl_2 aus $\text{Ga} + \text{PbCl}_2$. 2,0816 g Gallium und 13,124 g geschmolzenes PbCl_2 (entsprechend 4% Überschuss) wurden in das Kölbchen der Apparatur gebracht. Schon beim geringen Erwärmen mit leuchtender Flamme bildete sich an der Berührungsstelle des Galliums mit dem Chlorid eine leichtflüssige Schmelze, die beim stärkeren Erhitzen Blei ausschied, während gleichzeitig die Galliumchloride abdestillierten. Der Rückstand bestand aus einem Regulus von reinem Blei, bedeckt mit etwas Bleichlorid. Nach dem Abpumpen der Luft und dem Abschmelzen von Kölbchen und Schliff wurde wiederum vorsichtig bei 70° sublimiert. Dabei ging nur das Trichlorid über. Der Rückstand der Vorlage war bleifrei und hatte die Zusammensetzung $\text{GaCl}_{2,06}$; er bestand also aus GaCl_2 , verunreinigt mit etwas GaCl_3 . Die Ausbeute in bezug auf Gallium ist quantitativ und verteilt sich auf 45% GaCl_3 und 55% GaCl_2 . Ein weiterer, ähnlicher Versuch ergab 43% GaCl_3 und 57% GaCl_2 , während ein Ansatz mit 13% Überschuss an PbCl_2 und Zersetzung der Schmelze im Reaktionskölbchen bei nur 100 mm Druck ein Verhältnis von 65,0% Trichlorid und 35,0% Dichlorid erzielte. Will man nur Gallium(III)-chlorid darstellen, so bringt man in die Vorlage eine entsprechende Menge Silberchlorid, mit dem sich bei der Sublimation des Rohproduktes das Gallium(II)-chlorid noch umsetzt.

GaBr_3 aus Ga und AgBr . 0,9176 g Ga und 8,0826 g geschmolzenes AgBr (9% Überschuss an Bromid) wurden miteinander umgesetzt. Die Reaktion verläuft stürmisch wie beim AgCl . Die Zersetzung des Rohproduktes erfolgte bei 80 mm Druck, weil vorangegangene Versuche gezeigt hatten, dass beim Normaldruck viel Brom entsteht, das für die Reaktion verloren geht. Auch so war das Produkt durch freies Brom verfärbt, das weder durch Pumpen noch Sublimieren zu entfernen war. Doch führte eine Sublimation über 0,3 g Silber zum Ziel. Die Ausbeute an reinweissem GaBr_3 betrug 3,338 g oder 82,1% der Theorie. Bei der Darstellung unter Atmosphärendruck erhielten wir wegen reichlicher Brombildung nur 52%, im ersten Versuch gar nur 22%. Es empfiehlt sich bei einer Wiederholung der Darstellung in die Vorlage von Anfang an etwas Silber oder Gallium zu bringen, um freies Brom sogleich zu binden.

6. Über die Natur der beim Lösen der Metalle in GaCl_3 entstehenden Verbindungen können wir uns nur vermutungsweise äussern. Sämtliche Metalle der dritten Nebengruppe, einschliesslich des Aluminiums, bilden Komplexsalze, wobei dem Zentralatom meist die Koordinationszahl 6 zukommt, z. B. $(\text{NH}_4)_3 [\text{GaF}_6]$; $\text{K}_3 [\text{JnCl}_6]$; $\text{Ti}_3 [\text{TiCl}_6]$ usw. Doch wird auch die Koordinationszahl 4 wie bei $\text{Me}^I[\text{AlBr}_4]$ oder $\text{Me}^I[\text{TiX}_4]$ beobachtet. Es ist wahrscheinlich, dass

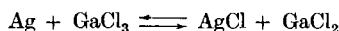
bei unseren Versuchen analoge Verbindungen, z. B. $\text{Ag}[\text{GaCl}_4]$ auftreten. Das bei der Chlorierung des Silbers gleichzeitig gebildete „ GaCl_2 “ kann ebenfalls formal diesem Typus als $\text{Ga}^I[\text{Ga}^{\text{III}}\text{Cl}_4]$ zugeordnet werden. Dazu berechtigt vor allem der Diamagnetismus des sogenannten „zwei“-wertigen Galliumchlorids. Unsere Versuche, derartige Salze durch Auflösen von Ag, Cu, Zn, Cd usw. in GaCl_3 darzustellen und durch Absublimieren des überschüssigen Trichlorids zu isolieren, gaben trotz der darauf verwandten Mühe wegen der Zersetzlichkeit oder Flüchtigkeit der Produkte keine befriedigenden Ergebnisse.

7. Übrigens ist der Aufbau der Komplexsalze durch Umsatz der Halogenide mit Metallen nicht auf das Gallium beschränkt. Wir überzeugten uns, dass auch Indium(III)-bromid Silber auflöst und dabei eine homogene, gelbe Schmelze liefert, die einheitlich erstarrt.

Der *Schweizerischen Studienkommission für Atomenergie* danken wir auch hier für die Bereitstellung von Mitteln.

Zusammenfassung.

Die Dämpfe siedenden Gallium(III)-chlorids greifen die Metalle Gold, Platin, Wolfram und Molybdän nicht an. Dagegen werden Silber, Kupfer, Blei, Zink und Cadmium chloriert und im Kondensat homogen gelöst. Beim Erhitzen liefern die Schmelzen mit Silber und Kupfer das Metall in Flittern zurück, wobei Gallium(III)-chlorid absublimiert. Danach liegt ein Gleichgewicht



vor. Dementsprechend kann GaCl_2 mit AgCl zu GaCl_3 aufchloriert werden.

Weiter gelingt sogar die Halogenierung von Galliummetall mit AgCl , PbCl_2 , CuCl , HgCl_2 , AgBr , PbBr_2 usw. Diese Umsetzungen lassen sich zur Darstellung von GaCl_3 , GaBr_3 und auch GaCl_2 verwenden und so besonders die ersten beiden Verbindungen im Zustande hoher Reinheit erhalten. Zur Darstellung von $\text{Ga}^{35}\text{Cl}_3$ für die Trennung der Galliumisotope sind diese Reaktionen bedeutungsvoll.

Die auftretenden Zwischenverbindungen konnten noch nicht isoliert werden; doch dürften sie dem in der homologen Reihe mehrfach beobachteten Typ von Komplexsalzen mit der Koordinationszahl 4 oder 6 angehören, wobei Gallium das Zentralatom bildet.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

72. Über Curare-Alkaloide aus Calebassen.

4. Mitteilung

von H. Schmid und P. Karrer.

(25. II. 50.)

Die bisherigen Untersuchungen von Calebassencurare haben ergeben, dass diese Droge als biologisch wirksame Komponenten eine grosse Anzahl chemisch relativ wenig differenzierter quaternärer Alkaloide enthält¹⁾. Während sich die einzelnen Alkaloide durch Absorptionsspektren, Farbreaktionen, biologische Aktivität gut voneinander unterscheiden lassen, bestehen hinsichtlich ihrer Einheitlichkeit oft grosse Unsicherheiten. Ihre einfachen Salze — die freien Basen sind unbeständig — besitzen keinen Schmelzpunkt, während kompliziertere Salze, wie die Pikrate, häufig unter Zersetzung schmelzen. Dazu kommen noch die durch die quartäre Natur bedingten ungünstigen Löslichkeitseigenschaften.

Wir haben nun geprüft, ob sich auch in diesem Fall die Papierchromatographie²⁾ zur Prüfung auf Reinheit, zur Charakterisierung und Trennung der Alkaloide heranziehen lässt. Dabei haben wir uns vorderhand auf jene Alkaloide beschränkt, die entweder unter der Analysenquarzlampe Fluoreszenz zeigen oder sich durch die Farbreaktion mit schwefelsaurer Cer(IV)-sulfat-Lösung auf dem Papier nachweisen lassen. Dies trifft für einen grossen Teil der bisher isolierten Calebassenalkaloide zu. Die meist roten oder blauen Cerisulfat-Farbreaktionen sind schon mit wenigen γ Alkaloid deutlich zu erkennen; die Farben verblassen allerdings sehr rasch, so dass die Farbflecken unmittelbar nach dem Ansprühen mit dem Reagens auf dem Papier markiert werden müssen.

Von den untersuchten Lösungsmitteln erwiesen sich 2-Komponentensysteme (organisches, mit Wasser gesättigtes Solvens), wie Essigester, n-Butanol, Methyläthylketon u. a. m. wegen der viel zu kleinen RF-Werte als ungeeignet. Phenol fällt wegen seiner Reaktion mit Cerisulfat weg. Gut bewährt haben sich schliesslich die Gemische A und B.

A = organische Phase aus 200 cm³ Essigester, 200 cm³ Wasser und 90 cm³ Pyridin.

B = Gemisch aus 300 cm³ Methyläthylketon, 70 cm³ Wasser und 15 cm³ Cellosolve.

¹⁾ H. Wieland und Mitarb. A. **527**, 160 (1937); **536**, 68 (1938); **547**, 140, 156 (1941); **558**, 144 (1947); P. Karrer & H. Schmid, Helv. **29**, 1853 (1946); **30**, 1162, 2081 (1947).

²⁾ R. Consden, A. H. Gordon & A. J. P. Martin, Biochem. J. **38**, 224 (1944).

Auch Essigester-Essigsäure-Wasser-Gemische sind brauchbar. Einige RF-Werte (*Whatman* Nr. 1-Papier) sind nachfolgend angeführt.

	A	B		A	B
C-Curarin I	0,24	0,42	C-Toxiferin I	0,19	0,2
C-Calebassin	0,27	0,37	C-Fluorocurin	0,53	0,59

Um eine wirksame Trennung der einzelnen Alkaloide zu erzielen, haben wir unter Verzicht auf Bestimmung der RF-Werte stets nach dem „Durchlaufverfahren“ gearbeitet. Wenn die im Experimentellen Teil beschriebenen Versuchsbedingungen eingehalten werden, erhält man für jedes Alkaloid recht scharf abgegrenzte „Flecken“. Als Beispiel sei ein Chromatogramm eines Gemisches aus C-Curarin I, C-Calebassin, C-Toxiferin I und Alkaloid „A“ angeführt (Fig. 1). Die Identifizierung der einzelnen „Flecken“ in diesem und ähnlichen Fällen geschieht dadurch, dass beim gleichen Versuch die einzelnen Komponenten auf ein eigenes Papier gesondert aufgetragen werden und dann der zurückgelegte Weg für jedes Lösungsmittel bestimmt wird. Auch die Verschiedenheit der Farbe dient zur Identifizierung.

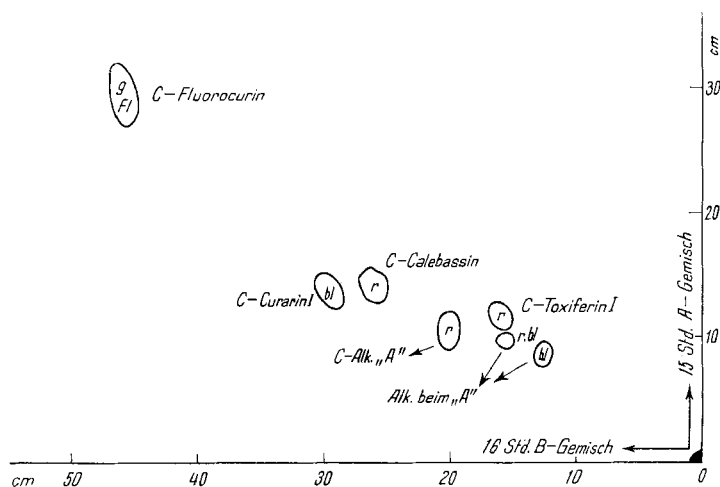


Fig. 1.

Chromatographie eines künstlichen Gemisches von Curare-Alkaloiden.

r = rote Cerisulfat-Reaktion.

bl = blaue Cerisulfat-Reaktion.

gFl = gelbe Fluoreszenz im UV.

Das Anion der Curarebasen übt im Falle von Cl, Br, J keinen Einfluss auf die Wanderungsgeschwindigkeit aus. Selbst Pikrate lassen sich glatt chromatographieren, wobei die Pikrinsäure gesondert mit grosser Geschwindigkeit ($RF_A \sim 0,9$; $RF_B \sim 0,9$) wandert; es darf hierbei aber nicht „überladen“ werden, da sonst die Alkaloid-„Flecken“

ziemlich auseinandergezogen werden. Aus Figur 1 geht hervor, dass das von uns früher isolierte „A“-Alkaloid¹⁾ noch in geringen Mengen zwei Begleiter enthält. Auch das kristalline „B“-Alkaloid¹⁾ erwies sich jetzt als uneinheitlich, da es sich beim Chromatographieren in vier verschiedene Stoffe zerlegen liess. Alle übrigen von uns beschriebenen Curarebasen waren dagegen einheitlich. Ferner liess sich bestätigen, dass C-Curarin I mit dem Chlormethylat identisch ist, das wir seinerzeit aus der tertiären Nor-Curarin-I-Base gewonnen hatten¹⁾.

In Figur 2 geben wir ein Chromatogramm der Gesamtalkaloide aus Calebassencurare wieder. Man erkennt darin etwa 30 verschiedene „Flecken“, darunter diejenigen von C-Curarin I und C-Calebassin. Ohne Zweifel handelt es sich bei all diesen Verbindungen um einander ziemlich ähnliche quaternäre Alkaloide, denn die „Flecken“ sind recht schön um eine vom Ursprung ausgehende Linie angeordnet und nicht, wie etwa bei den Aminosäuren, auf die ganze Papierfläche verteilt. Es sei noch betont, dass die Zahl 30 aus verschiedenen Gründen nur ein Minimum darstellen wird.

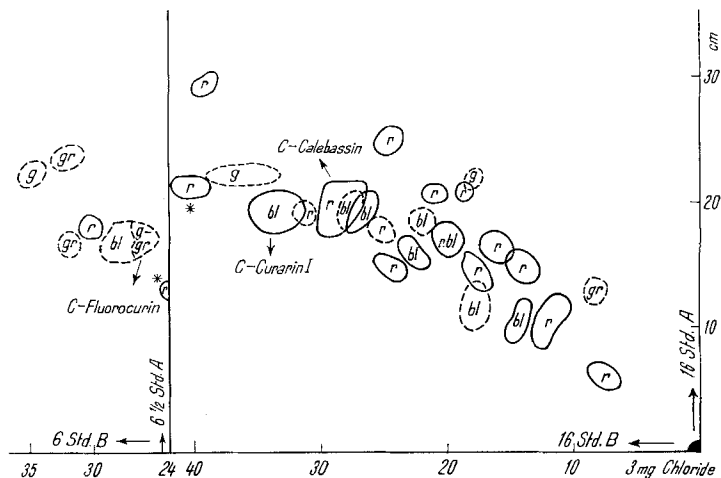


Fig. 2.

Chromatogramm von 3 mg Calebasen-Basen (Chloride), hergestellt nach Helv. **29**, 1853 (1946) aus dem Reineckat. Für die rasch wandernden Alkaloide liess man das Chromatogramm nur wenige Stunden laufen (linker Teil der Figur 2). Die mit * bezeichneten Flecken entsprechen einander.

— = Cerisulfat-Reaktion. - - - - - = Fluoreszenz im UV.

r = rot bl = blau g = gelb gr = grün rbl = rotblau ggr = gelbgrün.

In der letzten Zeit hatten wir Gelegenheit, mehrere südamerikanische Drogen, die uns als Rinde und Blätter von *Strychnos toxifera* zugesandt wurden, auf Calebasenalkaloide zu untersuchen. In den

¹⁾ Helv. **29**, 1853 (1946).

Extrakten der biologisch aktiven Drogen fanden sich aber, wie vornehmlich aus der negativen Cerisulfat-Reaktion hervorging, keine charakteristischen Calebassenalkaloide. Dasselbe gilt auch für Rinde von *Abuta rufescens*. Nachdem *H. Wieland* und Mitarbeiter¹⁾ Toxiferin II sowohl aus Calebassencurare als auch aus der Rinde von *Strychnos toxifera* isolieren konnten und dieselben Verhältnisse sehr wahrscheinlich auch für Toxiferin I zutreffen²⁾, hielt man *Strychnos toxifera* als eines der pflanzlichen Materialien zur Herstellung von Calebassencurare. Curarin I hingegen ist noch nie aus einer Pflanze gewonnen worden. Die pflanzliche Herkunft des Calebassencurare ist somit nach wie vor in Dunkel gehüllt.

Der *Eidg. Volkswirtschaftsstiftung* danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Zur Ausführung der Chromatogramme dienten geeignet gebaute, dicht schliessende Holzkammern, die innen mit Paraffin ausgegossen waren. Um im Kasteninnern die Temperatur möglichst konstant zu halten, wurden die Glasfenster während der Versuche isolierend verschlossen. Wir verwendeten Filtrierpapier *Whatman* Nr. 1, 57×46 cm. Die Alkaloidlösungen hat man auf einen Kreis von 1,5 cm Durchmesser, welcher von den Enden des Papiers je 8 cm entfernt war, aus einer Mikropipette unter gleichzeitigem Anblasen mit warmer Luft vorsichtig aufgetragen. Das gute Gelingen eines Chromatogramms setzt voraus, dass die Luft in den Kammern vollständig mit den Lösungsmitteldämpfen gesättigt ist. Das blosses Hineinstellen von mit Lösungsmittel gefüllten Kristallisierschalen erwies sich als ungenügend. Wir hatten daher in den Kammern ein Filtrierpapier (57×46 m) hängen, das durch zeitweiliges Nachfüllen des Troges stets feucht gehalten wurde. Für die Durchlaufchromatogramme wurde an das Papierende eine genügend grosse Schicht von entfetteter Watte mittels Büroklammern befestigt. Das mit der Alkaloidlösung versetzte und getrocknete Papier liess man vor Beginn des Chromatogramms mindestens drei Stunden zur Einstellung des Gleichgewichtes hängen. Nach dieser Zeit werden dann durch eine kleine Öffnung des Deckels die Tröge mittels einer Spritze mit dem Lösungsmittel angefüllt. Nach dem Chromatographieren werden die Papiere bei Zimmertemperatur getrocknet; dann wird unter der Analysenquarzlampe auf Fluoreszenz geprüft. Angesprüht wird mit 1-proz. Cer(IV)-sulfat-Lösung in 2-n. H_2SO_4 .

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass sich die meisten quaternären Alkaloide aus Calebassencurare recht gut papierchromatographisch nachweisen lassen. Diese Methode bewährt sich gut zur Prüfung auf Einheitlichkeit und zur Identifizierung der einzelnen Alkaloide. Präparative Trennungsgänge lassen sich damit verfolgen und kontrollieren.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ *H. Wieland, K. Bähr & B. Witkop, A. 547, 156 (1941).*

²⁾ *H. Schmid & P. Karrer, Helv. 30, 1162 (1947).*

73. Antihistaminica I.

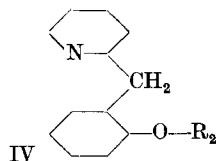
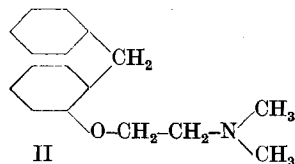
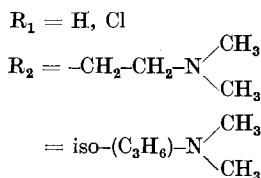
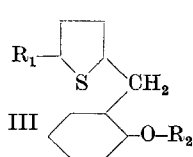
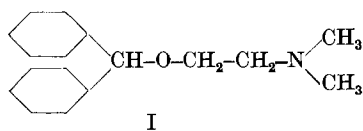
Basische Phenoläther-Derivate

von Ch. J. Morel und W. G. Stoll.

(7. III. 50.)

Durch einige neuere Publikationen in der Am. Soc.¹⁾²⁾ sehen wir uns veranlasst, einen Teil unserer Arbeiten auf dem Gebiete der Antihistamine zu veröffentlichen.

In den ersten Abhandlungen, welche über dieses in den letzten Jahren ausserordentlich stark bearbeitete Gebiet erschienen sind, zeigten *Bovet & Staub*³⁾, dass einige von *E. Fournneau* synthetisierte Phenoläther gegen experimentelle Histaminvergiftung und beim anaphylaktischen Schock gute Schutzwirkung besitzen. Aus einer Arbeit von *Loew et al.*⁴⁾ geht hervor, dass der β -Dimethylaminoäthyläther des Benzhydrols (I) („Benadryl“, dargestellt von *Rieveschl & Huber*⁵⁾), eine ausgezeichnete histaminentgiftende Wirkung zeigt. Es lag nun nahe, den dazu isomeren β -Dimethylaminoäthyl-2-benzylphenyläther (II) darzustellen, der inzwischen unabhängig bereits von anderer Seite beschrieben worden ist¹⁾. Es war dies um so mehr gerechtfertigt, da bereits *Staub*⁶⁾ darauf hinwies, dass im allgemeinen o-substituierte Phenoläther die besten pharmakologischen Eigenschaften in bezug auf ihre Wirkung als Antihistamine besitzen.



¹⁾ *Cheney, Smith & Binkley*, Am. Soc. **71**, 60 (1949).

²⁾ *Wheatley, Cheney & Binkley*, Am. Soc. **71**, 64 (1949); **71**, 3795 (1949).

³⁾ *Staub & Bovet*, C. r. Soc. biol. **124**, 547 (1937); **125**, 818 (1937).

⁴⁾ *Loew, Kaiser & Moore*, J. Pharmacol. **83**, 120 (1945).

⁵⁾ *Rieveschl & Huber*, Am. Chem. Soc. Meetg. Atlantic City 1946, Medic. Sect., Paper Nr. 41; *Rieveschl*, USP. **2**, 421, 714 (1947).

⁶⁾ *Staub*, Ann. Inst. Pasteur **63**, 400 (1939).

Dieser Äther zeigte bei der Prüfung in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Dr. R. Domenjoz) sehr gute histaminentgiftende Wirkung. Daraufhin wurden nun weitere Phenoläther-Derivate synthetisiert, in welchen ein Benzolkern durch Thiophen (III) oder Pyridin (IV) ersetzt war.

2-(o-Oxy-benzyl)-thiophen wurde durch Kondensation von Thiophen mit o-Methoxybenzylalkohol, analog der Darstellung von 2-Benzylthiophen¹⁾, und nachheriger Spaltung der Methoxylgruppe mit Pyridinhydrochlorid erhalten. Beim entsprechenden Pyridinderivat liess sich dieser Weg nicht beschreiten. Verständlicherweise versagte auch die Kondensation nach *Tschitschibabin*²⁾ von Pyridin und o-Methoxybenzylchlorid. Es gelang hingegen die Kondensation von o-Methoxybenzylecyanid mit α -Brompyridin und Natriumamid nach der Methode von *Panizzon*³⁾ zum Pyridyl-(2)-o-methoxybenzylecyanid. Die Nitrilgruppe wurde anschliessend mit 30-proz. Schwefelsäure verseift und decarboxyliert. Bei dieser Verseifung zeigte es sich, dass die Konzentration der Säure den Verlauf der Reaktion entscheidend beeinflusst. Wird nämlich eine 75-proz. Schwefelsäure verwendet, so erhält man interessanterweise eine Sulfosäure des 2-(o-Methoxy)-benzylpyridins. Die Spaltung der Methoxylgruppe gelang mit Bromwasserstoffsäure.

Zur Darstellung der Äther wurden entweder die Phenole mit Natriummethylat in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol umgesetzt und der Alkohol azeotrop abdestilliert, oder mit Natriumamid die entsprechenden Natriumphenolate dargestellt; durch Umsetzung mit den Dimethylaminoalkylchloriden wurden daraus die basischen Äther erhalten.

a) Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach *Magnus*. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.

b) Prüfung der Histaminentgiftung am Meerschweinchen. Nach einer Vorbehandlung mit 20 mg/kg des AH wird ermittelt, welche maximale Menge Histamin (mg/kg) bei i. p. Darreichung noch entgiftet wird (Maßstab: mittlere Überlebensdauer der Versuchstiere 60'). Antergan = 645 mg/kg.

c) i. v. Applikation. Angabe in mg/kg D. l. 50.

d) Aus Aceton.

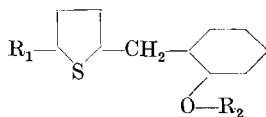
Wie aus einem Vergleich der Tabellen 1 und 2 hervorgeht, zeigt sich, dass die den Pyridinrest enthaltenden Verbindungen in dieser Ätherreihe den Thiophenanalogen gegenüber in der Wirkung stark abfallen. Dieser Wirkungsunterschied ist unseres Wissens sonst in der ganzen Gruppe der Antihistamine bei anderen Reihen nicht beobachtet worden.

¹⁾ *Steinkopf & Hanske*, A. **541**, 257 (1939).

²⁾ *Tschitschibabin*, ж **33**, 249 [C. **1901**, II, 127]; **34**, 130 [C. **1902**, I, 1301].

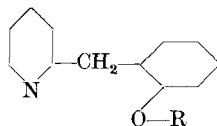
³⁾ *Panizzon*, Helv. **27**, 1748 (1944).

Tabelle 1.



R ₁	R ₂	Siede- punkt	Hydrochlorid F.	Pikrat	Antihist.- Wirkung		Tox. Maus c)
					in vitro a)	in vivo b)	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	0,1 mm: 137—138°	124—125° d)	137—138°	1,7 γ	>2100	42,3
H	$-(\text{iso-C}_3\text{H}_6)-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	0,6 mm: 149—150°	—	118—122°	1,3 γ	>2100	32,5
Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	0,05 mm: 145—146°	—	98—100°	2,3 γ	>2100	49
Cl	$-(\text{iso-C}_3\text{H}_6)-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	0,15 mm: 149—150°	—	122—130°	2,4 γ	>2100	37,8

Tabelle 2.



R	Siedepunkt	Hydrochlorid F.	Antihist.-Wirkung		Tox. Maus c)
			in vitro a)	in vivo b)	
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	0,2 mm: 142—144°	155—157° d)	4,9 γ	> 2100	27,5
$-(\text{iso-C}_3\text{H}_6)-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	0,2 mm: 148—149°	—	9 γ	120	27,5

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.

2-(o-Methoxy-benzyl)-thiophen.

In ein Gemisch von 138 g o-Methoxy-benzylalkohol und 252 g Thiophen, welches auf dem Wasserbad am Rückfluss siedet, werden nach und nach in kleinen Portionen 70 g Zinkchlorid sicc. eingetragen. Das Wasserbad kann, nachdem ca. $\frac{1}{3}$ des Zinkchlorids eingetragen ist, entfernt werden, da die Reaktionswärme genügt das Thiophen am Sieden zu erhalten. Bei grösseren Ansätzen ist mit Vorsicht zu arbeiten, da die Reaktion sehr plötzlich einsetzen kann. Nachdem alles zugegeben ist, wird noch eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Dann destilliert man kurze Zeit mit Wasserdampf, um das überschüssige Thiophen

zu entfernen (zurück erhalten 172 g Thiophen). Hierauf wird der Rückstand ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, der Äther abdestilliert und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Bei einem Druck von 0,07 mm geht das 2-(o-Methoxy-benzyl)-thiophen bei 117–119° als Öl über. Ausbeute 87 g (45% berechnet auf verbrauchtes Thiophen).

3,374 mg Subst. gaben 8,75 mg CO₂ und 1,84 mg H₂O
 C₁₂H₁₂OS Ber. C 70,54 H 5,92% Gef. C 70,77 H 6,10%

2-(o-Oxy-benzyl)-thiophen.

60 g 2-(o-Methoxy-benzyl)-thiophen und 180 g Pyridinhydrochlorid werden gut gemischt und 6 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 200–220° gehalten. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Äther versetzt, die ätherische Lösung zweimal mit je ca. 150 cm³ 2-n. NaOH ausgeschüttelt und die wässrige Lösung unter guter Eiskühlung mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Das sich abscheidende Öl wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet usw. Das 2-(o-Oxy-benzyl)-thiophen geht bei 127–129° unter 0,5 mm Druck über. Ausbeute 42 g (75%).

3,416 mg Subst. gaben 8,66 mg CO₂ und 1,57 mg H₂O
 C₁₁H₁₀OS Ber. C 69,42 H 5,30% Gef. C 69,18 H 5,14%

2-[o-(β-Dimethylamino-äthoxy)-benzyl]-thiophen.

Unter gutem Rühren und Erwärmen am Rückfluss unter Feuchtigkeitsabschluss wird aus 30 cm³ absolutem Methanol in 150 cm³ absolutem Toluol und 3,3 g Natrium das Alkoholat dargestellt. Dann werden 27 g 2-(o-Oxy-benzyl)-thiophen zugegeben und der Methylalkohol vollständig abdestilliert. Bei einer Temperatur von 90–95° werden dann 18 g β-Dimethylamino-äthylchlorid zutropft und nach beendeter Zugabe noch 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit etwas Äther versetzt und der basische Phenoläther mit ca. 300 cm³ 2-n. HCl in zwei Portionen aufgenommen und die salzsaure Lösung nochmals mit etwas Äther gewaschen. Mit konz. Natronlauge wird dann unter guter Eiskühlung alkalisch gestellt, ausgeäthert und mit Natriumsulfat getrocknet. Das so erhaltene 2-[o-(β-Dimethylamino-äthoxy)-benzyl]-thiophen siedet bei einem Druck von 0,1 mm bei 137–138°. Ausbeute 32 g (86%).

3,293 mg Subst. gaben 8,35 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O
 5,580 mg Subst. gaben 0,264 cm³ N₂ (24,5°, 750 mm)
 41,733 mg Subst. gaben 36,83 mg BaSO₄
 C₁₅H₁₉ONS Ber. C 68,91 H 7,33 N 5,36 S 12,27%
 Gef. „ 69,20 „ 7,20 „ 5,36 „ 12,12%

2-[o-(β-Dimethylamino-isopropoxy)-benzyl]-thiophen.

Aus 19 g 2-(o-Oxy-benzyl)-thiophen, 2,3 g Natrium, 20 cm³ absolutem Methanol in 150 cm³ absolutem Toluol und 13 g β-Dimethylamino-isopropylchlorid wurden nach obiger Methode 24 g (87%) 2-[o-(β-Dimethylamino-isopropoxy)-benzyl]-thiophen erhalten. Kp_{0,6}: 149–150°.

3,230 mg Subst. gaben 8,24 mg CO₂ und 2,22 mg H₂O
 5,678 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N₂ (17,5°, 747 mm)
 31,950 mg Subst. gaben 27,02 mg BaSO₄
 C₁₆H₂₁ONS Ber. C 69,76 H 7,69 N 5,09 S 11,65%
 Gef. „ 69,62 „ 7,69 „ 5,13 „ 11,62%

2-[o-(β-Dimethylamino-äthoxy)-benzyl]-5-chlor-thiophen.

In 32 g 2-[o-(β-Dimethylamino-äthoxy)-benzyl]-thiophen in 100 cm³ absolutem Chloroform wird unter Eiskühlung trockenes Salzsäuregas bis zu bleibend kongosaurer Reaktion eingeleitet. Dann werden bei 15–20° 17 g-Sulfurylchlorid langsam zutropft.

Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Chloroformlösung mit ca. 200 cm³ 2-n. HCl in 2 Portionen ausgezogen, der wässrige Teil mit konz. Natronlauge unter guter Eiskühlung alkalisch gestellt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird getrocknet usw. Unter 0,1 mm Druck geht das 2-[o-(β -Dimethylamino-äthoxy)-benzyl]-5-chlor-thiophen bei 158—159° über. Erhalten wurden 22 g (61%).

3,302 mg Subst. gaben 7,38 mg CO₂ und 1,82 mg H₂O

6,905 mg Subst. gaben 0,292 cm³ N₂ (22°, 753 mm)

22,860 mg Subst. gaben 10,82 mg AgCl

24,465 mg Subst. gaben 19,52 mg BaSO₄

C₁₅H₁₈ONClS Ber. C 60,88 H 6,14 N 4,74 Cl 11,99 S 10,85%

Gef. „ 60,99 „ 6,17 „ 4,85 „ 11,71 „ 10,96%

2-[o-(β -Dimethylamino-isopropoxy)-benzyl]-5-chlor-thiophen.

Aus 24 g 2-[o-(β -Dimethylamino-isopropoxy)-benzyl]-thiophen in 100 cm³ absolutem Chloroform und 12 g Sulfurylchlorid wurden nach obiger Methode 19 g (69%) 2-[o-(β -Dimethylamino-isopropoxy)-benzyl]-5-chlor-thiophen erhalten. K_{p0,15}: 149—150°.

3,141 mg Subst. gaben 7,15 mg CO₂ und 1,84 mg H₂O

8,965 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N₂ (21°, 747 mm)

20,000 mg Subst. gaben 9,30 mg AgCl

27,428 mg Subst. gaben 21,12 mg BaSO₄

C₁₆H₂₀ONClS Ber. C 62,00 H 6,51 N 4,52 Cl 11,45 S 10,35%

Gef. „ 62,12 „ 6,56 „ 4,68 „ 11,50 „ 10,58%

Pyridyl-(2)-o-methoxy-benzylcyanid.

110 g o-Methoxy-benzylcyanid werden unter Erwärmen in 150 cm³ absolutem Toluol gelöst, abgekühlt und 118 g α -Brompyridin zugegeben. Unter gutem Rühren, Feuchtigkeitsabschluss und Eiskühlung wird bei 0—10° eine Suspension von 58,5 g Natriumamid in 120 cm³ absolutem Toluol zugetropft. Nachdem alles zugegeben ist, wird langsam erwärmt (starke Ammoniakentwicklung bei 35—40°) und noch eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird vorsichtig mit etwas Wasser versetzt und mit ca. 400 cm³ 2-n. HCl in 2 Portionen ausgezogen. Die vereinigten salzsauren Lösungen werden mit Äther gewaschen und dann unter guter Kühlung mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Das sich abscheidende Öl wird nach einiger Zeit fest, wird dann abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Dann wird das Nitril in Essigester gelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Das Pyridyl-(2)-o-methoxy-benzylcyanid siedet unter 0,6 mm Druck bei einer Temperatur von 170—175°. Aus Essigester umkristallisiert, schmilzt es bei 84—85°. Ausbeute 105 g (63%).

3,265 mg Subst. gaben 8,97 mg CO₂ und 1,51 mg H₂O

2,999 mg Subst. gaben 0,341 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₁₄H₁₃ON₂ Ber. C 74,96 H 5,40 N 12,50%

Gef. „ 74,97 „ 5,18 „ 12,77%

2-(o-Methoxy-benzyl)-pyridin.

20 g Pyridyl-(2)-o-methoxy-benzylcyanid werden in 150 cm³ 30-proz. Schwefelsäure gelöst und 7 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dann wird abgekühlt und unter guter Eiskühlung mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Das sich abscheidende Öl wird in Äther aufgenommen usw. Das 2-(o-Methoxy-benzyl)-pyridin siedet bei 0,15 mm bei 110—111°.

3,361 mg Subst. gaben 9,66 mg CO₂ und 20,2 mg H₂O

4,760 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (19°, 753 mm)

C₁₃H₁₃ON Ber. C 78,35 H 6,58 N 7,04%

Gef. „ 78,43 „ 6,73 „ 7,15%

2-(o-Methoxy-benzyl)-pyridin-x-sulfosäure.

10 g Pyridyl-(2)-o-methoxy-benzylecyanid werden mit 25 cm³ 75-proz. Schwefelsäure durch dreistündiges Erhitzen am Rückfluss verseift. Dann wird auf Eis gegossen und unter guter Kühlung mit konz. Natronlauge bis zur schwach kongosauren Reaktion abgestumpft. Die Sulfosäure fällt vermisch mit Natriumsulfat aus, wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Die Substanz hat einen unscharfen Zersetzungspunkt von 320–340° und ist in gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung klar löslich. Zur Analyse wurde im Vakuum bei 0,2 mm bei 150–160° während 4 Stunden getrocknet.

3,189; 3,211 mg Subst. gaben 6,53; 6,55 mg CO ₂ und 1,37; 1,39 mg H ₂ O				
7,145; 8,303 mg Subst. gaben 0,289; 0,342 cm ³ N ₂ (18,5°, 738 mm; 21°, 743 mm)				
22,910 mg Subst. gaben 18,69 mg BaSO ₄				
C ₁₃ H ₁₃ O ₄ NS Ber. C 55,90	H 4,67	N 5,02	S 11,46%	
Gef. „ 55,88; 55,67	„ 4,81; 4,84	„ 4,60; 4,68	„ 11,21%	

2-(o-Oxy-benzyl)-pyridin.

20 g 2-(o-Methoxy-benzyl)-pyridin werden in 60 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und 4 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur lackmusalkalischen Reaktion versetzt. Dann wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Der Rückstand erstarrt beim Abkühlen und wird aus einem Gemisch von Äther-Petroläther oder Benzol-Petroläther umkristallisiert. F. 96–97°. Ausbeute 15 g (80%). Zur Analyse wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur bei 0,02 mm Druck getrocknet.

3,300 mg Subst. gaben 9,43 mg CO ₂ und 1,77 mg H ₂ O				
3,520 mg Subst. gaben 0,237 cm ³ N ₂ (21°, 743 mm)				
C ₁₂ H ₁₁ ON Ber. C 77,80	H 5,99	N 7,57%		
Gef. „ 77,98	„ 6,00	„ 7,64%		

2-[o-(β-Dimethylamino-äthoxy)-benzyl]-pyridin.

23 g 2-(o-Oxy-benzyl)-pyridin in 100 cm³ absolutem Toluol werden bei 10–15° unter Kühlung und Feuchtigkeitsabschluss und unter gutem Rühren mit einer Suspension von 4,7 g Natriumamid in 15 cm³ absolutem Toluol versetzt. Dann werden 12 g β-Dimethylamino-äthylchlorid zugetropft, langsam aufgeheizt und 8 Stunden am Rückfluss gehalten. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit ca. 300 cm³ 2-n. HCl in 2 Portionen ausgezogen, der salzsaure Teil nochmals mit Äther gewaschen und dann unter gutem Kühlen mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Das sich abscheidende Öl wird mit Äther aufgenommen, getrocknet, filtriert und im Vakuum destilliert. Das 2-[o-(β-Dimethylamino-äthoxy)benzyl]-pyridin geht bei 142–144°/0,2 mm über. Ausbeute 23 g (72%).

3,300 mg Subst. gaben 9,08 mg CO ₂ und 2,31 mg H ₂ O				
2,753 mg Subst. gaben 0,265 cm ³ N ₂ (23°, 752 mm)				
C ₁₆ H ₂₀ ON ₂ Ber. C 74,95	H 7,87	N 10,94%		
Gef. „ 75,09	„ 7,83	„ 10,98%		

2-[o-(β-Dimethylamino-isopropoxy)-benzyl]-pyridin.

Aus 9 g 2-(o-Oxy-benzyl)-pyridin in 50 cm³ absolutem Toluol, 2 g Natriumamid in 5 cm³ absolutem Toluol und 6,5 g β-Dimethylamino-isopropylchlorid wurden nach obiger Methode 9 g (69%) 2-[o-(β-Dimethylamino-isopropoxy)-benzyl]-pyridin erhalten. Kp_{0,2}: 148–149°.

3,380; 3,340 mg Subst. gaben 9,37; 9,24 mg CO ₂ und 2,42; 2,38 mg H ₂ O				
3,486 mg Subst. gaben 0,320 cm ³ N ₂ (20,5°, 752 mm)				
C ₁₇ H ₂₂ ON ₂ Ber. C 75,50	H 8,21	N 10,37%		
Gef. „ 75,65; 75,49	„ 8,01; 7,97	„ 10,42%		

Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von 2-[o-(β -Dimethylamino-alkoxy)-benzyl]-thiophenen und 2-[o-(β -Dimethylamino-alkoxy)-benzyl]-pyridinen und ihre Antihistaminwirkung beschrieben.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitg. Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

74. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Gerrardi Stapf*.

Glykoside und Aglykone, 54. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(9. III. 50.)

Als Teil einer systematischen chemischen Untersuchung über die Glykoside der verschiedenen *Strophanthus*-Arten beschreiben wir hier die erste Analyse der Samen von *Strophanthus Gerrardi Stapf*. Soweit uns bekannt, ist diese Art bisher chemisch noch nie untersucht worden. Auch über eine praktische Verwendung ist uns nichts bekannt²⁾.

Beschaffung des Samenmaterials. Das verwendete Samenmaterial wurde uns von Pater Dr. J. Gerstner † zugesandt, der es im Mai bis Juli 1948 teilweise in Zululand, teilweise in Mozambique gesammelt hat. Er gab uns dazu folgende Angaben:

„Str. Gerrardi ist vom Tukela (= Tugela) bis zum Limpopo verbreitet, stellt also die am weitesten verbreitete *Strophanthus*-Art des südlichen Afrika dar, ist aber in seinem Standort wählerisch. Findet sich im Trockenbusch und Trockenwald, besonders in den trockenen Flusstälern mit laubabwerfendem Wald, sandigem Boden und Nebel vom wasserführenden Fluss her, sowie entlang den Sandsteinkränzen im Mittelfeld, unter denen gewöhnlich die Quellen entspringen, oft zusammen mit *Commiphora natalensis* und *Gymnosporia polyacantha* (beide sehr dornig). Meist als Liane mit 4–6 m hohem, sich windendem Stamm. Gelegentlich auch ohne Träger in Strauchform. Blütezeit hauptsächlich September/Oktobre; Fruchtreife besonders Juni/Juli (teilweise bis August). Charakteristisch sind die korkigen Zacken der Stammrinde sowie die 5–10 m langen sukkulenten Wurzeln mit wurstartigen Verdickungen. Die Früchte haben ein stark ausgebildetes Sarkocarp und Mesocarp und werden besonders an der Spitze (die keine Samen enthält) häufig von Antilopen (besonders der Duckantilope) angefressen (dasselbe gilt für Str. kombé). Zululane: ama Kukumezane (= die Aufgeblasene, die Geschwollene). Die Eingeborenen des Zululandes und Swasilandes vermischen die Wurzeln (nicht die Schoten) mit Hirsesaat und benützen dies als Zaubermittel, um den Feldern Fruchtbarkeit zu verleihen.“

¹⁾ 53. Mitteilung. J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 485 (1950).

²⁾ Vgl. die Verwendung der Wurzeln durch Eingeborene Südafrikas zur Bereitung einer Fruchtbarkeitsmedizin für die Felder.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von 2-[o-(β -Dimethylamino-alkoxy)-benzyl]-thiophenen und 2-[o-(β -Dimethylamino-alkoxy)-benzyl]-pyridinen und ihre Antihistaminwirkung beschrieben.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitg. Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

74. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Gerrardi Stapf*.

Glykoside und Aglykone, 54. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(9. III. 50.)

Als Teil einer systematischen chemischen Untersuchung über die Glykoside der verschiedenen *Strophanthus*-Arten beschreiben wir hier die erste Analyse der Samen von *Strophanthus Gerrardi Stapf*. Soweit uns bekannt, ist diese Art bisher chemisch noch nie untersucht worden. Auch über eine praktische Verwendung ist uns nichts bekannt²⁾.

Beschaffung des Samenmaterials. Das verwendete Samenmaterial wurde uns von Pater Dr. J. Gerstner † zugesandt, der es im Mai bis Juli 1948 teilweise in Zululand, teilweise in Mozambique gesammelt hat. Er gab uns dazu folgende Angaben:

„Str. Gerrardi ist vom Tukela (= Tugela) bis zum Limpopo verbreitet, stellt also die am weitesten verbreitete *Strophanthus*-Art des südlichen Afrika dar, ist aber in seinem Standort wählerisch. Findet sich im Trockenbusch und Trockenwald, besonders in den trockenen Flusstälern mit laubabwerfendem Wald, sandigem Boden und Nebel vom wasserführenden Fluss her, sowie entlang den Sandsteinkränzen im Mittelfeld, unter denen gewöhnlich die Quellen entspringen, oft zusammen mit *Commiphora natalensis* und *Gymnosporia polyacantha* (beide sehr dornig). Meist als Liane mit 4–6 m hohem, sich windendem Stamm. Gelegentlich auch ohne Träger in Strauchform. Blütezeit hauptsächlich September/Oktobre; Fruchtreife besonders Juni/Juli (teilweise bis August). Charakteristisch sind die korkigen Zacken der Stammrinde sowie die 5–10 m langen sukkulenten Wurzeln mit wurstartigen Verdickungen. Die Früchte haben ein stark ausgebildetes Sarkocarp und Mesocarp und werden besonders an der Spitze (die keine Samen enthält) häufig von Antilopen (besonders der Duckantilope) angefressen (dasselbe gilt für Str. kombé). Zululandname: ama Kukumezane (= die Aufgeblasene, die Geschwollene). Die Eingeborenen des Zululandes und Swasilandes vermischen die Wurzeln (nicht die Schoten) mit Hirsesaat und benützen dies als Zaubermittel, um den Feldern Fruchtbarkeit zu verleihen.“

¹⁾ 53. Mitteilung. J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 485 (1950).

²⁾ Vgl. die Verwendung der Wurzeln durch Eingeborene Südafrikas zur Bereitung einer Fruchtbarkeitsmedizin für die Felder.

Die erste Samencharge wurde am 15. Mai 1948 in Zululand, in der Gegend von Nongoma, Magut (Distrikt Ngotshe, Natal) am Umkuzi-Fluss in den Makatini Flats und in der Nähe der False Bay (dies ist die westliche Ausbuchtung des St. Lucia Lake, Distrikt Hlabisa, im Norden von Zululand, und nicht zu verwechseln mit der False Bay bei Cape Town) gesammelt. In dieser Gegend wachsen von anderen *Strophanthus*-Arten nur der immergrüne *Str. speciosus* (Ward. et Harv.) Reber, sowie der laubabwerfende *Str. grandiflorus* (N.E.Br.) Gilg. Der erstere ist sehr leicht, der zweite mit etwas Aufmerksamkeit auch leicht von *Str. Gerrardi* zu unterscheiden. Pater Gerstner sandte uns ausreichendes Herbarmaterial von Blüten, Blättern und ganzen Früchten für die Kontrolle der botanischen Bestimmung.

Die zweite Samencharge wurde Ende Juli 1948 im südlichen Mozambique gesammelt, und zwar im Trockenwald von Port Herrico bei Bella Vista, 40 Meilen südlich von Lourenço Marques sowie am mittleren Limpopo. Bei Port Herrico wachsen auch *Str. kombé* und *grandiflorus*. Diese 3 Arten kommen dort immer zusammen mit *Usnea barbata* (Bartflechte) vor, die auf reichlichen Nebel hinweist. Dr. Gerstner vermutet, dass *Str. Gerrardi* sich gelegentlich mit *Str. kombé* kreuzen kann. Er sammelte nur Schoten ganz einwandfreier Pflanzen. Um ganz sicher zu sein, beschreiben wir hier nur die Aufarbeitung des Materials aus der Gegend der False Bay, wo keine Gefahr einer Kreuzung besteht. *Str. kombé* besitzt ebenfalls sehr lange sukkulente Wurzeln, ähnlich wie *Str. Gerrardi*.

Isolierung der Glykoside. Die Extraktion der Samen geschah genau wie in früheren Fällen beschrieben¹⁾. Es wurden die bei 0° in Wasser löslichen Anteile der in den Samen enthaltenen Fermente auf die rohen Glykosidextrakte einwirken gelassen und anschliessend die erhaltenen Monoglykoside isoliert. Diese wurden in 3 Extrakten gewonnen, die als Ätherextrakt, Chloroformextrakt und Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt bezeichnet werden. Der letztgenannte wurde noch nicht untersucht. Aus dem Ätherextrakt liess sich durch direkte Kristallisation leicht Sarverosid gewinnen. Die Mutterlauge gab nach Chromatographie noch etwas desselben Stoffes sowie eine merkliche Menge Sarmientocymarin. Aus dem Chloroformextrakt konnten direkt keine Kristalle erhalten werden; die Chromatographie lieferte drei kristallisierte Stoffe. Einer davon war wieder Sarmientocymarin. Bei den zwei anderen dürfte es sich wahrscheinlich um neue Stoffe handeln; da sie aber noch unzulänglich untersucht sind, geben wir ihnen noch keine Namen, sondern vorläufig nur die Nummern 761 und 762.

Total wurden aus 400 g Samen die folgenden Ausbeuten erhalten: 115 g (= 28,8%) fettes Öl; 8,32 g (= 2,08%) Ätherextrakt; 6,15 g (= 1,5%) Chloroformextrakt und 2,14 (= 0,53%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Äther- und Chloroformextrakt lieferten zusammen:

2,79 g (= 0,7 %)	Sarverosid
0,537 g (= 0,134%)	Sarmientocymarin
0,130 g (= 0,032%)	Subst. Nr. 761
0,981 g (= 0,228%)	Subst. Nr. 762

¹⁾ Vgl. A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. 33, 465 (1950).

Eigenschaften der neuen Stoffe.

Substanz Nr. 761 ist mit Sicherheit ein Glykosid. Dies folgt schon aus der positiven (blauen) *Keller-Kiliani-Reaktion*¹⁾. Die *Iegal-Reaktion* ist ebenfalls positiv (rotviolett), und die alkoholische Lösung des Stoffes zeigt im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 216 m μ und einer starken Inflexion bei ca. 280 m μ (genau wie Sarverosid), was auf eine Ketogruppe deuten könnte (siehe Kurve). Die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ ist praktisch identisch mit

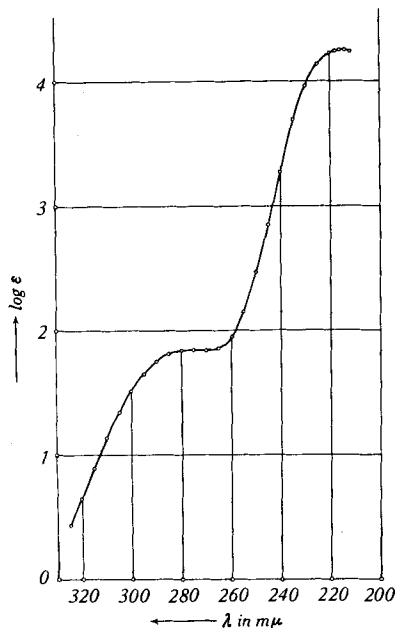


Fig. 1.

Ultraviolett-Absorptions-Spektrum von Substanz Nr. 762²⁾.

$c = 6,49 \cdot 10^{-3}$, - 4 , - 5 Mol pro Liter, berechnet auf Mol.-Gew. = 580,65. Für C₃₆H₅₄O₁₃ (Mol.-Gew. = 694,79) ergäbe sich für das Maximum ein log $\epsilon = 4,33$. Die Kurve von 761 ist praktisch gleich, besitzt aber ein Maximum mit log $\epsilon = 4,22$ und eine Inflexion mit log $\epsilon = 1,88$. Sie wurde schon früher publiziert³⁾.

derjenigen von Sarverosid. Hingegen unterscheiden sich die zwei Stoffe im Schmelzpunkt deutlich, und auch die Drehung ist merklich, wenn auch nicht stark verschieden. Nach den bisherigen Analysenresultaten wären die CH-Werte mit der Annahme verträglich, dass Substanz Nr. 761 mit Sarverosid C₃₀H₄₄O₁₀ isomer ist, hingegen wurden in 4 Bestimmungen zu hohe Methoxylwerte (7,34—7,89%) ge-

¹⁾ Ausführungsform nach J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **31**, 883 (1948).

²⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller mit Beckman-Quarz-Spektrophotometer Modell DU.

³⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 465 (1950).

funden, während sich für $C_{30}H_{44}O_{10}$ und eine Methoxylgruppe nur 5,49% berechnen. Möglicherweise enthält der Stoff aber eine Gruppierung, die beim Erhitzen mit HJ etwas flüchtiges Alkylhalogenid liefert, was erst durch eine genauere Untersuchung festgestellt werden kann. Dieselbe Substanz wurde auch noch aus anderen *Strophanthus*-Arten erhalten¹⁾).

Substanz Nr. 762 gibt mit 84-proz. H_2SO_4 eine Färbung, die von derjenigen des Sarverogenins nicht unterschieden werden kann. Hingegen ist sie im Schmelzpunkt und in der spez. Drehung merklich verschieden. Sie gibt eine positive (rotviolette) *Legal*-Reaktion und zeigt im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 216 m μ sowie ebenfalls einer starken Inflexion bei ca. 280 m μ (siehe Kurve). Dagegen war die *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. Wenn die Substanz ein Glykosid darstellt, so enthält sie demnach entweder keinen 2-Desoxyzucker, oder sie ist ein Diglykosid, das ausser einem 2-Desoxyzucker noch D-Glucose oder einen anderen normalen Zucker trägt. Für die Glykosidnatur spricht der hohe Methoxylgehalt (gefunden 7,4%), dieser macht es vorläufig unmöglich, eine gesicherte Bruttoformel anzugeben; die CH-Werte wären mit einer Formel $C_{30}H_{42-44}O_{11}$ oder $C_{36}H_{54}O_{13}$ verträglich. Die Berechnung des UV.-Absorptionsspektrums auf letztgenannte Formel ergäbe für das Maximum ein log $\epsilon = 4,33$, also einen zu hohen Wert.

Biologische Aktivität: Herr Dr. *K. K. Chen* hatte die Freundlichkeit, die zwei neuen Substanzen an der Katze zu prüfen²⁾. Er fand als geometrisches Mittel der letalen Dosis an 7 Tieren:

Für Substanz 761 den Wert 1,839 \pm 0,1430 mg/kg

Für Substanz 762 den Wert 0,9968 \pm 0,1574 mg/kg

Wir danken Herrn PD. Dr. *K. Meyer* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa \pm 2°, darüber etwa \pm 3°. Substanzproben für die Bestimmung der spez. Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

Farbreaktion der Samen³⁾.

Die Samen waren hell beige-grau gefärbt, fein behaart und schmeckten beim Zerkauen stark bitter. Für die folgende Prüfung wurden ca. 0,05 mm dicke Schnitte in der Querrichtung aus dem mittleren Teil der Samen verwendet, ohne die Cotyledonen vom Endosperm zu trennen, auf dem Objektträger mit 80-proz. H_2SO_4 befeuchtet, mit einem Deckglas bedeckt und im durchfallenden Licht beobachtet.

¹⁾ Zum Beispiel aus *Str. intermedius Pax.*, worüber später berichtet wird.

²⁾ Wir danken Herrn Dr. *Chen*, Indianapolis, auch hier bestens für die Überlassung seiner Resultate, er wird über seine Versuche anderenorts berichten.

³⁾ *E. Gilg & J. Schuster*, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **29**, 220 (1919); *F. J. Mathiesen*, Pharmac. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

Zeit in Minuten	Endosperm	Cotyledonen
1	farblos	bräunlich orange
2	farblos	hellgelb und rosa
5	rosa	gelb und rosa
10	lila	gelb und dunkelrosa
30	lila	lila
60	lila-violett-grau	lila-grau

Mit „lila“ wird rötlichviolett bezeichnet, mit „violett“ mehr blauviolett. Gelb und rosa bedeuten beide Farben nebeneinander usw.

Extraktion der Samen.

Die am 15. Mai 1948 in Zululand gesammelten Samen wurden am 5. September extrahiert. Dies wurde genau wie bei *Str. Nicholsonii*¹⁾ und *Str. sarmentosus*²⁾ durchgeführt. 400 g Samen gaben 115 g Petroläther-Extrakt (fettes Öl) und nach Fermentierung und $\text{Pb}(\text{OH})_2$ -Reinigung 8,32 g Ätherextrakt, 6,15 g Chloroformextrakt und 2,14 g gelblichen Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt³⁾. Die wässrige Lösung war dann nicht mehr bitter und wurde verworfen.

Trennung des Ätherextrakts.

Die 8,32 g Ätherextrakt gaben aus Methanol-Äther 2,52 g rohes Sarverosid, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol praktisch rein war. Farblose Nadeln, Smp. $123^\circ \rightarrow 142^\circ$. Mischprobe mit authentischem Material aus *Str. sarmentosus* sowie die Färbung mit 84-proz. H_2SO_4 waren gleich. Die Mutterlauge (6 g) wurde an 135 g alkalifreiem Al_2O_3 ⁴⁾ nach der Durchlaufmethode chromatographiert.

Die mit Benzol-Chloroform bis zu 60% Chloroform eluierbaren Anteile (Fraktionen 1—7) (260 mg) waren in Petroläther löslich. Aus Pentan liessen sich wenig Kristalle vom Smp. $144\text{—}148^\circ$ (Phytosterin ?) erhalten, die mit 84-proz. H_2SO_4 keine Färbung gaben und nicht weiter untersucht wurden.

Die erste, mit reinem Chloroform eluierte Fraktion Nr. 8 (1,090 g) gab aus Methanol-Äther noch 0,270 g reines Sarverosid.

Weitere 4 Fraktionen (eluert mit Chloroform sowie Chloroform-Methanol bis 3% Methanolgehalt) (3,080 g) gaben aus Methanol-Äther (ca. 1:5) mit etwas Wasser 0,380 g Sarmetocymarin, Smp. $126\text{—}131^\circ$ (zähflüssig).

Weiter konnten aus der Säule nur noch insgesamt 1,350 g amorphes Material eluiert werden.

Trennung des Chloroformextraktes.

Die 6,15 g schwach grüngelber Chloroformextrakt wurden analog an 130 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographisch in 30 Fraktionen getrennt. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 600 cm^3 der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 6 und 7 gaben aus Methanol-Äther 132 mg rohe Substanz Nr. 761 (flache Nadeln). Die Mutterlauge gab aus feuchtem Aceton-Äther noch etwas Sarmetocymarin. Sie wurde daher mit den Fraktionen 8—10 vereinigt (zusammen 0,882 g). Dies Material gab insgesamt 122 mg rohes Sarmetocymarin, Smp. $126\text{—}131^\circ$; mit 84-proz. H_2SO_4 zeigte es die richtige Färbung.

¹⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **31**, 883 (1948).

²⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).

³⁾ Verhältnis der Volumina von Chloroform: Alkohol.

⁴⁾ Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1287 (1944), Seite 1292, Fussnote 2; reaktiviert bei 190° .

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfdruckstand
1	94% Benzol 6% Chloroform . . .	Wenig Sirup
2	90% Benzol 10% Chloroform . . .	
3	85% Benzol 15% Chloroform . . .	
4	80% Benzol 20% Chloroform . . .	
5	70% Benzol 30% Chloroform . . .	
6	55% Benzol	} Nr. 761 132 mg
7	35% Benzol	
8	Chloroform	} 0,882 g (mit Mutterl. von 6—7), daraus 122 mg Sarmencocymarin
9	Chloroform	
10	Chloroform	
11	Chloroform	} 0,575 g, daraus 35 mg Krist., Smp. 134—136°
12	99% Chloroform 1% Methanol .	
13	98% Chloroform 2% Methanol .	
14	97% Chloroform 3% Methanol .	
15	95% Chloroform 5% Methanol .	
16	92% Chloroform 8% Methanol .	} 3,1 g, daraus 0,830 g Nr. 762
17	88% Chloroform 12% Methanol .	
18	80% Chloroform 20% Methanol .	
19	70% Chloroform 30% Methanol .	
20	55% Chloroform 45% Methanol .	
21	Gemisch ¹⁾	} Noch 88 mg unreine Nr. 762
22	99,9% Gemisch ¹⁾ 0,1% Eisessig .	
23	99,8% Gemisch 0,2% Eisessig .	
24	99,7% Gemisch 0,3% Eisessig .	
25	99,5% Gemisch 0,5% Eisessig .	
26	99,2% Gemisch 0,8% Eisessig .	} Zusammen mit Mutterl. von 25—26 0,69 g amorph
27	98,8% Gemisch 1,2% Eisessig .	
28	98,5% Gemisch 1,5% Eisessig .	
29	98 % Gemisch 2 % Eisessig .	
30	98 % Gemisch 2 % Eisessig .	

Die Fraktionen 11—15 (0,575 g) gaben aus Methanol-Äther und Aceton-Äther noch 35 mg Kristalle vom Smp. 134—136°; $[\alpha]_D^{15,5} = -5,6^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,7847$ in Aceton).

17,858 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15,5} = -0,10^\circ \pm 0,02^\circ$

Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war positiv (blau). Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: rötlichbraun → braun → grau. Danach lag entweder ein neuer Stoff oder ein Gemisch von Sarmencocymarin mit Nr. 762 vor.

Die Fraktionen 16—24 (3,10 g) gaben aus Aceton-Benzol insgesamt 0,830 g rohe Substanz Nr. 762.

Die Fraktionen 25—26 gaben aus feuchtem Methanol-Äther langsam noch 88 mg unreine Substanz 762, Smp. 157—159°; $[\alpha]_D^{14} = +29,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,0842$ in Methanol). C₃₀H₄₄O₁₁ (580,65) Ber. C 62,06 H 7,64% Gef. C 62,00; 61,90 H 7,42; 7,65%

Aus reinem Aceton oder aus Wasser Plättchen mit Doppel-Smp. 157° → 208° oder 215°.

¹⁾ Gemisch gleicher Volumteile Chloroform, Methanol und Äthylacetat.

Identifizierung des Sarverosids.

Aus Methanol mit wenig Äther farblose Nadeln, leicht löslich in Aceton. Zur Reinigung filtrierte Acetonlösung stark eingengt, mit Methanol versetzt und weiter eingengt. Smp. $125^{\circ} \rightarrow 146^{\circ}$; $[\alpha]_D^{16} = + 11,6^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,6875$ in Aceton).

16,886 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{16} = + 0,195^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Authentisches Vergleichsmaterial sowie die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich.

Identifizierung des Sarmentocymarins.

Glänzende, kurze dicke Prismen aus Methanol-Äther (ca. 1:1) mit wenig Wasser. Smp. $126-131^{\circ}$ (zähflüssig). Authentisches Sarmentocymarin und die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich. Die hydrolytische Spaltung lieferte Sarmentogenin vom Smp. 270° (Zers.), Mischprobe ebenso.

Substanz Nr. 761.

Diese Substanz wurde in zwei Kristallmodifikationen erhalten:

a) Aus trockenem Aceton¹⁾ oder Aceton-Äther langsam kleine glänzende Körner, Smp. $178-180^{\circ}$; $[\alpha]_D^{17} = + 18,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,2142$ in Aceton).

12,150 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = + 0,23^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,796 mg Subst. gaben 8,893 mg CO_2 und 2,514 mg H_2O (ETH)

5,302 mg Subst. gaben 12,093 mg CO_2 und 3,596 mg H_2O (OAB)

3,610 mg Subst. gaben 8,51 mg CO_2 und 2,46 mg H_2O (S.W.)

5,110 mg Subst. gaben 2,836 mg AgJ (Zeisel) (F.W.)

9,250 mg Subst. verbr. $6,840 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

3,672 mg Subst. verbr. $2,80 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (S.W.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$	Ber.	C 63,81	H 7,85	$-\text{OCH}_3$	5,49%
(564,65)	Gef.	„ 63,93	„ 7,44	„	7,34%
	„	„ 62,24	„ 7,59	„	7,65%
	„	„ 64,33	„ 7,63	„	7,89%

Die Mischprobe mit Sarverosid schmolz bei $125-135^{\circ}$. Die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war genau gleich wie bei Sarverosid: dunkel kastanienbraun \rightarrow braunviolett \rightarrow violett \rightarrow blau (nach 30 Minuten). Das Spektrum und weitere Eigenschaften sind im theoretischen Teil angegeben. Die gesättigte wässrige Lösung schmeckte schwach, aber deutlich bitter.

b) Aus feuchtem Methanol mit viel Äther dünne flache Nadeln mit Doppel-Smp. $135-145^{\circ} \rightarrow 198-200^{\circ}$. Diese Form verlor beim Trocknen im Hochvakuum bei 60° 5,96% (Ber. für 2 Kristallwasser 6,0%) und zeigte dann dieselbe Drehung wie a), nämlich $[\alpha]_D^{17} = + 18,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,1403$ in Aceton).

11,410 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = + 0,21^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Durch Umkristallisieren aus Aceton-Äther liess sie sich wieder in die oben beschriebene Form a) umlagern.

Substanz Nr. 762.

Aus Aceton-Benzol-Äther langsam kleine Körner, Smp. $216-218^{\circ}$; aus Wasser kleine Quader mit Doppel-Smp. $185^{\circ} \rightarrow 215^{\circ}$ unter Umwandlung in Nadeln. $[\alpha]_D^{14} = + 31,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,2920$ in Methanol).

12,928 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{14} = + 0,41^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

¹⁾ Sarverosid ist in Aceton sehr leicht löslich, daher ist Aceton zur Reinigung von Nr. 761 sehr gut geeignet.

Zur Analyse wurde 8 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen (kein oder nur Spuren Gewichtsverlust).

3,720 mg Subst. gaben 8,451 mg CO_2 und 2,600 mg H_2O (OAB)
 3,726 mg Subst. gaben 8,450 mg CO_2 und 2,481 mg H_2O (ETH)
 3,779 mg Subst. gaben 8,61 mg CO_2 und 2,44 mg H_2O (S.W.)
 6,305 mg Subst. verbr. 4,460 cm^3 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)
 3,885 mg Subst. verbr. 2,82 cm^3 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (S.W.)
 4,150 mg Subst. gaben 2,041 mg AgJ (Zeisel) (F.W.)

$C_{30}H_{44}O_{11}$ (580,65)	Ber. C 62,06	H 7,64	—OCH ₃ 5,35%
$C_{36}H_{54}O_{13}$ (694,79)	Ber. „ 62,23	„ 7,85	„ 4,46%
	Gef. „ 62,00	„ 7,82	„ 7,32%
	„ „ 61,89	„ 7,45	„ 7,52%
	„ „ 62,18	„ 7,23	„ 6,50%

Die *Legal*-Probe war positiv (rotviolett), die *Keller-Kiliani*-Reaktion war negativ (farblos). Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben. Die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war identisch mit derjenigen von Sarverogenin: intensiv rosa \rightarrow lila (5 Minuten) \rightarrow tiefblau (30–120 Minuten) \rightarrow grün (4 Stunden). Sarverogenin zeigt aber entweder einen Doppel-Smp. 130 – $145^\circ/190$ – 191° oder nach Kristallisation aus Wasser oder nach Liegen an der Luft Smp. 223 – 225° und eine Drehung von $+44,7^\circ$ (in Methanol). Die Mischprobe mit Sarverogenin vom Smp. 223 – 225° schmolz bei 190 bis 200° . Die gesättigte wässrige Lösung von Substanz Nr. 762 schmeckt kaum bitter.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), Mikrolabor der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH), bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (S.W.) und bei Herrn *F. Weiser*, Basel (F.W.).

Zusammenfassung.

Die Beschaffung authentischer Samen von *Strophanthus Gerardii Stapf.* wird beschrieben. Nach Einwirkung des bei 0° wasserlöslichen Anteils der in den Samen enthaltenen Fermente wurden die folgenden 4 kristallisierten Stoffe in den angegebenen Ausbeuten erhalten:

Sarverosid	0,7 %	Substanz Nr. 761	0,032%
Sarmentocymarin	0,134%	Substanz Nr. 762	0,228%

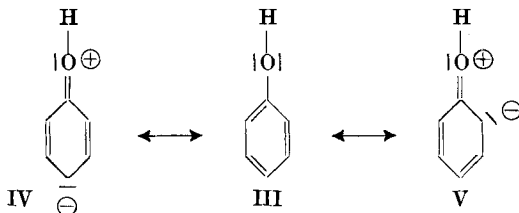
Die Substanzen Nr. 761 und Nr. 762 stellen wahrscheinlich neue Stoffe dar. Substanz Nr. 761 kommt auch in anderen *Strophanthus*-arten vor; sie ist ein Glykosid, das einen Desoxyzucker enthält, und ist möglicherweise mit Sarverosid isomer.

Ausserdem wurden noch 0,53% eines rohen Glykosidgemisches erhalten, das sich aus Wasser erst mit Chloroform-Alkohol-Gemisch ausschütteln lässt. Dieser Teil wurde bisher noch nicht untersucht.

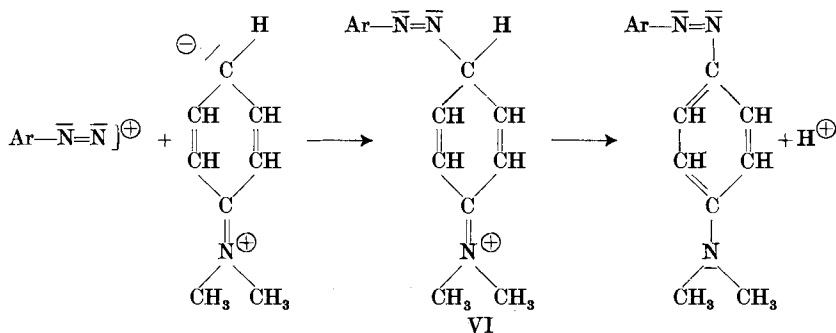
Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

H. H. Hodgson das polarisierte, aber nicht ionisierte Diazohydroxyd als reaktionsfähigen Partner betrachtet¹⁾.

Die Kupplungsfähigkeit der Phenole und der aromatischen Amine ist durch die Beteiligung des am Phenolsauerstoff- bzw. Aminstickstoffatom sitzenden einsamen Elektronenpaares an der Resonanz des Arylkerns gekennzeichnet (III—V). Der Reaktionsverlauf für



eine Kupplung mit Dimethylanilin lässt sich demzufolge durch VI wiedergeben. Durch diese Formulierung erhält man einen dreizentri-



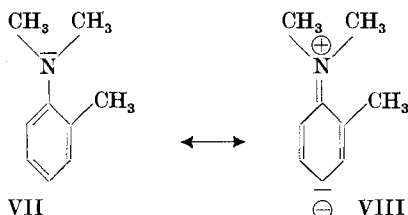
schen Reaktionsknäuel, während für die Kupplung mit Diazohydroxyd oder Diazotat von *Hodgson* bzw. *Holzach* ein vierzentrischer Reaktionsmechanismus formuliert wurde. Dreizentrische Reaktionen erfolgen aber im allgemeinen viel leichter, da ihre Aktivierungsenergien geringer sind²⁾. Obschon also aus strukturtheoretischen Gründen eine dreizentrische Reaktion wahrscheinlicher erscheint, möchten wir nicht behaupten, dass jede Kupplung nur gemäss der Formulierung VI und nicht auch nach derjenigen von *Hodgson* oder *Holzach* erfolgt. Es scheint uns sogar nicht ausgeschlossen, dass je nach Art der Reaktionspartner und des Mediums die Kupplung nach verschiedenen Mechanismen vor sich geht.

¹⁾ *K. Holzach*, Die aromatischen Diazoverbindungen (Stuttgart 1947), S. 170; *H. H. Hodgson*, J. Soc. Dyers Col. **58**, 228 (1942). Dort weitere Literatur über den Reaktionsmechanismus; vgl. auch *E. Müller*, Neuere Anschauungen der org. Chemie (Berlin 1940), S. 236.

²⁾ Über drei- bzw. vierzentrische Reaktionen („three bzw. four-center reactions“); vgl. *G. E. K. Branch & M. Calvin*, The Theory of Organic Chemistry (New York 1941), S. 376 ff. und Kap. IX—X.

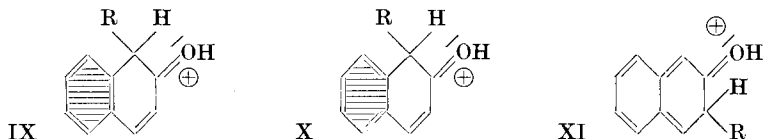
Weiter soll hier nicht darauf eingegangen werden; zwei Beispiele mögen jedoch noch zeigen, dass die Kupplungsreaktion im Gegensatz zu andern Substitutionen sehr ausgeprägte Resonanzzustände in der Kupplungskomponente erfordert. Bereits eine geringe Hinderung der Resonanz kann die Kupplung verunmöglichen.

Die nur mit energischen Diazoverbindungen mögliche Kupplung von Dimethyl-*o*-toluidin wird von *H. H. Hodgson*¹⁾ mit einer „Übernegativität“ der drei Methylgruppen erklärt, was verhindern soll, dass das zum Auxochrom p-ständige C-Atom genügend nucleophilen Charakter bekommt, um zu koppeln. Diese Erscheinung kann aber ganz allgemein für alle *o*-substituierten Dimethyl-anilinderivate als Folge einer sterischen Hinderung der Resonanz gedeutet werden. Dies ist durch das verschiedenartige Verhalten in mehrfacher Beziehung²⁾ gezeigt worden: Zur Kupplung von Dimethyl-*o*-toluidin ist eine Resonanz im Sinne der Grenzstrukturen VII—VIII nötig. Bei VIII müssen sowohl die beiden am Stickstoff wie die am Kern haftenden Methylgruppen in der Ebene des Benzolrings liegen, was in diesem Fall, im Gegensatz zum *p*-Isomeren oder zum



o-Toluidin, nicht möglich ist. Je mehr Raum der in *o*-Stellung zur Dimethylaminogruppe stehende Rest beansprucht, desto ausgeprägter ist die sterische Hinderung der Resonanz und damit der Fähigkeit zu Kernsubstitutionsreaktionen. Für die Reihe *o*-Fluor-, *o*-Chlor-, *o*-Brom-dimethylanilin wurde dies experimentell bestätigt³⁾.

β -Naphthol koppelt bekanntlich nur in 1-, nie in 3-Stellung. Nach *Wheland*⁴⁾ kommen für den Reaktionsknäuel die drei Strukturen IX, X und XI in Frage (dabei bedeutet R den Diazorest). Von diesen müssen die beiden ersten stabiler sein als XI, da nur IX und X die ganze Resonanzenergie eines Benzolkernes aufweisen (schraffierte Ringe). Im Gegensatz zu älteren Erklärungen kann so das Verhalten des β -Naphthols charakterisiert werden, ohne dass die Doppelbindungen in der nicht reagierenden Molekel starr festgelegt



werden müssten. Wir glauben, dass es auf diesem Wege möglich sein sollte, verschiedene Substitutionsreaktionen von Naphthalinderivaten, vor allem auf dem Gebiete der Azo-

¹⁾ *H. H. Hodgson & E. Marsden*, J. Soc. Dyers Col. **60**, 122 (1944); vgl. auch *W. Dillthey & C. Blankenburg*, J. pr. **142**, 181 (1935).

²⁾ *N. F. Hall & M. R. Sprinkle*, Am. Soc. **54**, 3469 (1932), (Basenstärke); *W. R. Remington*, Am. Soc. **67**, 1838 (1945), sowie *L. G. S. Brooker* und Mitarbeiter, Chem. Rev. **41**, 327 (1947), (Ultravioletspektren); vgl. auch *G. W. Wheland*, loc. cit. S. 189, 276.

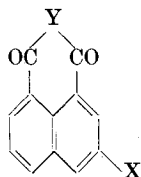
³⁾ *W. G. Brown, A. H. Widiger & N. J. Letang*, Am. Soc. **61**, 2597 (1939), (Austausch des H-Atoms am p-ständigen Kohlenstoff durch Deuterium).

⁴⁾ Loc. cit., S. 269; zur quantenmechanischen Berechnung vgl. auch *G. W. Wheland*, Am. Soc. **64**, 906 (1942).

kupplungen, deren Mechanismus bis jetzt unklar war, zu deuten. Es sei noch darauf hingewiesen, dass auch *Pauling* eine ähnliche Erklärung für das Reaktionsverhalten von β -substituierten Naphtalinabkömmlingen gibt¹⁾.

2. Das Verhalten einiger Naphtalsäurederivate.

Im Verlaufe von Arbeiten auf dem Gebiet der Monoazofarbstoffe beschäftigten wir uns mit 3-Oxy- und 3-Aminonaphtalsäureanhydrid (XII, XIII) und den entsprechenden Dicarbonsäureimiden (XIV, XV). XII wird aus 3-Sulfonaphtalsäure leicht durch Alkalischesmelze, XIII aus 3-Nitronaphtalsäure durch Reduktion, die beiden Imide aus XII durch Umsatz mit Ammoniak bei 90—100° (XIV) bzw. 185—195° (XV) nach bekannten Verfahren erhalten. Alle Verbindungen sind in verdünnter Natronlauge glatt löslich.



XII	X = —OH	Y = —O—
XIII	X = —NH ₂	Y = —O—
XIV	X = —OH	Y = —NH—
XV	X = —NH ₂	Y = —NH—
XVI	X = —H	Y = —O—
XVII	X = —H	Y = —NH—

Es zeigt sich nun, dass die beiden Imide mit Diazoverbindungen der Benzolreihe auffallend schwer, zum Teil nur spurenweise kuppelbar sind. Auch mit energischen Komponenten (diazotiertes p-Nitroanilin, 2,4-Dinitroanilin u. ä.) erfolgte die Kupplung bedeutend schlechter als bei einem Derivat des β -Naphtols bzw. β -Naphtylamins zu erwarten wäre. Die beiden Anhydride reagierten in Lösungsmitteln wie Eisessig oder Alkohol sowie in Wasser bei pH < ca. 9 nur in geringem Ausmasse. In stärker alkalischem Medium kuppelten die Anhydride jedoch ohne weiteres. Es ist in diesem letzten Fall als selbstverständlich anzunehmen, dass hier zuerst der Anhydridring hydrolysiert wurde und die Kupplung als sekundäre Reaktion mit dem Dinatriumsalz der 3-Oxy- bzw. 3-Amino-naphtalsäure erfolgte.

Die untersuchten Naphtalsäurederivate haben noch eine weitere Eigenschaft, die nicht zu erwarten war: sowohl die Lösungen in verdünnter wässriger Natronlauge wie auch in organischen Lösungsmitteln sind ziemlich intensiv gelb bis braunstichig orange gefärbt. Sämtliche Verbindungen zeigen ausserdem in festem Zustand eine mehr oder weniger ausgeprägte Färbung: Die beiden 3-Aminoderivate sind orange (XIII) bzw. intensiv rotbraun (XV), während die 3-Oxyverbindungen schwach gelb sind. Die in 3-Stellung nicht substituierten Analogen, das Naphtalsäureanhydrid (XVI) und Naphtalsäureimid (XVII) sind farblos.

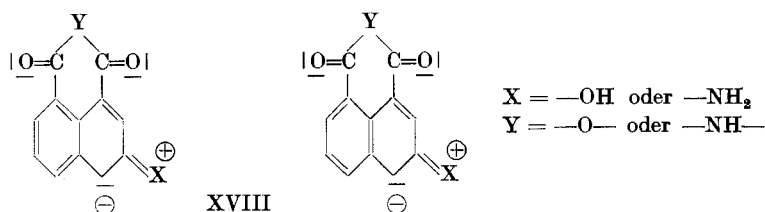
Die beiden Aminokörper XIII und XV liessen sich acetylieren und in Hydrochloride überführen, wobei sie Verbindungen, die in

¹⁾ Loc. cit., S. 142.

festem und gelöstem Zustande farblos waren, bildeten. Die gelben Lösungen der Anhydride XII und XIII in wässriger Lauge verloren allmählich ihre Farbe; sie wurden nach kurzer Zeit farblos (Verseifung des Anhydridringes)¹⁾.

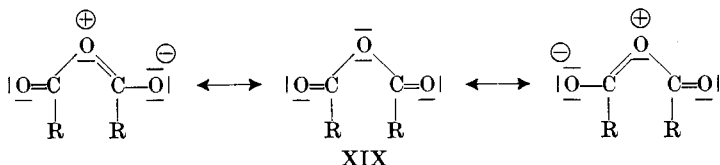
3. Die Resonanz der Naphtalsäurederivate XII—XV.

Aus den hier mitgeteilten Beobachtungen ziehen wir folgende Schlüsse: Die Farbe dieser Verbindungen hängt einerseits vom „Periring“, anderseits vom freien Elektronenpaar des Substituenten in 3-Stellung ab. Öffnung des Periringes oder Blockierung des freien Elektronenpaares verschiebt die Absorption in den unsichtbaren Teil des Spektrums. Da die Kupplung von β -Naphtol bzw. β -Naphtylamin und deren Derivaten wohl nur über die Reaktionsknäuelstrukturen IX und X erfolgen kann, so lässt die starke Erschwerung dieser Reaktion bei diesen Naphtalsäurederivaten demnach darauf schliessen, dass den Resonanzgrenzstrukturen XVIII der Kupplungskom-



ponenten relativ geringes Gewicht zukommen muss. Die beobachteten Farbeffekte lassen vermuten, dass hier (neben der *Erlenmeyer*-, den beiden *Erdmann*- und den erwähnten Strukturen XVIII) noch eine oder mehrere andere von grösserer Bedeutung als in den meisten Naphtalinderivaten sind.

Die Säureanhydrid- bzw. -imidgruppe bildet für sich ein Resonanzsystem, das durch die Grenzstrukturen XIX dargestellt werden

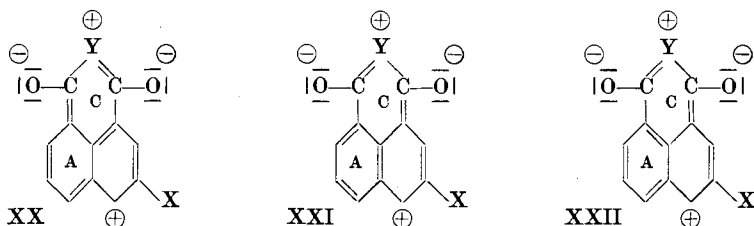


kann. Seine Resonanzenergie ist so gross²⁾, dass dadurch eine ebene Lage der an der Resonanz beteiligten Atome bedingt ist. In diesen

¹⁾ Beim 3-Oxy-naphtalsäureanhydrid haben bereits *F. Anselm & F. Zuckmayer* (B. 32, 3289 [1899]) diese Beobachtung gemacht.

²⁾ Die Resonanzenergie in offenen und cyclischen Carbonsäureanhydriden beträgt nach *Wheland* (loc. cit., S. 70, 73) 39—41 kcal/Mol; sie ist also von gleicher Grössenordnung wie die von Benzol (41 kcal/Mol). Es ist anzunehmen, dass auch in Dicarbonsäureimiden wegen ihrer ähnlichen Struktur ungefähr gleich starke Resonanzenergien wirksam sind.

cyclischen Anhydriden bzw. Imiden scheint dies sterisch recht gut möglich zu sein, ohne dass dabei eine beträchtliche Deformation der Valenzwinkel angenommen werden müsste. Diese Lagerung der Dicarbonsäuregruppe muss aber wegen der zweifachen Bindung zum Kern in derselben Ebene erfolgen, in welcher der Naphtalinrest liegt. Dadurch, dass nun Carbonyl- und aromatischer Rest die Tendenz haben, stets in der gleichen Ebene zu liegen, wird die Resonanz zwischen diesen Gruppen verstärkt; mit andern Worten, die sogenannte metadirigierende Wirkung der Carbonylgruppe wird damit stärker sein, als sie in einer Verbindung mit freibeweglichem Carbonylrest wäre. In bezug auf die für die Kupplungsreaktion dieser Körper einzig in Betracht kommende 4-Stellung kann dieser Einfluss des ebenen Heteroringes durch die Grenzstrukturen XX—XXII veranschaulicht



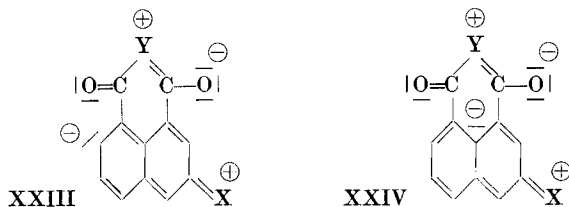
werden. Das Kohlenstoffatom 4 ist dabei elektrophil, wodurch die Stärke der „Kupplungsstrukturen“ XVIII abgeschwächt wird. Dass sich dieser Einfluss im Reaktionsverhalten solcher Verbindungen deutlich bemerkbar macht, ist insofern nicht erstaunlich, da die Kupplung im Gegensatz zur Halogenierung, Nitrierung usw. eine Reaktion ist, die schon auf eine geringe Störung der „normalen“ Resonanz anspricht. Es sei noch darauf hingewiesen, dass der aromatische Charakter des Heteroringes in diesen Grenzstrukturen offenbar beträchtlich sein muss, wie aus den 6 π -Elektronen von C in den Strukturen XX und XXII hervorgeht. Die Ringe A und C bilden zusammen ein System, das demjenigen der Erdmann- und Erlenmeyer-Strukturen des Naphtalins entspricht.

Dadurch wird allerdings die Farbe dieser Verbindungen nicht erklärt. Es scheint nicht ausgeschlossen, dass es sich dabei um eine der Farbe des m-Nitranilins oder des m-Nitrophenolat-Ions entsprechende Erscheinung handelt, die mit Resonanzstrukturen nicht erklärbar ist — wenigstens solange keine formalen Bindungen in Betracht gezogen werden¹⁾.

Es wäre noch die Möglichkeit zu diskutieren, dass der Heteroring auf die Resonanz, welche der Substituent in 3-Stellung mit dem Naphtalinkern bewirkt, einen indirekten Einfluss hat. Dies kann unseres Erachtens am besten durch die Grenzstrukturen XXIII oder

¹⁾ Privatmitteilung von G. W. Wheland.

XXIV zum Ausdruck gebracht werden. XXIII stellt ein System von drei kondensierten p-chinoiden Sechsringen dar. XXIV ist den Resonanzstrukturen, die *Hodgson*¹⁾ für 6- und 8-Aminocumarin aufstellte, ähnlich. Sowohl XXIII wie XXIV sind nicht kupplungsfähig,



da sie der Bedingung von *Wheland*²⁾ nicht entsprechen. Dass mit Aromaten kondensierte resonanzfähige Ketten oder Ringe die Resonanz des aromatischen Ringsystems in dieser Art beeinflussen, ist unseres Wissens allerdings bis heute an keinem Beispiel eindeutig bewiesen worden³⁾, weshalb wir der zuerst diskutierten Erklärung (Anteil der Grenzstrukturen XX—XXII) den Vorzug geben.

Wir vermuten, dass die gelbe Farbe anderer Naphtalinderivate mit einem Sechsring in Peristellung, wie z. B. der peri-Naphtindandione⁴⁾ oder des kürzlich von *P. Pfeiffer* und Mitarbeitern⁶⁾ hergestellten 7-Phenyl-phenalons auf ähnliche Gründe zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf die Deutung der gelben Farbe des Fluorenons, die *R. N. Jones*⁶⁾ gegeben hat. Alle diese Verbindungen sind aber bereits ohne Anwesenheit eines Auxochroms farbig.

Experimenteller Teil.

3-Oxynaphtalsäureanhydrid (XII). Die Darstellung erfolgte aus der 3-Sulfonaphtalsäure, die nach *F. Anselm & F. Zuckmayer*⁷⁾ aus Naphtalsäureanhydrid und 24-proz. Oleum gewonnen wurde. Zur Sulfierung wird mit Vorteil in einem Eisenautoklav gearbeitet.

80 g 3-Sulfonaphtalsäure werden mit 400 g KOH und 80 cm³ Wasser (nicht mehr!) im Schmelzautoklav 1 Stunde auf 175—185°, dann noch ½ Stunde auf 210—220° geheizt. Bei ca. 120° allmählich mit 1200 cm³ Wasser verdünnen, nach dem Erkalten mit 5-n. HCl bis zur knapp brillantalkalischen Reaktion versetzen, von Verunreinigungen abfiltrieren, Filtrat mit Salzsäure mineralsauer stellen, verrühren, filtrieren. 35—40 g. Aus Alkohol oder Eisessig strohgelbe, aus Nitrobenzol braungelbe Nadeln. Smp. 277—279°.

3,953 mg Subst. gaben 9,77 mg CO₂ und 0,98 mg H₂O
 C₁₂H₆O₄ Ber. C 67,29 H 2,81% Gef. C 67,45 H 2,77%

¹⁾ J. Soc. Dyers Col. **65**, 14 (1949).

²⁾ Vgl. S. 532.

³⁾ Der sog. *Mills-Nixon-Effekt* im 5-Oxy-hydrinden ist andersartig, da dort der alicyclische Ring kein für sich allein resonanzfähiges System darstellt. Einen derartigen Einfluss einer Seitenkette auf die Resonanz eines Naphtalinderivates vermutet jedoch *R. Huisgen* (A. **564**, 22 [1949]) bei der *Combe'schen* Chinolinsynthese mit β -Naphtylamin.

⁴⁾ Vgl. z. B. *G. Errera*, G. **41**, I, 190 (1911); A.P. 2 163 110 *Ciba* (*F. Straub & P. Pieth*).

⁵⁾ *P. Pfeiffer, W. Jennings & H. Stöcker*, A. **563**, 79 (1949).

⁶⁾ Am. Soc. **67**, 2141 (1945).

⁷⁾ B. **32**, 3283, 3288 (1899).

3-Aminonaphtalsäureanhydrid (XIII). Herstellung aus Naphtalsäureanhydrid über 3-Nitronaphtalsäureanhydrid (aus Eisessig kleine, fast farblose Schuppen, Smp. 247—248°) und Reduktion nach *Béchamps* gemäss der Vorschrift von *F. Anselm & F. Zuckmayer* (loc. cit.).

Aus Nitrobenzol orange bis braunorange Nadeln. Smp. 290—292°. Nach *Anselm* soll der Schmelzpunkt über 300°, nach *C. Graebe*¹⁾ sogar über 360° liegen. Durch Überführen in das 3-Oxyderivat (XII) durch Diazotieren und Verkochen konnten wir die Konstitution unseres Produktes jedoch sicherstellen.

5,310 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N₂ (23°, 736 mm)

C₁₂H₇O₃N Ber. N 6,57% Gef. N 6,60%

3-Oxynaphtalsäureimid (XIV). Aus dem Anhydrid mit alkoholischem NH₃ im Bombenrohr bei 90—100° nach *F. Anselm & F. Zuckmayer* (loc. cit.).

Aus Essigsäure oder Nitrobenzol schwach gelbe Nadeln. Schmelzpunkt über 360°.

5,506 mg Subst. gaben 0,335 cm³ N₂ (24°, 721 mm)

C₁₂H₇O₃N Ber. N 6,57% Gef. N 6,63%

3-Amino-naphtalsäureimid (XV). Nach dem DRP. 496063 (*I. G. Farbenindustrie*) durch Behandeln von 3-Oxynaphtalsäureanhydrid mit wässrigem NH₃ bei 185—195° im Bombenrohr.

Aus Nitrobenzol rotbraune Schuppen, Smp. 320°.

4,008 mg Subst. gaben 0,480 cm³ N₂ (23°, 736 mm)

C₁₂H₈O₂N₂ Ber. N 13,21% Gef. N 13,37%

Mit Methylamin erhält man 3-Methylamino-naphtalsäure-N-methylimid (orange-braun), das sich als Kupplungskomponente ähnlich wie XV verhält.

3-Oxy-4-benzolazo-naphtalsäureanhydrid²⁾. 2,14 g 3-Oxynaphtalsäureanhydrid (¹/₁₀₀ Mol) in einer Mischung von 2,0 cm³ 10-n. NaOH und 100 cm³ 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung kurz auf 40—50° erwärmen. Bei 0—5° eine Lösung von ¹/₁₀₀ Mol diazotiertem Anilin (20 cm³) in dünnem Strahl dazu. Nach beendeter Kupplung mit Salzsäure knapp lackmussauer stellen, filtrieren; 2,5—3,0 g. Aus Eisessig bronzebraune Nadelbüschel, Smp. 256—257°.

3,909 mg Subst. gaben 9,71 mg CO₂ und 1,15 mg H₂O

C₁₈H₁₀O₄N₂ Ber. C 67,92 H 3,14% Gef. C 67,79 H 3,28%

3-Amino-4-benzolazo-naphtalsäureanhydrid. 2,13 g 3-Amino-naphtalsäureanhydrid (¹/₁₀₀ Mol) werden wie oben gelöst und gekuppelt. Diese Verbindung lässt sich weniger leicht in das Dinatriumsalz überführen; bei der Kupplung tritt in geringem Masse eine Zersetzung der Diazoverbindung ein, was vielleicht auf die Rückbildung von 3-Amino-naphtalsäureanhydrid aus dem Salz zurückzuführen ist. 2,2—2,6 g.

Aus Eisessig rotbraune Plättchen. Smp. 258—259°.

3,996 mg Subst. gaben 9,98 mg CO₂ und 1,22 mg H₂O

C₁₈H₁₁O₃N₃ Ber. C 68,14 H 3,47% Gef. C 68,15 H 3,42%

Aus den Analysen der beiden Azoprodukte geht hervor, dass sich beim Ansäuern der Kupplungslösung nicht die freie Dicarbonsäure, sondern das Anhydrid abscheidet.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AG. (Dr. *H. Gubser*) ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Zusammenfassung.

1. Der Mechanismus der Kupplungsreaktion wird auf Grund der Resonanztheorie erklärt und der Einfluss der Resonanzgrenzstrukturen der Kupplungskomponente an zwei Beispielen erläutert.

¹⁾ A. 327, 84 (1903).

²⁾ Vgl. *K. Dziewonski* und Mitarbeiter, B. 57, 1540 (1924), und C. 1932 II, 1173.

2. Bei einigen in 3-Stellung ein Auxochrom enthaltenden Naph-tsäurederivaten wurde ein auffallend geringes Kupplungsvermögen festgestellt.

3. Resonanztheoretische Deutungsmöglichkeiten des Reaktionsverhaltens und der Farbe dieser Naphtalsäurederivate werden entwickelt und diskutiert.

Wir hatten Gelegenheit, die hier vertretene Ansicht in einem Briefwechsel mit Professor *G. W. Wheland*, Department of Chemistry, Universität Chicago sowie mündlich mit P.-D. Dr. *Hans Kuhn*, Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel, zu diskutieren, wofür wir auch hier danken möchten.

Wissenschaftliche Laboratorien des Farbendepartements,
CIBA Aktiengesellschaft Basel.

76. Zur Kenntnis der Kupplungsreaktion.

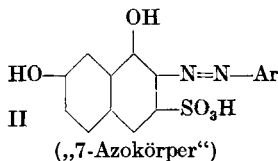
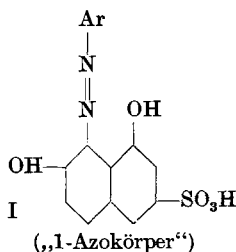
II. Die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppen in der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure

von **Hch. Zollinger**.

(11. III. 50.)

1. Herstellung der isomeren Monoazoverbindungen.

Die 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure, die sogenannte Dioxy-G-Säure (im folgenden DGS abgekürzt), ist deshalb für die Aufklärung des Kupplungsvorganges interessant, weil bei ihr zwei isomere Monoazofarbstoffe I und II möglich sind¹⁾. Die DGS enthält zwei Hydroxylgruppen, eine α - sowie eine β -ständige, deren voraussichtlich nicht



Ar = Arylrest

genau gleiches Reaktionsvermögen uns einer nähern Untersuchung wert schienen. Eine Patentangabe²⁾ liess uns vermuten, dass die DGS sich anders verhält als das sulfogruppenfreie 1,7-Dioxy-naphta-

¹⁾ Die nur in bestimmten Fällen mögliche Kupplung von 1-Oxynaphtalin-3-sulfosäure und ihren Derivaten in 4-Stellung wird hier ausser acht gelassen, da in unseren Versuchen die dazu nötigen Reaktionsbedingungen vermieden wurden.

²⁾ E.P. 353578, *I. G. Farbenindustrie* (1930).

2. Bei einigen in 3-Stellung ein Auxochrom enthaltenden Naph-tsäurederivaten wurde ein auffallend geringes Kupplungsvermögen festgestellt.

3. Resonanztheoretische Deutungsmöglichkeiten des Reaktionsverhaltens und der Farbe dieser Naphtalsäurederivate werden entwickelt und diskutiert.

Wir hatten Gelegenheit, die hier vertretene Ansicht in einem Briefwechsel mit Professor *G. W. Wheland*, Department of Chemistry, Universität Chicago sowie mündlich mit P.-D. Dr. *Hans Kuhn*, Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel, zu diskutieren, wofür wir auch hier danken möchten.

Wissenschaftliche Laboratorien des Farbendepartements,
CIBA Aktiengesellschaft Basel.

76. Zur Kenntnis der Kupplungsreaktion.

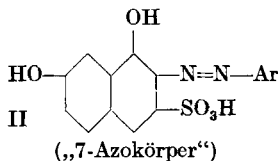
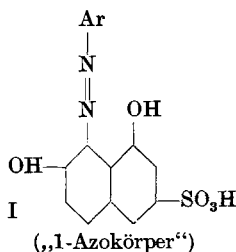
II. Die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppen in der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure

von **Hch. Zollinger**.

(11. III. 50.)

1. Herstellung der isomeren Monoazoverbindungen.

Die 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure, die sogenannte Dioxy-G-Säure (im folgenden DGS abgekürzt), ist deshalb für die Aufklärung des Kupplungsvorganges interessant, weil bei ihr zwei isomere Monoazofarbstoffe I und II möglich sind¹⁾. Die DGS enthält zwei Hydroxylgruppen, eine α - sowie eine β -ständige, deren voraussichtlich nicht



Ar = Arylrest

genau gleiches Reaktionsvermögen uns einer nähern Untersuchung wert schienen. Eine Patentangabe²⁾ liess uns vermuten, dass die DGS sich anders verhält als das sulfogruppenfreie 1,7-Dioxy-naphta-

¹⁾ Die nur in bestimmten Fällen mögliche Kupplung von 1-Oxynaphtalin-3-sulfosäure und ihren Derivaten in 4-Stellung wird hier ausser acht gelassen, da in unseren Versuchen die dazu nötigen Reaktionsbedingungen vermieden wurden.

²⁾ E.P. 353578, *I. G. Farbenindustrie* (1930).

lin: Die DGS soll nämlich mit Benzol- und p-Toluolsulfochlorid zum grössten Teil in 8-Arylsulfooxy-2-oxy-naphtalin-6-sulfosäure¹⁾ übergeführt werden; mit zwei Äquivalenten Sulfochlorid soll der 2,8-Diester und aus diesem durch alkalische Hydrolyse der 2-Ester erhalten werden. Andererseits hatten A. Léman und Mitarbeiter²⁾ gefunden, dass im nicht sulfierten 1,7-Dioxy-naphtalin die Reaktionsfähigkeit der beiden Hydroxylgruppen bei Veresterungen und Kupplungen annähernd gleich gross ist: Das β -Hydroxyl soll bei der Acylierung in Pyridin ein wenig aktiver sein als das α -Hydroxyl.

Die beiden Ester der DGS lassen sich nach den Angaben des erwähnten Patents leicht in reiner Form und in für präparative Zwecke befriedigender Ausbeute erhalten. Durch Kupplung mit Diazoverbindungen und Verseifung der gebildeten Monoazokörper in konzentrierter Schwefelsäure lassen sich die beiden isomeren Azoverbindungen der DGS, d. h. ausgehend vom 8-Ester der 1-Azokörper I und aus dem 2-Ester der 7-Azokörper II gewinnen.

Die Nuancen von Wollfärbungen dieser Verbindungen überraschten uns zunächst. Wir erwarteten, dass der 1-Azokörper gelbstichiger sein würde als der 7-Azokörper, was analog zur bekannten Tatsache wäre, dass Monoazofarbstoffe mit β -Naphtol-derivaten als Kupplungskomponente weniger farbtief sind als solche mit α -Naphtol-abkömmlingen, die in ortho-Stellung zur Hydroxylgruppe gekuppelt sind. Es zeigte sich nun aber, dass in diesem Falle der 7-Azokörper (z. B. wenn $\text{Ar} = -\text{C}_6\text{H}_5$) ein roter Farbstoff war, dessen Farbton etwas gelbstichiger als derjenige des 1-Azokörpers war.

Dies war der Grund, der uns an der Konstitution der beiden Ester der DGS zunächst zweifeln liess. Unser Konstitutionsbeweis, auf den wir anschliessend eingehen, bestätigte aber die in dem Patent angegebene Formulierung. Der Farbeffekt hat also andere Ursachen, worauf wir aber hier nicht eingehen können³⁾.

Nach den Patentbeispielen soll der 8-Ester auch aus 2-Acetylamino-8-oxy-naphtalin-6-sulfosäure (sog. Acetyl- γ -Säure) durch Veresterung der Hydroxylgruppe mit Benzol- bzw. p-Toluolsulfochlorid, Hydrolyse der Acetylaminogruppe, Diazotierung und Verkochung der Diazoverbindung mit Schwefelsäure erhalten werden können. Da wir diese Methode nicht reproduzieren konnten (bei der letzten Stufe, der Verkochung, erfolgte stets eine Verseifung der Estergruppe), suchten wir andere Beweise:

Wir alkylierten in den beiden Estern die noch freie Hydroxylgruppe mit Dimethylsulfat, was unter milden Bedingungen ohne gleichzeitigen Angriff der Estergruppe möglich war. Die erhaltenen Verbindungen, 2-Methoxy-8-p'-toluolsulfooxy-naphtalin-6-sulfo-

¹⁾ In dieser Arbeit wird die 8-p'-Toluolsulfooxy-2-oxy-naphtalin-6-sulfosäure als „8-Ester“, das Isomere als „2-Ester“, die 2,8-Di-(p'-toluolsulfooxy-)naphtalin-6-sulfosäure als „Diester“, die beiden isomeren Methyläther der DGS als „2-Äther“ bzw. „8-Äther“, der Azofarbstoff I als „1-Azokörper“, II als „7-Azokörper“ bezeichnet.

²⁾ Ann. chim. [11] **9**, 357 (1938); vgl. auch C. r. **200**, 1328 (1935); **202**, 579 (1936).

³⁾ Die 1,8-Stellung von OH- und Azogruppe im 1-Azokörper (I) hat eine bathochrome Wirkung. Unsere Bearbeitung dieses Effektes in grösserem Rahmen ist noch nicht genügend abgeschlossen, dass wir bereits heute darüber berichten könnten.

säure (III, aus dem 8-Ester) und 8-Methoxy-2-p'-toluolsulfooxy-naphtalin-6-sulfosäure (IV, aus dem 2-Ester) liessen sich dann zur 2-Methoxy-8-oxynaphtalin-6-sulfosäure („2-Äther“) bzw. 8-Methoxy-2-oxynaphtalin-6-sulfosäure („8-Äther“) mit Soda verseifen. Diese beiden Verbindungen haben wir dann auf anderem Wege hergestellt: Den 2-Äther gewannen wir aus 2-Methoxy-8-amino-naphtalin-6-sulfosäure durch Diazotieren und Verkochen, den 8-Äther aus Acetyl- γ -Säure (siehe oben) durch Methylieren, Verseifen der Acetylaminogruppe und wiederum Diazotieren und Verkochen der so erhaltenen 8-Methoxy-2-amino-naphtalin-6-sulfosäure. Einerseits konnte nun die Identität der auf diesem Weg gewonnenen Äther mit den zuerst genannten dadurch bewiesen werden, dass sie mit p-Toluolsulfochlorid in die Verbindungen III bzw. IV übergeführt wurden, deren Sulfochloride mit denjenigen, welche von den beiden Estern der DGS gewonnen wurden, identische Schmelzpunkte und keine Mischungsdepression aufwiesen. Andererseits waren Monoazofarbstoffe, die 2- bzw. 8-Äther als Kupplungskomponente enthielten, koloristisch (Nuance, Echtheiten) bei beiden Äther-Herstellungsverfahren gleich.

Ein weiterer Beweis würde darin bestehen, dass der 8-Ester nach *Bucherer* amidierbar sein muss, während der 2-Ester bei dieser Reaktion unverändert bleiben sollte. Da bei den Bedingungen der *Bucherer*-Reaktion stets ein Teil der Ester verseift wird, sind die Resultate nicht klar und einfach: Aus dem 8-Ester erhält man ein Gemisch von 2-Amino-8-p'-toluolsulfooxy-naphtalin-6-sulfosäure (identifizierbar mit dem aus γ -Säure hergestellten Vergleichsprodukt) und γ -Säure, aus dem 2-Ester nur γ -Säure.

Nachdem die Konstitution der beiden Ester und damit auch der daraus gewonnenen Azokörper I und II sichergestellt war, verglichen wir die letzteren mit Monoazofarbstoffen, die mit freier, nicht veresterter DGS als Kupplungskomponente hergestellt worden waren¹⁾. Es wurde festgestellt, dass mit diazotiertem Anilin, seinen Chlor-, Methoxy- und Nitrosubstitutionsprodukten bei Temperaturen von 0—20°, in verschiedener Konzentration und in sodaalkalischem bis knapp mineralsaurem Medium, ein einheitlicher Farbstoff erhalten wurde, der in allen Fällen mit dem 1-Azokörper in Nuance und Echtheiten übereinstimmte.

Dazu ist allerdings zu bemerken, dass bei der Identifizierung auf koloristischem Wege (Vergleich der Nuancen und Echtheiten von Färbungen auf Wollgarn) ein Gehalt von weniger als ca. 8—10% des isomeren 7-Azokörpers nicht mehr erkannt werden kann. Ferner sei erwähnt, dass bei Verwendung von o-Diazophenolen als Diazokomponenten neben den vorwiegend gebildeten 1-Azokörper das 7-Isomere nachweisbar ist. Die Menge des letzteren nimmt mit zunehmender Alkalinität des Kupplungsmediums zu.

2. Diskussion der Versuchsergebnisse.

Aus unseren Versuchen geht hervor, dass die Kupplung in 1-Stellung bevorzugt ist. Dieser Effekt kann auf eine sterische Hinderung der Kupplung in 7-Stellung durch die benachbarte Sulfo-Gruppe zurückgeführt werden. In der Praxis der Azochemie ist dieser Einfluss wohl bekannt: Er ist nicht nur bei derartigen 1-Oxy-naphtalin-3-sulfosäuren, sondern auch bei der Kupplung in peri-Stellung zu einer Sulfo-Gruppe, also z. B. bei der 2-Oxy-naphtalin-8-sulfosäure spürbar. Über die quantitative Erfassung dieser Erscheinung ist unseres Wissens nichts veröffentlicht worden.

¹⁾ Zur Kupplung von DGS vgl. auch *H. E. Fierz-David*, Z. angew. Ch. **49**, 24 (1936).

Ein aussichtsreicher Ansatz in dieser Richtung befindet sich in einer Arbeit von *J. B. Conant & W. D. Peterson*¹⁾, worauf die Verfasser zwar nicht ausdrücklich hinweisen: Der Begriff „Kupplungswert“ (coupling value, entsprechend dem pH, bei dem $\log k = 1$, wobei k die Kupplungsgeschwindigkeitskonstante bedeutet) setzt sich additiv aus einem Wert für die Diazokomponente (A) und einem für das Phenol (B) zusammen. Wie aus den folgenden Beispielen hervorgeht, ist B bei sterisch nicht gehinderten Oxy-naphtalin-sulfosäuren kleiner als bei vergleichbaren, die in ortho- oder peri-Stellung zum Kupplungsort eine Sulfogruppe enthalten:

2-Oxynaphtalin-3,6-disulfosäure	B = 4,2
2-Oxynaphtalin-3,8-disulfosäure	6,4
1-Oxynaphtalin-4-sulfosäure	3,5
1-Oxynaphtalin-3,8-disulfosäure	5,1

Es liegt die Vermutung nahe, dass neben diesem sterischen Effekt auch die Dissoziation der beiden Hydroxylgruppen der DGS einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Reaktionsfähigkeit ausübt. Potentiometrische Titrationsen haben ergeben, dass die pK-Werte der beiden Hydroxyle ziemlich stark voneinander verschieden sind. Diese Tatsache eröffnet, wie wir hoffen, einen interessanten Beitrag zu der heute noch umstrittenen Frage, ob bei Phenolen die Kupplung mit der freien (nicht dissoziierten) Hydroxylverbindung oder mit dem Phenolat-Ion erfolge. Obschon bereits *H. Goldschmidt*²⁾ aus seinen Versuchen den Schluss zog, dass das freie Phenol Kupplungspartner sei, und diese Ansicht in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten bestätigt wurde³⁾, wird auch die gegenteilige Meinung vertreten⁴⁾. Wir hoffen über dieses Problem später berichten zu können.

Experimenteller Teil.

8-p'-Toluolsulfooxy-2-oxy-naphtalin-6-sulfosäure („8-Ester“)⁵⁾.

1 Mol nach den Angaben von *A. Léman*⁶⁾ gereinigtes Mono-Natriumsalz der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure wird in 2000 cm³ Wasser gelöst, unter gutem Rühren zuerst mit 248 g p-Toluolsulfochlorid (1,3 Mol) und dann innert 2–4 Stunden mit einer Lösung von 110 g Natriumcarbonat in 550 cm³ Wasser versetzt. Es ist dabei darauf zu achten, dass nie phenolphthaleinalkalische Reaktion eintritt⁷⁾. Nach einstündigem Erhitzen auf 40–50° wird bei Raumtemperatur filtriert. Aus dem Niederschlag, der ein Gemisch von 8-Ester und Diester darstellt, erhält man durch fraktionierte Kristallisation den 8-Ester, der leichter löslich als der Diester ist. Zur Gewinnung von diesterfreiem 8-Ester (bestimmbar durch Titration mit Diazobenzol-Lösung) ist mehrfaches Umkristallisieren nötig. Der 8-Ester ist bedeutend schwerer löslich als der 2-Ester.

¹⁾ Am. Soc. **52**, 1231 (1930).

²⁾ *H. Goldschmidt* und Mitarbeiter, B. **30**, 679 (1897); B. **33**, 893 (1900).

³⁾ Vgl. z. B. *P. Blumberger*, R. **49**, 282 (1930); *J. B. Conant & W. D. Peterson*, Am. Soc. **52**, 1220 (1930).

⁴⁾ *R. Wistar & P. D. Bartlett*, Am. Soc. **63**, 413 (1941); *C. R. Hauser & D. S. Breslow*, Am. Soc. **63**, 418 (1941); *R. Pütter*, Z. angew. Ch. **61**, 449 (1949).

⁵⁾ Nach E. P. 353578, Beispiel 1.

⁶⁾ Bl. [5] **8**, 576 (1941).

⁷⁾ In stärker alkalischer Lösung ist die Ausbeute an 8-Ester bedeutend geringer.

2-p'-Toluolsulfooxy-8-oxy-naphtalin-6-sulfosäure (,2-Ester'').

1 Mol 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure und 105 g Natriumcarbonat werden in 1400 cm³ Wasser gelöst, nach Zugabe von 480 g p-Toluolsulfochlorid (2,5 Mol) bis zum Verschwinden des Sulfochloridgeruches bei 55–65° verrührt und bei dieser Temperatur filtriert. Der gebildete Diester enthält noch wenig Monoester und wird deshalb mehrmals in heissem Wasser verrührt und filtriert. Der so gereinigte, feuchte Niederschlag wird dann während 6–8 Stunden in einer Lösung von 210 g Natriumcarbonat in 2800 cm³ Wasser am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird vom ausgefallenen, nicht umgesetzten Diester abfiltriert und das Filtrat mit 1200 cm³ 10-n. Salzsäure angesäuert und mit 600 g Kochsalz ausgesalzen. Nach Stehen über Nacht fällt der 2-Ester aus. Er wird wie der 8-Ester fraktioniert umkristallisiert und titriert.

8-p'-Toluolsulfooxy-2-methoxy-naphtalin-6-sulfosäure (III).

¹/₁₀ Mol 8-Ester wird in 250 cm³ Wasser warm gelöst und bei 25–30° unter kräftigem Rühren mit 24 g (18 cm³) Dimethylsulfat versetzt. Gleichzeitig wird mit 10-n. Natronlauge phenolphthaleinalkalisch gehalten und das Kupplungsvermögen der Suspension verfolgt. Sobald mit p-Diazonitrobenzol nur noch spurenweise Kupplung eintritt (nach ca. 1½ Stunden), wird die schlecht filtrierbare Suspension mit 25 g Kochsalz versetzt und möglichst rasch abfiltriert. Längeres Stehenlassen ist ungünstig, da dabei wegen des Alkaligehalts der Lösung in spürbarem Ausmass Verseifung des 8-Esterrestes erfolgt. Der Niederschlag wird mit 10–15-proz. Kochsalzlösung gut ausgewaschen und im Vakuum getrocknet. Sofern er noch kuppelbar ist, muss er aus Wasser umkristallisiert werden.

Sulfochlorid: 5 g III (Natriumsalz) werden in einer Mischung von 5 g PCl₅ und 10–15 cm³ POCl₃ bei Raumtemperatur 30 Minuten verrührt, auf Eiswasser gegossen, verrührt, abfiltriert und mit Wasser phosphorsäurefrei gewaschen. Zuerst aus Eisessig und dann aus CCl₄ buschige Nadeln. Smp. 147,0–147,5°.

4,138 mg Subst. gaben 7,66 mg CO₂ und 1,32 mg H₂O

C₁₈H₁₅O₆S₂Cl Ber. C 50,65 H 3,52% Gef. C 50,52 H 3,57%

2-p'-Toluolsulfooxy-8-methoxy-naphtalin-6-sulfosäure (IV).

Die Methylierung des 2-Esters entspricht der oben beschriebenen. Da die veresterte Hydroxylgruppe in 2-Stellung durch Alkalien bedeutend schwerer verseifbar ist, ist die möglichst rasche Aufarbeitung der Reaktionsmasse weniger wichtig als bei III.

Sulfochlorid: Darstellung wie beim Isomeren. Aus CCl₄ Warzen. Smp. 138,5–139,0°.

3,970 mg Subst. gaben 7,37 mg CO₂ und 1,26 mg H₂O

C₁₈H₁₅O₆S₂Cl Ber. C 50,65 H 3,52% Gef. C 50,66 H 3,55%

2-Methoxy-8-oxy-naphtalin-6-sulfosäure (,2-Äther'').

a) Aus dem Ester III: 20 g 8-p'-Toluolsulfooxy-2-methoxy-naphtalin-6-sulfosäure (III) und 1 g Natriumcarbonat werden 4–5 Stunden am Rückfluss gekocht, mit Salzsäure neutralisiert und eingedampft. Der erhaltene 2-Äther ist in Wasser sehr gut löslich.

b) Aus 2-Methoxy-8-amino-naphtalin-6-sulfosäure: 0,25 Mol technische 2-Methoxy-8-amino-naphtalin-6-sulfosäure werden in 1600 cm³ Wasser mit Natriumcarbonat neutral gelöst und nach Zugabe von 80 cm³ 4-n. Natriumnitrit-Lösung zu einer kalten Mischung von 50 g konz. Schwefelsäure (66° Bé), 300 cm³ Wasser und 10 cm³ 4-n. Natriumnitrit-Lösung innert ca. 6 Stunden unter kräftigem Rühren zugetropf. Man rührt bei Raumtemperatur noch mindestens 15 Stunden weiter und gibt nötigenfalls noch Natriumnitrit-Lösung zu, so dass stets eine geringe Menge salpetriger Säure nachweisbar ist. Der ausgefallene Diazokörper wird abfiltriert, mit stark verdünnter Salzsäure ausgewaschen und dann möglichst rasch in eine siedende Mischung von 26 g konz. Schwefelsäure,

¹) Nach E. P. 353578, Beispiel 2.

280 cm³ Wasser und ca. 25 g Blutkohle gegeben. Die Verkochung ist nach ungefähr 10 Minuten beendet. Nach dem Erkalten wird der 2-Äther durch Auskalken nach bekannter Methode¹⁾ isoliert. Das so gewonnene Produkt ist weniger rein als dasjenige, welches aus dem 8-Ester gewonnen wird, da bei der Verkochung stets in geringem Maße Azokörper usw. entstehen.

Aus dem 2-Äther kann 8-p'-Toluolsulfooxy-2-methoxy-naphtalin-6-sulfosäure (III) durch Verestern mit p-Toluolsulfochlorid analog wie für den 8-Ester beschrieben (S. 541) erhalten werden.

8-Methoxy-2-oxy-naphtalin-6-sulfosäure („8-Äther“).

a) Aus dem Ester IV: Die Verseifung erfolgt in gleicher Weise wie oben beim Isomeren angegeben. Da die β -ständige Toluolsulfogruppe weniger leicht abgespalten wird, dauert die Reaktion ca. 8–10 Stunden. Auch dieser Äther ist sehr gut wasserlöslich.

b) Aus 2-Acetylamino-8-oxy-naphtalin-6-sulfosäure (Acetyl- γ -Säure): Acetyl- γ -Säure wird durch Acetylieren von 2-Amino-8-oxy-naphtalin-6-sulfosäure (γ -Säure) entsprechend der Vorschrift von *Fierz & Blangey*²⁾ erhalten.

1 Mol Acetyl- γ -Säure wird in 1000 cm³ Wasser neutral gelöst und nach je 30 Minuten mit 240 g (180 cm³) Dimethylsulfat in 8 Portionen versetzt. Gleichzeitig hält man mit 10-n. Natronlauge phenolphthaleinalkalisch. Man rührt noch 12 Stunden weiter, filtriert und kristallisiert den Niederschlag aus Wasser um, sofern er noch kuppelbar ist. Die erhaltene 2-Acetylamino-8-methoxy-naphtalin-6-sulfosäure wird durch 10–12stündiges Kochen am Rückfluss mit 150 cm³ 10-n. Salzsäure und 700 cm³ Wasser in die 2-Amino-8-methoxy-naphtalin-6-sulfosäure übergeführt, welche aus der salzsauren Suspension bei 40–50° filtriert wird. Die letzte Stufe, die Diazotierung und Verkochung, erfolgt in der gleichen Weise wie beim Isomeren angegeben. Auch in diesem Fall ist der auf letzterem Weg hergestellte Äther weniger rein als das aus der Verbindung IV gewonnene Produkt.

Die Veresterung mit p-Toluolsulfochlorid wird gleich wie oben ausgeführt.

1-Benzolazo-2,8-dioxy-naphtalin-6-sulfosäure (I)³⁾.

a) Durch Verseifung von 1-Benzolazo-2-oxy-8-p'-toluolsulfooxy-naphtalin-6-sulfosäure: Man diazotiert 9,3 g Anilin ($\frac{1}{10}$ Mol) in bekannter Weise und gibt die Diazolösung bei 0–5° zu einer Suspension von $\frac{1}{10}$ Mol 8-Ester in 700 cm³ Wasser und 40 g Natriumcarbonat. Nach beendeter Kupplung wird der ausgefallene Farbstoff abfiltriert, mit wenig Wasser ausgewaschen und getrocknet. 20 g des Farbstoffes werden in 110 cm³ konz. Schwefelsäure eingetragen, 2 Stunden bei Raumtemperatur verrührt und dann auf 650 g Eis ausgegossen. Der Farbstoff wird abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen, in wenig Wasser mit Natriumcarbonat neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Aus schwefelsaurem Bade färbt er Wolle etwas gelbstichig rot an.

b) Durch Kupplung von 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure: Eine Diazolösung von 9,3 g Anilin ($\frac{1}{10}$ Mol) wird bei 0–5° zu einer Lösung von $\frac{1}{10}$ Mol 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure in 500 cm³ Wasser und 40 g Natriumcarbonat bei 0–5° zugegeben. Sobald keine Diazoverbindung mehr nachweisbar ist, wird der Farbstoff mit 50 g Kochsalz ausgefällt, abfiltriert und getrocknet. Der Farbstoff entspricht in Nuance und Eigenschaften dem unter a) beschriebenen. Er wird auch dann erhalten, wenn an Stelle von Natriumcarbonat Natriumhydrocarbonat oder Natriumacetat verwendet wird.

¹⁾ Vgl. *H. E. Fierz-David, L. Blangey*, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, Wien 1946, S. 79.

²⁾ Loc. cit., S. 251 (Acetylierung von H-Säure).

³⁾ Wir danken Herrn Dr. *A. Fasciati*, der einen Teil der Kupplungsversuche durchführte, dafür, dass er uns seine Versuchsergebnisse zur Verfügung stellte.

7-Benzolazo-2,8-dioxy-naphtalin-6-sulfosäure (II).

Die Herstellung aus diazotiertem Anilin und dem 2-Ester erfolgt in gleicher Weise. Die Spaltung des Esterfarbstoffes in Schwefelsäure erfordert 5—6 Stunden Reaktionszeit. Die schwefelsaure Wollfärbung ist gelber als diejenige des 1-Azokörpers.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gubser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Die Konstitution der beiden isomeren, durch Umsetzung von 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure mit Arylsulfochloriden herstellbaren Ester wurde sichergestellt.

2. Das Verhalten der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure mit Diazoverbindungen wurde untersucht. Im allgemeinen wird dabei der in 1-Stellung gekuppelte Monoazofarbstoff erhalten.

Das Kupplungsverhalten der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure wird im Zusammenhang mit der durch Sulfosäurerest bewirkten sterischen Hinderung erklärt.

Wir danken P.-D. Dr. *Hans Kuhn*, Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel, für einige fördernde Diskussionen.

Wissenschaftliche Laboratorien des Farbendepartementes,
CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

77. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hypoleucus Stapf*.

Glykoside und Aglykone, 55. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(14. III. 50.)

Strophanthus hypoleucus Stapf ist, soweit wir feststellen konnten, bisher chemisch noch nicht untersucht worden. Durch die Bemühungen von Pater Dr. *J. Gerstner* † erhielten wir die folgenden Samenproben:

1. 670 g Samen „gut ausgereift und garantiert rein“, Gesammelt am 15. Juli 1949 auf Granithügeln um Lupaso (Tanganyika), 20 Meilen südlich von Masasi und um Masasi herum. Etwa 100 Meilen im Land und etwa 40 Meilen nördlich vom Ruvuma.

2. 240 g Samen gut ausgereift. Gesammelt am 20. August 1949 in Kilimarondo, im Quellgebiet des Benkuru-Flusses.

3. 2,250 kg Samen 1. Güte, gesammelt wie 1.

4. 1,280 kg Samen 2. Güte (etwas unreif), gesammelt wie 1.

¹⁾ 54. Mitteilung, *Helv.* **33**, 522 (1950).

7-Benzolazo-2,8-dioxy-naphtalin-6-sulfosäure (II).

Die Herstellung aus diazotiertem Anilin und dem 2-Ester erfolgt in gleicher Weise. Die Spaltung des Esterfarbstoffes in Schwefelsäure erfordert 5—6 Stunden Reaktionszeit. Die schwefelsaure Wollfärbung ist gelber als diejenige des 1-Azokörpers.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gubser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Die Konstitution der beiden isomeren, durch Umsetzung von 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure mit Arylsulfochloriden herstellbaren Ester wurde sichergestellt.

2. Das Verhalten der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure mit Diazoverbindungen wurde untersucht. Im allgemeinen wird dabei der in 1-Stellung gekuppelte Monoazofarbstoff erhalten.

Das Kupplungsverhalten der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure wird im Zusammenhang mit der durch Sulfosäurerest bewirkten sterischen Hinderung erklärt.

Wir danken P.-D. Dr. *Hans Kuhn*, Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel, für einige fördernde Diskussionen.

Wissenschaftliche Laboratorien des Farbendepartementes,
CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

77. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hypoleucus Stapf*.

Glykoside und Aglykone, 55. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(14. III. 50.)

Strophanthus hypoleucus Stapf ist, soweit wir feststellen konnten, bisher chemisch noch nicht untersucht worden. Durch die Bemühungen von Pater Dr. *J. Gerstner* † erhielten wir die folgenden Samenproben:

1. 670 g Samen „gut ausgereift und garantiert rein“, Gesammelt am 15. Juli 1949 auf Granithügeln um Lupaso (Tanganyika), 20 Meilen südlich von Masasi und um Masasi herum. Etwa 100 Meilen im Land und etwa 40 Meilen nördlich vom Ruvuma.

2. 240 g Samen gut ausgereift. Gesammelt am 20. August 1949 in Kilimarondo, im Quellgebiet des Benkuru-Flusses.

3. 2,250 kg Samen 1. Güte, gesammelt wie 1.

4. 1,280 kg Samen 2. Güte (etwas unreif), gesammelt wie 1.

¹⁾ 54. Mitteilung, *Helv.* **33**, 522 (1950).

Er sandte uns dazu noch folgende Angaben (etwas gekürzt)¹⁾:

„Ich fand *Str. hypoleucus* zuerst auf den Granitbergen in der Umgebung von Nampula (Mozambique), später auf ähnlichen Formationen um Masasi und Lupaso (Tanganyika). Es ist ein Strauch der Lithosere und wächst auf den sonst kahlen Granitbergen, wenn Steinmoose, Flechten, Aloes, *Portulacs*, succulente Polster-Euphorbien und andere Felspioniere in den Felspalten etwas Humus gesammelt haben. Wächst meistens als aufrechter, sehr knorriger Strauch ca. 2 m hoch, gelegentlich auch als richtiger Baum ca. 4–5 m hoch und mit ca. 15 cm dickem Stamm, glatter Rinde, Form wie Birnbaum. Kann, wenn er Gelegenheit findet, als Spreizklimmer auch etwas klettern, windet sich aber nicht. Blätter unten weiss wie Quittenblätter, zur Reifezeit aber meistens blattlos. Stamm enthält reichlich weisse Milch. Hat lange succulente Wurzeln mit wurstartigen Verdickungen wie *Str. Gerrardi* und *Str. kombé*. Hat sehr hübsche, rosaweisse Blüten mit rosa Streifen. Früchte sehr ähnlich den *Str. kombé*-Schoten, aber etwas kürzer, rotbraun mit cremefarbigem länglichen Lenticellen. Frucht am Enderüsselförmig verdickt. Grosse Vorsicht ist geboten, da Standorte von *Str. kombé* und *Str. hypoleucus* teilweise ineinander greifen.“

Volksnamen: In der Makondesprache des Volkes, das auf dem Makondeplateau nördlich und südlich des unteren Ruvuna lebt, heisst er „Chikombé“. Derselbe Name wird auch für *Str. kombé Oliv.* verwendet.

Die Makuwa, der andere Stamm, der in derselben Gegend lebt, nennen ihn „Nanimako“ oder „Nimagu“²⁾.

Die chemische Untersuchung haben wir wie in früheren Fällen³⁾⁴⁾ so durchgeführt, dass der wasserlösliche Teil der in den Samen enthaltenen Fermente zur Wirkung gelangte, worauf das Gemisch der Monoglycoside durch fraktioniertes Ausschütteln zunächst in Ätherextrakt, Chloroformextrakt und Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt⁵⁾⁶⁾ getrennt wurde. 250 g der Samenprobe 1) gaben so 58 g (= 23,2%) Petrolätherextrakt (fettes Öl), 2,48 g (= 0,99%) Ätherextrakt, 2,96 g (= 1,18%) Chloroformextrakt und 1,25 g (= 0,5%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Letzterer wurde noch nicht untersucht.

Aus den 2,48 g Ätherextrakt liessen sich durch direkte Kristallisation 1 g Kristalle gewinnen, die aber noch ein Gemisch darstellten. Nach Chromatographie liessen sich reines Periplocymarin und Cymarol sowie eine kleine Menge Periplogenin daraus erhalten. Die Mutterlauge (1,48 g) wurde mit *Girard's* Reagens T⁷⁾ behandelt und die nicht in Reaktion gegangenen Anteile (1,28 g) ebenfalls chromatographiert, worauf sich weitere Mengen Periplocymarin und Periplogenin isolieren liessen.

¹⁾ Die von ihm gesammelten Herbarmuster erreichten uns leider nicht mehr, so dass wir keine Kontrolle der botanischen Bestimmung mehr vornehmen konnten.

²⁾ Soll „Zunderstrauch“ heissen. Der ihn bei Nampula (Mozambique) begleitende Neger verwendete in seiner Sprache (Macua) die letzte Bezeichnung und demonstrierte sie wie folgt: „Er nahm ein altes, dickes Stück des Holzes von *Str. hypoleucus*, schnitt eine Kerbe hinein und drillte mit einem bleistiftartig zugespitzten härteren Stab mit beiden flachen Händen ein Loch hinein. Nach einer Minute rauchte das Loch und gab wenig später Feuer.“

³⁾ *J. v. Euw & T. Reichstein*, Helv. **31**, 883 (1948).

⁴⁾ *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein*, Helv. **33**, 465 (1950).

⁵⁾ Von *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis*, Helv. **20**, 1484 (1937), zum Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

⁶⁾ Verhältnis der Volumteile.

⁷⁾ *A. Girard & G. Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936); vgl. *A. Katz*, Helv. **31**, 993 (1948).

Die 2,96 g Chloroformextrakt wurden ebenfalls mit *Girard's* Reagens T behandelt. Die nicht in Reaktion gegangenen Anteile (2,82 g) gaben bei fraktionierter Kristallisation hauptsächlich Emicymarin und wenig Cymarol. Die Mutterlaugen lieferten nach Chromatographie noch etwas derselben Glykoside. An kristallisierten Stoffen wurden total die folgenden Ausbeuten erhalten:

855 mg = 0,342% Periplocymarin 217 mg = 0,087% Cymarol
44 mg = 0,018% Periplogenin 1770 mg = 0,708% Emicymarin

Strophanthus hypoleucus zeigt in bezug auf Glykosidgehalt somit die grösste Ähnlichkeit mit den auch sonst sehr nahe verwandten Arten *Str. Eminii* *Asch. et Pax.* und *Str. Nicholsonii* *Holmes*, wobei lediglich auffallend ist, dass kein Cymarin aufgefunden wurde. Da aber sowohl die Mutterlaugen des Ätherextraktes sowie der ganze Chloroformextrakt mit *Girard's* Reagens behandelt wurden, wäre Cymarin bei der hier verwendeten Arbeitsweise nur gefunden worden, wenn relativ viel davon enthalten gewesen wäre¹⁾. Dass dies nicht der Fall war, ist auch aus der relativ sehr geringen Gewichtsabnahme ersichtlich, die bei der Behandlung des Chloroformextraktes mit *Girard's* Reagens eingetreten ist.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

Farbreaktion der Samen²⁾³⁾.

Die Samen waren graubraun gefärbt und fein behaart und schmeckten beim Zerkauen stark bitter. Für die folgende Probe wurden ca. 0,05 mm dicke Schnitte in Querrichtung aus dem mittleren Teil des Samens bereitet, auf dem Objektträger mit 80-proz. H₂SO₄ befeuchtet und offen, also ohne Deckglas und im durchfallenden Licht bei ca. 50facher Vergrösserung beobachtet.

Zeit in Minuten	Cotyledonen	Endosperm
1	schwach citron	braungelb
2	hellgelb und lila	orange
5	hellgelb und stark lila	rot
10	lila	rot
30	blasslila	lila
60	blasslila	blasslila

¹⁾ In Samen mit hohem Cymaringehalt wird dieses erfahrungsgemäss je etwa zur Hälfte im Äther- und im Chloroformextrakt erhalten. Im oben beschriebenen Versuch wäre daher bestimmt ein Teil des Cymarins zusammen mit dem Periplocymarin und Cymarol auskristallisiert und bei der Chromatographie gefunden worden, wenn merkliche Mengen davon vorhanden gewesen wären.

²⁾ *E. Gilg & J. Schuster*, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **29**, 220 (1919).

³⁾ *F. J. Mathiesen*, Pharmac. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

Extraktion der Samen (ausgeführt Ende September 1949).

Diese geschah genau wie in früheren Fällen¹⁾. 250 g Samen der Samenprobe 1) gaben 58 g (= 23,2%) Petrolätherextrakt (fettes Öl). Nach Extraktion und 2tägiger Fermentierung bei 33° und üblicher Reinigung mit Pb(OH)₂ wurden erhalten: 2,48 g (= 0,99%) Ätherextrakt, 2,96 g (= 1,18%) Chloroformextrakt sowie 1,25 g (= 0,5%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Der letzte wurde noch nicht weiter untersucht.

Trennung des Ätherextraktes.

Die 2,48 g Ätherextrakt gaben aus Methanol-Äther 1 g Kristalle vom Smp. 139–151°, aus Aceton-Benzol feines Pulver, Smp. 203–209°.

Chromatographie der Kristalle. Die 1 g Rohkristalle wurden an 30 g alkalifreiem Al₂O₃²⁾ chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Chloroform bis zu 15% Chloroformgehalt eluierten Fraktionen 1–6 gaben nur wenig amorphes Material.

Die Fraktionen 7 und 8 (eluiert mit Benzol-Chloroform [7:3] und [2:3]) (zusammen 712 mg) gaben aus Methanol-Äther 680 mg kristallisiertes Periplocymarin, Smp. 135° → 210°.

Die Fraktionen 9–12 (eluiert mit reinem Chloroform sowie Chloroform-Methanol bis zu 2% Methanolgehalt) (zusammen 112 mg) gaben aus Methanol-Äther 37 mg Cymarol, Smp. 205–235°. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 9 mg rohes Periplogenin erhalten.

Die weiteren Fraktionen gaben insgesamt noch 134 mg amorphes Material.

Behandlung der Mutterlaugen. Die 1,48 g Ätherextrakt-Mutterlaugen wurden mit 1,5 g *Girard's* Reagens T in 15 cm³ Methanol und 1,5 cm³ Eisessig gelöst und 20 Stunden bei 18° stehengelassen. Dann wurde in Eis und stark verdünnte NaOH (95% der zur Neutralisation des Eisessigs nötigen Menge) eingegossen, im Vakuum von der Hauptmenge des Methanols befreit und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit ges. KHCO₃-Lösung gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 1,28 g aldehydfreies Material.

Dieses wurde an 38,5 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographisch getrennt.

Die Fraktionen 1–7 (eluiert mit Benzol sowie Benzol-Chloroform bis zu 45% Chloroformgehalt) gaben total 470 mg öliges Material, das in Äther-Petroläther leicht löslich war. Mit Petroläther liessen sich daraus wenig Kristalle vom Smp. 145–153° (Phytosterin?) gewinnen, die mit H₂SO₄ keine Färbung gaben und die nicht weiter untersucht wurden.

Die Fraktionen 8–11 (eluiert mit Benzol-Chloroform [35:65] sowie mit reinem Chloroform) (total 360 mg) gaben aus Methanol-Äther 175 mg Periplocymarin, Smp. 135 → 205°.

Die Fraktionen 12–16 (eluiert mit Chloroform-Methanol bis zu 15% Methanol) gaben aus Methanol-Äther 35 mg Periplogenin, Smp. 135° → 185° → 232°.

Die weiteren Fraktionen gaben nur noch 315 mg amorphes Material.

Trennung des Chloroformextraktes.

Die 2,96 g Chloroformextrakt wurden mit 3,0 g *Girard's* Reagens T, 30 cm³ Methanol und 3 cm³ Eisessig 20 Stunden bei 18° stehengelassen. Aufarbeitung wie oben gab 2,82 g aldehydfreies Material. Im rohen Extrakt konnten somit maximal 0,14 g Cymarin enthalten gewesen sein.

Die 2,82 g lieferten aus Methanol-Äther reichlich rohes Emicymarin, Smp. 156–159°. Nochmals analog kristallisiert gaben sie 1,57 g reines Emicymarin. Aus den Mutterlaugen liessen sich 20 mg rohes Cymarol vom Smp. 242–250° isolieren³⁾.

¹⁾ Vgl. *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 465 (1950).

²⁾ Bereitet nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292, Fussnote 2; reaktiviert bei 190°.

³⁾ Auch in anderen Fällen wurde gelegentlich ein so hoher Schmelzpunkt des rohen Cymarols beobachtet.

Die verbleibenden Mutterlaugen (1,23 g) wurden an 35 g Al_2O_3 chromatographiert. Fraktion 1 (Benzol-Chloroform [2:3]) gab nur wenig ätherlöslichen Sirup.

Fraktion 2 und die Mutterlauge von Fraktion 3 (beide mit reinem Chloroform eluiert) (total 265 mg) gaben zusammen 160 mg Cymarol vom Smp. 234—240°.

Die Fraktionen 3—16 (eluiert mit reinem Chloroform sowie Chloroform-Methanol bis zu 6% Methanol) (ausser oben genannter Mutterlauge von Fraktion 3 zusammen 450 mg) gaben aus Methanol-Äther noch 200 mg Emicymarin.

Periplocymarin aus *Strophanthus hypoleucus*.

Aus Methanol-Äther farblose Nadeln mit Doppel-Schmelzpunkt ca. 135—140° → 205°, aus trockenem Aceton kleine glänzende Körner, Smp. 207—209°; $[\alpha]_D^{16} = +28,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9701$ in Methanol¹⁾).

9,707 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,28^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,521 mg Subst. gaben 8,63 mg CO_2 und 2,70 mg H_2O (*S. W.*)

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (534,67) Ber. C 67,39 H 8,69% Gef. C 66,88 H 8,58%

Die *Keller-Kiliani*-Reaktion²⁾ war positiv (blau). Authentisches Periplocymarin aus *Periploca graeca*³⁾ sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich: braun → braunoliv → schmutzig grün → grüngrau → grau.

Acetat: Aus feuchtem Äther Doppel-Smp. 124—135° → 190°, besser aus Methanol-Wasser (2:1) Nadeln, Smp. 127—140° rekristallisiert bei ca. 160°, dann Smp. 194°.

3,227 mg Subst. gaben 7,95 mg CO_2 und 2,43 mg H_2O (*S. W.*)

$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_9$ (576,70) Ber. C 66,64 H 8,39% Gef. C 67,23 H 8,43%

Authentisches Periplocymarin-acetat aus *Periploca graeca* sowie Mischprobe ebenso. Auch die sehr typische Reaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war genau gleich: grün (im ersten Moment), tiefblau (nach 1 Minute), violettblau (nach 60 Minuten), grau (nach 90 Minuten). Allo-periplocymarin-acetat gibt mit 84-proz. H_2SO_4 eine deutlich andere Färbung: braun (im ersten Moment), grau (nach 1 Minute), blaugrau (nach 2 Minuten), grau (nach 30 Minuten).

Periplogenin aus *Strophanthus hypoleucus*.

Aus Methanol-Äther farblose flache Nadeln mit meist dreifachem Smp. 135—140° → 185—190° → 230—232°. Aus Aceton feine Körner, Smp. 232—234°. Zur Analyse 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet.

4,254 mg Subst. gaben 10,996 mg CO_2 und 3,351 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,56 H 8,82%

Authentisches Periplogenin aus *Periploca graeca*³⁾ sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich: orangerot → orange → grünblau → blau.

Cymarol aus *Strophanthus hypoleucus*.

Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, die immer unscharf bei etwa 200—235° schmolzen. Aus reinem Aceton durch Einengen farblose, tonnenförmige Kristalle mit breitem Längsstreifen, Smp. 240—242°; $[\alpha]_D^{15} = +27,3^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,5190$ in Methanol).

15,200 mg zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,415^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ *W. A. Jacobs & A. Hoffmann*, J. Biol. Chem. **79**, 519 (1928) fanden Smp. 148°; $[\alpha]_D = +29^\circ$ (in Alkohol).

²⁾ Ausführungsform nach *J. v. Euv & T. Reichstein*, Helv. **31**, 883 (1948).

³⁾ Wir danken Herrn Dr. *A. Wettstein*, Basel, für dieses Material.

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

3,944 mg Subst. gaben 9,480 mg CO_2 und 2,944 mg H_2O (OAB)

$C_{30}H_{46}O_9$ (550,67) Ber. C 65,43 H 8,41 Gef. C 65,59 H 8,35%

Authentisches, teilsynthetisches Cymarol (aus Cymarol) sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich: kastanienbraun (nach 2 Minuten bis 2 Stunden).

Emicymarin aus *Strophanthus hypoleucus*.

Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. $160-162^{\circ}$; $[\alpha]_D^{15} = +12,3^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,5853$ in Methanol).

15,863 mg Subst. zu $1,0006\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_D^{15} = +0,195^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,110 mg Subst. gaben 7,53 mg CO_2 und 2,38 mg H_2O (S. W.)

$C_{30}H_{46}O_9$ (550,67) Ber. C 65,43 H 8,40% Gef. C 66,07 H 8,56%

Authentisches Emicymarin aus *Strophanthus Eminii* sowie die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich: orange \rightarrow graublau (30 Minuten) \rightarrow blau (60 Minuten).

Acetat: Aus Aceton-Äther, dann aus reinem Aceton farblose, sechseckige und rhombische Plättchen, Smp. $283-285^{\circ}$ (Zers.). Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,174 mg Subst. gaben 7,51 mg CO_2 und 2,28 mg H_2O (S. W.)

$C_{34}H_{50}O_{11}$ (634,74) Ber. C 64,40 H 7,92% Gef. C 64,57 H 8,03%

Authentisches Emicymarin-acetat aus *Str. Eminii* sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich: orange \rightarrow grauviolett \rightarrow blau.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Organisch-chemische Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB.), Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.) und bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (S. W.).

Zusammenfassung.

Die Samen von *Strophanthus hypoleucus Stapf* gaben nach Einwirkung des wasserlöslichen Teils der darin enthaltenen Fermente ein Glykosidgemisch, aus dem sich die folgenden kristallisierten Stoffe isolieren liessen: Periplocymarin, Periplogenin, Cymarol und Emicymarin. Möglicherweise ist auch noch etwas Cymarol in diesen Samen enthalten gewesen, doch kann die Menge nur klein gewesen sein, da die Gewichtsabnahme bei Behandlung der Extrakte mit *Girard's* Reagens nur gering war.

Es werden die Standorte angegeben, woher das Material beschafft war, sowie die natürlichen Lebensbedingungen der Pflanze.

In bezug auf den Glykosidgehalt ist *Str. hypoleucus Stapf* dem nahe verwandten *Str. Eminii Asch. et Pax.* sehr ähnlich, ebenso dem *Str. Nicholsonii Holmes*.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

78. Étude potentiométrique de l' α -nitroso- β -naphtol, réactif analytique

par P.-E. Wenger, D. Monnier et F. Jaccard.

(14 III 50)

I. Introduction.

Les rapports de la commission internationale des réactions et réactifs nouveaux montrent que l'emploi des substances organiques pour l'indentification des cations et des anions se généralise de plus en plus.

Nombre de ces réactifs sont utilisés en analyse quantitative et semi-quantitative, car ils présentent l'avantage d'être sélectifs et de former d'une part des composés très peu solubles et, d'autre part, des substances fortement colorées.

Le plus souvent, ces réactifs sont peu connus du point de vue physico-chimique et on ignore le mécanisme des réactions. Ces données sont pourtant indispensables à une mise au point rapide des différentes méthodes de dosage, à la détermination précise des conditions de travail, ainsi qu'à l'évaluation de l'erreur commise. Nous nous sommes donc proposé d'étudier¹⁾, de ce point de vue et en faisant appel à la potentiométrie, un réactif organique d'usage courant en analyse, tant pour l'identification que pour le dosage: l' α -nitroso- β -naphtol.

II. Notations.

Dans ce travail, la valeur des potentiels est donnée par rapport à l'électrode d'hydrogène n.

Les concentrations sont exprimées en mol.-g/litre.

Les parenthèses () indiquent les concentrations.

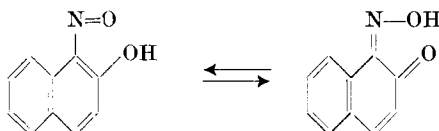
Les crochets [] indiquent les activités.

(α - β) H représente la molécule d' α -nitroso- β -naphtol,

(α - β)⁻ représente l'ion α -nitroso- β -naphtol.

Le produit *Merck* utilisé a été dosé par la méthode *Nicolardot & Valli-Douan*²⁾. Ce composé renferme moins de 0,1% d'impuretés.

En solution, l' α -nitroso- β -naphtol se présente sous deux formes tautomères avec prédominance selon *Feigl*³⁾ de la forme phénolique en milieu acide et de la forme quinone-oxime en milieu alcalin. Cette dernière est responsable de la formation des complexes internes avec



¹⁾ Voir aussi Thèse *Jaccard*, N° 1134, Genève 1949.

²⁾ Bl. [4] 23, 455 (1918).

³⁾ Qualitative Analyse (1938).

le cobalt, le fer(II), le fer(III), le cuivre(II), le palladium(II). Pour les ions monovalents, il est difficile de savoir si nous sommes en présence de complexes internes ou de sels.

III. Etude potentiométrique de l' α -nitroso- β -naphthol et de ses composés sodique et potassique.

Nous n'avons pas étudié l' α -nitroso- β -naphthol dans l'eau pure, eu égard à sa faible solubilité.

Les déterminations ont été effectuées sur des solutions sodiques et potassiques de l' α -nitroso- β -naphthol.

1. Potentiométrie d'une solution sodique d' α -nitroso- β -naphthol et d'hydroxyde de sodium.

Volume initial de la solution: 18,9 cm³.

Composition de la solution: α -nitroso- β -naphthol $2,62 \cdot 10^{-2}$ mol.-g/litre
hydroxyde de sodium $9,98 \cdot 10^{-2}$ mol.-g/litre

Le titrage s'effectue avec l'acide chlorhydrique 0,1-n. Après chaque addition, le pH a été mesuré au moyen d'un appareil Metrohm et d'une électrode de verre Metrohm 10 AE jusqu'à pH 9, et d'une électrode de verre *Beckman* pour les valeurs de pH plus élevées.

On néglige l'erreur due aux ions sodium, très petite dans les conditions de nos essais.

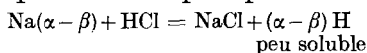
Les résultats sont donnés dans le tableau p. 552.

Nous donnons dans les colonnes 5 et 6 les volumes de solution d'hydroxyde de sodium calculés et mesurés.

Examen de la courbe.

Cette courbe comprend plusieurs parties: De A à B l'excès d'hydroxyde de sodium est neutralisé par l'acide chlorhydrique. Au point B, on observe un point d'inflexion, il ne reste plus en solution que le sel sodique de l' α -nitroso- β -naphthol. Il est possible de calculer la constante de dissociation de l'acide correspondant.

De B à D, l'addition d'acide a pour effet de libérer, de son sel sodique, l' α -nitroso- β -naphthol dont la précipitation commence au point C.



La détermination directe précise du début de la précipitation n'est pas possible car la solution est fortement colorée. Nous avons mesuré l'apparition du trouble au moyen de l'absorptiomètre *Spekker Hilger*.

En D, le point d'inflexion correspond à la libération totale de l' α -nitroso- β -naphthol. On peut calculer en ce point, avec une précision relative, la constante de dissociation de l'acide correspondant.

Calcul des constantes K_1 , K_2 et de la solubilité de l' α -nitroso- β -naphthol.

Les coefficients d'activité f ont été déterminés au moyen des équations:

$$\mu = \frac{1}{2} \sum M \cdot Z^2 \quad \text{et} \quad \log f = \frac{-0,506 \cdot Z^2 \cdot \sqrt{\mu}}{1 + 0,33 \cdot a \cdot \sqrt{\mu}}$$

Z = valence

μ = force ionique

M = molarité

Nous avons pris comme rayon moyen (a) de tous les ions en solution la valeur 1,5 Å.

Tableau.

Titration d'une solution sodique d' α -nitroso- β -naphtol par l'acide chlorhydrique

	cm ³ HCl	pH	$\frac{\Delta \text{pH}}{\Delta \text{cm}^2}$	$\frac{\Delta \text{pH}^2}{\Delta \text{cm}^3}$	NaOH mesuré en mg	NaOH calculé en mg	Electrodes utilisées
A →	0	12,86			} 58,2	} 58,3	Beckman
	2	12,85					
	5	12,75					
	8	12,50					
	10	12,25					
	12	12,00					
	13	11,80					
	13,5	11,61					
	14,0	11,35					
	14,2	11,10					
B →	14,4	10,85	12,5	- 10	Point d'inflexion: pH 10,50; 14,56 cm ³		
	14,6	10,40	22,5	+ 2,5			
	14,8	10,00	20,0				
C →	15,0	9,70					
	15,2	9,40					
	15,4	9,10					
D →	16,0	8,80			} 20,75	} 20,80	Metrohm
	17,0	8,45					
	18,0	8,20					
	18,5	8,10					
	19,0	7,75					
	19,2	7,50					
	19,4	6,90					
	19,5	6,50					
	19,6	6,10					
	19,7	5,60	50	- 94			
	19,8	4,16	144	+ 83			
	19,9	3,55	61				
	20,0	3,30					
	20,5	2,75					
	21,0	2,50					
	22,0	2,20					
	24,0	2,00					
NaOH total					78,95	79,1	

a) Constante de dissociation K_1 de l' α -nitroso- β -naphtol déterminée au point B.

$$\text{Formule appliquée } H^+ = \sqrt{\frac{K_1 \cdot K_e}{M \cdot f}}$$

$$(\alpha - \beta)^- = 1,51 \cdot 10^{-2}$$

$$(\text{OH}') = 10^{-3,65}$$

$$(\text{H}') = 10^{-10,50}$$

$$(\text{Na}') = 10^{-1,37}$$

$$(\text{Cl}') = 10^{-1,37}$$

$$K_e = 10^{-14,15}$$

$$f = 0,79$$

$$\text{volume total } 34,36 \text{ cm}^3$$

$$K_1 = 1,7 \cdot 10^{-9}$$

b) *Détermination de la solubilité de l' α -nitroso- β -naphtol au point C.*

De B à C, on introduit $0,49 \text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique 0,1-n., on libère donc une quantité équivalente d' α -nitroso- β -naphtol. Le volume total est alors de $34,85 \text{ cm}^3$, ce qui correspond à une solubilité de l' α -nitroso- β -naphtol de:

$$\frac{10^{-1} \cdot 0,49}{34,85} = 1,41 \cdot 10^{-3} \text{ mol.-g/l à } 20^\circ.$$

*Illinsky & Knorre*¹⁾ trouvent une valeur très différente, $1,16 \cdot 10^{-3}$ mol.-g/litre à 20° . Ils ne donnent pas d'indication en ce qui concerne le pH auquel cette solubilité a été déterminée. Mais *Trübbach*²⁾, dans les mêmes conditions, détermine la constante de dissociation qu'il trouve égale à $2,5 \cdot 10^{-8}$. Avec ces valeurs, il est possible de calculer le pH approximatif d'une solution aqueuse d' α -nitroso- β -naphtol

$$[\text{H}^+] \cong \sqrt{K \cdot M} \cong \sqrt{2,5 \cdot 10^{-8} \cdot 1,16 \cdot 10^{-3}},$$

$$\text{pH} \cong 5,27.$$

A ce pH, on peut considérer que l' α -nitroso- β -naphtol n'est pas dissocié.

$$(\text{H}(\alpha - \beta)) + ((\alpha - \beta)^-) \cong (\text{H}(\alpha - \beta)) = 1,16 \cdot 10^{-3}.$$

En partant de ces valeurs, nous avons effectué les calculs pour trouver la solubilité de notre réactif au point C. Elle serait de 10^{-1} environ, ce qui ne correspond pas du tout à la valeur trouvée: $1,4 \cdot 10^{-3}$. Cette différence peut provenir d'une mauvaise détermination du début de précipitation. Pourtant l'erreur serait très grande et de plus dans le sens d'une précipitation trop hâtive; nous pensons plutôt que l'on doit rechercher la cause dans un phénomène de tautomérisation. Nous avons déterminé la solubilité au point C, c'est-à-dire à un pH de 9,7 environ, dans un milieu où la forme quinone-oxime prédomine probablement. *Illinsky & Knorre* l'ont fait à un pH de 5,3, soit dans un milieu où l'on peut supposer que la forme phénolique est en excès. Dans ces conditions, il faut faire intervenir la différence de solubilité des deux formes tautomères de l' α -nitroso- β -naphtol.

c) *Détermination de la constante de dissociation K_2 de l' α -nitroso- β -naphtol au point D.*

$$\text{Formule appliquée: } [\text{H}^+] = \sqrt{K_2 \cdot \text{H}(\alpha - \beta)}.$$

On néglige l'activité car, dans ces conditions de pH, le réactif est très peu dissocié. Pour la même raison, on peut prendre comme concentration de l' α -nitroso- β -naphtol en solution la valeur donnée par *Illinsky*, $1,16 \cdot 10^{-3}$.

Les calculs donnent: $K_2 = 1,9 \cdot 10^{-7}$ pour la deuxième constante de dissociation.

¹⁾ B. 18, 2729 (1885).

²⁾ Z. f. Physik. Chem. 16, 708 (1895).

2. *Potentiométrie d'une solution potassique d' α -nitroso- β -naphtol et d'hydroxyde de potassium.*

Effectuée dans des conditions identiques à celles des essais précédents, le titrage des solutions potassiques a donné une courbe analogue à partir de laquelle les deux constantes ont été déterminées. Les valeurs trouvées sont:

$$K_1 = 2,3 \cdot 10^{-9} \text{ et } K_2 = 2,7 \cdot 10^{-7}.$$

IV. Conclusion et remarques.

Nous obtenons pour notre réactif deux constantes de dissociation bien différentes:

$$K_1 = 1,65 \cdot 10^{-9} (\pm 0,2 \cdot 10^{-9}) \text{ au pH } 10,5 \text{ et}$$

$$K_2 = 1,9 \cdot 10^{-7} (\pm 0,2 \cdot 10^{-7}) \text{ au pH } 4,83.$$

Les solutions sodiques et les solutions potassiques donnent pour ces constantes des valeurs très voisines. On peut donc supposer que les deux formes tautomères de l' α -nitroso- β -naphtol ont des constantes de dissociation différentes. Au pH 10,5, nous avons probablement un excès de la forme quinone-oxime alors que le phénomène inverse se manifeste au pH 4,83.

Une détermination approximative de la constante, au point de demi-neutralisation, nous donne une valeur intermédiaire: $K \cong 10^{-8}$, soit à peu près celle de *Trübbach* (loc. cit.). On peut supposer que la valeur de *Trübbach* a été déterminée au pH de 5,75, c'est-à-dire dans un milieu où la proportion des deux formes tautomères est différente de celle que nous avons aux points C et D. Le fait qu'il existe deux formes tautomères ayant des constantes de dissociation et des solubilités différentes (inconnues aux divers pH), ne permet pas de donner une explication rigoureuse des divers phénomènes rencontrés au cours de ces déterminations.

Cette première partie constitue une étude préliminaire pour les recherches que nous effectuons dans le domaine de l'emploi de l' α -nitroso- β -naphtol comme réactif analytique. Nous montrerons dans des publications ultérieures l'intérêt que présente une telle étude pour la chimie analytique.

RÉSUMÉ.

Le titrage potentiométrique des solutions alcalines d' α -nitroso- β -naphtol a permis de calculer deux constantes de dissociation (formes tautomères) et la solubilité, au pH 9, de ce réactif.

Genève, Laboratoire de Chimie analytique et de microchimie de l'Université.

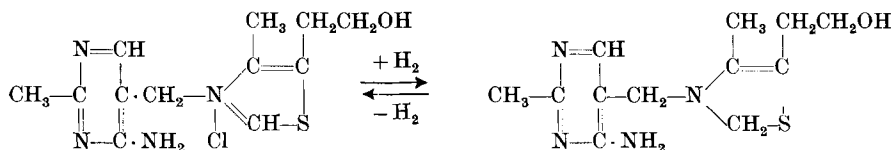
79. Dihydro-thiamin (Dihydro-aneurin)

von P. Karrer und H. Krishna.

(16. III. 50).

Entgegen früheren Angaben¹⁾ wird Vitamin B₁ (Thiamin, Aneurin) durch Natriumdithionit (Na₂S₂O₄) nicht in ein Dihydro-thiamin übergeführt, sondern in die Thiazol- und die Pyrimidinkomponente gespalten²⁾. Dihydro-thiamin war daher eine bis jetzt unbekannte Substanz.

Es ist nun gelungen, diese Verbindung aus Thiamin durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu erhalten. Der Erfolg dieser Methode ist unerwartet, da die meisten cyclischen quartären Ammoniumsalze durch Natriumdithionit und durch Lithiumaluminiumhydrid in ähnlicher Weise zu o-Dihydroverbindungen reduziert werden³⁾. Die Reduktion des Vitamins B₁ nimmt folgenden Verlauf:



Dihydro-thiamin ist eine farblose, gut kristallisierte Verbindung vom Smp. 138°. Sie ist in Wasser fast unlöslich, wenig löslich in Äther, gut löslich in heissem Alkohol, aus dem sie sich umkristallisieren lässt. Ihr Absorptionsspektrum wird durch Figur 1 dargestellt. Ähnlich wie o-Dihydroverbindungen von N-Alkyl-pyridin- und chinolinderivaten wirkt sie auf Silbernitratlösung reduzierend. Durch Jod wird Dihydro-thiamin bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat oxydiert, wobei pro Mol Dihydro-thiamin ziemlich genau 1 Mol Jod verbraucht wird. Das Oxydationsprodukt scheint indessen nicht einheitlich zu sein und nur zum Teil aus Thiamin zu bestehen. Die Produkte der Rückoxydation des Dihydro-thiamins müssen noch näher untersucht werden.

Gegen Säuren erwies sich Thiamin beständiger als die meisten o-Dihydroderivate der Pyridin- und Chinolinreihe. Man kann die Substanz in verdünnter Salzsäure lösen und daraus nach dem Alkalisieren unverändert zurückgewinnen. Bleibt Dihydro-thiamin indessen längere Zeit (z. B. 10 Stunden) in verdünnter Salzsäure stehen,

¹⁾ F. Lipmann & G. Perlmann, *Nature* **138**, 1097 (1936); *Am. Soc.* **60**, 2574 (1938); H. Erlenmeyer, A. Epprecht & H. v. Meyenburg, *Helv.* **20**, 514 (1937).

²⁾ P. Karrer, W. Graf & J. Schukri, *Helv.* **28**, 1523 (1945).

³⁾ H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 960 (1949).

so ist die Substanz vollkommen verändert; nach dem Alkalisieren der Lösung kann sie mit Chloroform nicht mehr ausgezogen werden, und auch das Spektrum zeigt mit demjenigen des Dihydro-thiamins keine Ähnlichkeit mehr (vgl. Fig. 1).

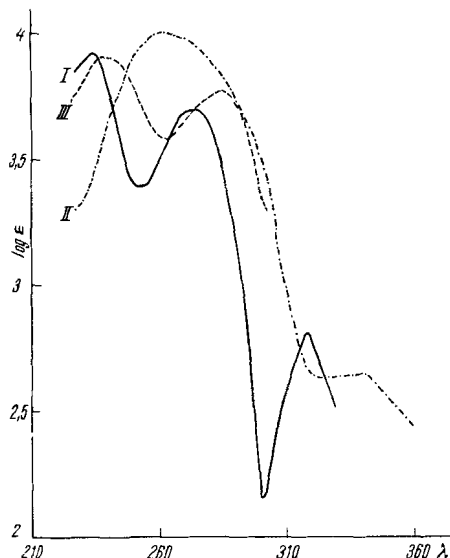


Fig. 1.

- Kurve I ——— Dihydro-thiamin (in Äthylalkohol)
 „ II - - - - - Dihydro-thiamin (in Äthylalkohol nach Ansäuern
 mit einem Tropfen Salzsäure)
 „ III Dihydro-thiamin (in Äthylalkohol, die saure Lösung II nach
 einigen Stunden mit NaOH alkalisiert).

Dihydro-thiamin ist im pharmakologischen Laboratorium der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* in Basel im Bradycardie-Test auf Vitamin-B₁-Wirkung untersucht worden, wofür wir unseren verbindlichsten Dank aussprechen. Das Präparat besitzt Vitamin-B₁-Wirkung, doch ist diese im Ratten-Versuch ca. 15mal geringer als beim Thiamin selbst; die Streuung der Einzelversuche war etwa 3mal grösser als beim Aneurin.

Aus diesem Ergebnis geht hervor, dass die Vitamin-B₁-Wirkung des Thiamins offenbar nicht mit der Einstellung eines Redoxsystems zwischen diesem und seinem Dihydroderivat zusammenhängt, weil sonst die Dihydroverbindung ungefähr ebenso starke Vitaminwirkung wie Thiamin selbst besitzen müsste. Damit ist allerdings noch nicht gesagt, dass Dihydro-thiamin nicht doch unter bestimmten Umständen in Zellen gebildet werden kann. Seine biologische Auswertung nach verschiedenen Richtungen ist im Gang.

Die vorliegende Untersuchung wurde durch Mittel aus den Arbeitsbeschäftigungskrediten des Bundes unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

Dihydro-thiamin.

5 g Thiamin-hydrochlorid wurden im Laufe einer halben Stunde in kleinen Portionen unter Rühren zu einer Suspension von 2 g LiAlH_4 in 60 cm³ Tetrahydrofuran eingetragen und das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf setzten wir vorsichtig 4 cm³ Wasser hinzu und filtrierten die Tetrahydrofuran-Lösung von dem ausgeschiedenen Niederschlag ab. Nachdem man durch das Filtrat während 3 Minuten Kohlendioxyd hindurchgeleitet hatte, wurde erneut filtriert und die klare Tetrahydrofuran-Lösung eingengt, gegen den Schluss hin im Vakuum. Es blieb ein fester Rückstand zurück, der sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren liess.

Das so gewonnene Dihydro-thiamin schmolz bei 138°. Es ist eine farblose Substanz, die in Lösung kaum fluoresziert. Sie reduziert Silbernitratlösung beim Kochen stark. Ihr Absorptionsspektrum ist in Figur 1 dargestellt. Ausbeute 0,6 g.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ON}_4\text{S}$	Ber. C 54,11	H 6,82	N 21,04	S 12,03%
(266,1)	Gef. C 54,25	„ 6,83	„ 21,26	„ 12,16%

Molekulargewicht (in Campher bestimmt): 241.

Rückoxydation des Dihydro-thiamins mit Jod.

20 mg Dihydro-thiamin wurden in 2 cm³ heissem Alkohol gelöst und 0,5 cm³ einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt, welche 0,7 g Natriumhydrogencarbonat in 50 cm³ Wasser enthielt. Hierauf wurde mit einer Jodlösung titriert, welche durch Auflösen von 0,20 g Jod und 0,35 g Kaliumjodid in 20 cm³ Wasser hergestellt worden war. Die zur Oxydation des Dihydro-thiamins notwendige Menge dieser Jodlösung betrug 2,0 cm³, während sich für 1 Mol J_2 1,91 cm³ berechnen würden.

Zusammenfassung.

Durch Reduktion von Thiamin-hydrochlorid mit Lithium-aluminiumhydrid entsteht o-Dihydro-thiamin, eine gut kristallisierte Verbindung von starkem Reduktionsvermögen, empfindlich gegen Säuren.

Dihydro-thiamin besitzt nach der Untersuchung mit dem Bradycardie-Test Vitamin- B_1 -Wirkung, die bei der Ratte ca. 15mal geringer ist als diejenige des Thiamins selbst.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

80. Weitere Methyl-pteridinrot-ähnliche Farbstoffe aus verschiedenen Methyl-pteridinen und Pteridin

von P. Karrer, R. Schwyzer und B. J. R. Nicolaus.

(16. III. 50.)

Durch Erhitzen einer Mischung von 8-Methyl-pteridin (I) und 9-Methyl-pteridin (II) in 20-proz. Schwefelsäure bei Gegenwart von Luftsauerstoff entsteht, wie wir gezeigt haben¹⁾, der rote Farbstoff Methyl-pteridinrot $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_{10}$.

¹⁾ P. Karrer & R. Schwyzer, Helv. **32**, 431, 1689 (1949); **33**, 39 (1950).

Experimenteller Teil.**Dihydro-thiamin.**

5 g Thiamin-hydrochlorid wurden im Laufe einer halben Stunde in kleinen Portionen unter Rühren zu einer Suspension von 2 g LiAlH_4 in 60 cm³ Tetrahydrofuran eingetragen und das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf setzten wir vorsichtig 4 cm³ Wasser hinzu und filtrierten die Tetrahydrofuran-Lösung von dem ausgeschiedenen Niederschlag ab. Nachdem man durch das Filtrat während 3 Minuten Kohlendioxyd hindurchgeleitet hatte, wurde erneut filtriert und die klare Tetrahydrofuran-Lösung eingengt, gegen den Schluss hin im Vakuum. Es blieb ein fester Rückstand zurück, der sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren liess.

Das so gewonnene Dihydro-thiamin schmolz bei 138°. Es ist eine farblose Substanz, die in Lösung kaum fluoresziert. Sie reduziert Silbernitratlösung beim Kochen stark. Ihr Absorptionsspektrum ist in Figur 1 dargestellt. Ausbeute 0,6 g.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ON}_4\text{S}$	Ber. C 54,11	H 6,82	N 21,04	S 12,03%
(266,1)	Gef. C 54,25	„ 6,83	„ 21,26	„ 12,16%

Molekulargewicht (in Campher bestimmt): 241.

Rückoxydation des Dihydro-thiamins mit Jod.

20 mg Dihydro-thiamin wurden in 2 cm³ heissem Alkohol gelöst und 0,5 cm³ einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt, welche 0,7 g Natriumhydrogencarbonat in 50 cm³ Wasser enthielt. Hierauf wurde mit einer Jodlösung titriert, welche durch Auflösen von 0,20 g Jod und 0,35 g Kaliumjodid in 20 cm³ Wasser hergestellt worden war. Die zur Oxydation des Dihydro-thiamins notwendige Menge dieser Jodlösung betrug 2,0 cm³, während sich für 1 Mol J_2 1,91 cm³ berechnen würden.

Zusammenfassung.

Durch Reduktion von Thiamin-hydrochlorid mit Lithium-aluminiumhydrid entsteht o-Dihydro-thiamin, eine gut kristallisierte Verbindung von starkem Reduktionsvermögen, empfindlich gegen Säuren.

Dihydro-thiamin besitzt nach der Untersuchung mit dem Bradycardie-Test Vitamin- B_1 -Wirkung, die bei der Ratte ca. 15mal geringer ist als diejenige des Thiamins selbst.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

80. Weitere Methyl-pteridinrot-ähnliche Farbstoffe aus verschiedenen Methyl-pteridinen und Pteridin

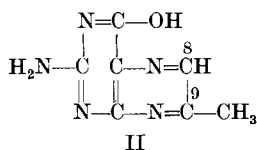
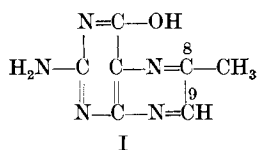
von P. Karrer, R. Schwyzer und B. J. R. Nicolaus.

(16. III. 50.)

Durch Erhitzen einer Mischung von 8-Methyl-pteridin (I) und 9-Methyl-pteridin (II) in 20-proz. Schwefelsäure bei Gegenwart von Luftsauerstoff entsteht, wie wir gezeigt haben¹⁾, der rote Farbstoff Methyl-pteridinrot $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_{10}$.

¹⁾ P. Karrer & R. Schwyzer, Helv. **32**, 431, 1689 (1949); **33**, 39 (1950).

Wir haben untersucht, ob unter analogen Reaktionsbedingungen aus anders zusammengesetzten Mischungen von Pteridin, 8- bzw. 9-



Methyl-pteridin und 8,9-Dimethyl-pteridin ebenfalls rote Pigmente gebildet werden. Die folgende Tabelle zeigt, für welche Kombinationen dies zutrifft und für welche nicht:

		Färbung nach Erhitzen während				
		5'	20'	40'	2 h	20 h
1.	$\begin{array}{c} \text{---N}=\text{C}^8-\text{CH}_3 \\ \text{---N}=\text{C}^9-\text{CH}_3 \end{array}$	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-orange
2.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	orange	hellgelb	gelbrosa	rosa	rot
3.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-orange
4.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	gelb-orange	gelbrot	rot	rot	rote Fällung
5.		hell-orange	hell-orange	orange-rot	rot	rot
6.		hell-gelb	grünlich	smaragd-grün	smaragd-grün	dunkel-grün
7.		hellgelb	hellgelb	hellgelb	gelb	gelb-orange
8.	$\begin{array}{c} \text{---CH}_3 \\ \\ \text{---} \end{array}$	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos
9.	$\begin{array}{c} \text{---CH}_3 \\ \\ \text{---} \end{array}$	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos
10.	$\begin{array}{c} \text{---CH}_3 \\ \\ \text{---} \end{array}$	rötlich	gelbrot	rot	rot	rote Fällung (Methyl-pteridinrot)

Rote, methylpteridinrotähnliche Farbstoffe werden somit aus den Kombinationen:

8,9-Dimethyl-pteridin + 8-Methyl-pteridin	(Nr. 2)
8,9-Dimethyl-pteridin + Pteridin	(Nr. 4)
9-Methyl-pteridin + Pteridin	(Nr. 5)

gebildet, mit deren Untersuchung wir nunmehr beschäftigt sind. Aus den bisherigen Beobachtungen scheint sich zu ergeben, dass solche rote Pigmente dann auftreten, wenn die eine Molekel eine in 9-Stellung vorhandene CH_3 -Gruppe enthält und die andere Molekel in 9-Stellung nicht substituiert ist.

Die Mischung 8-Methyl-pteridin + Pteridin (Nr. 6) führt zu einem oder mehreren Farbstoffen von grüner Farbe.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

81. Über die Koagulation von Natriumpektinaten

von L. Anyas-Weisz und H. Deuel.

(16. III. 50.)

Pektinstoffe können aus wässriger Lösung durch anorganische Elektrolyte¹⁾ und organische Verbindungen, wie Alkaloide²⁾ und Eiweisse³⁾, geflockt werden. Bei der Elektrolytkoagulation gelten die *Schulze-Hardy'sche* Wertigkeitsregel⁴⁾ und die *Hofmeister'schen* Ionenreihen⁵⁾. — Im Folgenden wird vor allem der Einfluss des Veresterungsgrades von Pektinaten auf ihre Koagulationsempfindlichkeit untersucht.

Tabelle 1 zeigt, dass die zur Koagulation der Natrium-oxyäthylpektinate benötigten Elektrolytmengen mit steigendem Veresterungsgrad progressiv zunehmen. Damit in Zusammenhang steht die Beobachtung, dass Pektine konstanten Polymerisationsgrades um so leichter in Lösung gehen, je höher der Veresterungsgrad ist. Unter anderem dürfte hier die Streckung der Fadenmolekeln bei Einführung von Estergruppen⁵⁾ von Bedeutung sein. Bemerkenswert ist, dass bei Pektinen — im Gegensatz zu den hydrophoben Kolloiden — mit zunehmender Ladungsdichte auf den Makromolekeln die Elektrolytempfindlichkeit ansteigt.

¹⁾ G. L. Baker & M. W. Goodwin, Delaware Agr. Exp. Stat. **216**, 1 (1939); J. Bonner, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam **38**, 346 (1935); H. G. Bungenberg de Jong & J. Lens, Bioch. Z. **235**, 185 (1931); Th. v. Fellenberg, Bioch. Z. **85**, 118 (1918); S. Glückmann, Koll. Z. **57**, 330 (1931); D. Haynes, Biochem. J. **8**, 553 (1914).

²⁾ H. G. Bungenberg de Jong & C. van der Meer, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam **45**, 593 (1942). ³⁾ G. H. Joseph, J. Soc. Chem. Ind. **49**, 159 (1930).

⁴⁾ T. K. Gaponenkow, Ref. C. **1936**, II, 1318.

⁵⁾ H. Deuel & G. Huber, Helv. **33**, 10 (1950).

Rote, methylpteridinrotähnliche Farbstoffe werden somit aus den Kombinationen:

8,9-Dimethyl-pteridin + 8-Methyl-pteridin	(Nr. 2)
8,9-Dimethyl-pteridin + Pteridin	(Nr. 4)
9-Methyl-pteridin + Pteridin	(Nr. 5)

gebildet, mit deren Untersuchung wir nunmehr beschäftigt sind. Aus den bisherigen Beobachtungen scheint sich zu ergeben, dass solche rote Pigmente dann auftreten, wenn die eine Molekel eine in 9-Stellung vorhandene CH_3 -Gruppe enthält und die andere Molekel in 9-Stellung nicht substituiert ist.

Die Mischung 8-Methyl-pteridin + Pteridin (Nr. 6) führt zu einem oder mehreren Farbstoffen von grüner Farbe.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

81. Über die Koagulation von Natriumpektinaten

von L. Anyas-Weisz und H. Deuel.

(16. III. 50.)

Pektinstoffe können aus wässriger Lösung durch anorganische Elektrolyte¹⁾ und organische Verbindungen, wie Alkaloide²⁾ und Eiweisse³⁾, geflockt werden. Bei der Elektrolytkoagulation gelten die *Schulze-Hardy'sche* Wertigkeitsregel⁴⁾ und die *Hofmeister'schen* Ionenreihen⁵⁾. — Im Folgenden wird vor allem der Einfluss des Veresterungsgrades von Pektinaten auf ihre Koagulationsempfindlichkeit untersucht.

Tabelle 1 zeigt, dass die zur Koagulation der Natrium-oxyäthylpektinate benötigten Elektrolytmengen mit steigendem Veresterungsgrad progressiv zunehmen. Damit in Zusammenhang steht die Beobachtung, dass Pektine konstanten Polymerisationsgrades um so leichter in Lösung gehen, je höher der Veresterungsgrad ist. Unter anderem dürfte hier die Streckung der Fadenmolekeln bei Einführung von Estergruppen⁵⁾ von Bedeutung sein. Bemerkenswert ist, dass bei Pektinen — im Gegensatz zu den hydrophoben Kolloiden — mit zunehmender Ladungsdichte auf den Makromolekeln die Elektrolytempfindlichkeit ansteigt.

¹⁾ G. L. Baker & M. W. Goodwin, Delaware Agr. Exp. Stat. **216**, 1 (1939); J. Bonner, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam **38**, 346 (1935); H. G. Bungenberg de Jong & J. Lens, Bioch. Z. **235**, 185 (1931); Th. v. Fellenberg, Bioch. Z. **85**, 118 (1918); S. Glückmann, Koll. Z. **57**, 330 (1931); D. Haynes, Biochem. J. **8**, 553 (1914).

²⁾ H. G. Bungenberg de Jong & C. van der Meer, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam **45**, 593 (1942). ³⁾ G. H. Joseph, J. Soc. Chem. Ind. **49**, 159 (1930).

⁴⁾ T. K. Gaponenkow, Ref. C. **1936**, II, 1318.

⁵⁾ H. Deuel & G. Huber, Helv. **33**, 10 (1950).

Pektinsäure wurde mit Äthylenoxyd vollständig verestert¹⁾ und anschliessend mit Natronlauge partiell verseift. Mit diesen Natrium-oxyäthyl-pektinaten variablen Veresterungsgrades wurden Koagulationsversuche in Reagensgläsern ausgeführt. Zu je 2 cm³ wässriger Pektinatlösung wurden 2 cm³ Elektrolytlösung gegeben, darauf wurde gut durchmischt und nach fünf Minuten beobachtet, ob Koagulation eingetreten ist. Es wurde stets nur die minimal zur Flockung nötige Koagulatormenge angegeben. Die Kettenlänge der verwendeten Präparate wurde durch die Viskosität der völlig verseiften Natriumpektate charakterisiert²⁾. Die Zähigkeitszahl Z bedeutet η_{sp}/c ; c = Milliäq. Pektat in 100 cm³ Lösung.

Tabelle 1.

Elektrolytkoagulation von Natrium-oxyäthyl-pektinaten verschiedenen Veresterungsgrades.

Polyuronsäure pro Liter Mischung: 7,82 Milliäq. $Z = 0,31$.

Veresterungs- grad %	Koagulatoren								
	NaCl	HCl	AgNO ₃	MgCl ₂	CaCl ₂	SrCl ₂	BaCl ₂	CuSO ₄	AlCl ₃
	Koagulatormenge in Milliäq. pro Liter Mischung								
0,0	375	15	6,5	42,5	4,00	3,75	2,00	1,0	0,38
3,6	425	15	7,0	42,8	4,50	3,89	2,01	1,25	0,43
7,2	∞*	17,5	8,5	43,9	5,00	4,08	2,10	2,25	0,50
14,3		27,5	9,0	50,0	6,00	4,75	2,75	1,50	0,88
21,5		30,0	11,25	65,0	7,00	5,79	4,00	1,25	0,95
26,8		47,5	15,0	87,6	10,00	—	4,60	1,50	1,00
28,7		∞	—	100,0	—	7,50	—	—	—
35,8			17,5	∞	15,00	10,69	5,00	1,25	1,13
43,0			—		23,75	22,5	8,75	—	—
53,7			50,0		∞	∞	25,00	1,50	2,00
62,7			125,0				250,00	1,00	2,75
64,5			—				∞	—	—
71,6			250,0					1,50	4,50
80,0			480,0					2,80	9,40
85,0			∞					3,50	16,00
90,0								∞	∞

*) ∞ bedeutet hier und in den folgenden Tabellen, dass mit 500 Milliäq. Koagulator pro Liter Mischung keine Flockung eingetreten ist.

Je höher das Molekulargewicht von Pektaten ist; desto leichter lassen sie sich mit Mineralsäure³⁾ oder Calciumsalzen⁴⁾ ausflocken. Aus Tabelle 2 geht hervor, dass mit abnehmender Kettenlänge der Pektatmolekeln die zur Koagulation nötigen Salzmengen ansteigen.

Die Untersuchungen wurden an Natriumpektaten durchgeführt, die durch das Enzym Pektinase zu Präparaten verschiedener Kettenlänge abgebaut wurden⁵⁾.

¹⁾ H. Deuel, *Helv.* **30**, 1523 (1947).

²⁾ H. Deuel & F. Weber, *Helv.* **28**, 1089 (1945).

³⁾ R. M. McCready, H. S. Owens, A. D. Shepherd & W. D. Maclay, *Ind. Eng. Chem.* **38**, 1254 (1946).

⁴⁾ C. L. Hinton, *Fruit Pectins*. His Majesty's Stationery Office, London, 1939.

⁵⁾ J. Matus, *Ber. Schweiz. Ges.* **58**, 319 (1948).

Tabelle 2.

Elektrolytkoagulation von Natriumpektaten verschiedener Kettenlänge.

Polyuronsäure pro Liter Mischung: 50 Milliäq.

Zähigkeitszahl der Pektate Z	Koagulatoren						
	NaCl	KCl	MgCl ₂	CaCl ₂	SrCl ₂	BaCl ₂	AlCl ₃
	Koagulatormenge in Milliäq. pro Liter Mischung						
0,176	225,0	250,0	30,0	5,0	5,0	3,0	1,0
0,066	325,0	350,0	47,0	10,0	7,5	4,75	1,25
0,033	500,0	∞	∞	12,5	10,0	5,0	5,0
0,019	∞			∞	∞	47,5	10,0

Die Versuche der Tabelle 3 mit Bariumchlorid als Koagulator zeigen, dass mit fallender Konzentration an Natrium-oxyäthyl-pektinat der Bedarf an Koagulator ebenfalls, jedoch in geringerem Umfang, sinkt. Bei den verdünnteren Pektinatlösungen tritt der Einfluss des Veresterungsgrades deutlicher in Erscheinung.

Tabelle 3.

Koagulation von Natrium-oxyäthyl-pektinaten verschiedenen Veresterungsgrades und verschiedener Konzentration mit Bariumchlorid.

Z = 0,18.

Veresterungsgrad %	Polyuronsäure pro Liter Mischung in Milliäq.				
	28,0	21,0	14,0	7,0	2,8
	BaCl ₂ in Milliäq. pro Liter Mischung				
0,0	5,0	4,5	4,5	2,5	2,0
14,3	5,0	4,5	4,5	3,3	2,2
28,7	7,5	6,3	5,0	4,8	2,8
43,0	11,3	11,3	10,0	8,8	8,8
53,7	12,9	13,0	∞	∞	∞
64,5	∞	∞			

Die zur Koagulation von Natriumpektinaten (Methylester) benötigten Äthanolmengen nehmen mit steigender Veresterung und abnehmender Konzentration des Pektinates zu (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Koagulation von Natriumpektinaten verschiedenen Veresterungsgrades und verschiedener Konzentration mit Äthanol.

Z = 0,38.

Polyuronsäure pro Liter Mischung in Milliäq.	Veresterungsgrad des Pektinates %			
	0	25	50	70
	Äthanol, Volumen-% in der Mischung			
25	—	29	41	49
6,25	41	53	60	65

Pektine lassen sich auch durch gleichzeitige Einwirkung von Alkohol und Elektrolyt ausflocken¹⁾. Die Versuche der Tabelle 5 wurden mit Natriumpektinaten (Methylester) verschiedenen Veresterungsgrades durchgeführt. Alkohol und Elektrolyt können sich in der Koagulationswirkung vertreten. Werden zu den partiell veresterten Natriumpektinaten die Salzmengen zugegeben, die zur Flockung des elektrolytempfindlicheren Natriumpektates (Veresterungsgrad 0%) notwendig sind, so ist der zur Flockung benötigte Alkoholzusatz von der Art des Salzes unabhängig. Diese Alkoholmengen sind auf die durch Einführung der Estergruppen veränderte Koagulierbarkeit zurückzuführen und sind so lediglich eine Funktion des Veresterungsgrades.

Die Natriumpektinate wurden durch partielle Verseifung mit Natronlauge aus Applektin gewonnen. Zu den Lösungen wurden jeweils die zur Flockung des Natriumpektates nötigen Elektrolytmengen zugegeben. Dann wurde die minimal zur Flockung der Pektinate nötige Alkoholmenge ermittelt.

Tabelle 5.

Koagulation von Natriumpektinaten verschiedenen Veresterungsgrades mit Elektrolyten und Äthanol.

Polyuronsäure pro Liter Mischung: 6,25 Milliäq.

Z = 0,38.

Elektrolyt	Zugesetzte Milliäq. Elektrolyt pro Liter Mischung	Veresterungsgrad des Pektinates %		
		25	50	75
		Äthanol, Volumen-% in der Mischung		
NaCl	225	5	14	26
KCl	325	5	14	24
AgNO ₃	6,3	3	14	26
MgCl ₂	22,5	5	12	24
CaCl ₂	4,0	3	12	24
SrCl ₂	3,3	4	14	26
BaCl ₂	2,0	5	10	24
AlCl ₃	1,5	3	14	26

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Die Koagulation von in Wasser gelösten Pektinstoffen durch Elektrolyte und Äthanol wird quantitativ untersucht. Es wird u. a. festgestellt, dass die Koagulationsempfindlichkeit mit steigendem Veresterungsgrad abnimmt.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ H. G. Bungenberg de Jong & R. Stoop, Koll. Beih. **42**, 96 (1935); T. K. Gaponenkow, Ref. C. **1936**, II, 1318.

82. Über „Salzbrücken“ zwischen Makromolekeln von Polyelektrolyten, besonders bei Calciumpektinaten

von H. Deuel, G. Huber und L. Anyas-Weisz.

(16. III. 50.)

Zum Verständnis des morphologischen Aufbaus von Gelen und Koagulaten hochmolekularer Elektrolyte (Polyelektrolyte) werden oft fixierte Ionenbindungen angenommen. Bei Proteingelen sollen „Salzbrücken“ zwischen Carboxyl- und Aminogruppen benachbarter Makromolekeln von Bedeutung sein¹⁾. Einige Autoren führen die Pektingelierung bei Zugabe von Salzen bivalenter Kationen auf die Bildung von „Kationenbrücken“ zwischen zwei Carboxylgruppen verschiedener Makromolekeln zurück²⁾. In ähnlicher Weise wird oft die Unlöslichkeit des im pflanzlichen Gewebe verankerten Protopektins durch „Calciumbrücken“ erklärt³⁾. Analoge Auffassungen bestehen über Calciumalginat⁴⁾.

In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob bei Calciumpektinaten fixierte „Calciumbrücken“ vorhanden sind. Bisher sind nur die esterfreien Calciumpektate untersucht worden, da diese unlöslichen Salze zur gravimetrischen Pektinbestimmung verwendet werden⁵⁾. Es wird behauptet, dass hier nicht alle H^+ durch Ca^{++} ersetzt werden können⁶⁾.

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass Pektin (Methylester) durch Laugen zweiwertiger Kationen stöchiometrisch neutralisiert und verseift wird. Pektinsäure-oxyalkylester zeigen gleiches Verhalten.

Die Untersuchungen wurden mit Apfelpektin ausgeführt. Die Ausgangslösungen und die Lösungen der verseiften Pektine wurden durch Kationenaustauscher perkoliert

¹⁾ J. B. Speakman & E. Stott, Trans. Faraday Soc. **30**, 539 (1934); J. D. Ferry, Adv. Protein Chem. **4**, 8 (1948).

²⁾ G. L. Baker, Adv. Food Research **1**, 418 (1948); G. L. Baker & M. W. Goodwin, Delaware Agr. Exp. Stat. Techn. Bull. **234**, 38 (1941); H. Bock, Theorie und Praxis der Pektingewinnung, Karlsruhe (1943), als Manuskript in engl. Übersetzung von D. W. Grover; C. H. Hills, J. W. White & G. L. Baker, Proc. Inst. Food Techn. **1942**, 47; R. Speiser, M. J. Copley & G. C. Nutting, J. Phys. Coll. Chem. **51**, 117 (1947); R. Speiser, C. H. Hills & C. R. Eddy, J. Phys. Chem. **49**, 328 (1945); H. Pallmann & H. Deuel, Chimia **1**, 27 (1947).

³⁾ J. Bonner, Jahrb. wiss. Bot. **82**, 377 (1936); F. A. Henglein, J. makr. Ch. **1**, 121 (1943).

⁴⁾ J. L. Mongar & A. Wassermann, Nature **159**, 746 (1947).

⁵⁾ M. H. Carré & D. Haynes, Biochem. J. **16**, 60 (1922); C. L. Hinton, Fruit Pectins. His Majesty's Stationery Office, London 1939.

⁶⁾ S. Ono, Bull. Agr. For. Taihoku Imp. Univ. **1**, 1 (1940).

und nach den üblichen Methoden titrimetrisch bestimmt¹⁾). Allfällig eingetretene Gerierung hatte auf den stöchiometrischen Reaktionsverlauf keinen Einfluss.

Tabelle 1.

Neutralisation und Verseifung von Pektin mit verschiedenen Basen.

Vorgelegte Pektinlösung: Freie Carboxylgruppen: 0,54 Milliäq.

Mit Methanol veresterte Carboxylgruppen: 1,24 Milliäq.

Gesamt-Carboxylgruppen: 1,78 Milliäq.

Base (MeOH)	Basenverbrauch zur Neutralisa- tion der freien Carboxylgruppen Milliäq.	Zugesetzte Base nach Neutralisa- tion Milliäq.	Nach Verseifung bestimmt		
			COOMe- Gruppen Milliäq.	COOCH ₃ - Gruppen Milliäq.	Gesamt- Carboxyl- Gruppen Milliäq.
NaOH	0,54	0,46	1,03	0,75	1,78
	0,54	0,97	1,53	0,25	1,78
Ca(OH) ₂	0,55	0,35	0,92	0,86	1,78
	0,55	0,80	1,36	0,42	1,78
Sr(OH) ₂	0,54	0,41	0,98	0,79	1,77
	0,54	0,91	1,45	0,30	1,75
Ba(OH) ₂	0,55	0,49	1,04	0,74	1,78
	0,55	0,93	1,46	0,31	1,77

Bei Perkolation einer Schicht unlöslicher Pektinsäure mit Calciumacetat-Lösung erfolgt der Ionenaustausch von 2 H⁺ gegen 1 Ca⁺⁺ vollständig und stöchiometrisch. Im erhaltenen Calciumpektat kann kein Acetatanion nachgewiesen werden.

Tabelle 2.

Löslichkeit bzw. Quellbarkeit von Calciumpektinaten variablen Veresterungsgrades in Wasser.

Veresterungs- grad %	Zustand der Cal- ciumpektinate sofort nach der Verseifung	Verhalten der aus- gefällten Calcium- pektinate in Wasser
64	bleibt in Lösung	löslich
54	bleibt in Lösung	löslich
48	bleibt in Lösung	löslich
38	bleibt in Lösung	starke Quellung
33	geliert	starke Quellung
30	geliert	starke Quellung
20	geflockt	Quellung
10	geflockt	schwache Quellung
0	geflockt	keine Quellung

¹⁾ H. Pallmann & H. Deuel, *Chimia* 1, 27 (1947); H. Deuel, *Ber. Schweiz. Bot. Ges.* 53, 219 (1943).

Im folgenden wurden aus hochverestertem Oxypropylpektin durch partielle Verseifung mit Calciumhydroxyd Präparate mit verschiedenem Veresterungsgrad hergestellt. Nach Tabelle 2 nimmt die Löslichkeit bzw. Quellbarkeit in Wasser mit sinkendem Veresterungsgrad ab.

Pektinsäure wurde mit Propylenoxyd vollkommen verestert¹⁾. Durch partielle Verseifung des Esters mit 0,04-n. Calciumhydroxyd-Lösung wurden Präparate verschiedenen Veresterungsgrades (Estergruppen in % der Gesamtcarboxylgruppen) gewonnen. Die gebildeten Calciumpektinate wurden durch Eingiessen in 80-proz. Alkohol gefällt. Nun wurden die Präparate mit 60-proz. Alkohol, mit absolutem Alkohol und mit Äther gewaschen, im Vakuum bei 40° getrocknet und auf ihre Löslichkeit bzw. Quellbarkeit in Wasser geprüft.

Bei den Versuchen der Tabelle 3 wurden niederveresterte Oxypropylpektine bis zur eintretenden Gelierung mit Calciumhydroxyd partiell neutralisiert. Die verbleibenden sauren Carboxylgruppen wurden mit Propylenoxyd verestert, worauf die Gele wieder in Lösung gingen.

Tabelle 3.

Veresterung von Calciumsalzen des Oxypropylpektins mit Propylenoxyd.

Zusammensetzung der wasserunlöslichen Präparate			Zusammensetzung der wasserlöslichen Präparate nach Veresterung
in % der Gesamtcarboxylgruppen: –COOCH ₂ ·CHOH·CH ₃ –COOCa _{1/2} –COOH			in % der Gesamtcarboxylgruppen: –COOCH ₂ ·CHOH·CH ₃
9,1	50,4	40,5	39
9,2	53,2	37,6	31

Zu je 10 cm³ Ausgangslösung mit 0,2 Milliäq. Gesamtpolyuronsäure wurde langsam 0,04-n. Calciumhydroxyd-Lösung zugesetzt, bis Gelierung eintrat. Hierauf wurden je 2,5 cm³ Propylenoxyd zur Veresterung der restlichen sauren Carboxyle zugegeben und 24 Stunden einwirken gelassen.

Diskussion.

Nach den vorliegenden Versuchen ist es unwahrscheinlich, dass fixierte Ionenbindungen als Vernetzungspunkte zwischen Fadennmolekeln zur Ausbildung dreidimensionaler Gelgerüste in Frage kommen.

Zunächst ist bemerkenswert, dass bei den hochmolekularen Calciumpektinaten Äquivalenz zwischen den Carboxylanionen und den Calciumkationen besteht (Tabelle 1). Schon aus rein morphologischen Gründen ist nicht anzunehmen, daß jedes Calciumion zwei Carboxyle zur Brückenbildung finden kann. Zwei benachbarte Car-

¹⁾ H. Deuel, *Helv.* **30**, 1523 (1947).

boxyle derselben Fadenmolekel würden wegen des grossen Abstandes voneinander für eine solche hypothetische Calciumbrücke unbrauchbar sein.

Von Interesse ist ausserdem die Abhängigkeit der Löslichkeit der Calciumpektinate vom Veresterungsgrad. Die Präparate mit einem Veresterungsgrad von 50% und darüber sind wasserlöslich (Tabelle 2). Hochveresterte Pektine erweisen sich gegenüber niederveresterten auch als relativ elektrolytunempfindlich¹⁾. Wenn Calciumionen tatsächlich Vernetzungen zwischen den Fadenmolekeln bewirken können, ist nicht einzusehen, weshalb bei den höherveresterten Präparaten nicht genügend „Brücken“ zur Gelbildung oder Flockung vorhanden sein sollten. Es ist allgemein bekannt, dass zur Bildung von kovalenten Gelen nur wenig Vernetzungspunkte zwischen den Fadenmolekeln nötig sind.

Bei Annahme von „Calciumbrücken“ ist zudem unerklärlich, weshalb niederveresterte, geflockte Calciumpektinate bei weiterer Veresterung sogleich in Lösung gehen (Tabelle 3).

Erwähnt sei hier die leichtere Koagulierbarkeit mit Calciumsalzen von enzymatisch verseiften Pektinen verglichen mit Pektinen gleichen Veresterungsgrades, die durch alkalische oder saure Verseifung hergestellt wurden²⁾. Bei den enzymatisch gewonnenen Präparaten sind die unveresterten Carboxyle nicht nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit über die Fadenmolekel verteilt, da die Pektase bevorzugt benachbarte Estergruppen nacheinander hydrolysiert. Hier sollte daher im Gegensatz zur Erfahrung die Flockbarkeit herabgesetzt sein, da die Bildung von „Calciumbrücken“ zwischen den Makromolekeln weniger begünstigt ist.

Auch die Anschauung, dass das Protopektin im pflanzlichen Gewebe durch „Calciumbrücken“ wasserunlöslich ist, erscheint unhaltbar. Übrigens ist das Protopektin meist hochverestert, und — wie gezeigt wurde — ist hochverestertes Calciumpektinat wasserlöslich. Es ist auch lange bekannt, dass das Protopektin nach Calciumentfernung nicht in Lösung geht³⁾.

Es liegt im Wesen der heteropolaren Bindung, dass den Anionen keine bestimmten Kationen zugeordnet werden können, sondern dass ein elektrostatisches Gleichgewicht⁴⁾ vorliegt. Die *Debye-Hückel*'sche Theorie der Elektrolyte lässt sich auf Polyelektrolyte übertragen⁵⁾. In ihrem elektrochemischen Verhalten unterschei-

¹⁾ L. Anyas-Weisz & H. Deuel, *Helv.* **33**, 559 (1950).

²⁾ C. H. Hills, J. W. White & G. L. Baker, *Proc. Inst. Food Techn.* **1942**, 47; G. L. Baker & M. W. Goodwin, *Delaware Agr. Exp. Stat. Techn. Bull.* **246**, 1 (1944); F. H. Schultz, H. Lotzkar, H. S. Owens & W. O. Maclay, *J. Phys. Chem.* **48**, 554 (1945).

³⁾ E. Frémy, *Ann. chim. phys.* [3], **24**, 5 (1848); A. G. Olsen, *Science* **86**, 468 (1937).

⁴⁾ L. Pauling, *Nature of the Chemical Bond*. Ithaca, 1948 (Seite 3 und 335).

⁵⁾ H. Müller, *Koll. Beih.* **26**, 257 (1928).

den sich die Polyelektrolyte, wie zahlreiche Untersuchungen¹⁾ gezeigt haben, nicht prinzipiell von den gewöhnlichen Elektrolyten. Man darf auch ein polyvalentes Gegenion nicht bestimmten Ladungszentren auf den Makromolekeln zuordnen. Diese Betrachtungsweise gilt auch für Ionenaustauscher²⁾. — Zum Verständnis der Löslichkeit, Gelbildung und Ausflockung von Polyelektrolyten ist auch der speziellen Konstitution und Konfiguration Aufmerksamkeit zu schenken. Bei Existenz von fixierten Ionenbindungen sollten Salze von Polyelektrolyten unabhängig von ihrer Konstitution mit polyvalenten Gegenionen in Gegenwart von Wasser stets unlöslich oder geliert sein.

Nebenvaleanz- und Wasserstoffbindungen³⁾, nicht jedoch heteropolare Bindungen, dürften für die Gelierung von Polyelektrolyten verantwortlich sein. Dafür spricht auch die Thermoreversibilität von Calciumpektinatgallerten.

Bei Gelen von Polyelektrolyten sollte daher nicht von Vernetzung oder Vulkanisation durch heteropolare Bindungen gesprochen werden; derartige Bezeichnungen stehen im Widerspruch zum Wesen der Ionenbeziehung.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Es wurde die Zusammensetzung, Löslichkeit und Quellbarkeit von Calciumpektinaten verschiedenen Veresterungsgrades untersucht. Ihre Eigenschaften sind bei Annahme von „Calciumbrücken“ zwischen Carboxylgruppen benachbarter Fadenmolekeln nicht verständlich. Es wird darauf hingewiesen, dass allgemein bei Gelen von Polyelektrolyten fixierte Salzbindungen zwischen den Molekeln theoretisch und experimentell nicht begründet sind.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Zum Beispiel *J. Th. G. Overbeek & H. G. Bungenberg de Jong*, in *H. R. Kruyt*, „Colloid Science“. Vol. II, Amsterdam 1949; *D. Edelson & R. M. Fuoss*, *Am. Soc.* **72**, 306 (1950).

²⁾ *T. R. E. Kressman & J. A. Kitchener*, *Soc.* **1949**, 1201.

³⁾ Zum Beispiel *C. F. Jacobsen & K. Linderström-Lang*, *Nature* **164**, 411 (1949).

83. Eine neue enzymatische Peptidsynthese.

I. Mitteilung

von **M. Brenner, H. R. Müller und R. W. Pfister.**

(16. III. 50.)

Die Eiweissynthese in der tierischen Zelle geht wahrscheinlich zum überwiegenden Teil von präformierten Aminosäuren aus¹⁾. Dem tierischen und eventuell auch dem pflanzlichen²⁾ Organismus fällt somit die Aufgabe zu, Aminosäuren unter fortgesetztem Aufbau von Peptidbindungen CO—NH zu Peptiden und Proteinen zusammenzusetzen. Über die Mittel und Wege, welche ihm hierzu zur Verfügung stehen, wissen wir nichts Genaues³⁾. Vorläufig ist nicht einmal bekannt, auf welche Weise zwei α -Aminosäuren biologisch zum Dipeptid verknüpft werden. Die Aufklärung des Mechanismus, welcher dieser und ähnlichen Reaktionen zugrunde liegt, bildet ein Hauptproblem der modernen Biochemie.

Von grundlegender Bedeutung für jede Betrachtung der natürlichen Peptidsynthese ist der Umstand, dass die direkte Kondensation zweier Aminosäuren zum Dipeptid infolge der aufzuwendenden Ionisierungsarbeit eine endergone Reaktion darstellt⁴⁾. Ein solcher Prozess verläuft auch in Gegenwart von Katalysatoren nicht freiwillig. Es ist dementsprechend nie gelungen, ein echtes zwitterionisches Dipeptid oder Tripeptid mit Hilfe irgendeines Fermentes aus Aminosäuren zu synthetisieren. Eine direkte Umkehrung der bekannten enzymatischen Peptidhydrolyse zum Zwecke der Peptidsynthese ist im Reagenzglas nicht möglich. Wollte man sie in der belebten Natur dennoch postulieren, so würde dies sehr weitgehende Annahmen über die Fähigkeit der Zellen zur direkten oder indirekten Konzentrationsregulierung bedingen⁵⁾. Der Gedanke hat trotzdem eine grosse Rolle gespielt⁶⁾, ist dann aber, soweit er die niederen Peptide betrifft, aufgegeben worden⁷⁾.

¹⁾ *D. Rittenberg & D. Shemin*, Ann. Rev. Biochem. **15**, 247 (1946); *F. Friedberg, T. Winnick & D. M. Greenberg*, J. Biol. Chem. **169**, 763 (1947); *K. Bloch & H. S. Anker*, J. Biol. Chem. **169**, 765 (1947); *H. Borsook, C. L. Deasy, A. J. Haagen-Smit, G. Keighley & P. H. Lowy*, J. Biol. Chem. **174**, 1041 (1948); *P. C. Zamecnik, I. D. Frantz, R. B. Loftfield & M. L. Stephenson*, J. Biol. Chem. **175**, 299 (1948).

²⁾ *E. H. Street*, Adv. Enzymol. **9**, 391 (1949).

³⁾ *F. Friedberg, T. Winnick & D. M. Greenberg*, loc. cit.; *P. P. Cohen & R. W. McGilvery*, J. Biol. Chem. **171**, 121 (1947); *K. Bloch*, J. Biol. Chem. **179**, 1245 (1949).

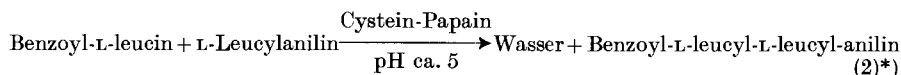
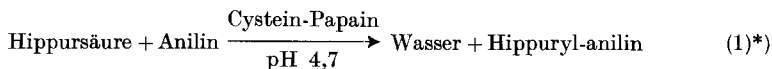
⁴⁾ *H. Borsook & J. W. Dubnoff*, J. Biol. Chem. **132**, 307 (1940).

⁵⁾ *M. Bergmann & J. S. Fruton*, Ann. New York Acad. Sci. **45**, 409 (1944).

⁶⁾ *J. S. Fruton*, in *D. E. Green*, Currents in Biochemical Research, New York 1946, S. 123.

⁷⁾ *D. Rittenberg & D. Shemin*, loc. cit.; *P. P. Cohen & R. W. McGilvery*, loc. cit.

M. Bergmann und Mitarbeiter haben gezeigt, dass der Misserfolg bei fermentativen Synthese-Versuchen nicht etwa einem Unvermögen der angewandten Fermente zuzuschreiben ist. Verkleinert man die normalerweise aufzuwendende Ionisierungsarbeit durch geeignete Wahl der Reaktionspartner, so werden enzymatische Synthesen, besonders wenn sich zufolge geringer Löslichkeit der Reaktionsendprodukte noch Verdünnungsarbeit gewinnen lässt, im Rahmen der Fermentspezifität durchführbar. Die nachstehenden Beispiele mögen dies verdeutlichen¹⁾.



*) Kristallisiert wegen Schwerlöslichkeit während der Reaktion aus und verhindert dadurch die Einstellung eines Gleichgewichtes (Gewinnung von Verdünnungsarbeit).

Es sei hervorgehoben, dass diese Umsetzungen wegen der grossen Energieunterschiede nicht mit dem Aufbau natürlicher Di- oder Oligo-Peptide vergleichbar sind und deshalb nicht ohne Einschränkung als Modellreaktionen für die Peptidsynthese gewertet werden dürfen.

Um der thermodynamischen Aussage über die Unwahrscheinlichkeit einer direkten Kondensation von Aminosäuren gerecht zu werden, nimmt man heute an, dass die Peptidsynthese auf dem Umweg über „aktivierte“ Zwischenstufen erfolgt. Hierbei ist unter der „Aktivierung“ einer Aminosäure ihre Umwandlung in ein reaktionsfähiges Derivat zu verstehen, das seinerseits den weiteren Aufbau zum Peptid gewährleistet. Eine derartige Umwandlung erfordert natürlich die Zufuhr von Energie. In der Tat haben neuere Forschungen eine Beziehung zwischen oxydativem Stoffwechsel und Peptidsynthese erkennen lassen.

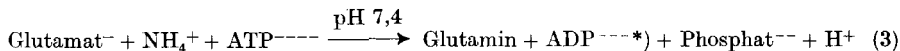
Der Nachweis eines solchen Zusammenhanges erfolgte zuerst am Beispiel der enzymatischen Benzoylierung und p-Aminobenzoylierung des Glycins. Obwohl diese Reaktionen nicht zu Peptiden im engeren Sinne führen, sind sie chemisch und energetisch mit dem Aufbau echter Peptide vergleichbar. Von der Synthese der Hippursäure und p-Aminohippursäure in überlebendem Lebergewebe ausgehend, haben *H. Borsook & J. W. Dubnoff*²⁾ sowie *P. P. Cohen & R. W. McGilvery*³⁾ folgendes gezeigt: Die genannten Verbindungen können auch in homogenisiertem Gewebe, ja sogar in Gegenwart gewaschener Zelltrümmer gebildet werden, wenn das Fermentsystem der Atmung wenigstens teilweise intakt ist und der notwendige „Brennstoff“ sowie Luft (Sauerstoff) vorhanden sind. Man weiss, dass unter solchen Bedingungen energiereiche Phosphate entstehen, und muss annehmen, dass die beobachtete Acylierung durch dieselben energetisch ermöglicht wird. Verhindert man nämlich die Entstehung der Phosphate durch Ausschluss von Sauerstoff, so kommt die Reaktion zum Stillstand. Sie lässt sich dagegen durch einen Zusatz von Adenosintriphosphat (ATP) als Energiespender auch anaerob aufrecht erhalten. Ähnliche

¹⁾ *M. Bergmann & H. Fraenkel-Conrat*, J. Biol. Chem. **119**, 707 (1937); **124**, 1 (1938). Weitere Beispiele in *C. L. A. Schmidt*, The Chemistry of the Amino Acids and Proteins, Springfield (Ill.) 1945, S. 1084. Vgl. ferner *S. W. Fox & C. W. Pettinga*, Arch. Biochem. **25**, 13 (1950); *S. W. Fox, C. W. Pettinga, J. S. Halverson & H. Wax*, Arch. Biochem. **25**, 21 (1950).

²⁾ J. Biol. Chem. **168**, 397 (1947).

³⁾ loc. cit.

Verhältnisse hat *K. Bloch* in der Leber hinsichtlich der Synthese des natürlichen Tripeptids Glutathion vorgefunden¹⁾. *J. F. Speck* schliesslich gelangt auf Grund seiner Arbeiten über die Bildung des Glutamins in Gegenwart gereinigter Extrakte aus Taubenleber zu folgender stöchiometrischer Formulierung²⁾:

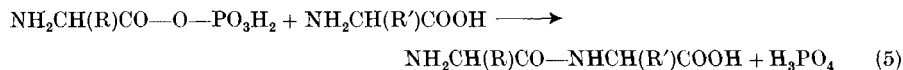


*) Adenosin-diphosphat.

Das letzte Beispiel stellt wiederum keine Peptidsynthese im eigentlichen Sinne dar. Es zeigt aber wie die vorhergehenden, dass die Phosphatbindungsenergie am biologischen Aufbau der Peptidbindung bzw. Amidbindung massgeblich beteiligt ist.

Der chemische Vorgang jedoch, welcher die Beziehung zwischen den energiereichen Phosphaten und der Peptidsynthese vermittelt, ist unbekannt. Man weiss nicht, wie ein aktivierter Reaktionspartner zu formulieren ist. Wie noch gezeigt wird, sind mehrere Möglichkeiten denkbar. Es kann sein, dass verschiedene Aktivierungsarten existieren und somit nicht alle Amidbindungen auf dieselbe Weise entstehen. Unterschiede, die zwischen dem Aufbau der Amidbindung im Glutamin und der ebenfalls phosphatabhängigen Acetylierung des Sulfanilamids (die sich in ihrer Art noch weiter von der Synthese echter Peptide entfernt als die Glutaminsynthese) beobachtet wurden³⁾, sind vielleicht als Ausdruck verschiedener Mechanismen zu deuten.

Lipmann u. a. stellen sich die Aktivierung der Aminosäuren als eine Phosphorylierung der Carboxylgruppen vor⁴⁾. Für die Synthese eines Dipeptids ergäbe sich auf Grund dieser heute fast allgemein akzeptierten Anschauung, die naheliegend und plausibel, keineswegs aber zwingend ist, folgendes hypothetisches Schema:



Modellversuche haben bestätigt, dass die Peptidbindung sich durch einen derartigen Vorgang aufbauen lässt: Glycin wird in neutraler wässriger Lösung durch Dibenzoylphosphat oder Benzoylphenylphosphat spontan zu Hippursäure benzoyliert⁵⁾. Weitere experimentelle Stützen, insbesondere auch solche enzymatischer Art, die auf eine mögliche Lenkung einer Reaktion vom Typus der Gleichung (5) hindeuten würden, sind unseres Wissens nicht beigebracht worden.

¹⁾ loc. cit.

²⁾ *J. Biol. Chem.* **179**, 1405 (1949).

³⁾ *J. F. Speck*, loc. cit., S. 1424/25.

⁴⁾ *F. Lipmann*, *Adv. Enzymol.* **1**, 154 (1941); *P. P. Cohen & R. W. McGilvery*, *J. Biol. Chem.* **169**, 135 (1947).

⁵⁾ *H. Chantrenne*, *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg. Sér. chim.* **26**, 297 (1948), *Biochim. biophys. Acta* **2**, 286 (1948), vgl. ferner **4**, 484 (1950).

Es scheint uns bei Erwägungen über den Aktivierungsmechanismus wichtig zu sein, dass das Problem der Reaktionslenkung nicht übersehen wird. Da die Aktivierung der Aminosäuren wahrscheinlich nicht genügt, um die Synthese von Peptiden und Eiweisskörpern wirksam zu steuern, ist anzunehmen, dass die Lenkung einem speziell darauf eingestellten Fermentsystem zufällt. Trifft diese Annahme zu, so sollte sich die Frage der Peptidsynthese auch von der fermentativen Seite her bearbeiten lassen. Die primäre Schwierigkeit bei einem solchen Vorgehen besteht natürlich darin, das betreffende Fermentssystem aufzufinden. Dieses ist zur Erfüllung seiner Aufgabe an zwei Voraussetzungen gebunden, die seine Erkennung erleichtern: es muss einerseits über die zur Lenkung notwendige Spezifität verfügen, und andererseits eine messbare Affinität zu Peptiden oder Peptid-Derivaten und „aktivierten“ Aminosäuren besitzen. Es ist nun bemerkenswert, dass die proteolytischen Fermente die erste Voraussetzung ganz (Spezifität) und die zweite sicher zum Teil erfüllen (Affinität zu Peptiden). Ihre Wirkung auf „aktive“, d. h. potentiell zur Peptidbildung befähigte Aminosäurederivate ist vom Gesichtspunkt der Synthese aus nie überprüft worden.

Eigene Untersuchungen in dieser Richtung haben zu der interessanten Feststellung geführt, dass einige spezifische Aminosäuren durch Veresterung befähigt werden, in Gegenwart der Pankreasprotease Chymotrypsin¹⁾ mit sich selbst unter Bildung von Peptiden zu reagieren.

Die Fermentreaktion ist in bezug auf die Aminosäure-Seitenkette und das Ferment spezifisch (Tabelle 1) und in auffallendem Gegensatz dazu innerhalb weiter Grenzen von der Natur der alkoholischen Esterkomponente unabhängig (Tabelle 2). Im folgenden berichten wir am Beispiel des Methionins, das wir am eingehendsten untersucht haben, über die Entstehungsweise der Peptide, den qualitativen und halbquantitativen Nachweis von gebildetem Methionindipeptid und -tripeptid, sowie über die Abhängigkeit des Reaktionsbildes von der Zeit, dem pH, der Ester- und der Ferment-Konzentration. Anschliessend soll der Befund im Hinblick auf eine mögliche Beziehung zum Mechanismus der biologischen Peptidsynthese kurz diskutiert werden.

Die Entstehungsweise der Peptide.

An Fermenten standen uns zur Verfügung:

1. Kristallisiertes Chymotrypsin „*Armour*“, enthaltend rund 50% Ammoniumsulfat²⁾.
2. Kristallisiertes Chymotrypsin „*Lehn & Fink*“, enthaltend rund 50% Magnesiumsulfat³⁾.

¹⁾ Die Identität unserer Fermentpräparate mit Chymotrypsin ist nicht endgültig abgeklärt. Vgl. dazu S. 572 und die Diskussion auf S. 580.

²⁾ Bovine origin, lot 70902. *The Armour Laboratories, Armour & Company, Chicago, Ill.*

³⁾ *Plaut Research Laboratory, Lehn & Fink Products Corp., Bloomfield, N.J.*

3. Amorphes Chymotrypsin, nach *J. H. Northrop*¹⁾ aus viermal umkristallisiertem Chymotrypsinogen dargestellt.

4. Ein durch Dialyse und lyophiles Trocknen aus dem Pankreasenzym der *NOVO Terapeutisk Laboratorium A/S*, Kopenhagen, nach einer früher²⁾ angegebenen Vorschrift bereitetes Präparat, das in seiner Wirkung ungefähr dem Chymotrypsin entspricht und im folgenden kurz als „dänisches Ferment“ bezeichnet wird.

5. Kristallisiertes Trypsin „*Armour*“, enthaltend rund 50% Magnesiumsulfat³⁾.

Die Präparate 1, 2 und 3 zeigten im Verhalten gegen Methioninester qualitativ keine Unterschiede. Fast alle Versuche, über welche wir in dieser Arbeit berichten, sind mit „dänischem Ferment“ oder Chymotrypsin „*Armour*“ durchgeführt worden.

Tabelle 1.

Qualitatives Verhalten von Estern verschiedener Aminosäuren gegen kristallisiertes Chymotrypsin und kristallisiertes Trypsin¹⁾.

Ester	Peptidbildung		Verseifung der L-Form	
	Chymo.	Tryp.	Chymo.	Tryp.
DL-Threonin-isopropylester ²⁾	+++	(+)	++	(+)
DL-Methionin-isopropylester ³⁾	++	(+)	+++	+
DL-Phenylalanin-isopropylester ⁴⁾	+	? ⁸⁾	++++	(+) ⁸⁾
L-Tyrosin-äthylester ⁵⁾	+ ⁹⁾		++++	
DL-Tryptophan-methylester ⁶⁾	—	— ⁸⁾	++++	+ ⁸⁾
DL-Valin-isopropylester ⁷⁾	—	— ⁸⁾	—	— ⁸⁾

1) *Armour*-Präparate, ca. 50% Ammoniumsulfat enthaltend.

2) 100 Teile Ester, 100 Teile Wasser, 10 Teile Ferment, 22°, 40 Stunden. Diss. *E. Sailer*, erscheint demnächst.

3) Trockener Ansatz bei 38° (vgl. Text) oder 0,17-m. in Wasser, 5 mg Ferment/10 cm³, 22°, 15 Stunden.

4) Trockener Ansatz bei 38° oder 0,05-m. in Wasser, 3 mg Ferment/10 cm³, 22°, 15 Stunden.

5) 0,19-m. in 30-proz. Methanol, 5 mg Ferment/10 cm³, 22°, 15 Stunden. Eine Verseifung wurde auch festgestellt bei c = 0,025-m. in 0,044-m. Phosphatpuffer (pH 8, 30-proz. Methanol), 0,2—0,3 mg Ferment-N/cm³, 15°; der Ester ist unter diesen Bedingungen schon nach 15 Minuten praktisch vollständig umgesetzt.

6) Trockener Ansatz (Helv. **31**, 1908 [1948]) oder 0,17-m. in 30-proz. Methanol, 5 mg Ferment/10 cm³, 30°, 8 Stunden. Diss. *E. Sailer*, erscheint demnächst.

7) Trockener Ansatz bei 38° oder 0,4-m. in Wasser, 10 mg Ferment/10 cm³, 22°, 18 Stunden.

8) Nur trockener Ansatz.

9) Die Peptide sind in diesem Fall noch nicht identifiziert worden (Dipeptid und Tripeptid?).

Wo besondere Angaben fehlen, sind die Versuche beim Eigen-pH der Lösungen durchgeführt worden.

Die in Tabelle 2 zusammengestellten Ester des DL-Methionins gehen mit wenigen Ausnahmen, die sich durch ein hohes Molekulargewicht auszeichnen, in Gegenwart von 5% Wasser und 2% dänischem Ferment bzw. 1% krist. Chymotrypsin in ein Gemisch von

1) Crystalline Enzymes, New York 1939.

2) *M. Brenner, E. Sailer & V. Kocher*, Helv. **31**, 1908 (1948).

3) Bovine origin, lot 7291 X.

Tabelle 2¹⁾.

Peptidbildung bei verschiedenen Estern des DL-Methionins.
 „Ätherunlösliches“ (= Gesamtreaktionsprodukt minus lipoidlösliche Anteile) und Peptidfraktion (= wasserunlöslicher Anteil am „Ätherunlöslichen“) aus 100 Teilen Ester, 5 Teilen Wasser und 2 Teilen dänischem Ferment nach 15–20 Stunden bei 38°. Vgl. experimenteller Teil, S. 587.

DL-Methioninester von ²⁾	Sdp. ° C/mm	Ätherunlös. % der be- rechneten Menge ⁴⁾	Peptidfrak- tion. % der berechneten Menge ⁴⁾	Verhältnis Peptidfrak- tion:Äther- unlös.
Methanol	126/13	50	14	0,28
Äthanol	133/16	56	13	0,23
n-Propanol	135/13	81	36	0,45
i-Propanol	128/11	91	30	0,33
Allylalkohol	149/16	80	30	0,37
Methylcellosolve	170/14	69	15	0,22
n-Butanol	149/14	67	23	0,34
i-Butanol	128/14	?	?	0,39
sek. Butylalkohol	145/13	91	39	0,43
n-Amylalkohol	173/16	65	24	0,37
Gärungsamylalkohol	161/15	88	36	0,41
t-Butylcarbinol	151/14	69	37	0,54
Diäthylcarbinol	155/15	81	37	0,46
2-Methylpentanol-(4)	159/13	78	39	0,50
Cyclohexanol	183/13	51	14	0,27
Benzylalkohol	129/0,04	84	19	0,23
Cycloheptanol	154/0,15	85	35	0,41
n-Heptanol-(2)	175/14	74	31	0,42
n-Octanol	156/0,2	79	26	0,33
Phenyläthylalkohol	152/0,15	90	33	0,37
n-Decanol ³⁾	151/0,05	71	17	0,24
n-Undecanol ³⁾	166/0,1	4	?	?
Laurylalkohol	158/0,02	—	—	—
7-Äthyl-2-methyl- undecanol-(4) ³⁾	168/0,05	—	—	—
Oleylalkohol	178/0,01 (Zers.)	—	—	—

¹⁾ Wir danken Fräulein Dr. S. Nobile für ihre Hilfe bei der Durchführung dieser Versuche.

²⁾ Die Herstellung der Ester erfolgte zum Teil mit alkoholischer Salzsäure nach Emil Fischer und teils durch Alkoholyse des Methylesters. Zur Darstellung des letzteren ist eine besonders einfache Methode unter Verwendung von Thionylchlorid entwickelt worden. Vgl. den experimentellen Teil und die demnächst erscheinende Diss. W. Huber.

³⁾ Reaktionsdauer 2 Tage.

⁴⁾ Berechnete Menge = L-Methionin in 100 Teilen DL-Ester.

Der wasserlösliche Anteil am „Ätherunlöslichen“ besteht in allen Fällen überwiegend aus L-Methionin.

schwer löslichen Produkten, freiem L-Methionin und unverändertem Ester über. Letzterer besteht zur Hauptsache aus der D-Form des angewandten Esters und kann auf D-Methionin verarbeitet werden¹⁾. Die Untersuchung der schwerlöslichen Produkte hat ergeben, dass sie peptidartig aus L-Methionin aufgebaut sind, indem ihre totale Hydrolyse zu L-Methionin²⁾ und ein partieller hydrolytischer Abbau zu L-Methionin-peptiden führt³⁾. Es liegt offenbar ein Gemisch von optisch aktiven Peptiden und ihren Estern von der allgemeinen Formel $\text{NH}_2\text{CH}(\text{R})\text{CO}[\text{NHCH}(\text{R})\text{CO}]_x\text{NHCH}(\text{R})\text{COOR}'$ vor, wobei $x \sim 3-10^5$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ und $\text{R}' = \text{H}$ oder Alkyl ist. Seine Entstehung beruht primär auf einer ferment-induzierten linearen Selbstkondensation der L-Komponenten der racemischen Ester. Die Reaktionskette bricht ab, wenn die Produkte infolge zunehmender Molekulargrösse im Reaktionsmilieu unlöslich werden. Nach erfolgter Bildung scheint ein Teil der Peptidester durch sekundäre fermentative Einwirkungen auf die Peptidbindungen oder die Estergruppierung wieder bis zu einem gewissen Grade hydrolytisch gespalten zu werden. Im Reaktionsprodukt sind jedenfalls geringe Mengen Methionin-Dipeptid und -Tripeptid nachweisbar. Inwiefern auch das L-Methionin nicht durch direkte Esterverseifung, sondern durch einen Abbau von Peptiden entsteht, kann vorläufig nicht entschieden werden. Es ist in diesem Zusammenhang interessant, dass die Inkubation der unlöslichen Peptidfraktion aus „nassen“ Ansätzen (vgl. unten) mit dänischem Ferment zu einer langsamen Freisetzung von Dipeptid und wenig Tripeptid bzw. Methionin führt (22°; pH 7—10, optimal bei 9; Toluol).

Die niederen Ester der Tabelle 2 sind teilweise ziemlich gut wasserlöslich. Es ist deshalb möglich, die Fermentreaktion auch in wässriger Lösung durchzuführen. Der Isopropylester, der sich durch eine verhältnismässig grosse Beständigkeit auszeichnet, ist hierzu besonders geeignet. Versetzt man eine gesättigte, etwa 0,34-m. wässrige Lösung dieses Esters (pH \sim 9,2) bei Zimmertemperatur mit etwas krist. Chymotrypsin (ca. 0,01 mg Protein-N pro mg Methionin-N), so tritt bereits nach einigen Minuten eine Opaleszenz auf, die ständig zunimmt und sich in einer Viertelstunde zu einer starken Trübung verdichtet. Nach 30—60 Minuten setzt sich ein flockiger Niederschlag ab, und die überstehende Lösung wird langsam wieder klar (pH \sim 8). Die Fällung, welche nach gründlichem Waschen mit Wasser und Trocknen gewichtsmässig 15—20% des eingesetzten L-Methionins ausmacht, scheint auch hier ein „polymer-homologes“ Gemisch von L-Methioninpeptiden und ihren Estern zu sein. In der wässrigen Lö-

1) M. Brenner & V. Kocher, *Helv.* **32**, 333 (1949).

2) M. Brenner & V. Kocher, *Exper.* **4**, 73 (1948).

3) Vgl. eine spätere Abhandlung.

sung befinden sich neben unverändertem D-Ester und freiem L-Methionin beträchtliche Mengen Methionyl-methionin und Methionyl-methionyl-methionin. Dieselbe Reaktion tritt ein, wenn an Stelle von racemischem optisch aktiver L-Methionin-isopropylester verwendet wird. Der enantiomorphe D-Ester dagegen ist dem Chymotrypsin gegenüber beständig.

Ansätze in wässriger Lösung werden bei der weiteren Besprechung kurz als „nass“, solche in Gegenwart von nur wenig Wasser, das sich im Ester auflöst, als „trocken“ bezeichnet. Sämtliche Resultate der Tabelle 2 zum Beispiel beziehen sich auf trockene Ansätze.

Ester-Ferment-Gemische ohne Wasserzusatz bleiben unverändert. Auch in Kontrollversuchen ohne Ferment und solchen mit hitze-inaktivierten Präparaten ist keine Peptidbildung zu beobachten. Schliesslich bleibt die Synthese ebenfalls aus, wenn man im nassen Ansatz den Ester durch die äquivalente Menge freien DL-Methionins und etwas Natronlauge (pH 8—9) ersetzt.

Qualitativer und halbquantitativer Nachweis von Methionin-Dipeptid und -Tripeptid.

Für die Auftrennung wasserlöslicher Aminosäure-Peptid-Gemische und die Identifizierung ihrer Komponenten ist die papierchromatographische Methode am besten geeignet. Sie hat uns bei der analytischen Untersuchung der Fermentreaktionslösungen gute Dienste geleistet: Methionin, Methionyl-methionin, Di-methionyl-methionin und Methionin-isopropylester werden nach der im experimentellen Teil beschriebenen Arbeitsweise schon eindimensional vollständig voneinander getrennt. Die diesen Substanzen entsprechenden, durch Ninhydrin entwickelten Flecken finden sich auf dem Chromatogramm an charakteristischen Stellen und gestatten deshalb einen Vergleich zwischen Standardmischungen und unbekanntem Material. Die Identifizierung der Flecken wird dadurch weiter erleichtert, dass das Methionin und seine Derivate von Wasserstoffperoxyd leicht zur Sulfoxyd- und Sulfonstufe oxydiert werden und hierauf im Chromatogramm neue typische Positionen einnehmen. Eine dem experimentellen Teil beigegebene „Fleckenkarte“ orientiert über die mit und ohne H_2O_2 ermittelten Stellungen der im vorliegenden Zusammenhang interessierenden Verbindungen.

Die günstige gegenseitige Lage der Flecken gestattet es, ihre Grössen und Intensitäten in Verdünnungsreihen bekannter und unbekannter Anfangskonzentrationen nach dem Vorschlag von A. Polson visuell miteinander zu vergleichen und auf diese Weise die in Gemischen vorhandenen Substanzmengen annähernd zu bestimmen¹⁾. Wir

¹⁾ Biochim. biophys. acta **2**, 575 (1948). Vgl. auch R. B. Fisher, D. S. Parsons & G. A. Morrison, Nature **161**, 764 (1948).

haben uns davon überzeugt, dass die Methode auch bei mässigen Salzkonzentrationen und wechselnden pH-Werten (pH 6—10) für unsere Zwecke brauchbar bleibt.

Die Figuren 1 und 2 zeigen das Verhalten eines synthetischen Gemisches von Methionin, Methionyl-methionin¹⁾, Di-methionyl-methionin²⁾ und Methionin-isopropylester, ferner Verdünnungsreihen der beiden Peptide und schliesslich Verdünnungsreihen zweier typischer nasser Ansätze von racemischem Isopropylester mit krist. Chymotrypsin bzw. dänischem Ferment beim Eigen-pH der Lösungen. Erklärungen finden sich in den betreffenden Legenden sowie im experimentellen Teil.

Wie man sieht, stimmt das Fleckenmuster der Fermentreaktionsprodukte praktisch mit jenem des synthetischen Gemisches überein. Da sich diese Parallele in den — hier nicht gezeigten — Wasserstoffperoxydchromatogrammen wiederholt, kann kaum ein Zweifel bestehen, dass die Fermentreaktionslösungen das Di- und das Tripeptid des Methionins enthalten. Aus den Fleckenintensitäten lässt sich für die Produkte aus dem Chymotrypsin-Ansatz ein approximatives molares Verhältnis von Tripeptid : Dipeptid : Methionin von 1:0,6:9, für jene aus dem Ansatz mit dänischem Ferment ein solches von 1:1,3:10 ablesen. Auf insgesamt eingesetzten L-Methioninester bezogen, betragen die Ausbeuten (gleiche Reihenfolge) im ersten Fall rund 19, 8 und 59%³⁾, im zweiten Fall rund 19, 17 und 64%. Die wasserlöslichen Anteile aus trockenen Ansätzen liefern Chromatogramme, die sich von den eben besprochenen nur durch eine geringere Intensität der Peptidflecken unterscheiden. Es äussert sich hierin eine auffallende Abhängigkeit des Reaktionsbildes von der Esterkonzentration. Wir werden unten auf diese Beobachtung zurückkommen.

Über die präparative Isolierung der Peptide soll in einer späteren Abhandlung berichtet werden.

Abhängigkeit des Reaktionsbildes von der Zeit.

(Versuche mit DL-Methionin-isopropylester.)

Verfolgt man den Verlauf der nassen Fermentreaktion papierchromatographisch, so lässt sich folgendes erkennen: Esterverseifung und Peptidbildung setzen unmittelbar nach der Fermentzugabe ein. Die Mengen an Dipeptid, Tripeptid und Methionin nehmen hierauf ständig zu, bis nach etwa 8 Stunden der durch Figur 1 wiedergegebene Endzustand erreicht wird. Die Bildung schwer löslicher Produkte lässt sich am allmählichen Auftreten eines Niederschlages erkennen und von da an gewichtsmässig verfolgen. Die Verhältnisse sind in Tabelle 3 schematisch dargestellt.

¹⁾ Darstellung nach C. A. Dekker, S. P. Taylor & J. S. Fruton, J. Biol. Chem. **180**, 155 (1949).

²⁾ Darstellung: vgl. eine spätere Abhandlung.

³⁾ Ausserdem entstehen hier rund 14% unlösliche Peptide.

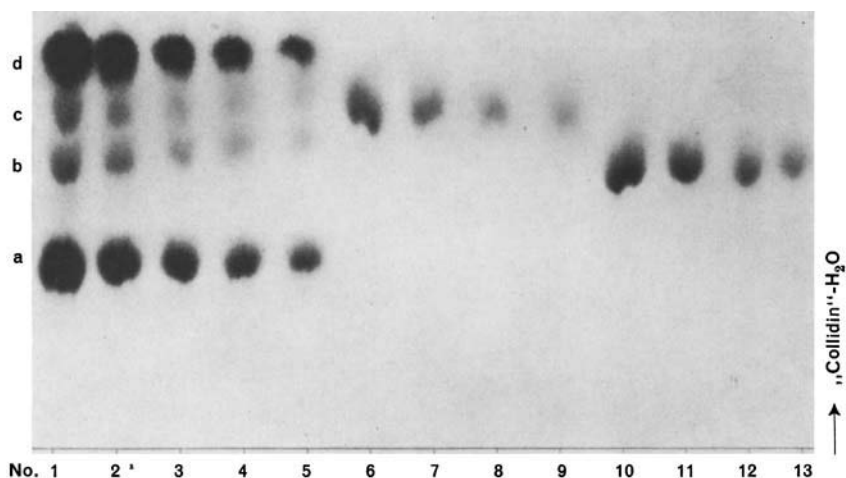


Fig. 1.

d = Methionin-isopropylester b = Methionin-Dipeptid
c = Methionin-Tripeptid a = Methionin

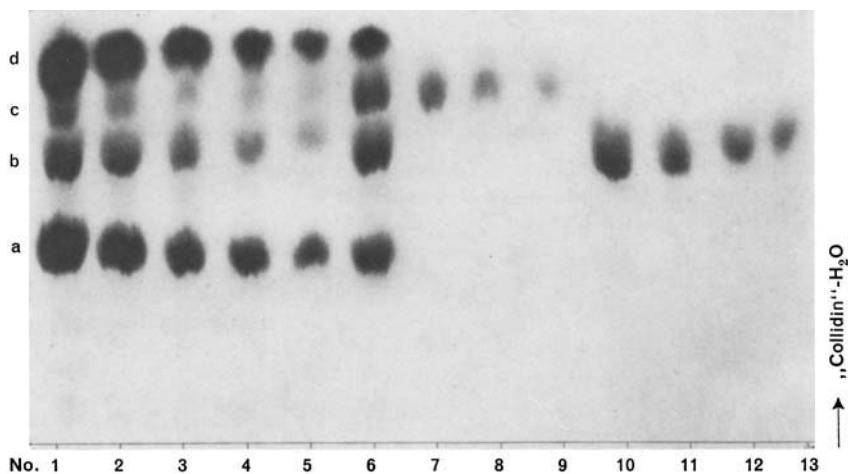


Fig. 2.

d = Methionin-isopropylester b = Methionin-Dipeptid
c = Methionin-Tripeptid a = Methionin

Legende siehe folgende Seite

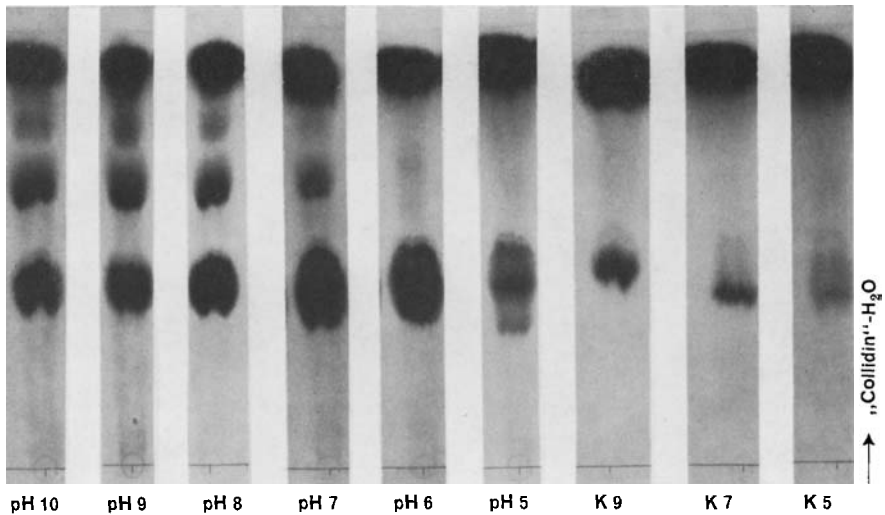


Fig. 3.

Legenden:

Fig. 1: Nr. 1— 5: Chymotrypsin + DL-Methionin-isopropylester

Versuchsordnung vgl. S. 585

Nr. 6— 9: Synthetisches Methionin-Tripeptid: 120 γ , 60 γ , 30 γ , 15 γ Nr. 10—13: Synthetisches Methionin-Dipeptid: 80 γ , 40 γ , 20 γ , 10 γ

Fig. 2: Nr. 1— 5: „Dän. Ferment“ + DL-Methionin-isopropylester

Versuchsordnung vgl. S. 585

Nr. 6: Synthetische Mischung von:

40 γ Methionin+ 80 γ Methionin-Dipeptid+ 120 γ Methionin-Tripeptid+ 57 γ DL-Methionin-isopropylesterNr. 7— 9: Synthetisches Methionin-Tripeptid: 60 γ , 30 γ , 15 γ Nr. 10—13: Synthetisches Methionin-Dipeptid: 80 γ , 40 γ , 20 γ , 10 γ

Fig. 3: pH-Abhängigkeit der enzymatischen Peptidbildung.

Versuchsordnung:

325 mg DL-Methionin-isopropylester; 10 mg „dän. Ferment“; 10 cm³ H₂O

Temperatur: 22°, Versuchsdauer: 10 Stunden

pH-Einstellung und Kontrolle vgl. experimenteller Teil, S. 588.

Beladung der Chromatogramme überall 1300 γ .

Ferner Kontrollversuche K 9, K 7 und K 5 ohne Ferment bei pH 9, 7 und 5.

Tabelle 3.

Schematische Darstellung des zeitlichen Reaktionsverlaufes.

325 mg DL-Methionin-isopropylester, 5 mg kristallisiertes Chymotrypsin (*Armour*), 10 cm³ Wasser, 22°, Eigen-pH der Lösung. Die Länge der Pfeile (↔) ist ein willkürliches Mass für die visuell abgeschätzte Fleckengrösse und -intensität auf Chromatogrammen gleicher Beladung (1300 γ).

Zeit in Min.	Beschaffenheit des Rkts.-Gemisches	Papierchromatogramm der wasserlöslichen Anteile, relative Fleckengrösse		
		Dipeptid	Tripeptid	Methionin
2	klar	↔		↔
15	„	↔	↔	↔
35	Opaleszenz	↔	↔	↔
65	Trübung	↔	↔	↔
95	Flockung: 9 mg	↔	↔	↔
210	„	↔	↔	↔
390	„	↔	↔	↔
510	„ 20 mg	↔ *)	↔ *)	↔ *)
*) Vgl. Fig. 1. Gehalt an Dipeptid, Tripeptid und Methionin ungefähr 10, 23 und 74 mg.				

pH-Abhängigkeit der Peptidbildung.
(Versuche mit DL-Methionin-isopropylester)

Figur 3 zeigt, dass die Peptidbildung in Gegenwart von dänischem Ferment bei pH 10 und insbesondere 9 am ausgeprägtesten ist, von dort bis pH 7 langsam abnimmt und bei pH 6 unvermittelt fast vollständig verschwindet. Im Gegensatz dazu erstreckt sich der Bereich der fermentativen Esterverseifung mindestens bis zu pH 5 hinunter. Dass hier nicht etwa nur eine spontane Verseifung vorliegt, ergibt sich aus dem Vergleich mit den fermentfreien Kontrollversuchen K₉ (pH 9), K₇ (pH 7) und K₅ (pH 5). Ein quantitativer Vergleich der Methioninflecken ist bei dieser Reihe unzulässig, weil einerseits die Mengen zu gross sind und anderseits die Fleckengrösse beim Methionin salzempfindlicher ist als bei den Peptiden.

Die angegebenen pH-Werte sind mit NaOH oder HCl eingestellt und während des Versuches im Hinblick auf Salzeffekte bei der Chromatographie nicht durch Zusatz von Puffern, sondern durch sorgfältig kontrollierte Laugezugabe innerhalb 0,2 Einheiten konstant gehalten worden (Glaselektrode). Entsprechende Versuche mit krist. Chymotrypsin wurden nicht ausgeführt, lassen aber ein ähnliches Ergebnis erwarten.

Das pH ungepufferter, nasser Ansätze liegt anfänglich bei ungefähr 9 und sinkt schliesslich auf etwa 8 hinab, fällt also beinahe mit dem Bereich optimaler Peptidbildung zusammen. Da das System über

eine gewisse Selbstpufferung verfügt, ist sein Eigen-pH gut reproduzierbar und gegen Konzentrationsänderungen oder andere Einflüsse wenig empfindlich. Dieser Umstand gestattet es, zwischen pH 8 und 9 auf jede zusätzliche Pufferung zu verzichten und damit die papierchromatographisch lästigen Salzeffekte auszuschliessen. Dementsprechend sind sowohl die nachstehend besprochenen Experimente über den Einfluss der Ester- und Ferment-Konzentration, als auch jene, die den Figuren 1 und 2 und der Tabelle 3 zugrunde liegen, beim jeweiligen Eigen-pH der Lösungen durchgeführt worden.

Abhängigkeit des Reaktionsbildes von der Ester- und Ferment-Konzentration.

(Versuche mit DL-Methionin-isopropylester)

Das Mengenverhältnis von unlöslichen Reaktionsprodukten, wasserlöslichen Peptiden und freiem Methionin hängt stark von der Esterkonzentration ab.

Ist nur sehr wenig Wasser zugegen (trockener Ansatz), so gehen bei vollständigem Umsatz etwa 15% des angewandten racemischen Esters (30% der L-Komponente) in Peptidester oder Peptide über, welche in Äther und Wasser unlöslich sind. Die restlichen 70% L-Komponente werden hauptsächlich in freies L-Methionin umgewandelt. Daneben entstehen kleinere Mengen bisher nicht untersuchter, lipidlöslicher Peptidester und sehr wenig wasserlösliches freies Di- und Tripeptid¹⁾.

Tabelle 4 zeigt nun, wie die Ausbeute an diesen wasserlöslichen Peptiden in nassen Ansätzen auf Kosten der unlöslichen Produkte ansteigt, bis sie bei zunehmender Verdünnung im Moment des Verschwindens der letzteren ein Maximum erreicht. Verdünnt man noch weiter, so nimmt sie wieder ab, indem nun an Stelle von Peptiden vermehrt Methionin gebildet wird. Das Maximum liegt in Gegenwart von 5 mg krist. Chymotrypsin/10 cm³ bei einer Molarität von 0,08—0,17, in Gegenwart von 10 mg dänischem Ferment/10 cm³ bei einer Molarität von 0,17. Während durch das dänische Ferment etwa gleich viel Di- und Tripeptid gebildet werden, steht beim reineren Chymotrypsin die Tripeptidbildung im Vordergrund (vgl. Figur 1 und 2 sowie Tabelle 9). Es ist interessant, dass die maximale Totalausbeute an wasserlöslichen Peptiden in nassen Ansätzen ungefähr der maximalen Totalausbeute an unlöslichen Peptiden in trockenen Ansätzen entspricht.

Tabelle 5 vermittelt einen qualitativen Eindruck von der Veränderung des Reaktionsbildes bei variabler Ferment- und konstanter Ester-Konzentration.

¹⁾ Siehe experimenteller Teil: Beispiel eines trockenen Ansatzes.

Tabelle 4.

Abhängigkeit des Reaktionsbildes von der Ester-Konzentration.

DL-Methionin-isopropylester, 5 mg kristallisiertes Chymotrypsin (*Armour*)¹⁾, 10 cm³ Wasser, 22°, 10 Stunden, Eigen-pH der Lösung. Chromatogrammbeladung und Maßstab für Fleckengröße wie in Tabelle 3.

Ester-konz. mol/l	Trübung nach Min.	unlös. Peptide mg	Papierchromatogramm der wasserlöslichen Anteile, relative Fleckengröße		
			Dipeptid	Tripeptid	Methionin
0,34 ²⁾	10	44	↔	↔	↔
0,17	60	18	↔ ³⁾	↔ ³⁾	↔
0,085	—	—	↔	↔	↔
0,042	—	—	↔	↔	↔

¹⁾ Mit dänischem Ferment erhält man ein ähnliches Bild. Es unterscheidet sich nur dadurch, dass schon bei der Esterkonzentration 0,17-m. keine unlöslichen Peptide mehr entstehen und die Dipeptidflecken mit Ausnahme höchster Fermentkonzentrationen (Tabelle 5) die Tripeptidflecken an Grösse und Intensität übertreffen.

²⁾ Vgl. experimenteller Teil: Beispiel eines nassen Ansatzes. Versuchsdauer 15 Stunden.

³⁾ Vgl. Fig. 1. Ausbeute an Dipeptid und Tripeptid rund 10 und 23 mg.

Tabelle 5.

Abhängigkeit des Reaktionsbildes von der Ferment-Konzentration.

Kristallisiertes Chymotrypsin (*Armour*), 325 mg DL-Methionin-isopropylester in 10 cm³ Wasser (c = 0,17-m.), 22°, Eigen-pH der Lösung. Versuchsdauer 10 Stunden (wasserlösliche Peptide) bzw. 24 Stunden (unlösliche Peptide). Chromatogrammbeladung und Maßstab für Fleckengröße wie in Tabelle 3.

Chy-motr. mg	Trübung beginnt nach ungefähr	Unlös. Peptide mg	Papierchromatogramm der wasserlöslichen Anteile, relative Fleckengröße		
			Dipeptid	Tripeptid	Methionin
0,31	6 Stunden	3,5	↔	↔	↔
0,62	4 „	7,5	↔	↔	↔
1,25	3 „	11,5	↔	↔	↔
2,5	2 „	14	↔	↔	↔
5 ¹⁾	1 „	18	↔ ²⁾	↔ ²⁾	↔

¹⁾ Die Reihe ist unter Verwendung von dänischem Ferment bis zu einer Zugabe von 80 mg (entsprechend ungefähr 40 mg kristallisiertem Chymotrypsin) weitergeführt worden. Die Gesamtausbeute an wasserlöslichen Peptiden blieb dabei unverändert, dagegen war im Verhältnis Dipeptid:Tripeptid eine Verschiebung zugunsten des letzteren zu beobachten. Unlösliche Peptide werden vom dänischen Ferment in 0,17-m. Esterlösung nicht mehr gebildet.

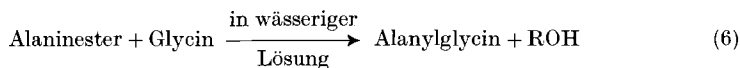
²⁾ Vgl. Fig. 1. Ausbeute an Di- und Tripeptid rund 10 und 23 mg.

Die niederste Ester-Konzentration aus Tabelle 4 (0,04-m.) gibt mit 1 mg dänischem Ferment/10 cm³ (entsprechend ungefähr der niedersten Ferment-Konzentration aus Tabelle 5) noch namhafte Mengen Dipeptid.

Diskussion.

Die vorliegende Mitteilung stützt sich auf zahlreiche Versuche, die unter Verwendung von vier verschiedenen Fermentpräparaten durchgeführt worden sind und ohne Ausnahme einen fermentativen Aufbau von Methioninpeptiden erkennen liessen. Zwei dieser Präparate sind unter der Bezeichnung „kristallisiertes Chymotrypsin“ aus dem Handel bezogen und ein drittes nach einer bekannten Vorschrift¹⁾ zur Herstellung von Chymotrypsin bereitet worden. Es scheint deshalb berechtigt zu sein, die entdeckte Fermentwirkung dem Chymotrypsin selbst zuzuschreiben. Nun machen aber *S. Kaufman & H. Neurath* eine Angabe über die Chymotrypsinwirkung, die unseren eigenen Beobachtungen widerspricht. Die genannten Autoren erwähnen, dass krist. Chymotrypsin den Tyrosin-äthylester nur sehr langsam verseift²⁾. Unsere Präparate dagegen führen denselben Ester (L-Form) glatt in freies Tyrosin und weitere Substanzen über (Tyrosin-Dipeptid und -Tripeptid?)³⁾. Ihre Benennung als Chymotrypsin erfordert daher noch eine gewisse Überprüfung.

Für den Augenblick indessen ist die Frage der Identität unserer Fermente weniger wichtig als die Tatsache ihrer Existenz und ihrer Wirkungsweise. Letztere besteht unter geeigneten Bedingungen darin, dass Aminosäureester in niedere freie Peptide übergehen. Man kann sich vorstellen, dass diese Synthese auf einer primären Ester-Kondensation und einem nachfolgenden Abbau gebildeter Peptidester beruht. Obschon diese Vorstellung plausibel erscheint und unsere Ergebnisse zu erklären vermag, ist noch eine weitere Möglichkeit in Erwägung zu ziehen. Eine thermodynamische Betrachtung zeigt nämlich, dass Reaktionen vom Typus



mit einer erheblichen Abnahme der Freien Energie verbunden wären (ΔF^0_{298} ungefähr -5000 cal)⁴⁾. Experimentelle Anhaltspunkte für

¹⁾ *J. H. Northrop*, *Cristalline Enzymes*, New York, 1939.

²⁾ *Arch. Biochem.* **21**, 437 (1949).

³⁾ Vgl. Tabelle 1.

⁴⁾ Die Rechnung basiert auf folgenden Überlegungen:

a) $^+\text{NH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^- + ^+\text{NH}_3\text{CH}_2\text{COO}^- \rightarrow ^+\text{NH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_2\text{COO}^- + \text{H}_2\text{O}$; $\Delta F^0 = +4000$ cal.

b) $^+\text{NH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^- \rightarrow \text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$; $\Delta F^0 \sim +7300$ cal.

c) $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH} + \text{ROH} \rightarrow \text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR} + \text{H}_2\text{O}$; $\Delta F^0 \sim +1500$ cal.

d) $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR} + ^+\text{NH}_3\text{CH}_2\text{COO}^- \rightarrow ^+\text{NH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_2\text{COO}^- + \text{ROH}$; $\Delta F^0 \sim -5000$ cal. Fortsetzung der Anmerkung siehe S. 581.

oder gegen das Vorliegen einer solchen Reaktionsweise existieren zur Zeit nicht. Der Nachweis von Peptidestern ist hierbei ohne Beweiskraft, weil die eine Kondensationsart die andere nicht auszuschliessen braucht.

Es ist uns bisher nicht gelungen, die Peptidsynthese ohne gleichzeitige Bildung von freier Aminosäure zu verwirklichen. Im Fall des Methionins entstehen in nicht zu verdünnter Lösung auf einen Gewichtsteil Peptide etwa zwei Gewichtsteile freies Methionin. Beim Threonin verschiebt sich das Mengenverhältnis zugunsten der Peptide, beim Phenylalanin und Tyrosin dagegen zugunsten der freien Aminosäuren. Tryptophanester scheinen überhaupt nur verseift zu werden (Tabelle 1). Die relative Peptidausbeute sinkt also in der Reihenfolge Threonin, Methionin, Phenylalanin¹⁾, Tyrosin¹⁾, Tryptophan. Interessanterweise nehmen die maximalen proteolytischen Koeffizienten (C_{\max}) bei der chymotryptischen Hydrolyse der entsprechenden Acylaminosäureester in derselben Reihenfolge zu²⁾. Der Abbau, welcher bei unsern Versuchen zu den freien Aminosäuren führt, gehorecht also in bezug auf die Aminosäureseitenkette den von *S. Kaufman & H. Neurath*²⁾ aufgestellten Gesetzmässigkeiten. Damit ist die Entstehungsweise der Aminosäuren allerdings noch nicht geklärt. Es kann sowohl eine direkte Esterverseifung als auch ein Abbau von Peptiden vorliegen. Im ersteren Falle würde das Geschwindigkeitsverhältnis von Esterverseifung und Peptidsynthese, im letzteren jenes von Peptidsynthese und Peptidhydrolyse das Reaktionsbild bestimmen. Beim Methionin ist anzunehmen, dass wenigstens ein Teil der freien Aminosäure aus Peptiden stammt. Die schwerlöslichen Peptide lassen sich hier, wenn auch langsam, enzymatisch abbauen. Ferner tritt die Peptidbildung in Gegenwart roher (peptidasehaltiger?) Fermentpräparate zugunsten der Methioninbildung völlig in den Hintergrund³⁾.

Im Hinblick auf die ausgeprägte Affinität zwischen unseren Chymotrypsinen und spezifischen Aminosäureestern einerseits und die

Fortsetzung von Anmerkung ⁴⁾, S. 580.

Vgl. zu:

a) *H. Borsook & J. W. Dubnoff*, J. Biol. Chem. **132**, 307 (1940).

b) *E. J. Cohn & J. T. Edsall*, Proteins, Amino Acids and Peptides, New York 1943, S. 99: $\log K_z(\text{Alanin}) = 5,41$.

c) *W. Hüchel*, Theoret. Grundlagen der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 2, S. 537, gibt für die Gleichgewichtskonstante der Methylesterbildung von Fettsäuren (ausser Ameisensäure) einen mittleren Wert von $K = 5$ an. Ähnliche Werte von Veresterungskonstanten finden sich in *P. H. Groggins*, Unit Processes in Organic Synthesis, 3. Aufl., New York 1947, S. 620ff. Wir nehmen versuchsweise an, dass die Konstante für die Veresterung einer ungeladenen Aminofettsäure von derselben Grössenordnung sei.

d) Es ist $\Delta F_d^0 = \Delta F_a^0 - \Delta F_b^0 - \Delta F_c^0$. Die partielle Ionisierung des Aminosäureesters (pK $\sim 7,7$) in neutralem Milieu ändert das Ergebnis nur unwesentlich.

¹⁾ Die Plätze dieser beiden Aminosäuren sind möglicherweise zu vertauschen.

²⁾ *S. Kaufman & H. Neurath*, loc. cit.

³⁾ *M. Brenner & V. Kocher*, Helv. **32**, 333 (1949).

von *Neurath* und Mitarbeitern¹⁾ beobachtete Affinität zwischen Proteasen und acylierten Aminoestern andererseits stellt sich die Frage einer möglichen biologischen Bedeutung veresterter Aminosäuren und Peptide. Besteht insbesondere eine Beziehung zwischen der biologischen Peptidsynthese und der aufgefundenen Fermentreaktion? Von vornherein ist dies nicht ausgeschlossen. Eine Überschlagsrechnung zeigt nämlich, dass die Phosphatbindungsenergie zur Veresterung von Aminosäuren und Peptiden ausreichen dürfte²⁾. Die experimentell sichergestellte Kopplung zwischen Phosphatzerfall und Peptidsynthese könnte also prinzipiell über die intermediäre Bildung von Estern erfolgen. Mehr lässt sich vorläufig nicht aussagen. Vor allem bleibt die Natur der hypothetisch als Zwischenprodukte auftretenden Ester völlig ungeklärt. Die geringe „Esterspezifität“ der Fermentreaktion (Tabelle 2) lässt hier zahlreiche Möglichkeiten offen. Beim gegenwärtigen experimentellen Stand der Untersuchung ist jedenfalls eine gewisse Zurückhaltung in der Beurteilung der Ergebnisse geboten. Während die Entdeckung unserer enzymatischen Peptidsynthese die erst kürzlich wieder aufgeworfene Frage einer synthetischen Aufgabe der Proteasen³⁾ ohne Zweifel in ein neues Licht rückt, bleibt ihre Beziehung zum biologischen Aufbau der Peptidbindung bis auf weiteres eine blosse Arbeitshypothese. Dies gilt um so eher, als die Reaktion bisher erst bei einem einzigen Ferment mit Sicherheit beobachtet worden ist.

Der eine von uns (*M. Brenner*) dankt der *J. R. Geigy AG.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

1. Anwendung der Papierchromatographie⁴⁾ zur Analyse von Gemischen aus Methionin und Methioninpeptiden.

a) Methodik.

Sämtliche Chromatogramme sind nach der „ascending method“⁵⁾ mit *Whatman*-Papier Nr. 1 durchgeführt worden (Zylinderhöhe 28,5 cm). Als mobile Phase wurden verschiedene, in der Verteilungschromatographie gebräuchliche Lösungsmittel, wie Phenol, Butanol, Benzylalkohol u. a. m. ausprobiert. Die besten Resultate erhält man mit dem System Collidin⁶⁾/Wasser. Dank der hier günstigen Lage der Flecken können die Analysen eindimensional durchgeführt werden. Die Laufzeit unseres Collidins beträgt für eine Höhe von 28 cm bei einer Raumtemperatur von ca. 22° rund 19 Stunden. Anschliessend werden die Blätter 1½–2 Stunden bei 50–60° getrocknet. Entwickelt wird durch Behandlung mit einer 0,7-proz. Lösung von Ninhydrin in *n*-Butanol + 3-Vol-proz. Eisessig und anschliessendes 15–30minütiges Erwärmen auf 50–60°.

¹⁾ *S. Kaufmann & H. Neurath*, loc. cit.

²⁾ Nach Fussnote ⁴⁾ auf Seite 580 erfordert die Veresterung einer Aminosäure die Zufuhr von rund 9000 cal freier Energie. Der Phosphatzerfall dagegen liefert etwa 12000 cal (*F. Lipmann*, Adv. Enzymol. 1, 99 [1941]).

³⁾ *S. W. Fox, C. W. Pettinga, J. S. Halverson & H. Wax*, loc. cit.

⁴⁾ *R. Cosden, A. H. Gordon & A. J. P. Martin*, Biochem. J. 38, 224 (1944).

⁵⁾ *R. J. Williams & H. Kirby*, Science 107, 481 (1948).

⁶⁾ „Collidin“ der Schweiz. Teerindustrie AG., Pratteln, Kp. 164—171°.

b) Fleckenkarte einiger Derivate des Methionins.

Die nachfolgende schematische Zusammenstellung (Fig. 4) orientiert über die Lage der Flecken einiger im vorliegenden Zusammenhang wichtiger Derivate des Methionins. Es handelt sich dabei mehrheitlich um papierchromatographisch neue Substanzen.

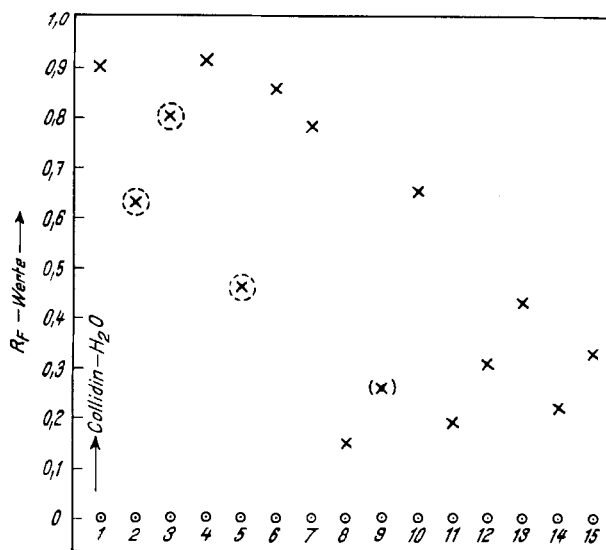


Fig. 4.

Fleckenkarte¹⁾ einiger Derivate des Methionins.

Die Kreuze bezeichnen die durchschnittliche Lage der Flecken nach eindimensionalem Chromatographieren in Collidin/Wasser. Die Ringe bezeichnen die Stellen, wo die Lösungen aufgetropft wurden. Flecken, die mit ⊗ bezeichnet sind, sind in ihren Positionen relativ stark konzentrationsabhängig. Der mit (x) bezeichnete Flecken war schwach und unscharf und ist nur zum Vergleich mit Nr. 12 und 15 in diese Übersicht aufgenommen worden. Es bedeutet:

- | | |
|---|---|
| 1. Methionin-isopropylester. | 8. } Oxydationsprodukte von |
| 2. } Oxydationsprodukte von Methionin- | 9. } Methionintripeptid ²⁾ . |
| 3. } isopropylester ²⁾ . | 10. Methionindipeptid. |
| 4. Methionindipeptid-isopropylester. | 11. } Oxydationsprodukte von |
| 5. Oxydationsprodukt von Methionindipeptid- | 12. } Methionindipeptid ²⁾ . |
| isopropylester ²⁾ . | 13. Methionin ³⁾ . |
| 6. Unbekannt (vermutl. Methionintetrapeptid). | 14. Methionin-sulfoxyd ³⁾ . |
| 7. Methionintripeptid. | 15. Methionin-sulfon ³⁾ . |

¹⁾ Vgl. „map of the spots“ bei C. E. Dent, Biochem. J. **43**, 169 (1948).

²⁾ Nach Auftragen der Testsubstanz und anschliessendem Trocknen mit einem Tropfen 30-proz. H_2O_2 direkt auf dem Papier oxydiert, wiederum getrocknet und chromatographiert. — Auf eine chemische Analyse der Oxydationsprodukte wurde verzichtet. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit genügte es, wenn die enzymatisch gebildeten und die synthetisch hergestellten Verbindungen nach der Oxydation papierchromatographisch gleiches Verhalten zeigten. Dies war tatsächlich der Fall.

³⁾ Die Lage dieser Flecken ist bereits von Dent, loc. cit., beschrieben worden. Seine Angaben stimmen trotz verschiedener Methodik und Verwendung anderer Collidin-gemische relativ gut mit unseren R_F -Werten überein.

c) Salzeffekte und pH-Kontrolle.

Fermentreaktionen werden in der Regel in gepufferter Lösung bei konstantem pH durchgeführt. Salzhaltige Lösungen lassen sich jedoch schlecht papierchromatographieren. Die Flecken werden verzerrt und schlierenförmig (tailing), und die R_F -Werte sinken merklich. Es ist aus diesem Grunde nötig, solche Lösungen zu entsalzen. Methoden, die sich hierzu eignen, sind in der Literatur verschiedentlich beschrieben worden¹⁾. Wenn immer möglich wird man aber schon der Einfachheit halber versuchen, die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass auf eine Entsalzung verzichtet werden kann.

Unsere Fermentversuche erfordern nun zur Fixierung des pH naturgemäss eine starke Pufferung. Das Mengenverhältnis zwischen gebildeten Peptiden und zuzufügendem Salz ist dabei auch im besten Falle (Konzentration an DL-Methionin-isopropylester 0,17-m.) derart ungünstig, dass eine papierchromatographische Auswertung ohne vorherige Entsalzung unmöglich wird. Vorversuche mit verschiedenen Puffergemischen lieferten schon bei ungenügenden Pufferkonzentrationen unbrauchbare Chromatogramme. Zur Umgehung der Entsalzung wurde daher folgende einfache Methode gewählt.

Die wässrige Methionin-isopropylesterlösung ($c = 0,17\text{-m.}$; $\text{pH} = 9,2$) wird mit Natronlauge oder Salzsäure auf das gewünschte pH gebracht (pH-Bereich 5–10), das Ferment zugegeben und der nun sofort einsetzende pH-Abfall durch fortwährende Zugabe kleinster Mengen Natronlauge kompensiert (Glaselektrode). Mit einem magnetischen Rührer sorgt man für rasche Verteilung der Lauge in der wässrigen Lösung. Das Reaktionsgemisch enthält auf diese Weise bei Versuchsabbruch relativ geringe Salzmengen und lässt sich gut chromatographieren. Spezielle Kontrollversuche mit jeweils entsprechenden NaCl-Konzentrationen und pH-Werten haben hinsichtlich Lage, Intensität und Grösse der Peptidflecken keinen Salzeffekt erkennen lassen. Ein Beispiel findet sich auf Seite 589.

d) Beladung der Chromatogramme.

Unter der Beladung eines Chromatogrammes verstehen wir die auf das Papier gebrachte Substanzmenge. Diese Grösse ist bei der Analyse von Fermentreaktionslösungen nicht in einfacher Weise bestimmbar. In solchen Fällen geben wir als Beladung diejenige Menge Methioninester an, welche vor der Reaktion in dem zur Chromatographie aufgetropften Volumen vorhanden war. Da der Anteil an wasserlöslichen Peptiden in Fermentreaktionsgemischen verglichen mit unverändertem D-Ester und entstandenem L-Methionin relativ klein ist, und da die Fleckenintensität der Peptide bei einer gegebenen Substanzmenge von ihrer Molekulargrösse abhängt, muss in relativ hohen Konzentrationen chromatographiert werden. Es sind in der Regel bis zu 1300 γ Substanz, ausgedrückt als DL-Ester, aufgetragen worden. Um auch bei schwerer löslichen Verbindungen die gewünschte Beladung zu erreichen, werden verdünntere Lösungen mehrmals hintereinander auf dieselbe Stelle aufgetropft. Dazwischen wird jedesmal bei 50–60° getrocknet, um ein Auseinanderfliessen der Substanz zu verhindern.

In der Regel konnten die Versuchsbedingungen so gestaltet werden, dass sich die wässrige, filtrierte Lösung nach Abbruch der Fermentreaktion ohne vorheriges Konzentrieren direkt chromatographieren liess.

e) Chromatographie einer synthetischen Mischung und Nachweis von enzymatisch gebildetem Di- und Tripeptid. Figur 1 und 2.

Das papierchromatographische Verhalten von Methionin-Dipeptid und -Tripeptid im Gemisch mit Methionin und Methionin-isopropylester beansprucht im Hinblick auf die Zusammensetzung der Fermentreaktionsgemische besonderes Interesse. Wir haben deshalb eine entsprechende synthetische Mischung chromatographiert und festgestellt, dass die Lage der Peptide durch die genannten Begleitstoffe nicht beeinflusst wird. Aus Figur 2 geht klar hervor, dass die R_F -Werte in der synthetischen Mischung (2, Nr. 6) mit jenen

¹⁾ R. Consden, A. H. Gordon & A. J. P. Martin, *Biochem. J.* **41**, 590 (1947); A. F. Müller & F. Leuthardt, *Helv.* **32**, 2289 (1949).

der für sich allein chromatographierten Peptide (2, Nrn. 7–9 und 2, Nrn. 10–13) in vergleichbaren Konzentrationsbereichen übereinstimmen. Die in den Verdünnungsreihen sichtbaren, kleinen Veränderungen der R_F -Werte sind konzentrationsbedingt und gehören zum normalen Bild der Papierchromatographie¹⁾.

Zum Vergleich der Fleckenintensitäten und -größen sind die Substanzen im Mischchromatogramm in ungefähr äquimolaren Mengen aufgetragen worden. Man sieht, dass trotz Äquivalenz der Mengen Flecken von homologen Stoffen nur grob miteinander vergleichbar sind (2, Nr. 6).

Ausdrücklich hingewiesen sei auf die sehr schöne Übereinstimmung zwischen den Chromatogrammen des synthetischen (2, Nr. 6) und des enzymatischen Gemisches (2, Nrn. 1–5). Im Verein mit den hier nicht im einzelnen wiedergegebenen Resultaten der Wasserstoffperoxyd-Chromatogramme lassen die Bilder 1 und 2 keinen Zweifel an der Zuordnung der bei Fermentreaktionsprodukten auftretenden Flecken b und c bestehen: sie müssen auf dem Vorliegen von Methionin-Dipeptid und -Tripeptid beruhen.

f) Konzentrationsreihen und ihre Auswertung: Figur 1 und 2.

325 mg DL-Methionin-isopropylester in 10 cm³ Wasser ($c = 0,17\text{-m}$, Bildungsoptimum für wasserlösliche Peptide) wurden mit 5 mg kristallisiertem Chymotrypsin (*Armour*) resp. 10 mg dänischem Ferment rund 12 Stunden bei 22° stehengelassen. Man filtrierte von wenig²⁾ unlöslichen Reaktionsprodukten ab und chromatographierte mit folgenden abgestuften Beladungen: Tabelle 6, Figuren 1 und 2. Auf denselben Papierbogen wurden ferner abgestufte Mengen von synthetischem Dipeptid und Tripeptid chromatographiert: Tabelle 7 und 8, Figur 1 und 2.

Tabelle 6.

Chromatographie der Reaktionsprodukte aus 325 mg DL-Methionin-isopropylester, 10 cm³ Wasser und 5 mg Chymotrypsin bzw. 10 mg dänischem Ferment (Fig. 1 und 2).

Figur 1 und 2 Nr.	Beladung der Chromatogramme		
	Reaktions- lösung	cm ³ aufgetropfte Lösung	γ DL-Methionin- isopropylester
1	unverdünnt	$4 \times 0,01$	1300
2	„	$2 \times 0,01$	650
3	„	$1 \times 0,01$	325
4	doppelt verd.	$1 \times 0,01$	162
5	vierfach verd.	$1 \times 0,01$	81

Vergleicht man nun in den Chromatogrammen die verschiedenen „synthetischen“ und „enzymatischen“ Peptidflecken gleicher Lage hinsichtlich Intensität und Grösse, so ergeben sich aus Figur 1 die Daten der Tabelle 7 und aus Figur 2 die Daten der Tabelle 8.

Unter der Voraussetzung, dass die D-Komponente des racemischen Esters während der Reaktion unverändert bleibt und der gesamte L-Ester in Methionin und Di- bzw. Tripeptid übergeht, ergibt sich aus dem bei einer Gesamtbladung von 1300 γ ermittelten Anteil von Di- und Tripeptid (40 und 80 γ Dipeptid bzw. 90 und 90 γ Tripeptid, vgl. Kolonne 3 von Tabelle 7 und 8) das prozentuale und molekulare Verhältnis der Reaktionsprodukte³⁾. Da im übrigen 1300 γ einem Volumen von 0,04 cm³ Reaktionslösung ent-

¹⁾ R. B. Fisher, D. S. Parsons & G. A. Morrison, *Nature* **161**, 764 (1948).

²⁾ Im Falle des Chymotrypsins handelt es sich hier um 15–20 mg, beim dänischen Ferment um Spuren.

³⁾ Die genannte Voraussetzung ist beim Chymotrypsin-Ansatz nicht ganz erfüllt, indem dort rund 18 mg oder 14% des gesamten L-Methionins in Form unlöslicher Peptide ausfallen. Bei der Berechnung der Chymotrypsinwerte in Tabelle 9 ist dies berücksichtigt worden.

Tabelle 7.

Visueller Vergleich der Flecken aus Figur 1 und ungefähre quantitative Auswertung.

„Synthetische“ Flecken			entspr. „enzymat.“ Flecken		Peptidmengen auf Chromatogramm Nr. 1	
Tripeptid Nr.	Dipeptid Nr.	Menge in γ	Tripeptid Nr.	Dipeptid Nr.	Tripeptid	Dipeptid
9		15	3—4		schätzungsweise $90 \pm 30 \gamma$	
8		30	2—3			
7		60	1—2			
6		120				
	13	10		3		schätzungsweise $40 \pm 10 \gamma$
	12	20		2		
	11	40		1		
	10	80				

Tabelle 8.

Visueller Vergleich der Flecken aus Figur 2 und ungefähre quantitative Auswertung.

„Synthetische“ Flecken			entspr. „enzymat.“ Flecken		Peptidmengen auf Chromatogramm Nr. 1	
Tripeptid Nr.	Dipeptid Nr.	Menge in γ	Tripeptid Nr.	Dipeptid Nr.	Tripeptid	Dipeptid
9		15	3—4		schätzungsweise $90 \pm 30 \gamma$	
8		30	2—3			
7		60	1—2			
6		120				
	13	10		4		schätzungsweise $80 \pm 20 \gamma$
	12	20		3		
	11	40		2		
	10	80		1		

Tabelle 9.

Approximative Zusammensetzung der wasserlöslichen Reaktionsprodukte aus 325 mg DL-Methionin-isopropylester, 10 cm³ Wasser und 5 mg Chymotrypsin bzw. 10 mg dänischem Ferment. Fehlergrenze ungefähr $\pm 30\%$ (Figur 1 und 2).

	Tripeptid		Dipeptid		Methionin	
	Chym.	dän. F.	Chym.	dän. F.	Chym.	dän. F.
Zusammensetzung in %	21	18	9	16	70	66
Anzahl Mole pro Mol Tripeptid	1	1	0,6	1,3	9	10
Konzentration in Millimol/Liter	5,5	5,5	3,6	7,1	50	54
mg/10 cm ³	23	23	10	20	74	81
Ausbeute in %, bez. auf eingesetztes L-Methionin ¹⁾	19	19	8	17	59	64

¹⁾ Der Chymotrypsinansatz liefert neben Methionin, Dipeptid und Tripeptid noch unlösliche Peptide. Ausbeute: 14%. Vgl. Fussnote ³⁾ auf Seite 585.

sprechen (Kolonne 3 von Tabelle 6), lassen sich auch die Konzentrationen und absoluten Mengen des entstehenden Methionin-Dipeptids und -Tripeptids angeben. Diese Daten sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Es sei darauf hingewiesen, dass es sich durchwegs um Näherungswerte mit einer Fehlergrenze von etwa $\pm 30\%$ handelt.

2. Durchführung der Fermentversuche.

a) Beispiel eines „trockenen“ Fermentansatzes.

8,67 g DL-Methionin-isopropylester, 90 mg kristallisiertes Chymotrypsin (*Lehn & Fink*), enthaltend 50% Magnesiumsulfat, und 420 mg Wasser werden gemischt und 19 Stunden bei 38° aufbewahrt. Man rührt hierauf das völlig erstarrte Reaktionsgemisch mit 30 cm³ Äther an, zentrifugiert, dekantiert und behandelt noch viermal in gleicher Weise mit je 30 cm³ Äther. Der unlösliche Rückstand wiegt lufttrocken 3,02 g (89% der Theorie). Er wird gemahlen und in einem Soxhlet-Apparat nochmals sechs Stunden mit Äther ausgezogen. Das in der Hülse zurückbleibende Produkt (2,78 g Aminosäure-Peptidgemisch) wird mit 4 cm³ Alkohol angefeuchtet und hierauf in 200 cm³ Wasser suspendiert. Man digeriert 6 Stunden, filtriert das Ungelöste ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet es im Vakuum über Schwefelsäure. Ausbeute: 1,08 g „Peptide“.

Alle Ätherlösungen werden vereinigt, eingeeengt und der zurückbleibende Rohester (4,7 g) im Hochvakuum destilliert. Die Substanz dunstet ohne eigentliches Sieden bei 69–82° (0,1 mm, Bad 94–112°) über. Man erhält 3,75 g Ester mit einer Drehung $[\alpha]_D^{27} = +6,16^\circ$ (unverdünnt)¹⁾. Durch Verseifung mit Salzsäure und Entsäuerung mit Amberlite IR-4B werden daraus 2,1 g D-Methionin, $[\alpha]_D^{27} = -21,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ($c = 5$ in 6-n. HCl) erhalten. Diese Drehung entspricht einer Mischung von etwa 95% D- und 5% L-Methionin. Zur Gewinnung von optisch reinem Methionin vgl.²⁾ Der Rückstand von der Destillation des D-Esters enthält neben wenig Zersetzungsprodukten die bisher nicht untersuchte lipoidlösliche Peptidfraktion (rund 500 mg).

Der wässrige Extrakt wird im Vakuum zur Trockene verdampft. Er enthält viel L-Methionin und wenig wasserlösliche Peptide. Die letzteren lassen sich durch fraktionierte Kristallisation in den Mutterlaugen anreichern. Kocht man den gesamten wasserlöslichen Anteil zur Hydrolyse der Peptide mit 20-proz. Salzsäure, so erhält man nach dem Abdampfen der überschüssigen Säure und Entsäuerung des Hydrochlorids mit Amberlite IR-4B fast reines L-Methionin: $[\alpha]_D^{27} = +22,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ($c = 5$ in 6-n. HCl).

Das Resultat ist praktisch identisch, wenn man an Stelle des *Lehn & Fink*-Präparates Chymotrypsin „*Armour*“, amorphes Chymotrypsin oder die doppelte Menge dänisches Ferment verwendet.

b) Beispiel eines „nassen“ Fermentansatzes.

5 cm³ DL-Methionin-isopropylester werden mit 50 cm³ Wasser 90 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Die wässrige Phase des resultierenden Gemisches lässt sich im Scheidetrichter nur schlecht abtrennen. Man erhält indessen bei ein- bis zweimaligem Filtern durch Faltenfilter ein vollständig klares Filtrat. Dasselbe wird, um bei Temperaturschwankungen eine Übersättigung zu vermeiden, sofort mit 5% Wasser versetzt. Eine so bereite Lösung enthält im Durchschnitt etwa 4,75 mg N/cm³ (*Kjeldahl*). Dies entspricht einer Esterkonzentration von 65 mg/cm³ oder 0,34 Mol/Liter.

20 cm³ obiger Lösung (1300 mg racemischer Ester) werden mit der Lösung von 10 mg kristallisiertem Chymotrypsin (*Armour*) in 1 cm³ Wasser versetzt und 15 Stunden bei 22° aufbewahrt. Man beobachtet nach 10 Minuten eine deutliche Trübung, nach 30 Minuten eine starke Trübung und nach 60 Minuten beginnendes Ausflocken eines Nie-

¹⁾ Die Drehung des Esters ist kein Maßstab für seine optische Einheitlichkeit, da sie durch Spuren von Feuchtigkeit verändert wird. Vgl. ²⁾.

²⁾ Helv. **32**, 333 (1949).

derschlagtes. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zentrifugiert und die überstehende Lösung vom Rückstand abdekantiert. Das Dekantat, welches die wasserlöslichen Peptide, freies Methionin und unverbrauchten Ester enthält, wird zur Untersuchung direkt papierchromatographiert. Der Rückstand wird auf der Zentrifuge dreimal gut mit Wasser gewaschen (Waschwasser verwerfen) und anschliessend im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 88 mg wasserunlösliches Peptidgemisch. Mit amorphem Chymotrypsin und dem Präparat von *Lehn & Fink* erhält man ähnliche Resultate.

c) Beispiel eines pH-konstanten Versuches (pH 8). Vgl. Figur 3.

Hauptversuch:

Man bringt die Lösung von 325 mg DL-Methionin-isopropylester in 10 cm³ Wasser durch vorsichtige Zugabe von 1-n. Salzsäure (0,35 cm³) auf pH 8,05 (Glaselektrode, magnetischer Rührer, 18°) und versetzt anschliessend mit 10 mg dänischem Ferment, gelöst in 0,25 cm³ Wasser. Das pH ändert sich zunächst nicht, beginnt dann aber unter dem Einfluss der alsbald einsetzenden Fermentreaktion langsam abzusinken. Man wartet, bis es unter 8 gefallen ist und stellt nun durch Zugabe von Lauge wieder auf den Anfangswert ein. Diese Korrektur wird jedesmal bis zum Abklingen der Reaktion wiederholt. Lokale Erhöhungen der Alkalikonzentration sind hierbei durch kräftiges Rühren zu vermeiden. Nach Versuchsabbruch wird von Spuren unlöslicher Produkte abfiltriert und direkt chromatographiert (Figur 3, pH 8). Die nachstehende Tabelle 10 orientiert an Hand des Laugeverbrauches über den zeitlichen Verlauf der Umsetzung.

Tabelle 10.

Laugeverbrauch bei pH 8¹⁾

Zeit Stunden	0,25-n. NaOH cm ³	pH	
		vor Zusatz	nach Zusatz
0	—	8,05	—
1	0,14	8,00	8,05
2	0,29	7,98	8,05
2,5	0,44	7,98	8,05
4	0,64	7,97	8,06
5,2	0,81	7,98	8,05
7,3	0,95	7,98	8,05
9,4	—	8,03	—

Die zeitliche pH-Änderung hängt bei gegebener Reaktionsgeschwindigkeit vom pH der Lösung ab (variable Eigenpufferung). Auch der beobachtete Totalverbrauch an Lauge ist pH-abhängig. Die in der Tabelle angegebenen Werte enthalten keine Korrektur für die gleichzeitige spontane Verseifung (vgl. Kontrollversuch). Zur kinetischen Auswertung sind die Daten ungeeignet, da ihnen eine Vielzahl von Einzelvorgängen und Reaktionsprodukten zugrunde liegt. Wir verzichten aus diesem Grunde auf eine detaillierte Wiedergabe der übrigen pH-Versuche.

¹⁾ Eichung gegen 0,025-m. Phosphat (6,86) und 0,01-m. Borat (9,17).

Kontrollversuche:

Blindversuch ohne Ferment: Lässt man die auf pH 8,05 eingestellte Lösung von 325 mg Ester unter den Bedingungen des Hauptversuches 10 Stunden stehen, so sinkt das pH auf 7,97 und die Wiederherstellung des ursprünglichen Wertes erfordert eine Zugabe von 0,15 cm³ 0,25-n. NaOH. Die Analyse ergibt erwartungsgemäss das Vorliegen von viel unverändertem Ester und wenig freiem Methionin; Peptide fehlen. Figur 3 zeigt die Chromatogramme entsprechender Versuche bei den pH-Werten 5, 7 und 9.

Prüfung auf Salzeffekte: 325 mg Ester werden in 10 cm³ Wasser gelöst und mit 10 mg dänischem Ferment in 0,25 cm³ Wasser versetzt. Man lässt 10 Stunden bei 22° stehen, filtriert hierauf Spuren ausgeflockter Stoffe ab, chromatographiert eine kleine Probe, setzt zur restlichen Lösung 0,35 cm³ 1-n. HCl und 0,95 cm³ 0,25-n. NaOH (entsprechend HCl- und NaOH-Zusatz im Hauptversuch) und chromatographiert wieder. Ein Vergleich der Chromatogramme lässt in bezug auf die Lage, Grösse und Intensität der Peptidflecken keinen Salzeffekt erkennen. Die im vorliegenden Zusammenhang weniger interessanten Methioninflecken bleiben bei pH 8 ebenfalls unverändert. Analoge Experimente bei pH 5, 6, 7, 9 und 10 führen mit einer Einschränkung zum selben Resultat: die Methioninflecken erfahren im pH-Bereich 5–7 eine geringe Vergrösserung.

d) Einwirkung von kristallisiertem Chymotrypsin (*Armour*) auf D- und L-Methionin-isopropylester.

Als Ausgangsstoffe dienen hier die Hydrochloride der beiden Antipoden (vgl. unten). Ihre wässrigen, 0,085-m. Lösungen werden, wie im vorigen Abschnitt beschrieben, mit 0,5-n. Natronlauge auf pH 9 gebracht (Konzentrations- und pH-Optimum für Bildung wasserlöslicher Peptide, vgl. Tabelle 4 und Figur 3). Um das pH nach der Fermentzugabe konstant zu halten, muss beim D-Ester praktisch kein, beim L-Ester dagegen laufend Alkali zugegeben werden. Nach 8 Stunden werden beide Lösungen papierchromatographiert.

Es zeigt sich, dass der L-Ester praktisch quantitativ umgesetzt wird und in die bekannten Komponenten Methionin, Dipeptid und Tripeptid übergeht. Ferner kann zwischen dem Tripeptid- und dem nur noch ganz schwach sichtbaren Ester-Fleck deutlich eine weitere Substanz festgestellt werden, die wir noch nicht identifiziert haben. Möglicherweise handelt es sich um Methionintetrapeptid. Dieser „Tetrapeptidflecken“ ist bei Ansätzen, die von racemischem Ester ausgehen, nicht sichtbar, da der zurückbleibende D-Ester jene Zone auf dem Chromatogramm überlagert. — Der D-Ester scheint laut Chromatogramm dem Ferment gegenüber praktisch beständig zu sein: Fermentansatz und fermentfreier Kontrollversuch geben identische Bilder (viel Ester, etwas spontan gebildetes Methionin).

e) Fermentativer Abbau der wasserunlöslichen Peptidfraktion.

Je 75 mg nach b) erhaltenes, mit kaltem Wasser gut ausgewaschenes, noch feuchtes Peptidgemisch werden in wenig Wasser suspendiert, die Suspension mit 10 mg dänischem Ferment und etwas Pufferlösung (vgl. unten) versetzt und schliesslich mit Wasser auf ein Volumen von 10 cm³ gebracht. Man überschichtet mit einigen Tropfen Toluol und lässt die Gemische (pH 7, 8, 9, 10) neben entsprechenden fermentfreien Kontrollversuchen bei Zimmertemperatur stehen. Da bei diesem Abbau sehr geringe Pufferkonzentrationen zur pH-Fixierung ausreichen (Prüfung mit Glaselektrode), können Haupt- und Kontrollversuche ohne Schwierigkeiten papierchromatographisch verglichen werden (Beladung je 4 × 0,01 cm³ Lösung). Als Puffer dienen:

bei pH 10: 1 cm³ 0,1-m. Soda-Hydrogencarbonat

9: 1,5 cm³ 0,05-m. Borat

8: 1 cm³ Veronal (0,716 cm³ 0,1-m. Veronal-Na + 0,284 cm³ 0,1-n. HCl)

7: 1 cm³ Veronal (0,536 cm³ 0,1-m. Veronal-Na + 0,464 cm³ 0,1-n. HCl)

Nach eintägiger Inkubation ist — optimal bei pH 9, weniger bei 10 und 8, kaum bei 7 — vorwiegend Dipeptid neben wenig Tripeptid und Methionin nachweisbar. Nach weiteren drei Tagen verstärkt sich dieses Bild, indem die Chromatogramme nun insbesondere einen intensiven Dipeptidfleck aufweisen (Optimum bei pH 9). Interessanterweise sind die Peptide, nicht aber das Methionin, auch in den Chromatogrammen der Kontrollversuche schwach sichtbar. Das Maximum liegt ebenfalls bei pH 9. Wahrscheinlich handelt es sich hier um einen geringen Abbau durch adsorbierte Fermentspuren. Bemerkenswert ist bei diesen Kontrollversuchen ferner eine Substanz, die bei pH 9 und 10 auftritt, einen „Trapeptidfleck“ liefert und in den Lösungen der Hauptversuche nicht vorkommt. Eine Verbindung mit ähnlichem Verhalten ist bisher einzig im Falle der Chymotrypsinreaktion mit L-Methionin-isopropylester festgestellt worden (vgl. obigen Abschnitt d)).

Eine mengenmässige Abnahme der suspendierten Substanz ist nach vier Tagen trotz des Auftretens wasserlöslicher Peptide bei blosser Betrachtung nicht zu erkennen.

3. Beispiele zur Herstellung der Aminosäureester.

a) DL-Methionin-methylester nach der Thionylchlorid-Methode.

14,9 g (0,1 Mol) DL-Methionin werden in 30 cm³ absolutem Methanol suspendiert. Man kühlt mit Eis-Kochsalz und versetzt innert 20 Minuten unter ständigem Rühren mit 11,9 g (0,1 Mol) destilliertem technischen Thionylchlorid. Das Reaktionsgemisch wird dann gut verschlossen zwei Tage bei 2–5° aufbewahrt. Man verdampft hierauf am Vakuum zur Trockene, versetzt unter Rühren mit 20 g Eis, 100 cm³ Äther und 25-proz. wässrigem Ammoniak bis zur Rötung von Phenolphthalein, filtriert eventuell und trennt im Scheidetrichter. Die wässrige Lösung wird noch 2–3 mal mit je 50 cm³ Äther extrahiert und verworfen. Man vereinigt die Ätherlösungen, trocknet mit Natriumsulfat, entfernt den Äther auf dem Wasserbad (Kolonne) und destilliert im Vakuum. Es resultieren 13–14 g DL-Methionin-methylester (82% der Theorie), Sdp. 124–126°/14 mm.

b) DL-Methionin-isopropylester.

Die Darstellung erfolgt mit Isopropanol und Chlorwasserstoff nach der früher angegebenen Vorschrift¹⁾.

c) DL-Methionin-oleyester durch Alkoholyse des Methylesters.

17 cm³ Oleylalkohol (Sdp. 140°/0,02 mm) und 1 cm³ einer 5-proz. Lösung von Natrium in absolutem Methanol werden im Vakuum bis zur Entfernung des Methanols unter Durchleiten von Stickstoff auf 100° erwärmt. Man kühlt ab, setzt 5 cm³ DL-Methionin-methylester zu, evakuiert von neuem (14 mm) und hält unter weiterem Durchleiten von N₂ während 2 Stunden auf 65°. Zur Aufarbeitung wird in Äther und Wasser aufgenommen, im Scheidetrichter getrennt, die Ätherlösung zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Man erhält unter geringer Zersetzung ca. 10 g Oleyester (80% der Theorie) vom Sdp. 179–181°/0,01 mm (Kragenkolben). Das Destillat ist immer mit etwas Methionin-diketopiperazin verunreinigt. Letzteres kann durch Lösen des Esters in Petroläther und Filtration der Lösung nahezu vollständig entfernt werden. Beim Abdestillieren des Petroläthers bleibt der Oleyester praktisch rein zurück.

$C_{23}H_{45}O_2NS$	Ber. C 69,1	H 11,35	N 3,51%
(399,3)	Gef. „ 69,06	„ 11,70	„ 3,43%

d) Hydrochloride des L- und D-Methionin-isopropylesters.

Man übergiesst 1,1 g D-Methionin¹⁾ mit 10 cm³ absolutem Isopropanol. Das Gemisch wird mit trockenem HCl-Gas gesättigt, 25 Minuten am Rückfluss gekocht und hierauf bei 50° Badtemperatur im Vakuum zur Trockene verdampft. Man wiederholt diese Operation nach Zusatz von 10 cm³ frischem Isopropanol. Der resultierende Kristall-

¹⁾ Helv. 32, 333 (1949).

kuchen wird in Essigester gelöst und das Hydrochlorid durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Man erhält 1,45 g D-Methionin-isopropylester-hydrochlorid (90% der Theorie). Die Substanz schmilzt bei 112–116°, rekristallisiert teilweise und schmilzt endgültig bei 122° (korr., Kofler-Block). Zur Drehung und Analyse wird 12 Stunden über P₂O₅ am Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

C₈H₁₈O₂NClS (227,7) Ber. N 6,17% Gef. N 5,96%

$[\alpha]_D^{17} = -13,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 in Methanol)

Aus L-Methionin¹⁾ entsteht in gleicher Weise das L-Methionin-isopropylester-hydrochlorid (N gef. 5,92%). Es schmilzt und dreht (mit umgekehrtem Vorzeichen) wie die D-Form.

Zusammenfassung.

Die Ester des Methionins und einiger anderer spezifischer Aminosäuren reagieren in Gegenwart von Wasser und käuflichen Präparaten von kristallisiertem Chymotrypsin unter Bildung von Peptiden.

Durch sorgfältige papierchromatographische Analyse ist unter den Reaktionsprodukten aus DL- bzw. L-Methionin-isopropylester Methionyl-methionin und Methionyl-methionyl-methionin nachgewiesen worden. Unter geeigneten Bedingungen werden insgesamt etwa 30% der L-Form des eingesetzten Esters in diese Produkte übergeführt; der Rest fällt hauptsächlich als L-Methionin an.

Die Bildungsweise der Peptide wird diskutiert und ihre mögliche Beziehung zum Mechanismus der biologischen Peptidsynthese erörtert.

Im Zusammenhang mit der Ausarbeitung der analytischen Methodik ist das papierchromatographische Verhalten einiger Methioninderivate im Collidin/Wasser-System untersucht worden. Eine Fleckenkarte orientiert über die erhaltenen Daten.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel
und Eiweisslaboratorium der Medizinischen
Universitätsklinik, Basel.

84. Beitrag zur Kenntnis einiger Derivate der p-Aminosalicylsäure

von M. Viscontini und J. Pudles.

(17. III. 50.)

Im Laufe von Arbeiten über die p-Aminosalicylsäure haben wir einige neue Produkte erhalten, die nachstehend beschrieben sind. Man erhält das Carbäthoxyderivat I nach einer Beobachtung, die in unserem Laboratorium gemacht wurde, sehr leicht, indem man Chlor-

¹⁾ Helv. 32, 333 (1949).

kuchen wird in Essigester gelöst und das Hydrochlorid durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Man erhält 1,45 g D-Methionin-isopropylester-hydrochlorid (90% der Theorie). Die Substanz schmilzt bei 112–116°, rekristallisiert teilweise und schmilzt endgültig bei 122° (korr., Kofler-Block). Zur Drehung und Analyse wird 12 Stunden über P₂O₅ am Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

C₈H₁₈O₂NClS (227,7) Ber. N 6,17% Gef. N 5,96%

$[\alpha]_D^{17} = -13,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 in Methanol)

Aus L-Methionin¹⁾ entsteht in gleicher Weise das L-Methionin-isopropylester-hydrochlorid (N gef. 5,92%). Es schmilzt und dreht (mit umgekehrtem Vorzeichen) wie die D-Form.

Zusammenfassung.

Die Ester des Methionins und einiger anderer spezifischer Aminosäuren reagieren in Gegenwart von Wasser und käuflichen Präparaten von kristallisiertem Chymotrypsin unter Bildung von Peptiden.

Durch sorgfältige papierchromatographische Analyse ist unter den Reaktionsprodukten aus DL- bzw. L-Methionin-isopropylester Methionyl-methionin und Methionyl-methionyl-methionin nachgewiesen worden. Unter geeigneten Bedingungen werden insgesamt etwa 30% der L-Form des eingesetzten Esters in diese Produkte übergeführt; der Rest fällt hauptsächlich als L-Methionin an.

Die Bildungsweise der Peptide wird diskutiert und ihre mögliche Beziehung zum Mechanismus der biologischen Peptidsynthese erörtert.

Im Zusammenhang mit der Ausarbeitung der analytischen Methodik ist das papierchromatographische Verhalten einiger Methioninderivate im Collidin/Wasser-System untersucht worden. Eine Fleckenkarte orientiert über die erhaltenen Daten.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel
und Eiweisslaboratorium der Medizinischen
Universitätsklinik, Basel.

84. Beitrag zur Kenntnis einiger Derivate der p-Aminosalicylsäure

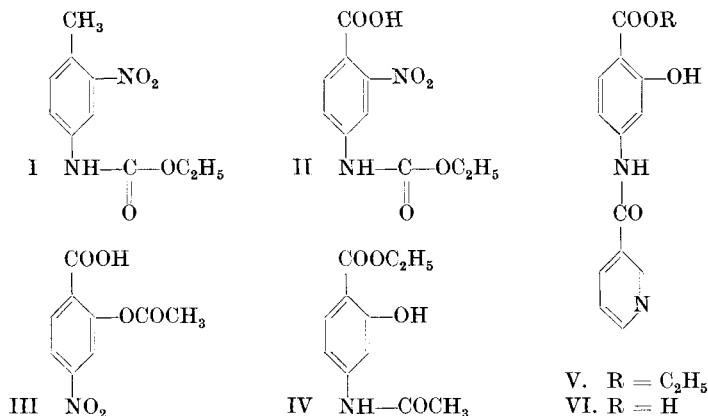
von M. Viscontini und J. Pudles.

(17. III. 50.)

Im Laufe von Arbeiten über die p-Aminosalicylsäure haben wir einige neue Produkte erhalten, die nachstehend beschrieben sind. Man erhält das Carbäthoxyderivat I nach einer Beobachtung, die in unserem Laboratorium gemacht wurde, sehr leicht, indem man Chlor-

¹⁾ Helv. 32, 333 (1949).

kohlensäure-äthylester auf eine alkoholische Lösung desamins in Gegenwart von Natriumäthylat einwirken lässt. Die Ausbeuten sind fast quantitativ. Durch Oxydation des Carbäthoxyderivates I mit



KMnO₄¹⁾ entsteht die erwartete Säure II; jedoch sind die Ausbeuten nicht befriedigend und haben selbst in günstigem Fall 30% nicht überschritten. Die o-Acetyl-p-nitrosalicylsäure (III) erhält man mit guten Ausbeuten durch Einwirkung von Acetanhydrid auf p-Nitrosalicylsäure. Der Acetaminosalicylsäure-äthylester (IV) bildet sich durch Einwirkung von Acetylchlorid auf p-Aminosalicylsäure-äthylester in ätherischer Lösung. Schliesslich bildet sich auch das Derivat V aus Nicotinsäurechlorid und dem p-Aminosalicylsäure-äthylester. Eine partielle Verseifung mit Natronlauge ergibt die freie Säure.

Experimenteller Teil.

2-Nitro-4-carbäthoxy-toluidin (I).

Zu einer kalten Lösung von 15,2 g (0,1 Mol) 2-Nitro-p-toluidin in absolutem Alkohol gibt man langsam unter Rühren und Kühlung 13 g (0,12 Mol) Chlorkohlensäure-äthylester. Unter ständigem Rühren gibt man nun nach und nach Natriumalkoholat hinzu, wobei man darauf zu achten hat, dass das Reaktionsgemisch immer schwach alkalisch bleibt. Nach zwei Stunden neutralisiert man so genau wie möglich und filtriert vom abgeschiedenen Natriumchlorid ab. Nachdem man den grössten Teil des Alkohols im Vakuum abgedampft hat, gibt man Wasser hinzu, wodurch das Produkt schon fast rein ausfällt. Ausbeute 95%. Man kristallisiert aus Wasser-Alkohol. Hellgelbe Nadeln. F: 84°.

C₁₀H₁₂O₄N₂ (224) Ber. —OC₂H₅ 20,08% Gef. —OC₂H₅ 20,26%

2-Nitro-4-carbäthoxyamino-benzoesäure (II).

2,24 g (0,01 Mol) des oben beschriebenen Produktes werden in 150 cm³ Wasser suspendiert. Man erwärmt auf 80–90° und fügt langsam 50 cm³ einer Lösung von 3,7 g (0,0165 Mol) Magnesiumsulfat (MgSO₄, 7 H₂O) und 5,2 g (0,033 Mol) Kaliumpermanganat zu. Nach 2½ Stunden entfernt man den Überschuss von Kaliumpermanganat durch einen SO₂-Strom, filtriert die warme Lösung vom Braunstein und nach der Abkühlung von einer

¹⁾ Vgl. Ullmann & Uzbachian, B. 36, 1797 (1903).

kleinen Menge des ausgefallenen Ausgangsproduktes. 0,8 g der gewünschten Säure fallen aus dem langsam mit verdünnter Salzsäure angesäuerten Filtrat aus. Ausbeute 30%. Die Säure lässt sich aus Wasser umkristallisieren. Amorphes Produkt. F. 215—216°.

$C_{10}H_{10}O_6N_2$ (254) Ber. $—OC_2H_5$ 17,71% Gef. $—OC_2H_5$ 17,17%

p-Nitro-o-acetylsalicylsäure (III).

Man gibt zu 1 g p-Nitrosalicylsäure 25 cm³ Benzol und 1,5 cm³ Acetanhydrid¹⁾ und erwärmt auf dem Wasserbade bis zur Lösung der Säure. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man das acetylierte Produkt fast rein. Durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther erhält man farblose Nadeln, F. 155°. Die Ausbeute ist immer über 90%. Das Produkt gibt keine Eisenchloridreaktion, aber lässt sich sehr leicht durch einfaches Erhitzen in Wasser-Alkohol hydrolysieren.

$C_9H_7O_6N$ (225) Ber. N 6,22% Gef. N 6,34%

p-Acetaminosalicylsäure-äthylester (IV).

Man löst 0,2 g des p-Aminosalicylsäure-äthylesters in einigen cm³ Äther und fügt bei einer Temperatur von 0° 0,1 cm³ Acetylchlorid hinzu. Man gibt nun langsam und unter Rühren eine Lösung von Natronlauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion hinzu. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, und das Acetylderivat fällt nach Ansäuern der wässrigen Schicht mit verdünnter Salzsäure aus. Das Produkt zeigt eine sehr starke Phenolreaktion mit Eisenchlorid. F. 155°.

$C_{11}H_{13}O_4N$ (223) Ber. N 6,27 $—OC_2H_5$ 20,17% Gef. N 6,80 $—OC_2H_5$ 19,69%

p-N-Nicotylaminosalicylsäure-äthylester (V).

Man löst 1,8 g (0,01 Mol) p-Aminosalicylsäure-äthylester in 2 cm³ Pyridin und fügt nach Abkühlung 1,8 g (0,01 Mol) Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid²⁾, gelöst in 8 cm³ kaltem Pyridin, hinzu. Nachdem die Lösung wieder Zimmertemperatur angenommen hat, erwärmt man kurz bis 70—80° auf dem Wasserbad und lässt dann erkalten. Durch Zugabe von zerkleinertem Eis fällt das Rohprodukt aus, welches nach dreimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol den F. 196—199° aufweist. Farblose Nadeln.

$C_{15}H_{14}O_4N_2$ Ber. C 62,93 H 4,89 N 9,79%
(286) Gef. „ 62,96 „ 4,98 „ 9,64%

Freie Säure (VI).

1,7 g des oben beschriebenen Esters werden in 2,5 cm³ einer 5-n. Natronlauge gelöst. Dann gibt man 10 cm³ Wasser hinzu und erhitzt einige Minuten zum Sieden. Man filtriert die Lösung und neutralisiert vorsichtig mit verdünnter Salzsäure, worauf ein Niederschlag ausfällt. Zur Reinigung löst man das Produkt in Natriumhydrogencarbonat-Lösung, entfärbt mit Tierkohle und neutralisiert schliesslich mit verdünnter Salzsäure. F. 230—235°.

$C_{13}H_{10}O_4N_2$ (258) Ber. N 10,85% Gef. N 10,59%

Zusammenfassung.

Es werden die Synthesen einiger mit p-Aminosalicylsäure verwandter Derivate beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. *Kaufmann*, B. **42**, 3480 (1909).

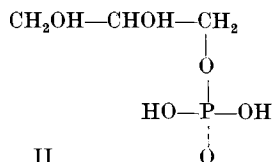
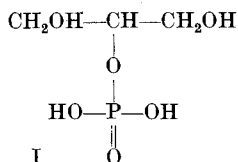
²⁾ *Späth & Spitzer*, B. **59**, 1477 (1926).

85. Synthese der β -Glycerophosphorsäure

von M. Viscontini und J. Pudles.

(17. III. 50.)

Die Leichtigkeit, mit welcher sich die α - und β -Glycerophosphorsäuren ineinander umlagern, macht die Synthese der reinen β -Säure (I) sehr schwierig.



Die β -Glycerophosphorsäuren des Handels enthalten häufig grosse Mengen α -Säure; dies ist der Grund, der uns veranlasste, die Synthese kleiner Mengen reiner β -Säure auszuführen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass keine direkte und sichere Methode zur Darstellung der β -Säure bekannt ist ausser der technischen Methode, die darin besteht, ein Gemisch von Phosphorsäure mit Glycerin zu erhitzen. *Tutin & Hann*¹⁾ beschrieben eine Synthese ausgehend von Dichlorhydrin; aber ihr Endprodukt (Ausbeute unter 3%) scheint α -Säure zu sein, welche nur Spuren β -Säure enthält. Um die Hydroxylgruppen 1 und 3 des Glycerins zu schützen, haben wir Diacetin in Pyridin mit Phosphoroxychlorid phosphoryliert. Diese Reaktion geht sehr glatt vor sich. Leider wird gleichzeitig bei der Hydrolyse der Acetylgruppen mit Barytlauge die β - in α -Säure isomerisiert und dies mindestens zu 80%. Wenn man jedoch rasch arbeitet, gelingt es, eine ziemlich grosse Menge β -Säure zu erhalten, die man nach *Karrer & Salomon*²⁾ mit Bariumnitrat als Doppelsalz fällt. Diese Synthese hat den Vorteil, keine Schwierigkeit zu bieten und kann in wenigen Stunden ausgeführt werden. Die Ausbeuten aus mehreren Versuchen betragen immer ungefähr 20%.

Experimenteller Teil.

2,5 g (0,014 Mol) Diacetin³⁾, gelöst in 5 cm³ Pyridin, werden tropfenweise in eine stark abgekühlte Lösung von 1,5 cm³ (0,015 Mol) Phosphoroxychlorid in 6 cm³ Pyridin hinzugefügt. Man lässt die Lösung vier Stunden bei Zimmertemperatur stehen und gibt dann einige Stücke zerkleinertes Eis zu. Die wässrige Lösung ist hellgelb. Man fügt langsam 16 g Ba(OH)₂ · 8 H₂O (0,05 Mol) hinzu, wobei man während 20 Minuten zum Sieden

¹⁾ Soc. **89**, 1749 (1906).

²⁾ Helv. **9**, 3 (1926).

³⁾ *Wegscheider & Zmerzlikan*, M. **34**, 1061 (1913).

erhitzt. (Das pH darf bei dieser Operation 9 bis 10 nicht übersteigen.) Nach Abkühlung wird das überschüssige Bariumhydroxyd durch einen Kohlendioxidstrom gefällt und der Niederschlag von Bariumphosphat und -carbonat abfiltriert. Die Lösung wird durch Eindampfen im Vakuum auf 40 cm³ eingengt, und bei einer Temperatur von 60° werden 3,2 g Bariumnitrat hinzugefügt. Am folgenden Tag wurden 1,42 g sehr reines Doppelsalz erhalten, wie folgende Analyse zeigt:

(C₃H₇O₆PBa)₂, Ba(NO₃)₂ (875) Ber. P 7,07 Ba 46,97% Gef. P 7,07 Ba 47,22%

Die freie β-Säure erhält man nach der schon von Karrer & Salomon beschriebenen Methode¹⁾.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der β-Glycerophosphorsäure durch Phosphorylieren von Diacetin mit Phosphoroxychlorid beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

86. Über die Konstitution des Eleutherols.

(Inhaltsstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. I)

von H. Schmid, Th. M. Meijer und A. Ebnöther.

(13. VII. 49.)²⁾

Einleitung.

Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb.³⁾ (Iridaceae), die aus dem tropischen Amerika stammt, wird in Java in Gärten kultiviert. In Höhenlagen von 600 bis 1500 m ü. M. kommt die Pflanze auch wild vor und wird vornehmlich in Tee-, Chinin- und Gummipflanzungen manchmal in grösseren Mengen angetroffen.

Eleutherine bulbosa ist in Java unter den Namen „bawang kapal, bawang beureum, bawang sabrang, bawang sijem, loeloewan sapi und teki sabrang“ bekannt. Ihre unterirdischen Teile, die aus länglichen, roten Knollen bestehen, werden von den Eingeborenen als Diureticum, Purgativum und Emeticum gebraucht. Der Preßsaft oder die gerösteten Knollen sollen ferner zur Behandlung von Gelbsucht, Blutdiarrhoea und von Venenerkrankungen dienen. Die Knollen erwiesen sich, wie Prof. V. G. Bijlsma feststellte, bei Verfütterung an Ratten als giftig.

Eleutherine bulbosa hat unseres Wissens bisher noch keine chemische Bearbeitung erfahren. Wir haben deshalb ihre Knollen⁴⁾ näher untersucht und dabei einige neue Verbindungen in reinem Zustand isolieren können. In der vorliegenden Abhandlung berichten wir über die Konstitutionsaufklärung des Eleutherols, das sich aus dem Ätherextrakt der getrockneten Knollen durch Behandeln mit Eisessig und Benzol abtrennen liess.

¹⁾ P. Karrer & H. Salomon, Helv. 9, 3 (1926).

²⁾ Datum der Hinterlegung als versiegeltes Schreiben; von der Redaktion auf Wunsch des Hinterlegers, Prof. H. Schmid, am 18. III. 1950 geöffnet.

³⁾ Als Synonym ist auch *Eleutherine americana* in Gebrauch.

⁴⁾ Für die Beschaffung des Pflanzenmaterials danken wir Herrn C. L. L. H. van Woerden, 's Lands Plantentuin, Buitenzorg, Java, bestens.

erhitzt. (Das pH darf bei dieser Operation 9 bis 10 nicht übersteigen.) Nach Abkühlung wird das überschüssige Bariumhydroxyd durch einen Kohlendioxidstrom gefällt und der Niederschlag von Bariumphosphat und -carbonat abfiltriert. Die Lösung wird durch Eindampfen im Vakuum auf 40 cm³ eingengt, und bei einer Temperatur von 60° werden 3,2 g Bariumnitrat hinzugefügt. Am folgenden Tag wurden 1,42 g sehr reines Doppelsalz erhalten, wie folgende Analyse zeigt:

(C₃H₇O₆PBa)₂, Ba(NO₃)₂ (875) Ber. P 7,07 Ba 46,97% Gef. P 7,07 Ba 47,22%

Die freie β -Säure erhält man nach der schon von Karrer & Salomon beschriebenen Methode¹⁾.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der β -Glycerophosphorsäure durch Phosphorylieren von Diacetin mit Phosphoroxychlorid beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

86. Über die Konstitution des Eleutherols.

(Inhaltsstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. I)

von H. Schmid, Th. M. Meijer und A. Ebnöther.

(13. VII. 49.)²⁾

Einleitung.

Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb.³⁾ (Iridaceae), die aus dem tropischen Amerika stammt, wird in Java in Gärten kultiviert. In Höhenlagen von 600 bis 1500 m ü. M. kommt die Pflanze auch wild vor und wird vornehmlich in Tee-, Chinin- und Gummipflanzungen manchmal in grösseren Mengen angetroffen.

Eleutherine bulbosa ist in Java unter den Namen „bawang kapal, bawang beureum, bawang sabrang, bawang sijem, loeloewan sapi und teki sabrang“ bekannt. Ihre unterirdischen Teile, die aus länglichen, roten Knollen bestehen, werden von den Eingeborenen als Diureticum, Purgativum und Emeticum gebraucht. Der Preßsaft oder die gerösteten Knollen sollen ferner zur Behandlung von Gelbsucht, Blutdiarrhoea und von Venenerkrankungen dienen. Die Knollen erwiesen sich, wie Prof. V. G. Bijlsma feststellte, bei Verfütterung an Ratten als ungiftig.

Eleutherine bulbosa hat unseres Wissens bisher noch keine chemische Bearbeitung erfahren. Wir haben deshalb ihre Knollen⁴⁾ näher untersucht und dabei einige neue Verbindungen in reinem Zustand isolieren können. In der vorliegenden Abhandlung berichten wir über die Konstitutionsaufklärung des Eleutherols, das sich aus dem Ätherextrakt der getrockneten Knollen durch Behandeln mit Eisessig und Benzol abtrennen liess.

¹⁾ P. Karrer & H. Salomon, Helv. 9, 3 (1926).

²⁾ Datum der Hinterlegung als versiegeltes Schreiben; von der Redaktion auf Wunsch des Hinterlegers, Prof. H. Schmid, am 18. III. 1950 geöffnet.

³⁾ Als Synonym ist auch *Eleutherine americana* in Gebrauch.

⁴⁾ Für die Beschaffung des Pflanzenmaterials danken wir Herrn C. L. L. H. van Woerden, 's Lands Plantentuin, Buitenzorg, Java, bestens.

Eleutherol kristallisiert aus Benzol in schönen, farblosen Nadeln vom Smp. 202—203°, die sich im Hochvakuum bei 170—180° unzersetzt sublimieren lassen. Der Naturstoff ist sehr schwer löslich in Wasser und Petroläther, löslich in Eisessig und Chloroform und wenig löslich in den anderen organischen Lösungsmitteln. Seine Eisessig- oder Alkohollösung zeigt am Tageslicht blaue Fluoreszenz.

Eleutherol besitzt die Molekularformel $C_{14}H_{12}O_4$ und ist optisch aktiv: $[\alpha]_D = +90^\circ$ ($CHCl_3$). Die Verbindung selbst sowie ihre einfacheren Derivate halten hartnäckig Kristalllösungsmittel fest, so dass die Analysenproben im Hochvakuum destilliert werden mussten. Als weitere Eigenschaften des Naturstoffes seien seine reduzierende Wirkung auf warme ammoniakalische Silbernitratlösung und sein charakteristisches UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1) angeführt, in dem die unsymmetrischen, einander sehr ähnlichen Banden bei 364 $m\mu$ und 315 $m\mu$ auffallen.

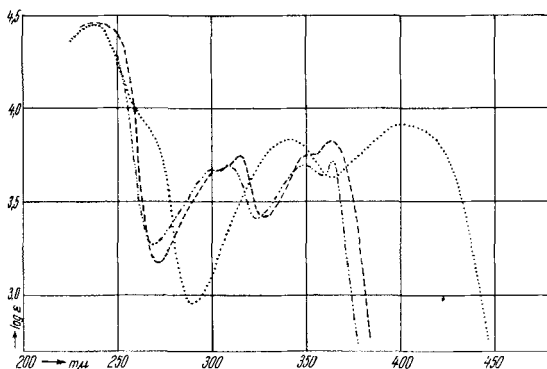


Fig. 1.

- Eleutherol (in Alkohol)
 - - - - - Eleutherolsäure (in Alkohol)
 Amino-eleutherol (in Alkohol)

Eleutherol (I) enthält eine Methoxyl- und eine C-Methylgruppe neben einem nach *Zerewitinoff* bestimmbaren aktiven H-Atom. Da der Pflanzenstoff keine Säure-Reaktionen gibt, liegt letzteres als schwach saures Phenolhydroxyl vor, denn Eleutherol bildet mit ätherischer Diazomethanolösung bei Gegenwart von Methanol einen Methyläther (II; Smp. 123° $[\alpha]_D = +37^\circ$ ($CHCl_3$)), mit Essigsäureanhydrid ein Monoacetat (III; Smp. 181,5—182,5°) und gibt mit dem *Gibbs'schen* Reagens¹⁾ eine intensive, blauviolette Farbreaktion. Mit Eisen(III)-chlorid hingegen wird keine Reaktion beobachtet.

Die geringe Basizität der phenolischen Hydroxylgruppe folgt aus der Unlöslichkeit des Eleutherols in kalter Sodalösung; auch von kalter 1-n. Lauge wird die Verbindung nur langsam gelöst. Verantwort-

¹⁾ *H. D. Gibbs*, J. Biol. Chem. **72**, 649 (1927).

lich dafür ist aber eine gleichzeitig anwesende Lactongruppierung. Sättigt man nämlich eine solche Lösung mit Kohlensäure, so tritt keine Fällung auf; erst Mineralsäure bringt das Eleutherol zur Ausscheidung, wobei sich der Lactonring sofort wieder schliesst. Ganz analog verhält sich der Eleutherol-methyläther (II). Die vier O-Atome im Eleutherol sind demnach auf eine Methoxyl-, eine kryptophenolische Hydroxylgruppe und auf einen Lactonring verteilt.

Einen wichtigen Einblick in die Struktur des Eleutherols vermittelte seine Alkalispaltung. Bei der mit 2–5-proz. siedender Kalilauge unter Durchleiten von Stickstoff ausgeführten Reaktion bildeten sich als ausschliessliche Reaktionsprodukte Acetaldehyd – als p-Nitrophenylhydrazon gefasst – und eine optisch inaktive Säure $C_{12}H_{10}O_4$ („Eleutherolsäure“). Da aus 1 Mol Eleutherol 0,85 Mol Acetaldehyd und 0,9 Mol C_{12} -Säure entstanden, ergibt sich folgende Reaktionsgleichung:



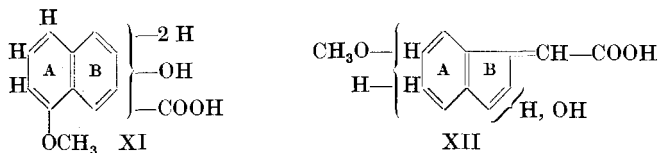
Eleutherolsäure (IV) löst sich spielend in Natriumhydrogencarbonat und bildet ein Silbersalz. Letzteres gab mit Methyljodid den Methylester V vom Smp. 127–129°. Die gleiche Verbindung entstand auch aus der Säure mit Diazomethan, wobei selbst bei langdauernder Einwirkung das Phenolhydroxyl der Eleutherolsäure (IV) nicht angegriffen wurde. Seine Anwesenheit folgt aus der Bildung der Acetyeleutherolsäure (VI) (Smp. 257°), des Acetyeleutherolsäure-methylesters (VII) (Smp. 131–133°) und des Eleutherolsäure-methyl- und äthyläthers (VIII: Smp. 209,5°; IX: Smp. 214–215°). Die beiden letztgenannten Stoffe gewannen wir durch Alkylierung der in verdünnter Kalilauge gelösten Säure mit den entsprechenden Dialkylsulfaten bei 60°. Im übrigen sind viele Eigenschaften des Eleutherols in seiner Abbausäure erhalten geblieben (Fluoreszenz, Reduktionswirkung, Farbreaktionen). Auch die Absorptionsspektren beider Stoffe lassen nur geringe Unterschiede erkennen (Fig. 1).

Eleutherolsäure liess sich durch Ozon in geringer Ausbeute zu einer sublimierbaren, blau fluoreszierenden Verbindung $C_8H_3O_3 \cdot OCH_3$ vom Smp. 156° abbauen, die bei der Titration zwei Äquivalente Lauge verbrauchte. Diese Eigenschaften machten das Vorliegen des 3-Methoxyphthalsäure-anhydrids¹⁾ (X) wahrscheinlich. Die gelungene Mischprobe bestätigte diese Annahme.

Für die Eleutherolsäure steht im Hinblick auf die Formel $C_{12}H_{10}O_4$, in der die vier O-Atome als $—COOH$, $—OCH_3$ und $—OH$ -Gruppen vorliegen und unter Berücksichtigung des Fehlens eines C-Methylrestes, eines optisch aktiven C-Atomes und einer leicht hydrierbaren Doppelbindung nurmehr die Auswahl zwischen den Partialformeln XI und XII offen.

¹⁾ W. H. Bentley, R. Robinson & Ch. Weizmann, Soc. 91, 104 (1907). Die Herstellung dieses Anhydrids aus 3-Oxyphthalsäure wird im experimentellen Teil beschrieben.

Wir haben zunächst versucht, durch Hydrierungen einen Entscheid zwischen XI und XII zu treffen, doch lieferten die Versuche mit Eleutherolsäure keine analytisch brauchbaren Resultate: in Eisessig mit Platinoxid als Katalysator wurden ohne erkennbare Stufen etwa 7 Mol H_2 absorbiert, während in alkoholischer Lösung nichts aufgenommen wurde. Günstiger verhielt sich der Eleutherolsäuremethylläther (VIII); in Eisessig bei Anwesenheit von Platinoxid blieb



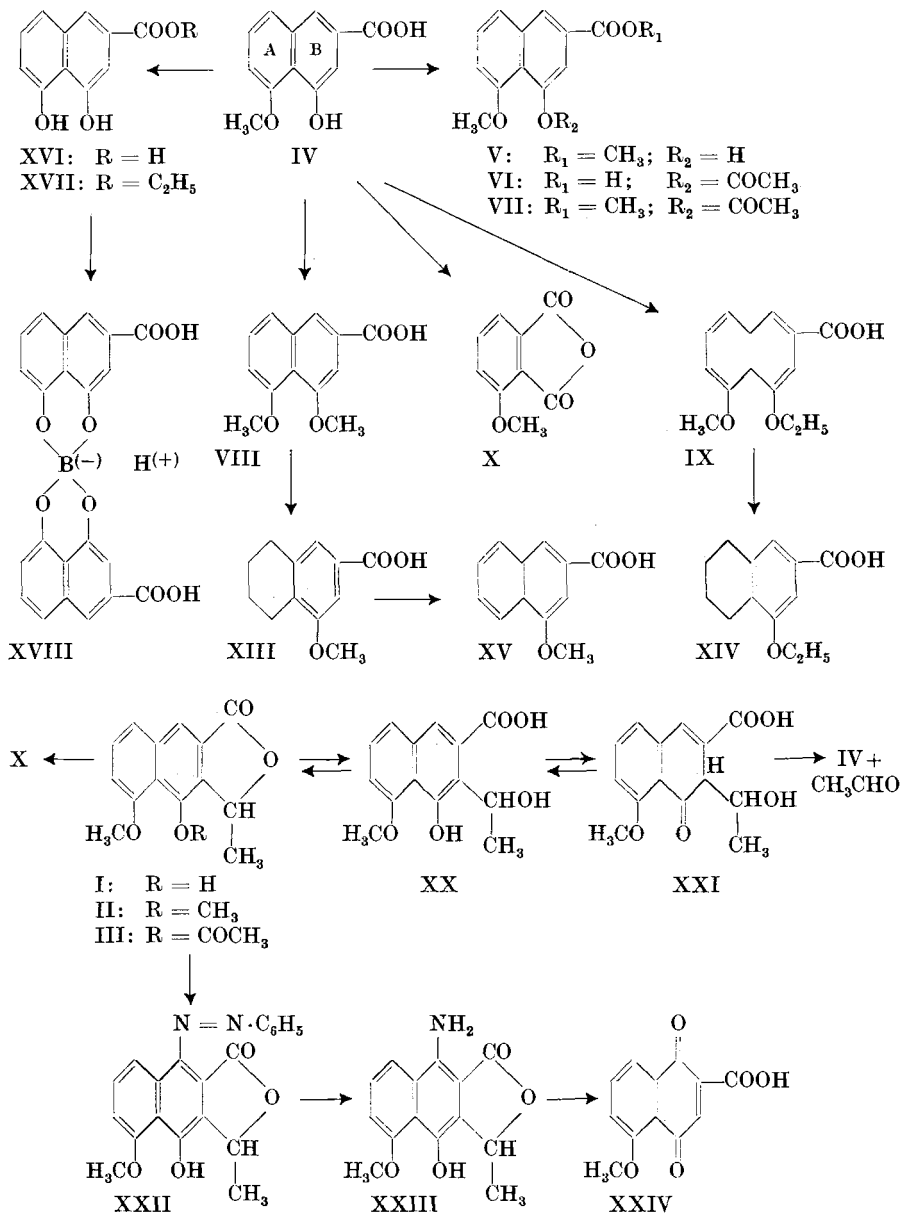
die Hydrierung nach der Aufnahme von 3 Mol H_2 fast stehen, und man isolierte eine Desmethoxy-tetrahydroeleutherolsäure $C_{11}H_{11}O_2 \cdot OCH_3$ (XIII) vom Smp. 184—185°. Es hat demnach hydrierende Abspaltung einer Methoxylgruppe unter gleichzeitiger Reduktion des mit ihr verbundenen ungesättigten Ringes stattgefunden¹⁾ (Ring A oder B in XI oder XII). Um eine Entscheidung fällen zu können, welche Methoxylgruppe in VIII eliminiert und damit welcher Ring hydriert wurde, haben wir den Eleutherolsäure-äthyläther (IX) unter gleichen Bedingungen katalytisch reduziert. Die Reaktion verlief ganz analog. Es entstand der Desmethoxy-tetrahydro-eleutherolsäure-äthyläther (XIV) $C_{11}H_{11}O_2 \cdot OC_2H_5$ vom Smp. 201—203°, womit bewiesen ist, dass in den Eleutherolsäureäthern stets der Ring A hydriert wird. Dieser Befund schliesst Formel XII aus, da in einer solchen Verbindung der nichtaromatische Ring B auf jeden Fall vor dem Benzolring A reduziert werden müsste. Die Stellung der $-OH$ - und $-COOH$ -Gruppe in der jetzt als Naphtalinabkömmling erkannten Eleutherolsäure liess sich durch Dehydrierung von XIII mittels Palladium-Tierkohle festlegen, wobei die von *J. Cason & L. F. Fieser*²⁾ beschriebene 4-Methoxy-2-naphtoesäure (XV; Smp. 201°) entstand. Die m-Stellung der $-COOH$ - und OH -Gruppe lässt auch das Ausbleiben einer Eisen(III)-chlorid-Farbreaktion verstehen.

Zur Abklärung der Lage der (ursprünglichen) Methoxylgruppe in der Eleutherolsäure (IV) (C_5 oder C_8 im Ring A) haben wir letztere durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure entmethyliert. Mischte man nun annähernd neutrale Lösungen des Natrium-Salzes der entstandenen Dioxysäure XVI mit Borsäure, so konnte eine ausgeprägte pH-Verschiebung der Mischung gegen das saure Gebiet festgestellt werden. Eleutherolsäure selbst zeigte diese Reaktion nicht. Die Säure

¹⁾ Vgl. z. B. *R. B. Woodward & W. E. Doering*, Am. Soc. **67**, 865 (1945); *W. Hückel*, A. **441**, 16 (1925); *A. Butenandt & U. Westphal*, Z. physiol. Ch. **223**, 149 (1934); *R. H. Martin & R. Robinson*, Soc. **1943**, 492; *L. Long & A. Burger*, J. org. Chem. **6**, 852 (1941).

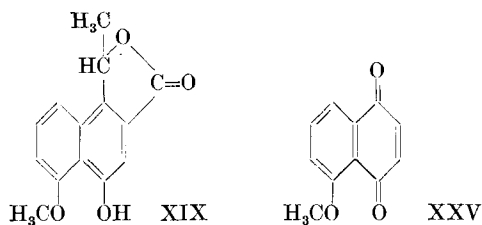
²⁾ Am. Soc. **63**, 828, 1256 (1941).

XVI reiht sich daher in der Fähigkeit zur Bildung komplexer Bor-säuren (wie XVIII) dem diesbezüglich von *J. Böeseken*¹⁾ studierten 1,8-Dioxynaphtalin an. Versuche, den Äthylester XVII mit Phosgen in ein cyclisches Carbonat zu verwandeln, verliefen nicht befriedigend.



¹⁾ R. 58, 3 (1939).

Trotzdem kann an der peri-Stellung der Hydroxylgruppen in XVI nicht gezweifelt werden. Die Struktur IV für die Eleutherolsäure ist damit bewiesen.



Aus Gleichung (1) folgt, dass Eleutherol ein Kondensationsprodukt aus Eleutherolsäure und Acetaldehyd darstellt. Da auch Eleutherol bei der Ozonisierung 3-Methoxyphtalsäure (X) lieferte, haftet der Rest des Acetaldehyds am Ring B der Eleutherolsäure. Im Hinblick auf die mitgeteilten Befunde namentlich des im Eleutherol nachgewiesenen Lactonringes kann dieser Stoff nur die Formel I oder XIX besitzen.

Formel I lässt die Umsetzung des Eleutherols mit siedendem Alkali gut verstehen. Man muss sich vorstellen, dass hierbei zunächst Lösung unter Aufspaltung des Lactonringes eintritt. Das Naphtholderivat XX kann tautomer im Sinne der Formel XXI reagieren. In XXI ist jetzt eine Aldolgruppierung ausgebildet, und da die Aldolkondensation bekanntlich eine reversible Reaktion darstellt, ist die Zerlegung von XXI in Eleutherolsäure (IV) und Acetaldehyd gut verständlich, vor allem, weil durch den entweichenden Acetaldehyd das Gleichgewicht ständig gestört wird. Die Beständigkeit des Eleutherol-methyläthers (II) gegenüber heissen Alkalien spricht für diese Auffassung. Infolge des verschlossenen Phenolhydroxyls ist die Bildung einer intermediären Ketoform XXI nicht mehr möglich. Auch aus der alternativen Strukturformel XIX kann sich kein Aldolabkömmling, sondern nur ein Vinyloges desselben bilden.

Wir haben ferner versucht, durch die nachfolgend beschriebenen Reaktionen einen Entscheid zwischen I und XIX zu fällen. Beim Kuppeln von Eleutherol mit Phenyldiazoniumchlorid entstand der in roten Nadeln kristallisierende Azofarbstoff XXII, der sich zum Amino-eleutherol (XXIII, Smp. 207°, Spektrum Fig. 1) reduzieren liess. Durch Oxydation mit Eisen(III)-chlorid bildete sich daraus ein Chinon, das sich mit Essigester der wässrigen Phase entziehen liess. Die Verbindung war aber so unbeständig, dass sie nicht isoliert werden konnte. Das Absorptionsmaximum der frischen Essigesterlösung ist in Tabelle 1 angeführt. Schliesslich verkochten wir das Amin XXIII unter Luftausschluss mit verdünntem Alkali (Abspaltung von Acetaldehyd) und oxydierten das rohe Reaktionsprodukt unmittelbar darauf mit Eisen(III)-chlorid. Man konnte in einer Ausbeute von etwa

1,5 mg ein festes Chinon isolieren, dem auf Grund seiner optischen Eigenschaften (Tabelle 1 und Fig. 2) und seiner Löslichkeit in Natriumhydrogencarbonat die Struktur XXIV zukommen dürfte.

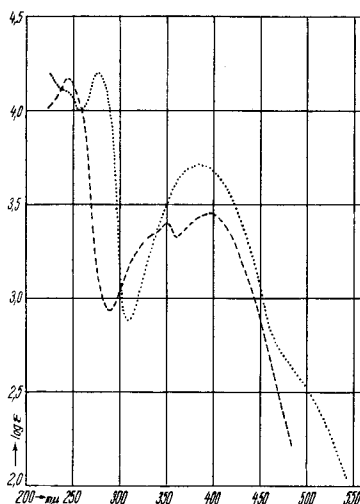


Fig. 2.

----- Juglonmethyläther (in Alkohol)
 2-Carboxy-5-methoxy-1,4-Naphtochinon (in Alkohol)

Tabelle 1.

	(mμ)	lg ε	Farbreaktion mit konz. H ₂ SO ₄
Juglonmethyläther (in Essigester) . . .	max. 391	—	intensiv rot
Chinon aus Amino-eleutherol (in Essigester)	max. 388	—	intensiv rot
Juglonmethyläther (in Alkohol)	max. 395 min. 288	3,45 2,93	intensiv rot
2-Carboxy-5-methoxy-1,4-Naphtochinon (XXIV) (in Alkohol)	max. 384 min. 308	3,71 2,88	intensiv rot

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, weisen die aus Eleutherol gewonnenen chinoiden Stoffe Absorptionsmaxima auf, die weitgehend demjenigen des Juglonmethyläthers (XXV) entsprechen. Da erfahrungsgemäss beim Übergang p-Chinon → o-Chinon eine beträchtliche Verschiebung der Absorption nach längeren Wellen stattfindet — im Falle der Naphtochinonderivate, α-Lapachon → β-Lapachon, β-Methylpyrano-1,4-naphtochinon → β-Methylpyrano-1,2-naphtochinon, beträgt die Rotverschiebung der langwelligsten Bande 60 bzw. 56 mμ¹⁾ — sind die erwähnten chinoiden Abbauprodukte sicher als

¹⁾ R. G. Cooke, A. K. Macbeth & F. L. Winzor, Soc. **1939**, 878.

1,4-Naphtochinonabkömmlinge aufzufassen. Auf dem geschilderten Weg können sich aus Eleutherol p-Chinone nur dann bilden, wenn ihm die Konstitution I mit linearer Verknüpfung des Lactonringes zukommt, während aus einer Verbindung mit der Struktur XIX Derivate des 1,2-Naphtochinons zu erwarten gewesen wären. Es ist beabsichtigt, nach Beschaffung von neuem Ausgangsmaterial diese Frage einer neuerlichen Prüfung zu unterziehen.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise von der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* unterstützt.

Experimenteller Teil.

Isolierung von Eleutherol aus Knollen von *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.

2 kg getrocknete, fein gemahlene Knollen von *Eleutherine bulbosa* wurden mit reinem Äther erschöpfend extrahiert. Den nach dem Abdampfen des Äthers verbleibenden Rückstand (64 g) nahm man in 500 cm³ heissem Eisessig auf und saugte das nach dem Abkühlen ausgefallene, amorphe Produkt ab (2 g; Fraktion A). Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 300 cm³ siedendem Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich 15,7 g eines noch klebrigen Kristallgemenges aus (B). Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand in Petroläther gelöst und diese Lösung mehrmals mit 90-proz. Methanol ausgeschüttelt. Aus den wässrigen Methanolauszügen erhielt man noch 2,7 g feste Substanz, die mit der Fraktion B vereinigt wurden. Diese 18,5 g hat man aus Benzol umkristallisiert, woraus sich das Eleutherol in schönen Nadeln abschied. Die Mutterlaugen hat man in Äther aufgenommen und erschöpfend mit 5-proz. wässriger Kalilauge ausgeschüttelt. Die Alkaliauszüge schieden nach dem Ansäuern ein braunes Produkt aus, aus dem sich durch Hochvakuumdestillation und durch Umlösen aus Benzol noch etwa 0,8 g Eleutherol isolieren liessen. Gesamtausbeute an Eleutherol etwa 4 g.

Zur Reinigung wurde der Naturstoff aus Benzol umgelöst und bei 170—180° (Luftbadtemperatur) unter 0,02 mm sublimiert. Zur Analyse gelangte eine sublimierte Probe; andernfalls erhielt man stets zu hohe Kohlenstoffwerte, da sich das Lösungsmittel selbst bei längerem Trocknen bei 100°/0,01 mm nicht restlos entfernen liess. Dasselbe gilt für die nachstehend beschriebenen Eleutherolderivate.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244,10)						
Ber. C 68,82	H 4,96	1 OCH ₃	12,71	1 akt. H 0,41	1 CH ₃ (an C geb.)	6,15%
Gef. „ 68,76	„ 4,89	„	12,86	„ „ 0,42	„	7,65%
		„	12,88	„ „ 0,38%		

Das Eleutherol stellt schöne, farblose Nadeln vom Smp. 202—203° dar. Es ist optisch aktiv.

$$[\alpha]_D^{20} = +90^\circ \pm 2^\circ (c = 1,01; \text{Chloroform})$$

$$[\alpha]_D^{19} = +90^\circ \pm 2^\circ (c = 1,015; \text{Chloroform})$$

Der Naturstoff ist leicht löslich in Eisessig und Chloroform, mässig löslich in Alkohol, Methanol, Äther, Benzol, sehr schwer löslich in Petroläther und Wasser. Die alkoholische Lösung fluoresziert am Tageslicht blau. Konz. Schwefelsäure löst mit gelber Farbe. Eisen(III)-chlorid gibt keine Farbreaktion.

Die Verbindung löst sich, besonders in alkoholischem Alkali, rasch auf. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird beim Erwärmen reduziert.

Eleutherolacetat.

65 mg Eleutherol, 112 mg wasserfreies Natriumacetat und 2,5 cm³ Essigsäureanhydrid wurden 1 ½ Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Eiswasser und saugte nach einigem Stehen das feste Produkt ab. Das Eleutherolacetat

schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 181,5–182,5°. Zur Analyse musste im Hochvakuum sublimiert werden.

$C_{18}H_{14}O_5$	Ber. C 67,11	H 4,93	1 OCH_3 10,84%
(286,11)	Gef. „ 67,16	„ 5,21	„ 10,69; 10,86%

Eleutherol-methyläther.

100 mg fein zerriebenes Eleutherol wurden in 10 cm³ Methanol aufgeschlemmt und mit überschüssiger, ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Man liess 22 Stunden bei –5° stehen, zerstörte dann überschüssiges Diazomethan mit einigen Tropfen Essigsäure und schüttelte die Lösung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Den Äther-Rückstand kristallisierte man aus Äther-Petroläther und aus Benzol-Petroläther um. Smp. 123°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert.

$C_{15}H_{14}O_4$	Ber. C 69,74	H 5,47	2 OCH_3 24,04%
(258,11)	Gef. „ 69,64	„ 5,47	„ 24,09%

$$[\alpha]_D^{16} = +37^\circ \pm 2^\circ \text{ (c = 0,938; Chloroform)}$$

112 mg Eleutherol-methyläther wurden mit 20 cm³ 2-proz. Kalilauge unter Durchleiten von Stickstoff zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Das Destillat gab mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid keine Fällung. Nach dem Abkühlen säuerte man den Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure an und saugte die ausgeschiedenen Flocken nach längerem Stehen ab. Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther 121–122°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem Ausgangsmaterial. Auch in der Drehung zeigte sich kein Unterschied:

$$[\alpha]_D^{18} = +38^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 0,304; Chloroform)}$$

Zur Prüfung auf Anwesenheit einer Phenol- bzw. Carboxylgruppe löste man eine Probe des Eleutherol-methyläthers in warmer 5-proz. Kalilauge und leitete in die erkaltete, klare Lösung Kohlensäure ein. Die Lösung blieb klar, erst nach dem Ansäuern mit Mineralsäure fiel der Eleutherol-methyläther wieder aus.

Ozonabbau von Eleutherol.

Man löste 122 mg Eleutherol in 10 cm³ trockenem Chloroform und leitete durch diese Lösung einen 1,8% Ozon enthaltenden Sauerstoffstrom. Nach dem Durchleiten der etwa 5 Mol Ozon entsprechenden Gasmenge wurde bei 20° im Vakuum eingedampft und das Ozonid unter Durchleiten von Stickstoff mit Wasser verkocht. Das Destillat gab mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid keine Fällung. Den Destillationsrückstand sättigten wir mit Kochsalz und extrahierten mit Äther. Der Ätherrückstand lieferte bei der Destillation unter 0,02 mm bei 110–125° (Luftbadtemperatur) schwach gelb gefärbte Kristalle, die mit wenig Äther gewaschen, aus Aceton-Petroläther umkristallisiert und nochmals im Hochvakuum sublimiert wurden. Smp. 156–158°. Die Lösung der Substanz zeigt besonders im Ultraviolett-Licht eine schöne blaue Fluoreszenz.

$C_9H_6O_4$	Ber. C 60,66	H 3,40	1 OCH_3 17,42%	Äquiv. Gewicht 89
(178,05)	Gef. „ 60,29	„ 3,80	„ 17,47%	Äquiv. Gewicht 91

Es handelt sich um 3-Methoxy-phtalsäureanhydrid. Der Mischschmelzpunkt mit synthetisiertem, bei 159–160° schmelzendem 3-Methoxy-phtalsäureanhydrid lag bei 157–159°.

Das Vergleichspräparat wurde wie folgt gewonnen: aus 3-Aminophthalsäure nach J. Kenner & A. M. Mathews¹⁾ stellte man nach A. Bernthsen & A. Semper²⁾ die 3-Oxy-phtalsäure dar. Die rohe Oxysäure wurde dann mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man durch Destillation bei 170–180° (Luftbad) unter 12 mm den 3-Methoxyphtalsäure-dimethylester als gelbliches Öl, das alsbald kristallisierte. Schmelzpunkt nach einmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 76–77°.

$C_{11}H_{12}O_5$ (224,10)	Ber. 3 OCH_3 41,55%	Gef. OCH_3 42,33%
----------------------------	-----------------------	---------------------

¹⁾ Soc. 105, 2471 (1914).

²⁾ B. 20, 934 (1887).

Der Ester wurde durch 4stündiges Stehen mit 8-proz. wässerig-alkoholischer Kalilauge verseift. Die Säure wurde durch Hochvakuumsublimation in das Anhydrid übergeführt, das nach dem Umkristallisieren bei 159—160° schmolz. *W. H. Bentley, R. Robinson & Ch. Weizmann*¹⁾ finden für das auf einem anderen Weg gewonnene 3-Methoxy-phtalsäureanhydrid den Smp. 160—161°.

3-Methoxy-phtalsäureanhydrid bildete sich auch, als man Eleutherol mit Kaliumpermanganat oder mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung oxydierte.

Abbau des Eleutherols mit Lauge.

In einer Schliffapparat, die aus einem Kolben mit Gaseinleitrohr und absteigendem *Liebig*-Kühler bestand, löste man 500 mg Eleutherol in 20 cm³ 5-proz. Kalilauge, setzte 5 cm³ Wasser zu und destillierte nun langsam unter Durchleiten von Stickstoff ab. Das Destillat gab mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid alsbald eine starke Fällung. Die Destillation wurde nun so lange fortgesetzt, bis das Destillat mit dem erwähnten Reagens keinen Niederschlag mehr gab, was etwa eine Stunde benötigte. Das p-Nitrophenylhydrazon (310 mg) schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 126—127° und gab mit authentischem Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon keine Schmelzpunktserniedrigung.

Der alkalische Destillationsrückstand wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und nach längerem Stehen die Eleutherolsäure abgesaugt (400 mg). Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Alkohol und nach der Sublimation bei 180° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm: 247—248° (unkorr.).

$C_{12}H_{10}O_4$	Ber. C 66,03	H 4,62	1 OCH ₃ 14,22	2 akt. H 0,92%
(218,08)	Gef. „ 66,07	„ 4,60	„ 14,37	„ „ 0,78%

Eleutherolsäure ist optisch inaktiv und enthält keine C-Methylgruppe. Die alkoholische Lösung lässt eine starke violette Fluoreszenz erkennen. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird in der Wärme reduziert. Keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

33,485 mg Eleutherolsäure nahmen in 5 cm³ Eisessig mit PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt, bei 732 mm und 21,5° 25,6 cm³ Wasserstoff auf, was 6,65 Mol. entspricht.

Das in üblicher Weise aufgearbeitete Hydrierungsprodukt gab bei der Hochvakuumdestillation bei etwa 100° ein nicht kristallisierendes Öl, neben wenig Kristallen (120—130° Luftbadtemperatur).

Eleutherolsäure nahm in alkoholischer Lösung mit Palladium-Tierkohle oder Raney-Nickel als Katalysator keinen Wasserstoff auf.

Eleutherolsäure-methylester.

a) Man löste 124,5 mg reinste Eleutherolsäure in 10,00 cm³ 0,1-n. NaOH und titrierte die überschüssige Lauge mit 0,1-n. Schwefelsäure zurück. Da mit Phenolphthalein als Indikator nur ein sehr unscharfer Umschlagspunkt zu beobachten war, liess man die Schwefelsäure so lange zutropfen, bis die ausgeschiedene Säure nach kräftigem Umschütteln eben nicht mehr in Lösung ging. Verbrauch an 0,1-n. Lauge: 5,63 cm³; berechnet für 1 COOH-Gruppe: 5,71 cm³. Die Lösung wurde hierauf mit überschüssiger Silbernitratlösung versetzt, das farblose Silbersalz abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 173 mg (92% der Theorie).

Zur Überführung in den Methylester wurden 170 mg Silbersalz in 15 cm³ Aceton und 1 cm³ Methanol aufgeschlemmt und mit 1 cm³ Methyljodid drei Stunden gekocht. Man setzte nochmals 1 cm³ Methyljodid zu und kochte weitere sieben Stunden. Darauf wurde abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand bei 0,01 mm destilliert.

Fraktion 1: 100—140° (Luftbadtemperatur) Smp. 124—127°

Fraktion 2: 150—180° (Luftbadtemperatur) Smp. 245—247° (Eleutherolsäure)

Fraktion 1 gab nach dem Umlösen aus Aceton-Petroläther 78 mg Eleutherolsäure-methylester vom Smp. 127,5—128,5°. Mischschmelzpunkt mit dem nach b) bereiteten Präparat 127—129°.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,10)	Ber. 2 OCH ₃ 26,73%	Gef. OCH ₃ 26,74%
----------------------------	--------------------------------	------------------------------

¹⁾ Soc. 91, 104 (1907).

b) 125 mg Eleutherolsäure wurden in wenig Methanol aufgeschlemmt und mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Unter stürmischer Stickstoffentwicklung trat klare Lösung ein. Nach einer Stunde wurde mit verdünnter Essigsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Der Eleutherolsäure-methylester schmolz nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 127–128°.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,10) Ber. C 67,21 H 5,21% Gef. C 67,59 H 5,24%

Auch bei lang dauernder Einwirkung (14 Stunden bei 18°) von ätherischer Diazomethanolösung auf Eleutherolsäure trat nur Veresterung der Carboxylgruppe unter Bildung des Methylesters ein (Schmelz- und Mischschmelzpunkt).

Eleutherolsäureacetat.

Diese Substanz konnte durch Behandeln der Eleutherolsäure mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat in der üblichen Weise gewonnen werden. Schmelzpunkt nach der Sublimation im Hochvakuum 257°.

$C_{14}H_{13}O_5$ Ber. C 64,61 H 4,62 1 CH_3CO 16,54%
(260,10) Gef. „ 64,19; 64,20 „ 4,68; 4,75 „ 15,0 %

Acetyl-eleutherolsäure-methylester.

105 mg Eleutherolsäure-methylester wurden mit 300 mg Natriumacetat und 2 cm³ Essigsäureanhydrid drei Stunden gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 117 mg farblose Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 131–133° schmolzen.

$C_{15}H_{14}O_5$ Ber. C 65,67 H 5,15 2 OCH_3 22,64%
(274,11) Gef. „ 65,94 „ 5,11 „ 22,20%

Eleutherolsäure-methyläther.

Zu einer turbinierten, auf 60° erwärmten Lösung von 235 mg Eleutherolsäure in 5 cm³ 2-n. KOH liess man in Abständen von 10 Minuten 15mal je 3,3 cm³ 2-n. KOH und 0,6 cm³ Dimethylsulfat zutropfen. Nach beendeter Reaktion wurde mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, ausgeäthert und die Ätherlösung gründlich mit Wasser gewaschen. Den nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand (240 mg) hat man aus Benzol umkristallisiert, bei 145–155° (Luftbadtemperatur) und 0,02 mm destilliert und nochmals aus Benzol umgelöst. Schmelzpunkt des Eleutherolsäure-methyläthers 209,5°.

$C_{13}H_{12}O_4$ Ber. C 67,21 H 5,21 2 OCH_3 26,72%
(232,10) Gef. „ 66,79 „ 5,21 „ 26,57%

Eleutherolsäure-äthyläther.

Eine Lösung von 120 mg Eleutherolsäure in 4 cm³ 1-n. KOH wurde bei 60° mit 15mal je 2 cm³ 2-n. KOH und 0,4 cm³ Diäthylsulfat wie vorgehend beschrieben äthylirt. Der rohe Äthyläther wurde durch Hochvakuumdestillation (165–175° Luftbadtemperatur; 0,04 mm) und durch Umlösen aus Aceton-Petroläther gereinigt (54 mg). Smp. 214–215°.

$C_{14}H_{14}O_4$ Ber. C 68,26 H 5,73%
(246,11) Gef. „ 67,89; 68,55 „ 5,50; 5,67%

Ozonisation der Eleutherolsäure.

156 mg Eleutherolsäure gelöst in 75 cm³ trockenem Chloroform wurden mit einem 1,8-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Nach dem Durchleiten von 8 Mol. Ozon arbeitete man, wie beim Eleutherol beschrieben, auf. Durch Destillation bei 100–120° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm konnten schliesslich 23 mg 3-Methoxy-phtalsäure-anhydrid abgetrennt werden. Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Aceton-Petroläther

und Äther unter Druck 154—156°. Mischschmelzpunkt mit 3-Methoxy-phthalsäureanhydrid: 156—158°. Zwischen 160—190° (Badtemperatur) sublimierten ferner noch wenig farblose Kristalle, die aber wegen ihrer geringen Menge nicht identifiziert werden konnten (Gef. C 57,4 H 4,18%).

Reduktion des Eleutherolsäure-methyläthers mit Natriumamalgam.

35 mg des im Titel genannten Äthers hat man in 15 cm³ 5-proz. wässriger Kalilauge gelöst und unter Rühren bei 70° während sieben Stunden 10 g 3-proz. Natriumamalgam zugesetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde vom Quecksilber abgegossen, angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand schmolz nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 156—165°. Man sublimierte im Hochvakuum, wobei eine Fraktion bei 120—130° (Badtemperatur) überging (Smp. 170—220°). Die Fraktion II sublimierte bei 140—160° (Badtemperatur). Zur Analyse wurde nochmals sublimiert. Smp. 180—182°. Es handelt sich vermutlich um eine Dihydro-4-oxy-5-methoxy-naphtalin-carbonsäure-(2).

$C_{12}H_{12}O_4$ (220,10) Ber. C 65,42 H 5,50% Gef. C 65,36 H 5,49%

Katalytische Hydrierung des Eleutherolsäure-methyläthers.

a) mit Platinoxid in Alkohol als Lösungsmittel wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

b) 27,50 mg Methyläther gelöst in 5 cm³ Essigsäure wurden bei Zimmertemperatur mit Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Nach der Aufnahme von rund $\frac{2}{3}$ Mol. Wasserstoff ging die Hydrierung nurmehr sehr schleppend weiter. Nach der Aufnahme von 3 Mol. H₂ wurde die Hydrierung abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Durch Destillation bei 120—130° (Luftbad) unter 0,01 mm erhielt man farblose Kristalle, die nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther und Alkohol-Wasser bei 184—185° (nach vorgängigem Sintern) schmolzen.

$C_{12}H_{14}O_3$ Ber. C 69,86 H 6,85 1 OCH₃ 15,05%
(206,11) Gef. „ 69,76 „ 7,08 „ 15,14%; kein C-Methyl

Es handelt sich um die 4-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalin-carbonsäure-(2).

Katalytische Hydrierung des Eleutherolsäure-äthyläthers.

44,4 mg Äthyläther wurden in 5 cm³ Essigsäure mit 20 mg Platinoxid hydriert. Der Verlauf der Wasserstoffaufnahme entsprach vollkommen demjenigen des Methyläthers: Die Aufnahme von H₂ kam nach drei Mol. fast zum Stillstand. Man arbeitete in der üblichen Weise auf. Durch Destillation unter 0,01 mm gingen bei 130—140° (Luftbadtemperatur) farblose Kristalle über, die mit Äther-Petroläther 1:2 gewaschen und aus Aceton-Petroläther und Alkohol-Wasser umkristallisiert wurden. Smp. 201—203°. Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden Hydrierungsprodukt des Methyläthers 174—177°.

$C_{13}H_{16}O_3$ Ber. C 70,87 H 7,33 1 OC₂H₅ 20,46%
(220,13) Gef. „ 70,44 „ 7,23 „ 20,86%

Es handelt sich um die 4-Äthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalin-carbonsäure-(2).

4-Methoxy-2-naphtoesäure.

36 mg 4-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalin-carbonsäure-(2) (Smp. 183—184°) wurden mit 35 mg Palladium-Tierkohle (etwa 30% Pd enthaltend) gut verrieben in einem kleinen Kugelrohr eingeschmolzen und zwei Stunden auf 200° erhitzt. Darauf hat man im Hochvakuum sublimiert, das Sublimat aus Aceton-Petroläther umkristallisiert und nochmals im Hochvakuum sublimiert, Smp. 200—201°. Der Mischschmelzpunkt mit authentischer, nach *J. Cason & L. F. Fieser*¹⁾ bereiteter 4-Methoxy-2-naphtoesäure (Smp. 200—201°) lag bei 200—201°.

$C_{12}H_{10}O_3$ (202,08) Ber. C 71,26 H 4,99% Gef. C 71,20 H 5,07%

¹⁾ Am. Soc. 63, 828, 1256 (1941).

Entmethylierung der Eleutherolsäure.

200 mg Eleutherolsäure hat man mit 5 cm³ Jodwasserstoffsäure (d = 1,96) vier Stunden verkocht. Man goss hierauf auf sehr verdünnte, eiskalte Natriumhydrogensulfatlösung und saugte das ausgeschiedene Produkt ab (175 mg). Zur Reinigung wurde bei 0,01 mm und 180–210° (Luftbadtemperatur) sublimiert und aus Alkohol umkristallisiert. Beim Erhitzen allmähliche Zersetzung von 250° an. Eisen(III)-chlorid gibt in wässrig-alkoholischer Lösung eine wenig intensive, schmutziggüne Farbe, die schnell verblasst.

C₁₁H₈O₄ (204,06) Ber. C 64,69 H 3,95% Gef. C 64,92; 64,72 H 4,41; 4,12%

Es handelt sich um die 4,5-Dioxy-2-naphtoesäure.

4,5-Dioxy-2-naphtoesäure-äthylester.

175 mg entmethylierte Eleutherolsäure wurden mit 12 cm³ absolutem Alkohol und 0,5 cm³ konz. Schwefelsäure drei Stunden erwärmt. Man setzte 0,8 g Natriumhydrogencarbonat zu, dampfte im Vakuum weitgehend ein, versetzte mit Wasser und schüttelte mit Äther aus. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde aus Äther-Petroläther umgelöst (163 mg), bei 150–160° (Luftbadtemperatur) und 0,04 mm destilliert und nochmals aus dem angeführten Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Smp. 153–154,5°.

C₁₃H₁₂O₄ (232,10) Ber. C 67,21 H 5,21% Gef. C 67,49 H 5,13%

Entmethylierte Eleutherolsäure und Borsäure.

Man bereitete sich eine gegenüber Lackmus neutrale Lösung von 14,18 mg entmethylierter Eleutherolsäure in 0,04-n. Kalilauge und eine 3,5 × 10⁻² molare wässrige Borsäurelösung. Aliquote Teile beider Lösungen wurden mit drei Tropfen Bromkresolpurpur-lösung (Umschlagsgebiet: pH 5,2–6,8) versetzt und dann sehr verdünnte Kalilauge so lange zugefügt, bis der Indikator gerade noch blau umgeschlagen war. Beim Zusammen-giessen beider Lösungen trat unter Bildung des Borsäurekomplexes sofort Farbumschlag nach gelb (pH < 5,2) ein. Eleutherolsäure zeigte mit Borsäure keine Komplexbildung.

Azofarbstoff aus Eleutherol.

Man löste in der Kälte 60 mg Eleutherol in 4 cm³ 2-n. Kalilauge und versetzte unter Eiskühlung und gutem Umschwenken tropfenweise mit einem 10–20-proz. Überschuss von frisch bereiteter Benzoldiazoniumchlorid-Lösung. Nach 20minütigem Stehen wurde unter Kühlung angesäuert, der ausgeschiedene Farbstoff abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und 2mal aus Alkohol umkristallisiert. Rotviolette Nadeln vom Smp. 165–167° (Zersetzung, langsam erhitzt). Konz. Schwefelsäure löst blautichig grün. Zur Analyse wurden zwei Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

C₂₀H₁₆O₄N₂ Ber. C 68,94 H 4,63 N 8,04%
(348,12) Gef. „ 68,89 „ 4,49 „ 7,66%

Der Farbstoff bildete selbst bei mehrstündigem Erwärmen seiner alkoholischen Lösung mit Kupferacetat und einigen Tropfen Essigsäure keinen Cu-Komplex.

In qualitativer Weise haben wir noch die Azofarbstoffe aus Eleutherolsäure und 4-Oxy-2-naphtoesäure mit diazotiertem Anilin sowie diejenigen aus Eleutherol und den Säuren mit diazotiertem o-Nitranilin hergestellt. Die Absorptionsmaxima wurden mit den rohen, mit Wasser gewaschenen Farbstoffen in alkoholischer Lösung gemessen.

Tabelle 2.

	gekuppelt mit C ₆ H ₅ N ₂ ⁺	gekuppelt mit (o)—NO ₂ ·C ₆ H ₄ · N ₂ ⁺
Eleutherol	531 mμ	509 mμ
Eleutherolsäure	529 mμ	512 mμ
4-Oxy-2-naphtoesäure .	523 mμ	472 mμ

Aminoeleutherol.

Eine Aufschlemmung von 55,8 mg kristallisiertem Azofarbstoff in 15 cm³ Eisessig wurde mit Wasserstoff bei Gegenwart eines Palladium-Tierkohle-Katalysators geschüttelt. Unter Entfärbung wurden sehr rasch 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte im Vakuum bei 30° ein, versetzte mit Wasser und unter guter Kühlung mit Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion. Das rohe Aminoeleutherol (37 mg) bildete nach dem zweimaligen Umlösen aus Alkohol gelbgrün gefärbte Nadeln vom Smp. 207° (Zersetzung; langsam erhitzt). Seine Lösung in Alkohol fluoresziert intensiv grün. Konz. Schwefelsäure löst braungelb.

C ₁₄ H ₁₃ O ₄ N	Ber. C 64,84	H 5,06	N 5,40%
(259,10)	Gef. „ 64,73	„ 4,77	„ 5,31%

Oxydationsversuche mit Aminoeleutherol.

a) 40 mg Aminoeleutherol wurden durch Erhitzen in 30 cm³ 1-n. HCl und 120 cm³ Wasser zum grössten Teil gelöst. Zu der noch warmen Lösung fügte man 100 mg frisch sublimiertes Eisen(III)-chlorid in 1 cm³ verdünnter HCl zu, wobei sofort eine intensive Gelbfärbung auftrat. Man schüttelte mit Essigester aus und wusch diese Lösung neutral. Die Essigester-Lösung zeigte ein λ max bei 388 m μ ; sie wurde mit Natriumdithionit sofort entfärbt und gab nach dem Eindampfen auf Zusatz von konz. Schwefelsäure eine intensive Rotfärbung. Schon nach wenigen Stunden trat Verfärbung ein, und es gelang nicht, aus dem dunkeln Eindampfrückstand einen definierten Körper zu isolieren.

b) 70 mg Aminoeleutherol hat man durch Kochen mit 15 cm³ 1-proz. Kalilauge unter Durchleiten von Stickstoff gespalten, wobei das abdestillierende Wasser stets ergänzt wurde. Nach einstündigem Sieden liess sich im Destillat mit p-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid kein Acetaldehyd mehr nachweisen. Die dunkel gefärbte alkalische Lösung wurde dann mit Natriumacetat versetzt, mit Essigsäure angesäuert und mit Essigester ausgeschüttelt. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende dunkle Rückstand wurde durch Kochen mit 6 cm³ 2-n.HCl und 50 cm³ Wasser weitgehend in Lösung gebracht. Man fügte Essigester und 175 mg Eisen(III)-chlorid, gelöst in 1 cm³ verdünnter Salzsäure, zu und schüttelte 10 Minuten. Die gelbe Essigesterlösung hat man mit Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und den Rückstand bei 0,01 mm destilliert. Die bis 150° übergehende Fraktion gab schliesslich nach zweimaliger Sublimation bei 115—125° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm etwa 1,5 mg gelbe Kristalle, die sich beim Erhitzen über 170° zersetzten. Sie waren leicht löslich mit gelber Farbe in Natriumhydrogencarbonat-Lösung; Natriumdithionit entfärbte die Lösung momentan. Die Verbindung gab mit konz. Schwefelsäure eine intensive rote Farbreaktion.

Es handelt sich bei dieser Verbindung wahrscheinlich um die 5-Methoxy-1,4-naphtochinon-2-carbonsäure.

C₁₂H₈O₅ (232,06) Ber. 1 OCH₃ 13,4% Gef. OCH₃ 15,8% (Einwaage 1,0 mg!)

Zusammenfassung.

Aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. wurde ein neuer Pflanzenstoff, das Eleutherol, isoliert. Auf Grund von Abbaureaktionen, deren wichtigste die Alkalispaltung des Naturstoffes in Eleutherolsäure (4-Oxy-5-methoxy-2-naphtoesäure, IV) und Acetaldehyd darstellte, folgt für Eleutherol die Konstitution I. Eleutherol stellt den ersten in der Natur angetroffenen Naphtalidabkömmling dar.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

Buitenzorg (Java), Laboratorium voor Scheikundig Onderzoek.

87. Zur Konstitution des Eleutherols.

(Inhaltsstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. II)

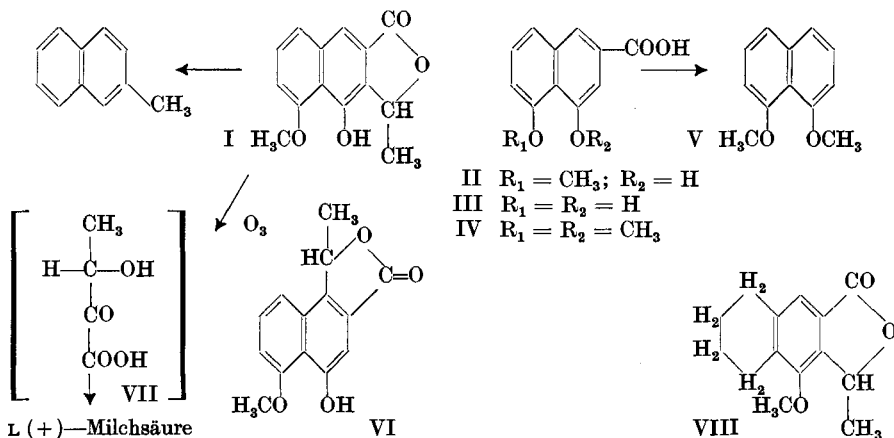
von H. Schmid, A. Ebnöther und M. Burger.

(17. III. 50.)

Für das Eleutherol, einen Inhaltsstoff aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. haben wir kürzlich auf Grund von Abbaureaktionen die Konstitutionsformel I aufgestellt¹⁾. Im folgenden seien noch einige weitere Abbauresultate angeführt, die die Formel I für dieses erste, in der Natur angetroffene Naphtalid bestätigen.

a) Eleutherol (I) und sein Spaltprodukt II (Eleutherolsäure) lieferten bei der Ozonisierung 3-Methoxyphtalsäure. Von den zwei möglichen Stellungen für die Methoxylgruppe (5 oder 8) entschieden wir uns für die Stellung 5, weil die entmethylierte Eleutherolsäure III eine komplexe Borsäure bildet. Damit in Übereinstimmung fanden wir nun, dass Eleutherolsäure-methyläther IV durch Decarboxylierung in 1,8-Dimethoxynaphtalin²⁾ (V) (Smp. 160—161°) umgewandelt wird.

b) Weiter erschien uns eine Bestätigung der Stellung der Oxy-äthylseitenkette im Eleutherol (Formel I oder VI) wünschenswert.



Formel VI lehnten wir hauptsächlich deshalb ab, weil sich Eleutherol in chinoide Abbauprodukte überführen liess, die nach I p-chinoide, nach VI hingegen o-chinoide Natur sein müssen. Die UV.-Absorptionsspektren der erhaltenen Derivate sind aber nur mit einer 1,4-

¹⁾ H. Schmid, Th. M. Meijer & A. Ebnöther, Helv. 33, 595 (1950).

²⁾ G. Heller & H. Kretschmann, B. 54, 1098 (1921). In dieser Arbeit wird ein Schmelzpunkt von 50° angegeben, was vermutlich auf einem Irrtum beruht.

Naphtochinonstruktur vereinbar. Wir haben jetzt Eleutherol bei 430° im Wasserstoffstrom der Destillation mit elektrolytisch hergestelltem Zinkstaub unterworfen. Aus dem entstandenen Kohlenwasserstoffgemisch isolierte man ein kristallisiertes Pikrat vom Smp. 113,5°, das sich durch die Mischprobe als identisch mit β -Methylnaphtalin-pikrat erwies. Damit ist für das Eleutherol die Strukturformel I bewiesen. Erwähnt sei noch, dass Versuche, das Tetrahydrodesmethoxy-eleutherol (VIII) zu einer Anisol-tetracarbonsäure abzubauen, unbefriedigend verliefen.

Wir haben in diesem Zusammenhang geprüft, ob sich zwischen I und VI durch das *Gibbs'sche* Reagens, 2,6-Dichlorchinon-chlorimid, ein Entscheid treffen lässt¹⁾. Dieses Reagens soll sich nur mit solchen Phenolen zu Indophenolen umsetzen, die in p-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe keine Substituenten tragen. Eleutherol (I) und Eleutherolsäure (II) geben hierbei eine blau-blaugrüne Färbung (pH = 9,4). An Hand von sorgfältig gereinigten α -Naphtolabkömmlingen haben wir feststellen müssen, dass das Auftreten einer Farbreaktion keinen Beweis für eine freie 4-Stellung liefert (siehe experimenteller Teil). Auch β -Naphtole zeigen Farbreaktionen. Zu gleichen Resultaten gelangten vor kurzem *E. Ziegler & K. Gartler*²⁾ für die Indophenolreaktion in der Phenolreihe. Die genannten Autoren erwähnten auch, dass sich 4,4'-Dioxydinaphtyl mit Chinonchlorimid umsetzt.

c) Als letzte Aufgabe blieb die Ermittlung der optischen Konfiguration des Eleutherols übrig. Der Naturstoff und sein Methyläther sind rechtsdrehend. Eleutherol liess sich durch Ozonisierung und nachfolgendes Verkochen mit Wasser in schlechter Ausbeute zu einer öligen Säure abbauen, die sich durch die gelbe Eisen(III)-chlorid-Reaktion und durch das Auftreten einer intensiven, rotvioletten Farbe mit Schwefelsäure-Kupfersulfat-Thiophen³⁾ als Milchsäure zu erkennen gab. Die Säure war praktisch rein, da das aus ihr hergestellte Kaliumhydroxamat bei der Papierchromatographie⁴⁾ nach dem Ansprühen mit Eisen(III)-chlorid nur einen einzigen violetten Fleck mit einem RF-Butanol = 0,36 gab. Beim gleichen Versuch beobachtete man mit Lactohydroxamsäure ein RF-Butanol = 0,36. Eine Lösung der Abbausäure in 10-proz. Ammoniummolybdat zeigte starke Rechtsdrehung⁵⁾; es handelt sich demnach um L(+)-Milch-

¹⁾ *H. D. Gibbs*, J. Biol. Chem. **72**, 649 (1927); *E. J. Theriault*, Ind. Eng. Chem. **21**, 343 (1929).

²⁾ *M. 79*, 637 (1948); **80**, 759 (1949).

³⁾ *W. M. Fletscher & F. G. Hopkins*, J. Physiol. **35**, 247 (1907) (C. **1907**, I, 1442).

⁴⁾ *K. Fink & R. M. Fink*, Proceedings Soc. for Exp. Biol. and Med. **70**, 654 (1949).

⁵⁾ Die geringe spez. Drehung von D- oder L-Milchsäure wird mit Ammoniummolybdat durch Komplexbildung stark erhöht: *R. O. Herzog & P. Slansky*, Z. physiol. Ch. **73**, 240 (1911); *S. Fukuda*, J. Biochemistry **30**, 473 (1939) (C. **1940**, I, 1973).

säure. Diese Säure kann aus Eleutherol nur durch oxydative Decarboxylierung der α -Ketosäure VII entstanden sein. Das optische C-Atom ist hierbei nicht berührt worden¹⁾ und Eleutherol selbst besitzt daher, wie die natürlichen Eiweissaminosäuren, L-Konfiguration.

Experimenteller Teil.

Decarboxylierung von Eleutherolsäure-methyläther.

300 mg der genannten Säure wurden mit 750 mg Kupferbronze, 600 mg Bariumoxyd und 600 mg wasserfreiem Bariumhydroxyd in einer Reibschale gut verrieben und das Gemisch in einem Kugelrohr unter 14 mm Druck langsam erhitzt. Bei 250° (Luftbadtemperatur) begannen langsam farblose Kristalle zu sublimieren. Zum Schluss erhitzte man noch kurze Zeit mit freier Flamme. Das Sublimat (170 mg) schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol bei 160–161°. Löslich in konz. Schwefelsäure mit goldgelber Farbe.

$C_{12}H_{12}O_2$	Ber. C 76,55	H 6,43	2 OCH ₃	32,99%
(188,1)	Gef. „ 76,61	„ 6,61	„	32,83%

Im Gemisch mit 1,8-Dimethoxynaphtalin trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf. Das zum Vergleich benötigte 1,8-Dimethoxynaphtalin haben wir aus 1,8-Dioxynaphtalin auf folgende Weise gewonnen: Man löste 260 mg des Naphtols in 5 cm³ wässriger Lauge, die 378 mg KOH enthielt, und tropfte unter gutem Rühren 0,64 cm³ Dimethylsulfat zu. Nach einer halben Stunde erwärmte man auf 60° und fügte noch 3mal in Abständen von 30 Minuten je 5 cm³ Kalilauge und 0,64 cm³ Dimethylsulfat zu. Zum Schluss wurde nochmals 5 cm³ Lauge zugesetzt und eine Stunde gerührt. Die alkalische Lösung, aus der sich braune, in Äther unlösliche Flocken abgeschieden hatten, wurde über Hyflo-Supercel filtriert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung destillierte man das 1,8-Dimethoxynaphtalin bei 140° (Badtemperatur) und 0,01 mm Druck. Das Präparat schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol und Petroläther bei 160 bis 161°²⁾. Ausbeute 135 mg.

Es sei noch bemerkt, dass sich die entmethylierte Eleutherolsäure auf die oben angeführte Weise nicht decarboxylieren liess und dass das Dimethoxynaphtalin mit Jodwasserstoffsäure nicht entmethyliert werden konnte; in beiden Fällen trat vollständige Zersetzung ein.

Tetrahydro-desmethoxy-eleutherol-methyläther.

200 mg Eleutherol-methyläther wurden in Eisessig mit Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Nach der Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff wurde die Hydrierung unterbrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte man öfters aus Alkohol-Wasser um. Schmelzpunkt der farblosen Nadeln 99–100°. Ausbeute 120 mg.

$C_{14}H_{16}O_3$	Ber. C 72,37	H 6,95	1 OCH ₃	13,36%
(232,13)	Gef. „ 72,13	„ 7,07	„	13,07%

Der hydrierte Äther wurde zuerst alkalisch, dann sauer mit Permanganat oxydiert und anschliessend mit Essigsäureanhydrid in das Anhydrid übergeführt. Trotz mehrmaliger Sublimation im Hochvakuum und öfterem Umlösens schmolzen die erhaltenen farblosen

¹⁾ $CH_3^{14}CO \cdot COOH$ liefert bei der thermischen Decarboxylierung Kohlenoxyde (CO und CO₂), die nicht radioaktiv sind. Sie können daher nicht vom α -Kohlenstoffatom herrühren, sondern müssen aus der Carboxylgruppe stammen. R. M. Lemmon, Thesis University of California, Radiation Laboratory, 1949.

²⁾ In der Arbeit von G. Heller & H. Kretschmann, B. 54, 1098 (1921), ist ein Schmelzpunkt von 50° angegeben.

Nadeln noch unscharf zwischen 190—210°. Infolge geringer Substanzmenge konnte die Reinigung nicht weiter vorgetrieben werden.

Gef. C 53,27 H 2,83 OCH₃ 11,92%

Für das Di-anhydrid der 3-Methoxy-1,2,4,5-tetracarbonsäure (M = 248,03) berechnen sich folgende Analysenzahlen:

C 53,22 H 1,62 OCH₃ 12,51%

Abbau von Eleutherol zu β -Methylnaphtalin durch Zinkstaubdestillation.

Die Destillation wurde in einem schwer schmelzbaren Glasrohr (7 mm Durchmesser), das an einem Ende in ein U-Rohr ausmündete, ausgeführt. Das Rohr füllte man zunächst mit einer 6 cm langen Schicht aus elektrolytisch hergestelltem Zinkstaub, dann folgte eine 3 cm lange Zinkstaubschicht, die vorher gut mit 20 mg Eleutherol vermischt worden war und schliesslich eine 2 cm lange Schicht aus Zinkstaub. Die Destillation wurde im Wasserstoffstrom (30 Blasen pro Minute) bei einer Temperatur von 430° (Aluminiumblocktemperatur) ausgeführt. Das U-Rohr wurde auf -60° gekühlt. Insgesamt wurden 11 Destillationen ausgeführt.

Aus dem öligen Destillat erhielt man durch Destillation bei 11 mm und 115° (Luftbadtemperatur) eine methoxylfreie, teilweise kristallisierende Fraktion, die ein in Nadeln kristallisierendes Pikrat (aus Alkohol) vom Smp. 112,5—113,5° gab. Im Gemisch mit dem Pikrat des 2-Methylnaphtalin (Smp. 115°) trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

Abbau von Eleutherol zur L(+)-Milchsäure.

430 mg Eleutherol wurden in Chloroformlösung unter Kühlung mit Eis-Kochsalz mit überschüssigem Ozon behandelt (8 Mol.). Das Lösungsmittel hat man im Vakuum verdampft und das ölige Ozonid $\frac{1}{2}$ Stunde mit Wasser verkocht. Die wässrige Lösung wurde mit 10 cm³ 2-n. KOH einige Stunden stengelassen, angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Der eingedampfte Ätherextrakt lieferte bei der Destillation aus dem Kugelhörnchen in geringer Menge bei 80—100° (Luftbadtemperatur) und 0,02 mm Druck ein gelbliches, sauer reagierendes Öl, das teilweise Kristalle des 3-Methoxyphthalsäureanhydrids enthielt. Man nahm das Öl in einigen Tropfen Äther auf, dampfte ein, löste den Rückstand in etwa 0,6 cm³ Wasser, filtrierte und versetzte mit 0,7 cm³ 20-proz. Ammoniummolybdat-Lösung: $\alpha_D \sim +1^\circ$ (1-dm-Rohr). Die Lösung aus der Drehungsbestimmung wurde mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther extrahiert. Das erhaltene Öl gab eine deutliche Gelbfärbung mit Eisen(III)-chlorid und eine intensive rotviolette Farbe mit Schwefelsäure-Kupfersulfat-Thiophen¹⁾. Ferner haben wir eine Probe nach den Angaben von K. Fink & R. M. Fink²⁾ in das Kaliumhydroxamat übergeführt und diese Lösung an Whatman-Nr. 1-Filterpapier mit wassergesättigtem n-Butanol chromatographiert (4 verschiedene Konzentrationen). Nach dem Ansprühen mit einer butanolischen Eisen(III)-chlorid-Lösung beobachtete man bei allen Konzentrationen nur einen einzigen violetten Fleck mit einem RF = 0,36. Den gleichen RF-Wert gaben Proben des auf dem gleichen Papier aufgetragenen Hydroxamates aus authentischer Milchsäure. Erwähnt sei noch, dass die starke Rechtsdrehung der Abbausäure (in 10-proz. Ammoniummolybdat-Lösung) auch nach dem Behandeln der Säure mit 1-n. KOH bei 90° erhalten blieb. Es handelt sich somit bei der Säure aus Eleutherol um die L(+)-Milchsäure.

Farbreaktionen mit 2,6-Dichlorchinon-chlorimid.

0,5 cm³ einer 0,25-proz. Lösung (oder Aufschwemmung) des Naphtols in Wasser bzw. Alkohol werden mit 2 cm³ Boratpuffer pH = 9,4 und anschliessend mit einigen Tropfen des in Wasser aufgeschlemmten oder in Alkohol gelösten Reagens versetzt. Die Präparate wurden vorher sorgfältig gereinigt.

¹⁾ W. M. Flitscher & F. G. Hopkins, J. of Physiol. **35**, 247 (1907) (C. **1907**, I, 1442).

²⁾ Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med. **70**, 654 (1949).

Naphtol	in Wasser	in Alkohol
α -Naphtol	violett	violett
4-Amino- α -naphtol. HCl.	farblos	farblos
4-Chlor- α -naphtol	violett (schwach)	blau
4-Oxy-naphtylaldehyd(1)	farblos	grünblau
4-Oxy- α -naphtoesäure	violett	violett
4-Oxy- α -methylnaphtalin	violett (schwach)	blau
2-Chlor- α -naphtol	blau	blau
1-Oxy-2-naphtoesäure	blau	violett
Eleutherol	blau	blaugrün
Eleutherolsäure	violett	violett
β -Naphtol	grün (schwach)	grün
3-Oxy-2-naphtoesäure*)	blaugrün	grün

*) In verdünnter Lauge gelöst. Im Boratpuffer trat wegen Komplexbildung keine Farbreaktion ein.

Zusammenfassung.

Die kürzlich für das Eleutherol aufgestellte Formel I liess sich durch Abbau zum 1,8-Dimethoxynaphtalin und zu β -Methylnaphtalin bestätigen. Das asymmetrische Kohlenstoffatom besitzt L(+)-Konfiguration, da aus Eleutherol durch Ozonisierung L(+)-Milchsäure entstand.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

88. Zur Kenntnis des Kupferhydrids, insbesondere der Kinetik des Zerfalls

von James C. Warf¹⁾ und W. Feitknecht.

(17. III. 50.)

I. Einleitung.

Seit der Entdeckung von Kupferhydrid durch *Wurtz* vor mehr als einem Jahrhundert sind eine grosse Zahl widersprechende Angaben darüber erschienen. Die chemische Literatur enthält fast 70 Hinweise, die sich direkt oder indirekt mit dieser sonderbaren Verbindung befassen. Der grössere Teil dieser Mitteilungen wiederholt Bekanntes und enthält viele entgegengesetzte Feststellungen; immer-

¹⁾ *Guggenheim* Fellow, 1947–48. Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, University of Southern California, Los Angeles, Cal.

Naphtol	in Wasser	in Alkohol
α -Naphtol	violett	violett
4-Amino- α -naphtol. HCl.	farblos	farblos
4-Chlor- α -naphtol	violett (schwach)	blau
4-Oxy-naphtylaldehyd(1)	farblos	grünblau
4-Oxy- α -naphtoesäure	violett	violett
4-Oxy- α -methylnaphtalin	violett (schwach)	blau
2-Chlor- α -naphtol	blau	blau
1-Oxy-2-naphtoesäure	blau	violett
Eleutherol	blau	blaugrün
Eleutherolsäure	violett	violett
β -Naphtol	grün (schwach)	grün
3-Oxy-2-naphtoesäure*)	blaugrün	grün

*) In verdünnter Lauge gelöst. Im Boratpuffer trat wegen Komplexbildung keine Farbreaktion ein.

Zusammenfassung.

Die kürzlich für das Eleutherol aufgestellte Formel I liess sich durch Abbau zum 1,8-Dimethoxynaphtalin und zu β -Methylnaphtalin bestätigen. Das asymmetrische Kohlenstoffatom besitzt L(+)-Konfiguration, da aus Eleutherol durch Ozonisierung L(+)-Milchsäure entstand.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

88. Zur Kenntnis des Kupferhydrids, insbesondere der Kinetik des Zerfalls

von James C. Warf¹⁾ und W. Feitknecht.

(17. III. 50.)

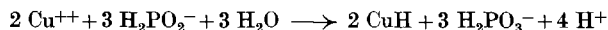
I. Einleitung.

Seit der Entdeckung von Kupferhydrid durch *Wurtz* vor mehr als einem Jahrhundert sind eine grosse Zahl widersprechende Angaben darüber erschienen. Die chemische Literatur enthält fast 70 Hinweise, die sich direkt oder indirekt mit dieser sonderbaren Verbindung befassen. Der grössere Teil dieser Mitteilungen wiederholt Bekanntes und enthält viele entgegengesetzte Feststellungen; immer-

¹⁾ *Guggenheim* Fellow, 1947–48. Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, University of Southern California, Los Angeles, Cal.

hin ergibt sich die einhellige Auffassung, dass Kupferhydrid eine einzigartige Substanz ist, die sonst keine Parallele findet. Die vorliegende Untersuchung wurde unternommen, um einige dieser Widersprüche abzuklären, um die Kenntnisse über das Verhalten dieser Verbindung zu erweitern, besonders unter Verwendung physikalischer Methoden. Vor allem sollte die Beziehung von Kupferhydrid zu den andern bekannten Hydriden der Metalle festgelegt werden.

Wurtz¹⁾ fand 1844 beim Studium der Reaktionen der unterphosphorigen Säure, dass diese mit Kupfersulfat bei etwas erhöhter Temperatur einen braunen Niederschlag gibt, der sich in konz. Salzsäure unter Wasserstoffentwicklung auflöst und sich an Luft rasch oxydiert; die Analyse ergab die ungefähre Zusammensetzung CuH. Viele der in den folgenden fünfundsiebzig Jahren auftretenden Unstimmigkeiten wurden schliesslich geklärt. So wurde z. B. die Behauptung Schützenberger's²⁾, dass Kupferhydrid auch durch Dithionit gebildet werde, durch Meyer³⁾ und Brunck⁴⁾ widerlegt. Bartlett's⁵⁾ Feststellung eines zweiten Hydrids CuH₂ wurde durch Sieverts & Loessner⁶⁾ als unrichtig erwiesen. Zwar zeigten Müller & Bradley⁷⁾, dass unter bestimmten Bedingungen bei der elektrolytischen Abscheidung von Kupfer ein Produkt mit 25% Kupferhydrid entsteht, aber die ursprüngliche Reaktion — Reduktion von Kupfersalz mit unterphosphoriger Säure — blieb bis heute die wichtigste Methode zu dessen Herstellung. Es ist das einzige feste Metallhydrid, das durch eine chemische Reaktion aus wässriger Lösung ausgefällt werden kann. Die Reaktion selber ist nur teilweise untersucht⁸⁾. Die durch eine Reihe von Forschern⁷⁾⁹⁾ ausgeführten Analysen des braunen Hydrids variieren von 0,8 bis 0,98 H auf 1 Cu je nach den Herstellungsbedingungen, wobei vor allem Reaktionsdauer und Temperatur von Einfluss sind. Eine weitere Bestätigung der Zusammensetzung CuH wurde von Sieverts¹⁰⁾ in einer stöchiometrischen Untersuchung der Reaktion



gefunden, wobei sich ferner ergab, dass gleichzeitig immer eine kleine Menge von metallischem Kupfer gebildet wird. Aus stark saurer

¹⁾ A. Wurtz, C. r. **18**, 702 (1844); Ann. Chim. phys. [3] **11**, 250 (1844); Pogg. Ann. **63**, 476 (1844).

²⁾ M. P. Schützenberger, C. r. **69**, 196 (1869).

³⁾ J. Meyer, Z. anorg. Ch. **34**, 43 (1903).

⁴⁾ O. Brunck, A. **327**, 240 (1903).

⁵⁾ E. Bartlett & W. Merrill, Am. Soc. **17**, 185 (1895); E. Bartlett & Rice, ibid. **19**, 49 (1897).

⁶⁾ A. Sieverts & F. Loessner, Z. anorg. Ch. **76**, 1 (1912).

⁷⁾ H. Müller & A. J. Bradley, Soc. **1926**, 1669.

⁸⁾ P. Neogi & S. Mukherji, J. indian chem. Soc. **6**, 529 (1929).

⁹⁾ J. B. Firth & J. E. Myers, Soc. **99**, 1329 (1911); G. F. Hüttig & F. Brodkorb, Z. anorg. Ch. **153**, 235 (1926); A. Sieverts & A. Gotta, A. **453**, 289 (1927).

¹⁰⁾ A. Sieverts, Z. anorg. Ch. **64**, 50 (1909).

Lösung hergestellt enthält der Niederschlag nach gründlichem Waschen weniger als 0,1% Phosphor¹⁾, aus schwach saurer Lösung unter Verwendung von NaH_2PO_3 hergestellt kann er mehrere Prozent davon, ferner Cu_2O enthalten²⁾.

Schliesslich wurde erkannt, dass beim Trocknen des Hydrids Zersetzung eintritt, dass also ein Gehalt an Wasser wesentlich für die Stabilität der Verbindung ist³⁾. Die Zersetzung in die Elemente ist irreversibel; die Löslichkeit von Wasserstoff in Kupfer unter gewöhnlichen Bedingungen ist ausserordentlich klein. Nach Messungen von *Sieverts & Gotta*⁴⁾ werden bei der Zersetzung von einem Formelgewicht CuH ca. 5,1 kcal frei.

Im allgemeinen reagiert Kupferhydrid als mildes Reduktionsmittel, fällt langsam Kupfer aus Kupfersulfatlösung, setzt die Edelmetalle aus ihren Salzen frei, reagiert heftig mit den Halogenen etc. Feucht wird es durch Luft langsam zu Cu_2O und CuO ⁵⁾ oxydiert, trocken reagiert es damit explosionsartig⁶⁾.

Drei widersprechende röntgenographische Untersuchungen sind erschienen, es soll weiter unten auf sie eingegangen werden (II, 2). In der Literatur beschriebene Versuche, Kupferhydrid in anderer Weise herzustellen, nämlich durch Reduktion von Kupfersalz mit sog. Hypoborat oder von Kupfer mit atomarem Wasserstoff, sollen ebenfalls im Zusammenhang mit Versuchen zur Herstellung über *Grignard's* Reagens und mit Lithiumaluminiumhydrid weiter unten diskutiert werden (IV).

II. Kupferhydrid hergestellt mit unterphosphoriger Säure.

1. Herstellung und Analyse von Kupferhydrid.

Einige der in der Literatur mitgeteilten präparativen und analytischen Verfahren wurden neu geprüft und ergaben im wesentlichen die mitgeteilten Resultate. Die daraus entwickelte verbesserte Technik, wie sie unten beschrieben ist, wurde mit angemessenen Änderungen bei den folgenden Versuchen meistens angewendet.

In der Figur 1 ist die verwendete Versuchsanordnung skizziert. Dabei bedeuten: A Einlass für N_2 oder H_2 , B Dreiwegehahn, C Quetschhahnen, D Reaktionsgefäss, E CuH , F Austrittsrohr des Reaktionsgefässes (hier wurden die unten erwähnten Hilfseinrichtungen angeschlossen), G Heber zum Waschen, H Reservoir für Waschwasser.

Das Waschwasser wurde zuerst ausgekocht und mit Wasserstoff oder Stickstoff gesättigt, der letztere wurde stets bei den analytischen Untersuchungen benutzt. In dieser Weise konnte die ganze Herstellung, das Auswaschen und die Zersetzung unter Ausschluss von Luft durchgeführt werden. Der Wasserstoff oder Stickstoff wurde vor der Verwendung durch Überleiten über Kupfer bei 700–750° von Sauerstoff befreit.

¹⁾ *A. Sieverts & F. Loessner*, l. c.

²⁾ *J. B. Firth & J. E. Myers*, l. c.

³⁾ *G. F. Hüttig*, *Z. angew. Ch.* **39**, 67 (1929).

⁴⁾ *A. Sieverts & A. Gotta*, l. c.

⁵⁾ *G. F. Hüttig & F. Brodkorb*, l. c.

⁶⁾ *W. Wagner*, *Öster. Chem. Z.* **40**, 425 (1937).

In einem typischen Versuch wurden 40 cm³ einer 0,6-m. CuSO₄- und 2,4-m. H₃PO₂-Lösung (Verhältnis H₃PO₂/CuSO₄ von 4:1) in das Reaktionsgefäß eingefüllt und der Apparat mit Stickstoff ausgespült. Hierauf wurde das Reaktionsgefäß während 15 Minuten in einem Wasserbad unter ständigem Durchleiten von Stickstoff auf 45° erwärmt. Nach Abkühlen mit kaltem Wasser und Absetzenlassen des Kupferhydrids wurde die überstehende Lösung abgehoben und der Niederschlag mit ca. 80 cm³ Wasser aufgeschlämmt. In dieser Weise wurde der Niederschlag 10mal durch Dekantieren gewaschen, worauf das Hydrid als dunkelbraunes Produkt erschien.

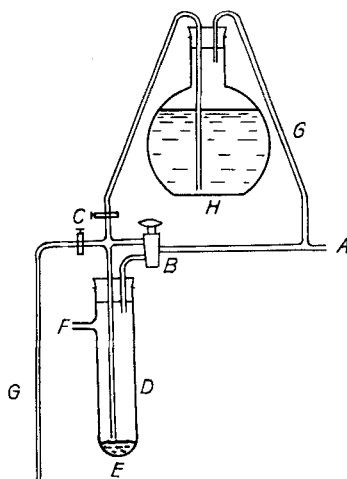


Fig. 1.

Die Analysen wurden auf zwei Arten durchgeführt. Einerseits wurde das Hydrid durch Neigen des Reaktionsgefäßes in einen bei F angeschlossenen Asbesttiegel übergeführt und durch Erhitzen in einem kleinen elektrischen Ofen auf 400° zersetzt. In andern Fällen wurden die Analysen durchgeführt, indem das Hydrid durch Eintauchen des Reaktionsgefäßes in siedendes Wasser zersetzt wurde; dabei wurde die Hauptmenge des verdampfenden Wassers in einem an F angeschlossenen Rückflusskühler kondensiert. In beiden Fällen wurde der Wasserstoff getrocknet, nachher durch Überleiten über erhitztes Kupferoxyd in Wasser übergeführt und dieses in der üblichen Weise durch Wägen bestimmt. Das Kupfer wurde entweder als solches oder nach dem Lösen jodometrisch bestimmt. Während der Zersetzung unter siedendem Wasser konnte die Umwandlung des braunen Hydrids in das rote, schwammige Kupfer verfolgt werden.

Die präparative Herstellung wurde auch bei tieferen Temperaturen untersucht. Das Reaktionsgefäß mit der Mischung von CuSO₄ und H₃PO₂ wurde während 48–72 Stunden in Eiswasser gehalten. Nach dieser Zeit hatte sich ein rötlich brauner Niederschlag abgeschieden, der wie üblich unter Verwendung von Eiswasser ausgewaschen wurde. So hergestellt setzte sich der Niederschlag sehr langsam ab, wodurch das Auswaschen erschwert wurde.

Das Hauptergebnis der analytischen Untersuchung lässt sich wie folgt zusammenfassen. Bei 45° hergestellt variierte das Verhältnis H/Cu bei den verschiedenen unter gleichen Bedingungen ausgeführten Versuchen zwischen 0,70 bis 0,90; der Gehalt an elementarem Kupfer war also immer recht beträchtlich. Bei 0° hergestellt hatten die Produkte einen stärkeren Stich ins rötliche und waren ärmer an Wasser-

stoff, das Verhältnis H/Cu schwankte zwischen 0,65 und 0,80. Aus den Untersuchungen über die Kinetik der Zersetzung folgt, dass das elementare Kupfer zum Teil direkt, zum Teil durch langsame Zersetzung des Hydrids gebildet wird (vgl. *Sieverts*, l. c.).

2. Röntgenographische Untersuchung von Kupferhydrid und -deuterid.

Drei röntgenographische Untersuchungen über die Struktur von Kupferhydrid wurden zu ungefähr der gleichen Zeit publiziert, die alle zu verschiedenen Folgerungen gelangten. *Quilico*¹⁾ glaubte feststellen zu können, dass das *Wurtz*'sche Hydrid nur ein Gemisch von metallischem Cu, Cu₂O und amorphem Material mit eingeschlossenem Wasserstoff sei. *Müller & Bradley*²⁾ stellten fest, dass das Hydrid eine Struktur mit hexagonal dichtester Packung der Kupferatome besitzt mit $a = 2,89 \text{ \AA}$ und $c = 4,61 \text{ \AA}$ und einer Dichte von $6,38 \text{ g/cm}^3$ und dass die Zelldimensionen unabhängig vom Wassergehalt sind. *Hüttig & Brodkorb*³⁾ schliesslich geben an, dass das Hydrid ein kubisch flächenzentriertes Gitter mit $a = 4,33 \text{ \AA}$, entsprechend einer Dichte von 5,30, besitze.

a) Struktur und Teilchengrösse des Kupferhydrids.

Um eine Veränderung des Hydrids beim Einfüllen in die Machröhrchen zu verhindern, wurde dieses direkt darin hergestellt. Zu diesem Zwecke wurde ein Tropfen einer CuSO₄/H₃PO₂-Lösung in dünnwandige Glaskapillaren eingefüllt und diese zugeschmolzen. Das Hydrid wurde bei folgenden Temperaturen hergestellt: 0° (24 Stunden), Zimmertemperatur (100 Min.), 45° (90 Sek.), 90° (15 Sek.). Nach Zentrifugieren wurden *Debye-Scherrer*-Aufnahmen hergestellt, und zwar mit gefilterter Kupferstrahlung in einer Kamera mit 57,2 mm Durchmesser. Bedeckung des Films mit einer 0,02 mm dicken Zinnfolie erwies sich als nützlich, um die Untergrundschwärzung zu vermindern.

Alle Präparate ergaben ein Röntgendiagramm, das deutlich verschieden von demjenigen von Kupfer und Kupfer(I)-oxyd war; die intensivsten Linien des erstern waren schwach vorhanden. Bei dem bei 90° hergestellten Präparat waren die Linien ziemlich scharf, mit abnehmender Herstellungstemperatur wurden sie zunehmend breiter. Eine grobe Abschätzung der Teilchengrösse führte zu ungefähr den folgenden Werten: 0° 200 Å, 45° 1000 Å, 90° 2000 Å. Sämtliche Diagramme von CuH zeigen eine deutliche Abnahme der Intensität der Reflexe mit steigenden Indices. Die Erscheinung ist am ausgeprägtesten bei den bei tiefer Temperatur hergestellten Präparaten. Das Gitter des Kupferhydrids ist demnach gestört, und zwar um so stärker, je tiefer die Herstellungstemperatur.

Die Diagramme lassen sich nach Elimination der Kupferlinien vollständig mit Hilfe der *Hull*'schen Kurven hexagonal indizieren; es

¹⁾ *A. Quilico*, Att. R. Accad. dei Lincei Roma [6] 4, 57 (1926).

²⁾ *H. Müller & A. J. Bradley*, l. c.

³⁾ *G. F. Hüttig & F. Brodkorb*, l. c.

ergibt sich ein Achsenverhältnis a/c von $0,625 \pm 0,005$; dies führt ohne weiteres auf eine Struktur mit hexagonal dichtester Kugelpackung. Aus dem Film mit den schärfsten Linien ergeben sich die folgenden Gitterdimensionen: $a = 2,89 \pm 0,03 \text{ \AA}$, $c = 4,63 \pm 0,05 \text{ \AA}$ und eine Dichte von $6,39 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ unter Annahme von 2 Atomen Kupfer in der Elementarzelle, in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Müller & Bradley*.

b) Gegenseitige Löslichkeit von Kupfer und Kupferhydrid.

Von Kupferhydrid, das wie unter II, 1) beschrieben bei 45° hergestellt und abgewaschen worden war, wurde eine sehr kleine Menge Hydrid für die röntgenographische, eine zweite für die elektronenmikroskopische Untersuchung (vgl. II, 3) entnommen. Das Präparat wurde nachher auf $60\text{--}65^\circ$ erhitzt und der entwickelte Wasserstoff in einer Gasbürette bestimmt. Nach einer bestimmten Zeit wurde das Präparat abgeschreckt, zwei weitere kleine Proben entnommen und das Vorgehen wiederholt bis zur vollständigen Umwandlung in Kupfer. So wurden fünf Proben mit abnehmendem Hydridgehalt, nämlich 85, 69, 53, 27 und 0 Molprozent erhalten. Von jeder wurde eine Röntgenaufnahme hergestellt.

Die Diagramme der fünf Präparate zeigten die Linien des CuH mit abnehmender Intensität und die Linien des Kupfers mit zunehmender Intensität, beim letzten die Linien von Kupfer allein. Die Lage der Linien war innerhalb der experimentellen Fehler konstant. Daraus ist zu schliessen, dass in Übereinstimmung mit früheren Angaben (vgl. I) die Löslichkeit von Wasserstoff in Kupfer sehr klein ist, dass aber auch Kupferhydrid nicht merkliche Mengen von überschüssigem Kupfer im Gitter enthalten kann.

Das Diagramm der vollkommen zersetzten Probe, d. h. des reinen Kupfers, zeigte einzelne Punkte in den Linien, woraus geschlossen werden kann, dass die Kupferkriställchen relativ gross waren, d. h. einen Durchmesser von $1\text{--}5 \mu$ besaßen. Diese Schlussfolgerung konnte durch elektronenmikroskopische Beobachtungen bestätigt werden (vgl. II, 3).

c) Pycnometrische Dichte von Kupferhydrid.

Ein 10-cm^3 -Pycnometer wurde mit einem Brei von Kupferhydrid gefüllt, auf 20° gebracht und der Wasserstand eingestellt. Die Zersetzungsgeschwindigkeit war aber selbst bei 20° so gross, dass dies nicht genau ausgeführt werden konnte, da sich im Innern Wasserstoffblasen bildeten, die die Wassersäule allmählich hoben. Nach der Wägung wurde das Präparat analysiert und das Verhältnis H/Cu zu 0,76 bestimmt.

Nach Korrektur für den Gehalt an elementarem Kupfer ergab sich eine Dichte für das Hydrid von 5,72. Wegen der langsamen Zersetzung und Zurückhaltung von Wasserstoff im Präparat ist zu erwarten, dass der Wert zu klein ist. Das erhaltene Resultat ist aber genau genug, um die röntgenographisch erhaltene Dichte zu stützen.

d) Kupferdeuterid.

Nach *Erlenmeyer* und Mitarbeitern¹⁾ tauscht unterphosphorige Säure rasch alle 3 H- gegen D-Atome von schwerem Wasser aus. Ca. 20 mg D_3PO_2 wurden durch Abdampfen einer Mischung von H_3PO_2 mit 99,5-proz. schwerem Wasser unter viermaligem Erneuern des D_2O hergestellt. Wasserfreies Kupfersulfat wurde in D_2O aufgelöst, wie oben unter a) beschrieben, in einer dünnwandigen Glaskapillare mit D_3PO_2 bei 90° zu CuD umgesetzt und eine Röntgenaufnahme hergestellt.

Das Röntgendiagramm war, abgesehen von einem etwas geringern Linienabstand, identisch mit demjenigen von CuH. Die Dimensionen der Elementarzelle sind demnach etwas grösser, nämlich $a = 2,93 \pm 0,03 \text{ \AA}$ und $c = 4,68 \pm 0,05 \text{ \AA}$, entsprechend einer Dichte von $6,28 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$.

3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen.

Es war unmöglich, Kupferhydrid selbst unter dem Elektronenmikroskop zu beobachten, da bei der Präparierung auf Trägerfolien und Einführung ins Mikroskop eine Oxydation durch Luft nicht zu vermeiden war. Es ist aber anzunehmen, dass bei der Oxydation der auf der Folie ausgebreiteten Präparate die äusseren Formen der Hydridteilchen nicht stark verändert werden und die von den Oxydationsprodukten erhaltenen Bilder Rückschlüsse auf die Teilchengrösse des Hydrids gestatten. Eine direkte Untersuchung des bei der Zersetzung entstehenden Kupfers ist dagegen ohne weiteres möglich.

Es erwies sich am geeignetsten, eine alkoholische Suspension des Materials herzustellen und davon einen Tropfen auf einen auf ein Kupfernetzchen gespannten Film von Celluloseacetat zu bringen. Es wurden Aufnahmen von der in II, 2b beschriebenen Versuchsreihe, bei der Hydrid stufenweise zersetzt wurde, hergestellt.

Drei typische Bilder für 85, 69 und 0% CuH sind in den Fig. 2—4 wiedergegeben. Auf Figur 2 erscheint nur das feinteilige Oxydationsprodukt von Kupferhydrid. Die Grösse der kleinern Teilchen entspricht ungefähr der röntgenographisch geschätzten von ca. $0,1 \mu$. Die grössern Teilchen dürften auf Veränderung und Aggregation bei der Oxydation zurückzuführen sein. Die teilweise zersetzten Proben (Fig. 3) zeigen feine Teilchen des Oxydationsprodukts von Hydrid und sehr viele grössere Kupferteilchen; nach vollständiger Zersetzung (Fig. 4) liegen nur noch letztere vor. Die Kupferteilchen in den teilweise zersetzten Proben haben zum Teil schon annähernd die gleiche Grösse wie diejenigen des Endproduktes. Die Kupferteilchen scheinen weitgehend Einzelkristalle zu sein und haben einen Durchmesser von $3\text{--}5 \mu$; es ist dies in Übereinstimmung mit der röntgenographischen Schätzung der Teilchengrösse. Die Tatsache, dass bei der Zersetzung des Kupferhydrids unter Wasser eine derart starke Teilchenvergrösserung eintritt, erscheint sehr bemerkenswert.

Präpariert man das Kupferhydrid aus wässriger Suspension, so findet eine stärkere Aggregation statt (Fig. 5).

Das Gleiche gilt auch für das feinteilige Kupfer, wie es bei der Zersetzung unter Natriumhydroxyd- und Natriumchloridlösung entsteht (Fig. 6 und 7, vgl. III, 2).

¹⁾ *H. Erlenmeyer, W. Schoenauer & G. Schwarzenbach, Helv. 20, 726 (1937).*

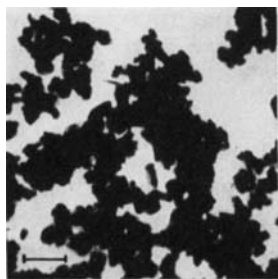


Fig. 2.
Kupferhydrid aus alkoholischer
Suspension präpariert.



Fig. 3.
Kupferhydrid und Kupfer, gebildet
durch Zersetzung in Wasser.



Fig. 4.
Kupferkriställchen, entstanden durch
Zersetzen von CuH in Wasser.

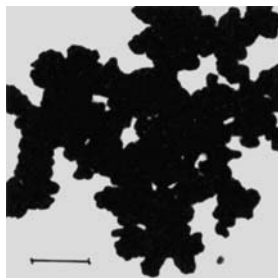


Fig. 5.
Kupferhydrid aus wässriger
Suspension präpariert.

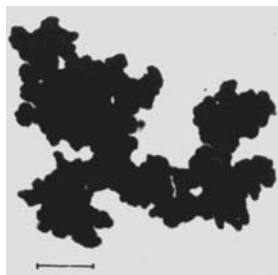


Fig. 6.
Kupfer, entstanden durch Zersetzen
von CuH in NaOH-Lösung.

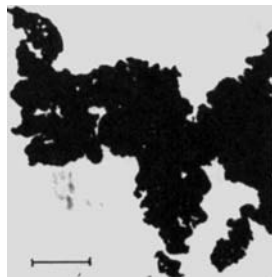


Fig. 7.
Kupfer, entstanden durch Zersetzen
von CuH in NaCl-Lösung.

III. Zersetzung von Kupferwasserstoff.

1. Kinetik der Zersetzung unter Wasser.

In mehreren Arbeiten wird erwähnt, dass sich Kupferwasserstoff unter Wasser zersetzt, aber bis jetzt sind keine quantitativen Daten darüber publiziert worden. Da uns genauere Angaben hierüber zur Deutung anderer Teile unserer Untersuchungen wesentlich erschienen, wurden ausgedehntere kinetische Studien unternommen. Dabei erwies sich die Zersetzung von Kupferwasserstoff als ein sehr interessanter Fall einer Festkörperreaktion.

Der verwendete Apparat ist in Figur 8 skizziert. Das Kupferhydrid wurde bei 50° hergestellt und in einem Reaktionsgefäß mit eingeschlifften Stopfen (A), wie in II, 1 beschrieben, ausgewaschen, indem Wasserstoff als Spülgas (Einlass bei C) verwendet wurde. Das Wasser wurde bis auf 2–3 cm³ aus dem Reaktionsgefäß abgehebert. Ein Wasserbad wurde auf eine bis auf 0,1° konstante Temperatur gebracht und die Temperatur zwischen 30°–80° in Stufen von 10° variiert. Das in den Thermostaten eingeführte Reaktionsgefäß wurde mit Hilfe eines an einer exzentrisch laufenden Scheibe befestigten Stabes heftig geschüttelt. Es war durch eine Glasrohrfeder (B), die elastisch genug war,

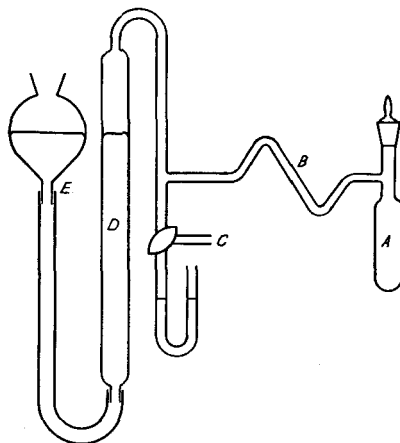


Fig. 8.

um die Bewegung des Reaktionsgefäßes auszuhalten, mit einer mit Quecksilber gefüllten Gasbürette (D + E) verbunden; das System war so ganz aus Glas. Nach Einstellen auf Atmosphärendruck wurde das Wasserstoffvolumen nach bestimmten Zeiten abgelesen. Sobald $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ des Hydrids zersetzt waren, wurde das Zersetzungsgefäß aus dem Thermostaten genommen, in siedendes Wasser getaucht, bis die Zersetzung vollständig war (30 bis 40 Minuten), und nachher in den Thermostaten zurückgebracht. In dieser Weise wurde die Gesamtmenge des entwickelten Wasserstoffs und damit auch die Menge des ursprünglich vorhandenen Hydrids bestimmt.

In jedem Experiment wurden die zu bestimmten Zeiten abgelesenen Volumina Wasserstoff (v) vom Endvolumen (v_0) abgezogen, und der Logarithmus dieser Differenz [$\log (v_0 - v)$] gegen die Zeit aufgetragen. Wie aus der Figur 9 zu ersehen ist, erhält man so gerade Linien über ein Gebiet, das ungefähr der Zersetzung von $\frac{2}{3}$ der

Kupferhydridmenge entspricht. Hierauf findet eine merkbare Verlangsamung der Reaktion statt. Die Hauptmenge des Hydrids zerfällt also nach dem für Reaktionen I. Ordnung gültigen Gesetz. Es scheint, dass der Mechanismus der Zersetzung bei allen Temperaturen derselbe ist und dass nicht Diffusionsprozesse geschwindigkeitsbestimmend sind. Aus der Neigung des geradlinigen Teils der Kurven wurde die Geschwindigkeitskonstante k für jede Temperatur bestimmt; durch Division von $\ln 2$ durch k wurden die Halbwertszeiten τ berechnet.

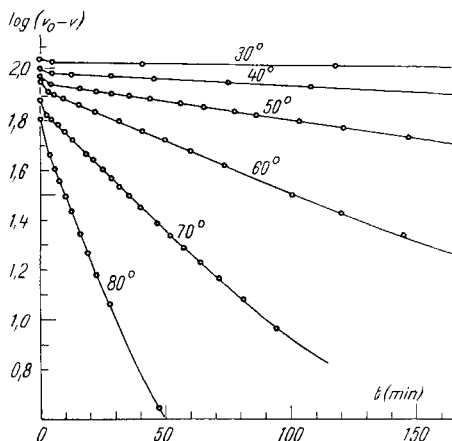


Fig. 9.

Es wurden einige Versuche durchgeführt, um festzustellen, ob die Zersetzungsgeschwindigkeit von der Herstellungstemperatur des Hydrids abhängig ist. Bei 50° hergestelltes Hydrid wurde bei 70° zersetzt, einer Temperatur, bei der die Geschwindigkeit bequem messbar ist, und es wurden entsprechende Experimente mit Hydrid, das bei 15° hergestellt worden war, wiederholt. Die Resultate zeigen (vgl. Tab. 1), dass das bei tieferer Temperatur hergestellte Material, das nach II, 2 wesentlich feiner kristallin ist, sich deutlich rascher zersetzt.

Tabelle 1.

Zersetzungsgeschwindigkeit von CuH , hergestellt bei 50° und 15°.

Herstellungstemperatur	$k, \text{min.}^{-1} \cdot 10^2$	$\tau \text{ min.}$
50°	2,32	29,9
	2,31	30,1
15°	2,66	26,1
	2,64	26,3

Zwei weitere Reihen von Zersetzungsversuchen wurden bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt, bei denen Hydrid verwendet

wurde, das mit unterphosphoriger Säure verschiedener Herkunft hergestellt worden war. Bei ein und derselben Versuchsreihe wurden gut reproduzierbare Geschwindigkeitskonstanten erhalten; zwischen den k der verschiedenen Reihen bestehen aber merkliche Unterschiede. Die Resultate dieser 3 Serien A, B und C sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die Unterschiede sind wahrscheinlich wechselnden Mengen von irgendwelchen Verunreinigungen der unterphosphorigen Säure zuzuschreiben (vgl. folgender Abschnitt).

Tabelle 2.

Zersetzungsgeschwindigkeit von Kupferhydrid verschiedener Herstellung.

Temp.	Serie A		Serie B		Serie C	
	$k, \text{min.}^{-1} \cdot 10^3$	$\tau \text{ min.}$	$k, \text{min.}^{-1} \cdot 10^3$	$\tau \text{ min.}$	$k, \text{min.}^{-1} \cdot 10^3$	$\tau \text{ min.}$
30°	0,391	1770	—	—	—	—
40°	1,27	546	1,49	465	—	—
50°	3,51	198	4,29	162	3,88	179
	3,46	201	4,15	167		
60°	9,75	71,1	11,9	58,0	—	—
70°	23,2	29,9	28,0	24,7	23,4	29,6
	23,1	30,1	29,2	23,7	26,4	26,3
	—	—	29,0	23,9	24,5	28,3
80°	59,1	11,7	64,2	10,8	—	—
			62,3	11,1		

Trägt man $\log k$ gegen $1/T$ auf, so erhält man bei allen 3 Serien gerade Linien, die einander parallel verlaufen (Fig. 10). Daraus folgt, dass innerhalb des untersuchten Temperaturintervalls (30°—80°) die *Arrhenius*'sche Gleichung

$$k = A \cdot e^{-\frac{E}{RT}}$$

erfüllt ist. Die genaue Linearität dieser Kurven unterstützt die Annahme, dass der Zersetzungsmechanismus bei allen untersuchten Temperaturen derselbe ist. Für alle drei Serien ergibt sich eine Aktivierungsenergie E von $21,0 \pm 0,1$ kcal. Die Grösse dieses Wertes spricht dafür, dass nicht ein Diffusionsvorgang im wässrigen Milieu geschwindigkeitsbestimmend ist.

Für den Häufigkeitsfaktor A der *Arrhenius*'schen Gleichung ergibt sich für die drei Serien:

Serie A	Serie B	Serie C
$5,7 \cdot 10^{11} \text{ min}^{-1}$	$6,92 \cdot 10^{11} \text{ min}^{-1}$	$6,22 \cdot 10^{11} \text{ min}^{-1}$
$0,95 \cdot 10^{10} \text{ sec}^{-1}$	$1,15 \cdot 10^{10} \text{ sec}^{-1}$	$1,04 \cdot 10^{10} \text{ sec}^{-1}$

Die drei Serien sind durch folgende Beziehung miteinander verknüpft:

$$k_A = 0,823 \cdot k_B = 0,917 k_C$$

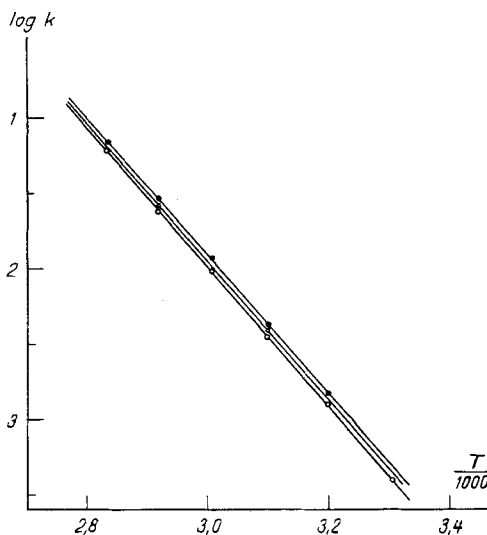


Fig. 10.

Temperaturabhängigkeit von k für die 3 Versuchsserien.

○ Serie A △ Serie B ● Serie C

Durch Extrapolation können aus der $1/T - \log K$ -Kurve Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten für andere Temperaturen ermittelt werden. Für 100° ergibt sich für Serie A ein k von $0,285 \text{ min}^{-1}$ und eine Halbwertszeit von $2,43 \text{ min.}$, für 0° ein k von $8,51 \cdot 10^{-6} \text{ min}^{-1}$ und eine Halbwertszeit von $56,5 \text{ Tagen.}$

2. Geschwindigkeit der Zersetzung unter nichtwässrigen Lösungsmitteln und wässrigen Lösungen.

Die Tatsache, dass bei der Zersetzung unter Wasser relativ grosse Kupferkriställchen entstehen, veranlasste uns, ähnliche Zersetzungsversuche in organischen Lösungsmitteln zum Teil mit unpolaren Molekeln sowie in wässrigen Lösungen ionogener Verbindungen zu prüfen. Verwendet wurden Paraffinöl, Toluol, Glycerin und die weiter unten aufgeführten Lösungen.

Benutzt wurde die im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Apparatur; die Messungen erfolgten wie dort angegeben. Der Kupferwasserstoff wurde mit den in den Serien B und C verwendeten unterphosphorigen Säuren bei 50° hergestellt; alle Zersetzungen wurden bei 70° vorgenommen. Im Falle des Paraffinöls wurde der gründlich ausgewaschene Kupferwasserstoff 5mal mit Aceton und 4mal mit Paraffinöl nachgewaschen; dabei wurde das Produkt fast schwarz. Im dickflüssigen Öl setzte sich der Niederschlag sehr langsam ab. Der zum Spülen verwendete Wasserstoff wurde über P_2O_5 getrocknet. Im Falle des Toluols wurde das Wasser durch viermaliges Aufschwemmen mit absolutem

Alkohol und siebenmaliges Waschen mit Toluol verdrängt; auch hierbei wurde der Niederschlag fast schwarz. Bei den Versuchen mit Glycerin erfolgte der Ersatz des Wassers durch sechsmaliges Ersetzen der überstehenden Lösung durch das Lösungsmittel, was wegen der langsamen Sedimentation sehr zeitraubend war. Bei den Versuchen unter wässrigen Lösungen wurde die Lösung einfach zur ausgewaschenen Suspension gegeben.

In einem der Versuche mit Toluol wurde der ungefähre Gehalt an Wasser bzw. Alkohol im Lösungsmittel wie folgt bestimmt: Nach der Zersetzung wurde zu der entstandenen Kupfersuspension wasserfreier Äther und hierauf eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Aus der entwickelten Wasserstoffmenge wurde, nach Korrektur für den Ätherdampf, das Verhältnis von aktivem Wasserstoff zu Kupfer zu 1:13 bestimmt.

Trägt man für die Versuche, bei denen die Reaktionsgeschwindigkeit bequem messbar war, die $\log(v_0 - v)$ -Werte gegen die Zeit auf, so erhält man ähnlich wie bei der Zersetzung unter Wasser Kurven mit einem längeren linearen Teil und ausschliessender verlangsamer Zersetzung. Die Neigung der Geraden entspricht aber andern Geschwindigkeitskonstanten. Um alle Versuche miteinander vergleichen zu können, wurden sie mit Hilfe der Beziehung

$$k_A = 0,823 k_B = 0,917 k_C$$

auf die Basis der Serie A umgerechnet. Die Resultate sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Zersetzungsgeschwindigkeit von Kupferhydrid unter verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungen bei 70° C.

Flüssigkeit	Serie	Werte aus Messungen		Werte auf Serie A umg.	
		$k \text{ min}^{-1} \cdot 10^2$	$\tau \text{ min.}$	$k \text{ min}^{-1} \cdot 10^2$	$\tau \text{ min.}$
Wasser	A	2,32	29,9	2,32	29,9
Paraffinöl	B	0,892	77,7	0,734	94,5
Toluol	B	1,09	63,4	0,90	77,0
Glycerin	B	1,26	55,1	1,04	66,9
m. Na_2SO_4	C	1,95	35,4	1,79	38,8
m. NaCl	C	0,685	101	0,627	110
m. Acetatpuffer pH = 5 .	C	4,79	14,5	4,38	15,8
m. H_2SO_4	C	2,88	24,1	2,64	26,2
Wasser + Glasstaub . . .	C	2,45	28,3	2,25	30,8

Die organischen Lösungsmittel üben alle einen stark verzögernden Einfluss aus, indem die Zersetzungsgeschwindigkeit bei Glycerin nicht ganz die Hälfte, bei Paraffinöl ca. ein Drittel derjenigen des Wassers war.

Bei einer Reihe von wässrigen Lösungen war die Beschleunigung so gross, dass auch bei Zimmertemperatur eine unmessbar rasche und vollständige Zersetzung eintrat. Es waren dies die folgenden Lösungen: m. Natronlauge, m. Natriumcarbonat (pH ~ 11) m. Natriumacetat (pH ~ 9) und eine Pufferlösung von Natriumcitrat-Zitronensäure mit einem pH von ungefähr 5.

Aus den Versuchen mit Lösungen, unter denen die Zersetzung mit bequem messbarer Geschwindigkeit verläuft, ergibt sich, dass ein Acetatpuffer von $\text{pH} \sim 5$ ziemlich stark beschleunigt, Schwefelsäure die Reaktion nur wenig beeinflusst, Sulfationen wenig, Chloridionen aber stark hemmen, sogar stärker als organische Lösungsmittel. Glas selber bzw. kleine aus diesem in Lösung gegangene Mengen Alkali vermögen die Reaktion nicht merklich zu beeinflussen, wie der Versuch mit beigefügtem Glaspulver zeigt.

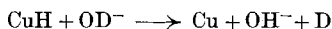
Zusammenfassend ergibt sich, dass es in wässriger Lösung offenbar vor allem Anionen sind, die die Zersetzungsgeschwindigkeit beeinflussen. Sehr stark beschleunigend wirken in höhern Konzentrationen die Hydroxylionen und auch Citrationen, in geringerem Masse Acetationen. Dagegen wirken Sulfat- und besonders Chloridionen verzögernd. Das positive Wasserstoffion scheint nur eine sehr geringe beschleunigende Wirkung zu haben.

Das Beobachtungsmaterial über die Natur des unter organischen Lösungen und wässrigen Lösungsmitteln entstandenen Kupfers ist noch sehr unvollkommen. Rein äusserlich war festzustellen, dass bei allen Versuchen, mit Ausnahme desjenigen mit Citratpuffer, das Zersetzungsprodukt rötlich und schwammig war, wie bei der Zersetzung unter Wasser. Dies gilt auch für die Versuche unter Paraffinöl und Toluol, unter denen das Ausgangsmaterial schwarz war. Bei der Zersetzung unter Citratpuffer entstand ein schwarzes, pulveriges und nicht schwammiges Kupfer. Röntgenographisch ergab sich, dass die Kristallgrösse rund $0,1 \mu$ betrug, das Gitter aber schwach gestört war. Einzig die Zersetzungsprodukte aus NaOH - und NaCl -haltigen Lösungen wurden elektronenmikroskopisch und röntgenographisch untersucht (vgl. II, 3). In beiden Fällen war das Kupfer feinteilig ($d \sim 0,1 \mu$), was sich auch röntgenographisch an einer schwachen Linienverbreiterung bemerkbar machte. Es ist sehr bemerkenswert, dass in beiden Fällen bei sehr starker Beschleunigung, wie bei Verzögerung sehr viel kleinere Kupferkriställchen entstehen als bei Zersetzung unter Wasser. Bei der Zersetzung unter der Natriumchloridlösung fand eine Abscheidung von Kupfer an der Glaswand statt, in Form von nur lose haftenden, glänzenden aber sehr feinkristallinen Flittern.

3. Zersetzung von CuH durch NaOD .

Die starke Beschleunigung der Zersetzung von CuH durch Hydroxylionen ist sehr bemerkenswert, und es schien von Interesse, besondere Versuche zur Abklärung des Mechanismus vorzunehmen, unter Verwendung von NaOD als Katalysator. Ein möglicher Mechanismus ist der, dass ein Austausch des Wasserstoffatoms mit dem Hydroxylion stattfindet. Bei Umsetzung mit OD^- Ionen müsste sich

dies in der Entwicklung von deuteriumreichem Gas äussern, wie sich aus folgender Gleichung ergibt:



In der üblichen Weise wurde Kupferhydrid (20-m. Mol.) hergestellt, ausgewaschen und auf einen Glasfiliertiegel gespült. Auf diesem war ein kleiner Tropftrichter angebracht. Er war ferner über ein Trockenrohr und ein Rohr mit Kupferoxyd mit einer mit Eiswasser gekühlten Falle verbunden. Das Spülgas war gereinigter, über P_2O_5 getrockneter Stickstoff. Das Kupferhydrid wurde im Glasfiliertiegel 4mal mit $0,35 \text{ cm}^3$ schwerem Wasser (99,5%) aus dem Tropftrichterchen gewaschen. Durch Auflösen von Natrium in D_2O wurden $0,4 \text{ cm}^3$ m. NaOD hergestellt und dieses zum Kupferhydrid fliessengelassen. Dieses reagierte sehr rasch unter geringer Wärmeabgabe, und das entwickelte Gas wurde mit Stickstoff über das Trockenmittel zum Kupferoxyd geleitet und das dort gebildete Wasser in der Falle kondensiert. Es bildeten sich ca. 25 mg Flüssigkeit; deren Dichte wurde in einem Mikropyknometer mit einer Genauigkeit von $\pm 0,5\%$ bestimmt.

Diese Dichtebestimmung (1,002 bei 20°) ergab, dass unter Berücksichtigung des idealen Verhaltens einer $\text{D}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ -Mischung¹⁾ innerhalb der Fehlergrenze die entstehende Flüssigkeit reines H_2O war. Die Tatsache, dass sich bei der Zersetzung von CuH mit NaOD H_2 und nicht D_2 bildet, zeigt eindeutig, dass sich die Zersetzung nicht nach dem oben skizzierten Mechanismus abspielt. Es ist bemerkenswert, dass Hydroxylionen die Halbwertszeit von CuH bei Zimmertemperatur von rund $3 \cdot 10^5$ auf ca. 1 sec. reduzieren können, ohne dass ein Austausch der Wasserstoffatome stattfindet.

4. Verhalten beim Trocknen und Flüchtigkeit von CuH.

Die in der Einleitung erwähnten Beobachtungen, dass ein bestimmter Wassergehalt für die Haltbarkeit des Kupferhydrids wesentlich ist, wurde erneut geprüft.

Kupferhydrid wurde, wie in II, 1 beschrieben, hergestellt und ausgewaschen, in einen Asbestfiliertiegel filtriert und in einer evakuierten Trockenpistole über P_2O_5 getrocknet. In jedem Versuch wurde die während der Trocknung stattfindende Zersetzung durch Messung des Druckanstiegs an einem Manometer verfolgt. Nach 3–10 Tagen wurde der Apparat mit reinem trockenem Stickstoff gefüllt, der Tiegel in den Analysenapparat übergeführt und unter Stickstoff auf 400° erhitzt. Das ausgetriebene Wasser wurde gesammelt und gewogen, der entwickelte Wasserstoff über erhitztes CuO geleitet und das dabei entstandene Wasser ebenfalls bestimmt.

Aus den Manometerablesungen ergab sich, dass sich das Hydrid während der Trocknung unregelmässig und wesentlich rascher zersetzte, als nach den Zersetzungsversuchen des in Wasser suspendierten Materials zu erwarten war. Die Entfernung des Wassers beschleunigte offensichtlich die Zersetzung. Die Farbe der Präparate wurde mit fortschreitender Trocknung dunkler und wurde nach 2–3 Tagen tief schwarz, erinnerte also an das „schwarze Kupfer“, das als wasserstoffhaltiges Produkt vor einem halben Jahrhundert elektrolitisch erhalten worden ist²⁾.

¹⁾ E. Swift, Am. Soc. **61**, 198 (1939).

²⁾ F. Mylins & O. Fromm, B. **27**, 647 (1894); F. Foerster & O. Seidel, Z. anorg. Ch. **14**, 106 (1897).

Es ist bemerkenswert, dass beim Erhitzen des schwarzen Produktes während der Analyse keine nachweisbare Wasserstoffentwicklung stattfand, bis eine Temperatur von 105° — 130° erreicht war, worauf eine plötzliche Zersetzung eintrat; ohne Ausnahme zeigten die getrockneten Proben eine solche milde Explosion, ein Verhalten, das stark von dem des feuchten Präparates abwich (Halbwertszeit bei 100° 2,4 min.).

Die Zusammensetzung der getrockneten Präparate schwankte. Zwei typische Beispiele für das Verhältnis $\text{Cu}:\text{H}:\text{H}_2\text{O}$ sind: 1:0,112:0,015 und 1:0,159:0,01. In beiden Fällen war der Kupferwasserstoff also weitgehend zersetzt. Der Wassergehalt würde genügen, um die noch vorhandenen Hydridkriställchen mit einer mehr als monomolekularen Schicht zu überziehen. Das Ergebnis der Trocknungsversuche lässt sich interpretieren durch die Annahme, dass eine an der Oberfläche der CuH -Kriställchen adsorbierte Wasserschicht diese stabilisiert.

Auf Grund der Feststellung, dass sich auf Glas ein Kupferspiegel bildet, wenn in der Nähe Kupferwasserstoff erhitzt wird, und dass der Wasserstoff, der von der Zersetzung des Hydrids stammt, mit grüner Flamme brennt, hat *Wagner*¹⁾ postuliert, Kupferwasserstoff sei, obschon unstabil, doch merklich flüchtig. Diese Frage wurde in der folgenden Weise geprüft.

In üblicher Weise hergestellter Kupferwasserstoff wurde mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und in Portionen von 20—100 mg in ein zu einer Spitze ausgezogenes Glasrohr, 1—2 cm vom Austritt entfernt, eingefüllt. Reiner Wasserstoff wurde durchgeleitet und beim Austritt entzündet. Nach Verdampfen des Äthers wurde das Hydrid mit kleiner Flamme erhitzt. Nach Erreichung einer bestimmten Temperatur fand plötzliche Zersetzung statt, und die Flamme färbte sich kurze Zeit grün. Wurde ein Wattefilter zwischen Hydrid und Austritt eingeschaltet, so trat keine Grünfärbung auf. Milderer Erhitzen während längerer Zeit verursachte kein plötzliches Verpuffen des Hydrids und auch keine Färbung der Flamme.

Aus diesen Versuchen schliessen wir, dass Kupferhydrid keine merkbare Flüchtigkeit besitzt und dass die grüne Farbe beim Verbrennen des bei der Zersetzung gebildeten Wasserstoffs festen, vom Gasstrom mitgeführten Kupferteilchen zuzuschreiben ist, die leicht durch Filtrieren entfernt werden können.

5. Diskussion des Zersetzungsmechanismus.

Beim Versuch, die Ergebnisse der kinetischen Messungen zur Interpretation des Zersetzungsmechanismus zu verwerten, sind auch einige weitere der oben erwähnten Tatsachen zu berücksichtigen. Vorerst sei die stabilisierende Wirkung des Wassers erwähnt, aus der sich ergibt, dass wir es nicht mit einer Zersetzung unbeeinflusster Kupferhydridkriställchen zu tun haben, dass vielmehr das adsorbierte

¹⁾ *W. Wagner*, l. c.

Wasser von grossem Einfluss ist. Die kleinere Zersetzungsgeschwindigkeit in organischen Lösungsmitteln kann dann interpretiert werden durch die Annahme, dass adsorbierte organische Molekeln die Zersetzung stärker hemmen als Wasser.

Im weitem ist festzuhalten, dass bei der Zersetzung unter reinem Wasser Kupferkriställchen entstehen, deren lineare Ausdehnung um mehr als eine Zehnerpotenz grösser ist als diejenige des Kupferhydrids. Bei den bis dahin untersuchten heterogenen Reaktionen wurde postuliert, dass sich an bestimmten Stellen der Ausgangsphase Keime der neuen Substanz bilden, und dass die Reaktion von diesen Keimen aus weiterläuft. Ein solcher Reaktionsmechanismus bedingt, dass die Kriställchen der neuen Phase kleiner oder höchstens gleich gross sind wie die der Ausgangsphase. Bei der Zersetzung des Kupferhydrids unter Wasser dagegen müssen Kupferteilchen atomarer Grösse irgendwie über eine grössere Distanz wandern; die neugebildeten Kupferkristalle können sich deshalb nicht als Keime betätigen. Wir haben deshalb zunächst an einen elektrochemischen Mechanismus gedacht, mit der Ausbildung von Lokalelementen und Wanderung von Cu-Ionen durch die Lösung von Elektronen durch die Hydridkriställchen. Die Tatsache, dass auch in unpolaren Lösungsmitteln eine recht rasche Zersetzung eintritt und die hemmende Wirkung gewisser Elektrolytzusätze schliessen einen solchen Mechanismus aus.

Obschon im Unterschied zu den meisten andern analogen Umsetzungsreaktionen eine Keimwirkung der neuen Phase nicht wahrscheinlich ist, scheint es doch angemessen, die dort gewonnenen theoretischen Erkenntnisse zu verwerten. *Mampel*¹⁾ hat kürzlich, ausgehend von früheren Arbeiten von *Hume*, *Colvin* und *Bradley* sowie von *Fischbeck* und Mitarbeitern Zeitumsatzformeln für heterogene Reaktionen theoretisch abgeleitet.

Es lassen sich zwei Extremfälle unterscheiden. Beim ersten Fall überzieht sich die Teilchenoberfläche gleichzeitig und rasch bei allen Kristallen mit Keimen, und die Kristalle werden von aussen her allmählich aufgezehrt; es ergibt sich eine Formel, nach der die Geschwindigkeitskonstante proportional der dritten Wurzel aus der noch nicht umgesetzten Menge ist. Dieser Fall setzt relativ grosse Teilchen des Ausgangsmaterials voraus. Kürzlich haben *Gregg & Razouk*²⁾ die Gültigkeit dieser Beziehung für die Zersetzung von Magnesiumhydroxyd festgestellt.

Beim zweiten Fall mit kleinen Teilchen des Ausgangsmaterials wird nach erfolgter Keimbildung ein Kriställchen sofort aufgezehrt.

¹⁾ *K. L. Mampel*, Z. physikal. Ch. **187**, 43 u. 235 (1940); hier Lit.-Angaben über frühere Arbeiten.

²⁾ *S. J. Gregg & R. R. Razouk*, Soc. **1949**, Suppl. Iss. 36.

Die Geschwindigkeit der Keimbildung ist proportional der Zahl der vorhandenen Kriställchen des Ausgangsmaterials; es resultiert ein Geschwindigkeitgesetz wie bei Reaktionen I. Ordnung.

Die Tatsache, dass der Zerfall von Kupferhydrid über ein relativ langes Intervall wie eine Reaktion I. Ordnung verläuft, lässt zunächst einen dem 2. Fall analogen Mechanismus diskutieren, wobei wir uns auf die Zersetzung unter Wasser beschränken wollen. Es sei angenommen, dass durch Stoss der Wassermolekeln Energie auf die Hydridkriställchen übertragen und in Schwingungsenergie umgewandelt werde. Bei Akkumulierung der Aktivierungsenergie von 21,0 kcal auf eine Bindung an der Oberfläche werde der Zerfall ausgelöst, und gewissermassen wie in einer Kettenreaktion reagiere das ganze Kriställchen ab¹⁾.

Der Häufigkeitsfaktor ist bei monomolekularen Reaktionen im allgemeinen gleich einer Schwingungsfrequenz, d. h. $10^{13} - 10^{14} \text{ sec}^{-1}$. Eine günstige Schwingung hat aber die Zersetzung eines ganzen Kriställchens mit $10^7 - 10^8 \text{ CuH}$ zur Folge. Berücksichtigt man noch das Verhältnis der Oberflächen- zu der Gesamtzahl der CuH, so kommt man zu einem Wert für den Häufigkeitsfaktor von ca. 10^{19} sec^{-1} . Dieser Wert ist rund 10^9 mal grösser als der gefundene, und man müsste eine sehr kleine Übergangswahrscheinlichkeit annehmen, um einen derartigen Mechanismus gelten zu lassen. Gegen diesen Mechanismus spricht vor allem auch, dass das bei tiefer Temperatur hergestellte, feinteiligere Hydrid ganz wenig rascher zerfällt, während infolge viel kleinerer Kettenlänge eine beträchtliche Abnahme der Geschwindigkeit zu erwarten wäre. Ferner ist nicht verständlich, wie die relativ grossen Kupferkristalle entstehen könnten.

Nimmt man an, dass sich bei der Konzentrierung der Aktivierungsenergie an einer Oberflächenstelle nur ein Wasserstoffmolekel bildet nach der Gleichung $2 \text{ CuH} = \text{H}_2 + 2 \text{ Cu}$, dass also die Teilchen allmählich von aussen nach innen aufgezehrt werden, so ist dieser Mechanismus dem Fall 1 von *Mampel* einigermaßen analog, und es sollte, ideale Verhältnisse vorausgesetzt, der zeitliche Zerfall dem \sqrt{t} -Gesetz gehorchen. Da die für die Ableitung dieses Gesetzes gemachten Voraussetzungen — gleiche, grosse, kugelförmige Teilchen — in unserm Beispiel nicht gelten, schliesst die Tatsache, dass während einer begrenzten Zeit der Zerfall einem logarithmischen Gesetz gehorcht, den oben skizzierten Mechanismus nicht aus. Der Häufigkeitsfaktor würde bei einem solchen Mechanismus bei Berücksichtigung des Verhältnisses der Gesamt- zu der Oberflächenzahl der CuH ca. $10^{11} - 10^{12} \text{ sec}^{-1}$ betragen, was dem experimentell gefundenen Wert einigermaßen entspricht.

¹⁾ Einen analogen Kettenmechanismus nimmt *W. Frankenburg* bei der Bildung von Lithiumnitrid an; Z. El. Ch. **32**, 481 (1926).

Ungeklärt bleibt aber auch bei diesem Mechanismus die Bildung der relativ grossen Kupferkristalle, da ein Wandern von Kupferatomen in Wasser über grössere Strecken, oder das nachträgliche Zusammenkristallisieren schon gebildeter kleinerer Kupferkriställchen allen chemischen und kolloidchemischen Erfahrungen widerspricht. Nachdem, wie oben erwähnt, ein elektrochemischer Mechanismus nicht in Frage kommt, bleibt noch die Annahme, dass das Kupferhydrid mit Lösungsmittelmolekeln, bei ionogenen Lösungen mit Ionen, Komplexe bilden kann, die sich ablösen und vornehmlich an schon gebildeten Kupferkeimen zersetzen. Für diese Hypothese fehlt allerdings vorläufig eine einwandfreie experimentelle Stütze, und es kann nur ins Feld geführt werden, dass bei andern Metallen Metallhydridkomplexe bekannt sind.

Der Einfluss von anderen Fremdsubstanzen als Wasser könnte nach dieser Hypothese auf das unterschiedliche Komplexbildungsvermögen zurückgeführt werden, wobei diese Komplexbildung primär über eine Adsorption an der Oberfläche des Hydrids erfolgen muss. Es ist zu erwarten, dass eine weitere kinetische Untersuchung des Einflusses von Fremdsubstanzen Licht in diese Fragen bringen wird. Eine eingehendere Diskussion erscheint verfrüht, solange nicht abgeklärt ist, welcher der beiden Faktoren der *Arrhenius*'schen Gleichung durch die Fremdsubstanz geändert wird.

Einzig was den Einfluss der Hydroxylionen anbelangt, sei noch auf folgendes hingewiesen. Die Reaktion ist mit ca. 5 kcal exotherm; bei grosser Reaktionsgeschwindigkeit kann sehr wohl eine starke lokale Temperatursteigerung eintreten. Es ist demnach durchaus möglich, dass die Reaktion, die bei langsamem Verlauf auf einem schrittweisen Abbau des Gitters beruht, bei starker Beschleunigung z. B. durch Hydroxylionen infolge lokaler Temperatursteigerung in einen momentanen Zerfall der Kriställchen in H_2 und Cu übergeht. Damit würde die Tatsache, dass kein Austausch der H-Atome mit OD^- -Ionen eintritt, ohne weiteres eine Erklärung finden.

IV. Versuche zur Herstellung von Kupferhydrid nach andern Methoden.

1. Kupferhydrid durch Reduktion mit Hypoborat.

1912 beobachteten *Travers & Ray*¹⁾, dass wässrige Lösungen des Reaktionsproduktes von Magnesium mit Boroxyd stark reduzierende Eigenschaften besitzen, und dass mit Kupfersulfat in saurem Medium ein bräunlicher Niederschlag gefällt wird. Sie betrachteten die Substanz als identisch mit durch Reduktion mit unterphosphoriger Säure erhaltenem Kupferhydrid.

¹⁾ *M. W. Travers & R. C. Ray*, Proc. Roy. Soc. A. **87**, 163 (1912); *R. C. Ray*, Soc. 1922, 1088.

Stock und Mitarbeiter¹⁾ stellten später durch Umsetzen von B_2H_6 oder auch B_4H_{10} mit KOH oder durch teilweise Hydrolyse von $K_2B_2H_6$ eine Substanz her, die sie „Kaliumhypoborat“ nannten. Sie hat möglicherweise die Zusammensetzung $K_2[B_2H_4(OH)_2]$ ²⁾, und es wurde gefunden, dass sie aus Kupfersulfat eine dunkelbraune Substanz ausscheidet, deren Zusammensetzung, auf Grund einer einzigen Analyse, zwischen CuH und CuH_2 liegt.

Eine kleine Menge von *Stock's* „Hypoborat“ wurde hergestellt und das Reaktionsprodukt mit Kupfersulfat röntgenographisch untersucht. Diboran wurde nach der etwas modifizierten Methode von *Finholt* und Mitarbeiter³⁾ unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Frisch durch Destillieren gereinigtes Borbromid wurde in einer vollkommen aus Glas bestehenden Apparatur in so viel absolutem Äther aufgelöst, dass die feste Additionsverbindung in Lösung ging; hierzu wurde langsam eine ätherische Lösung von $LiAlH_4$ gefügt. In dieser Weise wurde erreicht, dass das BrB_3 immer im Überschuss war. Das gebildete Diboran wurde zusammen mit Ätherdampf durch einen Wasserstoffstrom über zerstoßenes Natriumhydroxyd geleitet, das in einem langen Glasrohr ausgebreitet war. Die Bildung des „Hypoborates“ entwickelte so viel Wärme, dass das Fortschreiten der Reaktion bequem an der Lage der sich langsam verschiebenden Grenze zwischen heiss und kalt verfolgt werden konnte.

Eine Lösung von Hypoborat in Eiswasser wurde hergestellt und mit Kupfersulfatlösung versetzt. Nach Behandeln des Niederschlags mit Essigsäure zum Auflösen des mitgefällten Hydroxyds wurde der dunkelbraune Niederschlag in ein Glaskapillare zentrifugiert und eine Röntgenaufnahme hergestellt. Das Röntgendiagramm zeigte verbreitete Linien, die auf eine Teilchengrösse von 100–200 Å schliessen liessen. Die Lage der Reflexe war dieselbe wie bei den mit unterphosphoriger Säure hergestellten Präparaten. Einige schwache Linien fehlten. Wenig metallisches Kupfer war nachweisbar.

Durch Reduktion von Kupfersalzlösung mit „Hypoborat“ entsteht also tatsächlich das gleiche Hydrid wie mit unterphosphoriger Säure.

2. Versuch zur Herstellung von Kupferhydrid mit *Grignard*-Reagens.

Weichselfelder und Mitarbeiter⁴⁾ haben beobachtet, dass wasserfreies Nickelchlorid mit einer ätherischen Lösung von Phenylmagnesiumbromid eine braune Suspension von kolloidem metallischem Nickel ergibt, die leicht Wasserstoff absorbiert und eine schwarze Substanz abscheidet, für die eine Zusammensetzung NiH_4 angegeben wird; diese Substanz verliert beim Trocknen Wasserstoff und soll in NiH_2 übergehen. Die gleichen Forscher zeigten, dass auch die wasserfreien Chloride von Kobalt, Eisen, Chrom und Wolfram mit *Grignard*-Reagens und Wasserstoff Hydride bilden, für die sie einfache stöchio-

¹⁾ *A. Stock & E. Kuss*, B. **47**, 810 (1914); **56**, 807 (1923); *A. Stock & E. Pohland*, *ibid.* **59**, 2210 (1926); *A. Stock, W. Süterlin & F. Kurzen*, Z. anorg. Ch. **225**, 225 (1935).

²⁾ *L. & W. Klemm*, Z. anorg. Ch. **225**, 258 (1935).

³⁾ *A. E. Finholt, A. C. Bond & H. I. Schlesinger*, Am. Soc. **69**, 1199 (1947).

⁴⁾ *W. Schlenk & T. Weichselfelder*, B. **56**, 2230 (1923); *T. Weichselfelder*, A. **447**, 64 (1926); *T. Weichselfelder & M. Kossodo*, B. **62**, 769 (1929).

metrische Formeln angeben. *Balandin* und Mitarbeiter¹⁾ sowie *Sahai & Ray*²⁾ haben diese Hydride weiter untersucht und geben noch andere einfach stöchiometrische Formeln an.

Demgegenüber bestreiten *Haenny & Levi*³⁾ auf Grund ihrer Versuche die Bildung definierter Hydride von Nickel und Eisen mit *Grignard*-Reagens und Wasserstoff.

Es ist festgestellt worden⁴⁾, dass durch *Grignard*-Reagens Kupfer (II)- zu Kupfer(I)-halogeniden reduziert werden und dass bei der Reaktion von Phenylmagnesiumbromid mit Kupfer(I)-halogeniden, vor allem dem Jodid, bei 0° das instabile Phenylkupfer entsteht⁵⁾, dagegen ist die Reaktionsfähigkeit dieser Gemische mit Wasserstoff noch nicht geprüft worden. Es wurde deshalb untersucht, ob mit *Grignard*-Reagens und Wasserstoff ein Kupferhydrid hergestellt werden kann.

An ein Reaktionsrohr von ca. 100 cm³ Inhalt war auf der einen Seite ein Glasschliff angeschmolzen, durch den kleine dünnwandige Glaskügelchen mit wasserfreiem Kupfer(II)-chlorid (6 mMol) oder Kupfer(I)-jodid (20 mMol) eingeführt werden konnten; zudem war eine Einrichtung angebracht, durch die ein in Glas eingeschmolzenes Eisenstück magnetisch bewegt werden konnte. Das andere Ende des Reaktionsrohres führte über eine Glasrohrfeder, die ein Schütteln des Reaktionsgefäßes gestattete, durch einen Glasschliff und Hahn zu einer mit Quecksilber gefüllten Gasbürette und eine Vorrichtung, von der über Natrium getrockneter Äther in das Reaktionsgefäß destilliert werden konnte. Der Apparat wurde gründlich mit reinem, trockenem Wasserstoff gespült, hierauf das *Grignard*-Reagens eingefüllt (0,8-m. Phenylmagnesiumbromid, 40 mMol), der Apparat nochmals gespült und die Gasbürette mit Wasserstoff gefüllt. Das Reaktionsgefäß wurde auf 0° gebracht und das Kügelchen mit dem Kupferhalogenid zerbrochen; die Geschwindigkeit der Wasserstoffadsorption konnte an der Bürette abgelesen werden. Das System wurde zuerst mit wasserfreiem Nickelchlorid geprüft und es wurde rasche Wasserstoffabsorption festgestellt.

Beim Versuch mit CuCl₂ wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, dabei wurde die ätherische Phase dunkelbraun und undurchsichtig; es wurden aber keine merklichen Mengen Wasserstoff absorbiert. Das Reaktionsgefäß schien mit Kupfermetall überzogen. Die Flüssigkeit wurde abdekantiert, der feste Bodenkörper mit Äther gewaschen, in einem Wasserstoffstrom getrocknet und das Reaktionsgefäß in siedendes Wasser getaucht; es entwickelte sich aber nur eine zu vernachlässigende Menge Gas. Bei den Versuchen mit CuJ wurde einmal 24 Stunden bei Zimmertemperatur, das zweitemal die gleiche Zeit bei 0° geschüttelt (in diesem Falle bildete sich wahrscheinlich Phenylkupfer); in beiden Fällen war keine Wasserstoffabsorption zu beobachten. Nach Entfernung der tiefgrünen Ätherlösung, Auswaschen und Trocknen des festen Rückstandes war beim Erhitzen auf 100° ebenfalls keine merkbare Gasentwicklung festzustellen.

¹⁾ A. A. Balandin, B. V. Erofeev, K. A. Pecherskaya & M. S. Stakhanova, J. gen. Chem. (USSR.) **11**, 577 (1941); A. A. Balandin & B. V. Erofeev, ibid. **12**, 168 (1942); Acta physicochim. URSS. **18**, 494 (1943); A. A. Balandin, B. V. Erofeev, K. A. Pecherskaya & M. S. Stakhanova, ibid. **18**, 157 und 300 (1943).

²⁾ B. N. Sahai & R. C. Ray, J. indian Chem. Soc. **20**, 213 (1943); R. C. Ray & B. N. Sahai, ibid. **23**, 61 und 67 (1946).

³⁾ Ch. Haenny & E. Levi, Chim. **1**, 203 (1947) (Vortragsreferat).

⁴⁾ H. Gilman & H. H. Parker, Am. Soc. **46**, 2823 (1924).

⁵⁾ R. Reich, C. r. **177**, 322 (1923); H. Gilman & J. M. Straley, R. **55**, 821 (1936).

Es ist offensichtlich, dass Kupferhalogenide nicht mit *Grignard*-Reagens und Wasserstoff reagieren unter Bedingungen, unter denen die Chloride des Nickels und der andern oben erwähnten Metalle Wasserstoff aufnehmen. Die Versuche, in dieser Weise Kupferhydrid herzustellen, wurden deshalb aufgegeben.

3. Herstellung von Kupferhydrid mit Lithiumaluminiumhydrid.

Finholt und Mitarbeiter¹⁾ haben eine mehr oder weniger allgemein anwendbare Methode zur Herstellung von Hydriden vieler Elemente angegeben, nämlich die Reaktion der Halogenide oder anderer Verbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung. Es wurde als lohnend erachtet, auch die Herstellung von Kupferhydrid nach dieser Methode zu prüfen.

Drei verschiedene Kupferverbindungen wurden verwendet: wasserfreies Kupfer(II)-chlorid, Kupfer(I)-jodid (durch Fällen erhalten und bei 90° getrocknet) und Kupferaluminiumäthoxyd, $\text{Cu}[\text{Al}(\text{O C}_2\text{H}_5)_4]_2$. Das letztere wurde nach der Methode von *Meerwein & Bersin*²⁾ hergestellt und vor Gebrauch in Benzol umkristallisiert. Eine molare Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Äther wurde verwendet.

Verschiedene Methoden, die Reaktion durchzuführen, wurden geprüft. Es erwies sich am zweckmässigsten, ein einfaches, unten zugeschmolzenes Glasrohr von 8 cm³ Inhalt mit seitlichem Ansatz und oben einem Glasschliff zu verwenden. Ein kontinuierlicher Strom von reinem, trockenem Wasserstoff wurde durch das Reaktionsgefäß geleitet. Die LiAlH_4 -Lösung und der Äther zum Auswaschen wurden mit einer Pipette eingefüllt und nach heftigem Schütteln durch Dekantieren entfernt. In den Fällen, in denen der Wasserstoff bestimmt werden sollte, wurde das Reaktionsgefäß an die früher beschriebene Analysenapparatur angeschlossen, unter Verwendung von Stickstoff als Spülgas. Zwei Waschflaschen mit konzentrierter Schwefelsäure wurden vor das erhitzte Rohr mit CuO eingeschaltet, um überschüssigen Ätherdampf zu absorbieren. Da die Präparate beim Erhitzen den Wasserstoff fast explosionsartig abgaben, musste noch ein Expansionsgefäß mit konzentrierter Schwefelsäure dazwischen geschaltet werden.

Kupferaluminiumäthoxyd gab auch bei langem Stehen und Erhitzen keine sichtbare Reaktion mit LiAlH_4 ; die hellblaue Farbe blieb unverändert, und es fand keine Gasentwicklung statt. Mit CuCl_2 und CuJ fand eine heftige Reaktion statt, der Äther kam zum Sieden, und es erfolgte eine beträchtliche Gasentwicklung. In beiden Fällen bildete sich ein festes, schwarzes Produkt. Bei einem Versuch mit 0,3 g CuCl_2 und einer äquimolaren Menge LiAlH_4 wurde das schwarze Reaktionsprodukt röntgenographisch geprüft. Die meisten Linien konnten metallischem Kupfer und Lithiumchlorid zugeordnet werden, daneben enthielt der Film noch eine Reihe weiterer schwacher Linien.

Die Verwendung des nicht hygroskopischen CuJ erwies sich als praktischer. Beim Schütteln mit einem Überschuss von LiAlH_4 bil-

¹⁾ A. E. *Finholt*, A. C. *Bond* & H. I. *Schlesinger*, l. c.; A. E. *Finholt*, A. C. *Bond*, K. E. *Witzbach* & H. J. *Schlesinger*, Am. Soc. **69**, 2692 (1947).

²⁾ H. *Meerwein* & T. *Bersin*, A. **476**, 113 (1929).

dete sich neben einem schweren, schwarzen ein leichteres, festes Produkt, wahrscheinlich Lithiumjodid; dieses konnte beim Auswaschen fast vollständig vom erstern getrennt werden, da es im Äther suspendiert blieb. Das schwarze Produkt war ausserordentlich pyrophor und hatte die Tendenz, sich beim Abdampfen des Äthers in milder Explosion zu zersetzen. Um bei der Analyse Verluste zu vermeiden, mussten in die Ansatzrohre des Reaktionsgefässes ein Wattebausch eingeführt werden. Das schwarze Produkt enthielt noch etwas CuJ ; nach Zersetzung des Hydrids bei der analytischen Bestimmung wurde der Rückstand mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ausgezogen, um dieses vor der Cu-Bestimmung zu entfernen. In dieser Weise wurden Verhältnisse von $\text{H}:\text{Cu}$ erhalten, die zwischen 0,3 und 0,6 — vorzugsweise um 0,5 — lagen. Das schwarze Produkt entwickelte bei Zimmertemperatur ständig Wasserstoff, so dass die variable Zusammensetzung nicht erstaunlich ist. Ein Röntgendiagramm, das von dem schwarzen Produkt hergestellt wurde, zeichnete sich durch starke Verbreitung der Linien aus. Die intensivsten Linien fallen mit solchen von Kupfer(I)-oxyd zusammen, das sich wahrscheinlich als Folge der grossen Sauerstoffempfindlichkeit beim Einfüllen in die *Mark*-Röhrchen gebildet hatte. Bevor Schlüsse über die Natur des zweifellos sehr hochdispersen wasserstoffhaltigen Produktes abgegeben werden können, sind weitere experimentelle Unterlagen notwendig.

4. Versuche mit atomarem Wasserstoff.

Pietsch und Mitarbeiter¹⁾ haben die Wirkung von atomarem Wasserstoff auf verschiedene Metalle geprüft und stellten die Bildung von festen Hydriden bei Kupfer, Silber, Gold und einer Reihe von weitem Metallen fest. *Pietsch* beschreibt das Reaktionsprodukt von atomarem Wasserstoff mit einer aufgerauhten Kupferoberfläche als bläulich-weiss, bei zu hoher Konzentration des atomaren Wasserstoffs zersetzte es sich thermisch wieder. *McMahon & Robinson*²⁾ wiederholten die Versuche von *Pietsch* und erhielten ein schwarzes Produkt, das sich bei Luftausschluss in starker Salzsäure unter Bildung einer Lösung mit einwertigem Kupfer auflöste, woraus auf eine Zusammensetzung von CuH geschlossen werden kann. Es liegt keine röntgenographische Untersuchung über das so erhaltene Kupferhydrid vor; dieser Punkt sollte untersucht werden.

In einem Apparat für atomaren Wasserstoff, ähnlich demjenigen von *Pietsch*, wurden ca. 5 mg Kupferpulver in einem Porzellanschiffchen dem Strom von atomarem Wasserstoff ausgesetzt. Das Kupferpulver wurde dunkelgrau und wurde nach längerer Behand-

¹⁾ *E. Pietsch & F. Seufferling*, Naturw. **19**, 573 (1931); *E. Pietsch & E. Josephy*, *ibid.* **19**, 737 (1931); *E. Pietsch, F. Seufferling, W. Roman & H. Lehl*, Z. El. Ch. **39**, 577 (1933).

²⁾ *F. A. McMahon & P. L. Robinson*, Soc. **1934**, 854.

lung (15 Stunden) unter Luftausschluss in ein *Mark*-Röhrchen eingefüllt. Das Röntgendiagramm zeigte nur die Linien von Kupfer. Da nicht anzunehmen ist, dass das Hydrid ein identisches Gitter hat wie Kupfer, ist es wahrscheinlich, dass zu wenig vorhanden war, um sich röntgenographisch bemerkbar zu machen. Ein analoges Resultat hat *Pietsch* bei Silberhydrid erhalten.

V. Konstitution und Klassifikation des Kupferhydrids.

Durch unsere Untersuchung ist von den drei in der Literatur diskutierten Strukturvorschlägen derjenige von *Müller & Bradley*¹⁾ bestätigt worden, d. h. es liegt ein Gitter mit hexagonal dichtester Kugelpackung der Kupferatome vor. Diese Autoren haben darauf hingewiesen, dass das Kupferhydrid eine gleiche Zahl von Elektronen aufweist wie Zink, das ebenfalls ein Gitter mit hexagonal dichtester Kugelpackung besitzt. Nach *Hägg*²⁾ können die röntgenographisch nicht lokalisierbaren Wasserstoffatome sehr wohl definierte Positionen einnehmen, und dieser Autor nimmt an, dass ein Gitter wie beim Wurtzittyp vorliegt, mit vierfacher Koordination der Kupfer- und Wasserstoffatome und im wesentlichen kovalenter Bindung. Das letztere ist im Einklang mit der ungefähr gleichen Elektronegativität von Kupfer und Wasserstoff, von 1,8 resp. 2,1 (nach der Skala von *Pauling*³⁾).

So viel scheint sicher, dass im Kupferhydrid eine Kristallverbindung mit dreidimensionalem Atomverband vorliegt, in dem sich keine Molekeln abgrenzen lassen⁴⁾, und dass es sich dadurch von den flüchtigen Hydriden scharf unterscheidet. Es ist den metallischen Hydriden an die Seite zu stellen, die den Einlagerungsverbindungen zugeordnet werden.

Die Annahme, dass im Kupferhydrid die Cu- und H-Atome im Kristallverband im wesentlichen durch kovalente Bindungen verknüpft sind, ist insofern nicht im Einklang mit den üblichen Annahmen über die Natur dieser Bindungsart, als zur Absättigung der vier Koordinationsstellen der Cu- und H-Atome nur ein Elektronenpaar zur Verfügung steht, also ein grosser Elektronenmangel besteht. *Rundle*⁵⁾ hat kürzlich den Bindungscharakter von Einlagerungsverbindungen mit Elektronenmangel diskutiert. Er nimmt dabei halbe Bindungen an, in dem Sinne, dass eine Bindung zwischen zwei Koordinationsstellen resoniert. Der grösstenteils metallische Charakter (metallische Leitfähigkeit, starkes optisches Reflexionsvermögen)

¹⁾ *H. Müller & A. J. Bradley*, l. c.

²⁾ *G. Hägg*, Z. physikal. Ch. **11** B, 433 (1931).

³⁾ *L. Pauling*, The Nature of the Chemical Bond, Cornell University Press, Ithaca, New York 1940, p. 70.

⁴⁾ *H. C. Longuet-Higgins*, Soc. **1946**, 139.

⁵⁾ *R. E. Rundle*, Am. Soc. **69**, 1327 und 1719 (1947); Acta Cryst. **1**, 180 (1948).

dieser Verbindungen kann darauf zurückgeführt werden, dass unter Umständen überschüssige Elektronen zur Verfügung stehen, die Bindungen von Metall- zu Metallatom bewirken können, und dass die Resonanz der Elektronen zwischen den verschiedenen Koordinationsstellen deren grosse Beweglichkeit bedingt. *Rundle* hat vor allem Einlagerungsverbindungen mit NaCl-Struktur (Carbide, Nitride, Oxyde) diskutiert, bei denen er Bindungswerte von $\frac{1}{2}$ annimmt; der gleiche Wert ergibt sich auch für Uranhydrid¹⁾.

Überträgt man die Vorstellungen von *Rundle* auf Kupferhydrid, so ist für dieses ein Bindungswert von $\frac{1}{4}$ anzunehmen. Eine gewisse Bestätigung dieser Annahme ergibt sich aus den Atomabständen. Aus den Gitterdimensionen von Kupferhydrid und der Annahme, dass sich die Wasserstoffatome gleich weit entfernt von vier Kupferatomen an den Ecken eines deformierten Tetraeders befinden, ergibt sich der Abstand Cu — H zu 1,76 Å.

*Pauling*²⁾ hat kürzlich sogenannte Einzelbindungsradien der Elemente neu berechnet und zusammengestellt und eine Beziehung angegeben zwischen Einzelbindungsradius (R_1) und dem Radius (R_n) für eine Bindung mit dem Bindungswert n . Die Beziehung lautet

$$R_1 - R_n = 0,300 \log n$$

Für R_1 von Kupfer gibt *Pauling* 1,17 Å an, für $R_{\frac{1}{4}}$, wie er im Kupferhydrid in Frage kommt, ergibt sich 1,35 Å. Damit wird $R_{\frac{1}{4}}$ von Wasserstoff 0,41 Å, woraus sich aus obiger Beziehung für R_1 von Wasserstoff $0,41 - 0,18 = 0,23$ Å ergibt, während der Einzelbindungsradius von Wasserstoff nach spektroskopischen Daten bei den meisten flüchtigen, nur in Entladungsröhren nachweisbaren metallischen Hydriden 0,25 — 0,32 Å und bei den Nichtmetallhydriden 0,28 — 0,32 beträgt. Der kürzeste Abstand Cu-Cu beträgt 2,89 Å, der tetraedrisch kovalente Radius ist 1,35 Å; der Anteil an metallischer Bindung dürfte deshalb zu vernachlässigen sein. Das einzelne Elektronenpaar im hybridisierten tetraedrischen sp^3 -Zustand kann zwischen vier Lagen resonieren, indem es so „Viertelbindungen“ im Sinne *Rundle*'s bildet. Trotz Fehlens eigentlicher metallischer Bindung dürften die einzelnen Kriställchen mit dieser Struktur mit starkem Elektronenmangel wahrscheinlich eine beträchtliche elektrische Leitfähigkeit aufweisen.

Die stabilisierende Wirkung von Wasser und andern Flüssigkeiten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei den an der Oberfläche befindlichen Kupferatomen die aussen liegenden Koordinationsstellen durch die Fremdmolekeln abgesättigt werden. Es ist denkbar, dass beim Fehlen einer solchen Absättigung infolge Verringerung der Resonanzenergie die Bindung der äussersten Kupferatome geschwächt wird und deshalb der Zerfall leichter eintritt.

¹⁾ R. E. Rundle, Am. Soc. **69**, 1719 (1947).

²⁾ L. Pauling, Am. Soc. **69**, 542 (1947).

Zusammenfassung.

1. Es wurde unter Verwertung älterer Literaturangaben eine verbesserte Methode entwickelt zur Herstellung von Kupferhydrid durch Reduktion von Kupfersulfat mit unterphosphoriger Säure und zur Analyse der Präparate. Der Gehalt an CuH der bei 45° hergestellten Präparate schwankte zwischen 70—90%, der bei 0° hergestellten zwischen 65—80%, der Rest ist elementares Kupfer, das zum Teil durch langsame Zersetzung des Hydrids gebildet wird.

2. Die röntgenographische Untersuchung bestätigte die von Müller & Bradley gefundene Struktur mit hexagonal dichtester Kugelpackung der Kupferatome; Kupferdeuterid hat ganz wenig grössere Gitterdimensionen. Aus der Verbreiterung der Röntgenreflexe ergibt sich, dass bei Darstellung bei tiefer Temperatur, die Kristallgrösse sehr klein ist und mit steigender Herstellungstemperatur zunimmt (ca. 200 Å bei 0°, ca. 1000 Å bei 45° hergestellt).

3. Die röntgenographische und elektronenmikroskopische Verfolgung der thermischen Zersetzung unter Wasser ergibt, dass nebeneinander die beiden reinen Komponenten auftreten; gegenseitige Löslichkeit der beiden Phasen ineinander scheint nicht zu bestehen. Die bei der erwähnten Zersetzung entstehenden Kupferkriställchen haben einen mittleren Durchmesser von 3—5 μ , sind also 30—50mal grösser als die Hydridkriställchen.

4. Die Zersetzungsgeschwindigkeit von CuH unter Wasser gehorcht während ca. $\frac{2}{3}$ des Reaktionsablaufs der Gleichung einer Reaktion I. Ordnung; die Halbwertszeiten sind 30 Minuten bei 70°, 30 Stunden bei 30°. Die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit folgt zwischen 30—80° der Gleichung von Arrhenius; die Aktivierungsenergie ergibt sich zu 21 kcal.

5. Die Zersetzungsgeschwindigkeit hängt stark vom flüssigen Medium ab, unter dem sich das Kupferhydrid befindet. Organische Lösungsmittel und eine wässrige Lösung von Natriumchlorid verzögern die Zersetzung, in alkalischem Medium ist die Reaktion sehr stark beschleunigt und es findet ein rascher und vollständiger Zerfall schon bei Zimmertemperatur statt. Bei der Zersetzung von CuH in einer Lösung von NaOD in D₂O entsteht H₂ und nicht D₂.

6. Es wurde bestätigt, dass sich das Hydrid beim Trocknen rascher zersetzt als im feuchten Zustand, dass es demnach durch adsorbiertes Wasser stabilisiert wird. Dagegen konnte nachgewiesen werden, dass CuH nicht unzersetzt flüchtig ist.

7. Es wurden verschiedene Zerfallsmechanismen diskutiert. Das gesamte Beobachtungsmaterial lässt sich aber nicht widerspruchsfrei auf Grund der üblichen Vorstellungen über den Mechanismus heterogener Reaktionen deuten; weitere Untersuchungen über den Einfluss des flüssigen Mediums sind notwendig.

8. Es wurden eine Reihe weiterer Methoden zur Herstellung von Kupferwasserstoff geprüft. Bei der Reduktion von Kupfersulfat mit Unterborsäure entsteht das gleiche Hydrid wie bei Verwendung der unterphosphorigen Säure. Bei der Einwirkung von *Grignard*-Reagens und Wasserstoff auf Kupferhalogenide wurde kein Hydrid erhalten. Lithiumaluminiumhydrid gibt mit Kupferhalogeniden ein schwarzes, sehr hochdisperses wasserstoffreiches Produkt, dessen Natur noch nicht abgeklärt ist. Versuche, die Natur des Reaktionsproduktes von atomarem Wasserstoff mit Kupfer abzuklären, blieben erfolglos.

9. Die Struktur und Konstitution von Kupferhydrid wird diskutiert. Dieses ist eine Kristallverbindung mit dreidimensionaler Atomkonfiguration, Koordinationszahl vier und tetraedrischem Koordinationschema. Auf Grund von Überlegungen über die Atomabstände ergibt sich, dass die Bindungsart im wesentlichen kovalent ist; es besteht aber ein grosser Elektronenunterschuss, und es wird angenommen, dass Resonanz des einen Elektronenpaares zwischen vier Lagen stattfindet.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden ermöglicht durch Beiträge aus den Arbeitsbeschäftigungskrediten des Bundes. Dankbare Anerkennung sei der *John Simon Guggenheim Memorial Foundation* of New York N.Y. ausgesprochen, ohne deren Unterstützung die vorliegende Untersuchung nicht möglich gewesen wäre,

Bern, Inst. für anorg., analyt. und physikal. Chemie.

89. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Eminii*

Asch. et Pax.

Glykoside und Aglykone, 56. Mitteilung¹⁾

von **A. Lardon.**

(18. III. 50.)

Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Eminii* *Asch. et Pax.* wurden bisher besonders von *Jacobs & Bigelow*²⁾ sowie von *Lamb & Smith*³⁾ untersucht. Die Samen enthalten nach diesen Autoren zur Hauptsache ein Gemisch leicht wasserlöslicher Di- oder Polyglykoside, die nach *Lamb & Smith* etwa 3–5% Acetylgruppen gebunden enthalten. In diesem Gemisch finden sich sowohl leicht wie auch schwer spaltbare Glykoside. Letztere lassen sich nach milder Hydrolyse teilweise abtrennen. Aus solchem Material isolierten *Jacobs & Bigelow* ein kristallisiertes Monosid $C_{30}H_{46}O_9$ und ein ebenfalls

¹⁾ 55. Mitteilung, *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 544 (1950).

²⁾ *W. A. Jacobs & N. M. Bigelow*, *J. Biol. Chem.* **99**, 521 (1933).

³⁾ *I. D. Lamb & S. Smith*, *Soc.* **1936**, 442.

8. Es wurden eine Reihe weiterer Methoden zur Herstellung von Kupferwasserstoff geprüft. Bei der Reduktion von Kupfersulfat mit Unterborsäure entsteht das gleiche Hydrid wie bei Verwendung der unterphosphorigen Säure. Bei der Einwirkung von *Grignard*-Reagens und Wasserstoff auf Kupferhalogenide wurde kein Hydrid erhalten. Lithiumaluminiumhydrid gibt mit Kupferhalogeniden ein schwarzes, sehr hochdisperses wasserstoffreiches Produkt, dessen Natur noch nicht abgeklärt ist. Versuche, die Natur des Reaktionsproduktes von atomarem Wasserstoff mit Kupfer abzuklären, blieben erfolglos.

9. Die Struktur und Konstitution von Kupferhydrid wird diskutiert. Dieses ist eine Kristallverbindung mit dreidimensionaler Atomkonfiguration, Koordinationszahl vier und tetraedrischem Koordinationschema. Auf Grund von Überlegungen über die Atomabstände ergibt sich, dass die Bindungsart im wesentlichen kovalent ist; es besteht aber ein grosser Elektronenunterschuss, und es wird angenommen, dass Resonanz des einen Elektronenpaares zwischen vier Lagen stattfindet.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden ermöglicht durch Beiträge aus den Arbeitsbeschäftigungskrediten des Bundes. Dankbare Anerkennung sei der *John Simon Guggenheim Memorial Foundation* of New York N.Y. ausgesprochen, ohne deren Unterstützung die vorliegende Untersuchung nicht möglich gewesen wäre,

Bern, Inst. für anorg., analyt. und physikal. Chemie.

89. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Eminii*

Asch. et Pax.

Glykoside und Aglykone, 56. Mitteilung¹⁾

von **A. Lardon.**

(18. III. 50.)

Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Eminii* *Asch. et Pax.* wurden bisher besonders von *Jacobs & Bigelow*²⁾ sowie von *Lamb & Smith*³⁾ untersucht. Die Samen enthalten nach diesen Autoren zur Hauptsache ein Gemisch leicht wasserlöslicher Di- oder Polyglykoside, die nach *Lamb & Smith* etwa 3–5% Acetylgruppen gebunden enthalten. In diesem Gemisch finden sich sowohl leicht wie auch schwer spaltbare Glykoside. Letztere lassen sich nach milder Hydrolyse teilweise abtrennen. Aus solchem Material isolierten *Jacobs & Bigelow* ein kristallisiertes Monosid $C_{30}H_{46}O_9$ und ein ebenfalls

¹⁾ 55. Mitteilung, *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 544 (1950).

²⁾ *W. A. Jacobs & N. M. Bigelow*, *J. Biol. Chem.* **99**, 521 (1933).

³⁾ *I. D. Lamb & S. Smith*, *Soc.* **1936**, 442.

kristallisiertes Biosid $C_{36}H_{56}O_{14}$, die aber beide biologisch unwirksam waren, da es sich um Allo-formen handelte. Aus den Spaltprodukten der leicht hydrolysierbaren Glykoside konnte Strophanthidin isoliert werden, ausserdem liess sich darin Periplogenin durch Derivate nachweisen. *Lamb & Smith* gelang es, aus den Samen reines Cymarin abzuscheiden. Nach enzymatischer Hydrolyse mit Strophanthobiase konnten sie reines Emicymarin isolieren. Ferner wurde dabei ein Gemisch erhalten, das sie nicht trennen konnten und das nach dem Ergebnis der Hydrolyse zur Hauptsache aus Cymarin und Periplocymarin bestand. Wurde die enzymatische Spaltung in Anwesenheit der allo-merisierenden Enzyme, also direkt durch Weichen der Samen mit Wasser durchgeführt, so wurde Allo-emicymarin erhalten sowie ein Gemisch, das sie als Gemisch von Allocymarin und Alloperiplocymarin ansahen^{1) 2)}. Die Samen von *Strophanthus Eminii* sind demnach eine der besten Quellen zur Gewinnung von Periplogenin und Alloperiplogenin-glykosiden. Da solche für chemische Versuche³⁾ benötigt wurden, habe ich 3,5 kg Samen von *Strophanthus Eminii*, die unserem Institut von Herrn Prof. A. Stoll⁴⁾ freundlichst zur Verfügung gestellt worden waren, extrahiert. Über die Resultate wird hier berichtet.

Eine Extraktion desselben Samenmaterials für den gleichen Zweck ist kürzlich von *Speiser & Reichstein*⁵⁾ durchgeführt worden, wobei aber das rohe Glykosidgemisch gleich hydrolysiert wurde. Für die erste Aufarbeitung benützte ich aber einen analogen Weg. Wie dort wurden keine Versuche unternommen, um die nativen Di- oder Polyglykoside zu fassen, sondern das rohe Gemisch wurde durch Einwirkung des wasserlöslichen Anteils der in den Samen enthaltenen Fermente weitmöglichst in Monoglykoside übergeführt⁶⁾. Nach üblicher Reinigung mit $Pb(OH)_2$ wurden die gesamten Rohglykoside zunächst aus wässriger Lösung mit Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch^{7) 8)} ausgeschüttelt. Die 3,5 kg Samen gaben 77,65 g (= 2,22 %) Glykosid-

1) Vgl. *P. Speiser & T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 2143 (1947).

2) Vgl. auch die Angaben bei *Strophanthus kombé Oliv.*, *W. Blome*, *A. Katz & T. Reichstein*, *Pharmac. acta Helv.* **21**, 325 (1946).

3) *A. Lardon*, *Helv.* **32**, 1517 (1949).

4) Herrn Prof. Dr. A. Stoll, Basel, soll auch hier für dieses wertvolle Material bestens gedankt werden. Es wurde unter Aufsicht von Herrn Dr. *Raymond*, Med. Dep. Daresalam, Ende 1936 sowie Mitte 1937 in der Tabora-Gegend (Tanganyika) gesammelt. Da in jener Gegend nach Angaben von Herrn *P. R. O. Bally* nur diese *Strophanthus*-art vorkommt und häufig ist, und da Herr Dr. *Raymond* selbst eine kleine Arbeit über *Str. Eminii* als Pfeilgiftpflanze veröffentlicht hat und sie daher genau kennt, so dürfte die botanische Bestimmung sicher sein.

5) *P. Speiser & T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 2143 (1947).

6) Es wurde ähnlich gearbeitet wie bei *Str. Nicholsonii Holm.*, *J. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 (1948).

7) Verhältnis der Volumteile von Chloroform-Alkohol.

8) Von A. Stoll, *J. Renz & W. Kreis*, *Helv.* **20**, 1484 (1937), zum Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

gemisch. Zur Vortrennung wurde dieses in Wasser aufgenommen und wie üblich¹⁾ zunächst mit Äther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Erhalten wurden 8,1 g (= 0,23 %) Ätherextrakt und 57,35 g (= 1,64 %) Chloroformextrakt. Der Rest, 12,2 g (= 0,35 %) leicht wasserlösliches Material, wurde vorläufig noch nicht untersucht, er dürfte noch etwas Di- oder Triglykoside enthalten haben.

Der Chloroformextrakt wurde teilweise durch fraktionierte Kristallisation getrennt, wobei eine kleine Menge eines nicht identifizierten Glykosides vom Smp. 205° oder 251° (Nebenprodukt B) erhalten werden konnte, das voraussichtlich eine Aldehydgruppe trägt, da es mit *Girard's* Reagens T reagiert.

Der Ätherextrakt sowie die Hauptmenge des Chloroformextraktes wurden zur Entfernung des Cymarins und evtl. anderer Glykoside, die eine Aldehydgruppe enthalten, mit *Girard's* Reagens T²⁾³⁾ behandelt, wobei der dabei eingetretene Gewichtsverlust ein ungefähres Mass für die Menge des anwesenden Cymarins und anderer Glykoside mit Aldehydgruppe darstellt. Die mit *Girard's* Reagens T nicht in Reaktion getretenen Anteile wurden an Al₂O₃ chromatographiert, worauf Periplocyamarin, Cymarol, Emicyamarin, eine Spur Allo-emicyamarin, Periplogenin, Strophanthidol sowie drei Nebenprodukte A, B und C isoliert werden konnten. In folgender Tabelle sind die Ausbeuten angegeben, wobei der Gehalt an Cymarin ungefähr dem Verlust bei der Girardierung entsprechen dürfte⁴⁾.

3,5 kg Samen gaben:

5,01	g = 0,143%	Periplocyamarin
6,36	g = 0,182%	Cymarol ⁵⁾
16,60	g = 0,483%	Emicyamarin
Spur		Allo-emicyamarin
0,21	g = 0,006%	Periplogenin
1,48	g = 0,042%	Strophanthidol
0,215	g = 0,006%	Nebenprodukt A, Smp. 257—261° (Geninacetat?)
1,1	g = 0,031%	Nebenprodukt B, Smp. 202°/251° (Glykosid mit Aldehydgruppe) ⁶⁾
0,083	g = 0,0024%	Nebenprodukt C, Smp. 222—226° (Glykosid)
31,358	g = 0,895%	Total an kristallisierten Stoffen
14,635	g = 0,417%	Verlust bei Girardierung von Cymarin
19,457	g = 0,555%	Amorphe Fraktionen und Mutterlaugen
65,450	g = 1,87%	Total der eingesetzten Menge (roher Äther- und Chloroform-extrakt)

¹⁾ Es wurde ähnlich gearbeitet wie bei Str. *Nicholsonii* Holm., *J. v. Euw & T. Reichstein*, Helv. **31**, 883 (1948).

²⁾ A. *Girard & G. Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).

³⁾ Über die Verwendung von *Girard's* Reagens T zur Trennung von Glykosiden vgl. A. *Katz & T. Reichstein*, Pharmac. acta Helv. **19**, 231 (1944).

⁴⁾ Die so für Cymarin ermittelte Prozentzahl ist daher ein Maximalwert, da im rohen Gemisch noch andere Stoffe enthalten sind, die mit *Girard's* Reagens reagieren. — Die bei den anderen Stoffen angegebenen Prozentzahlen sind Minimalwerte, da sie nur die in reiner Form isolierten Mengen angeben.

⁵⁾ Davon nur 3,36 g direkt isoliert, Rest in aliquotem Teil eines Kristallisats bestimmt.

⁶⁾ Von diesem Stoff ist sicherlich nur ein kleiner Teil der wirklich vorhandenen Menge erfasst worden.

Ausser den schon früher isolierten Glykosiden Cymarín und Emicymarín sowie dem indirekt nachgewiesenen Periplocymarín enthalten die Samen somit noch relativ viel Cymarol. Die kleine Menge Allo-emicymarín könnte während der Extraktion entstanden sein. Ob die zwei Aglykone Periplogenin und Strophanthidol bereits in den Samen enthalten waren, ist nicht entschieden. Auch in anderen Fällen wurde beobachtet, dass relativ frische Strophanthussamen Enzyme enthalten, welche teilweise auch den letzten Zucker vom Aglykon abzuspalten vermögen.

Über die 3 Nebenprodukte lässt sich folgendes sagen: Nebenprodukt A ist wahrscheinlich ein Aglykonacetat der Formel $C_{25}H_{36}O_6$. Durch Acetanhydrid-Pyridin wird es bei 18° nicht verändert, hingegen enthält es wahrscheinlich eine schwer acetylierbare sekundäre HO-Gruppe, denn durch Dehydrierung mit CrO_3 entsteht ein Neutralprodukt, das von Subst. A verschieden ist. Dieses wurde mit Ozon und Perjodsäure zur Ätiosäure abgebaut¹⁾, die nach Methylierung mit Diazomethan einen kristallisierten Methylester lieferte, dessen Analyse auf die Formel $C_{23}H_{34}O_6$ passte.

Nebenprodukt B ist ein Glykosid mit Aldehydgruppe und enthält Methoxyl. Die Analyse passte am besten auf ein Diglykosid $C_{36}H_{54}O_{14}$, doch war es mit dem bekannten K-Strophanthin- β , dem diese Formel zukommt, nicht identisch. Acetylierung lieferte ein kristallisiertes Acetat $C_{44}H_{62}O_{18}$ (?), das durch Einwirkung von CrO_3 eine Säure lieferte, die als kristallisierter Methylester charakterisiert werden konnte. Die einzige ausführbare Analyse des letzteren passte allerdings nicht auf die erwartete Formel $C_{45}H_{64}O_{19}$.

Nebenprodukt C ist ein Glykosid der wahrscheinlichen Formel $C_{30}H_{46}O_9$, das Methoxyl enthielt und eine positive *Keller-Kiliani*-Reaktion gab. Es liess sich durch ein kristallisiertes Acetat $C_{34}H_{50}O_{11}$ (?) charakterisieren. Es scheint daher mit Cymarol isomer zu sein, ist aber sicher verschieden von diesem. Ob es sich um das bisher noch unbekannte Allo-cymarol handelt, konnte nicht entschieden werden. Ein Versuch, Cymarol in Analogie zur Allomerisierung von Emicymarín nach *Lamb & Smith*²⁾ durch Einwirkung der mit Wasser extrahierten Samenrückstände von *Strophanthus Eminii* umzulagern, lieferte nur unverändertes Cymarol.

Ich danke Herrn Prof. T. Reichstein für sein Interesse an dieser Arbeit und seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts sowie Herrn P. D. Dr. K. Meyer für weitere Hilfe bei der Korrektur.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes erwähnt,

¹⁾ Zur Methode vgl. K. Meyer & T. Reichstein, *Helv.* **30**, 1508 (1947).

²⁾ I. D. Lamb & S. Smith, *Soc.* **1936**, 442.

3 Stunden bei 100° über P_2O_5 . „Schweinchen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther (oder Chloroform), Waschen mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Farbreaktion der Samen¹⁾²⁾.

Die Samen waren creme gefärbt und stark behaart. Für die folgende Farbreaktion wurden mit dem Mikrotom 0,05 mm dicke Schnitte in der Querrichtung aus dem mittleren Teil des Samens hergestellt, auf dem Objektträger mit 1 Tropfen 80-proz. H_2SO_4 bedeckt und offen (ohne Deckglas) bei 50facher Vergrößerung im durchfallenden Licht beobachtet. Endosperm und Cotyledonen wurden nicht getrennt.

Zeit in Minuten	Endosperm	Cotyledonen
1	farblos	hell citron und dunkelgrün
2	„	orange-rosa und dunkelgrün
5	„	rosa und schwarz
10	„	lila und dunkel violett
30	schwach lila	lila und blau
60	farblos	lila und hellblau

Citron und dunkelgrün usw. bedeutet beide Farben nebeneinander.

Extraktion der Samen.

1 kg Samen von *Strophanthus Eminii* Asch. et Pax. wurden in der Fleischhackmaschine grob zerkleinert, durch Perkolation mit Petroläther bei 20° weitgehend entfettet, in der Kaffeemühle fein gemahlen und wie oben vollständig entfettet. Das entfettete, getrocknete Samenpulver wurde mit 3 Liter Eiswasser gut durchgeschüttelt, 2 Stunden unter öfterem Durchschütteln bei 0° stehen gelassen, dann bei 0° durch Watte und Kieselgur (Celite Nr. 535) abgenutscht. Das klare, wässrige Filtrat wurde mit etwas Toluol versetzt und bei 0° auf die Seite gestellt. Der Filtrerrückstand wurde mit 1,5 Liter 96-proz. Alkohol angeteigt, unter öfterem Umschütteln 2 Stunden bei 0° stehen gelassen, mit 1,5 Liter Eiswasser versetzt, gut geschüttelt und 16 Stunden bei 0° stehen gelassen, dann wie oben abgenutscht. Die Extraktion mit Alkohol-Wasser wurde noch zweimal wiederholt, worauf der Samenrückstand nicht mehr bitter war und verworfen wurde. Die klaren Alkohol-Wasser-Auszüge wurden im Vakuum bei 40–50° Badtemperatur auf 1 Liter eingengt, die trübe Lösung mit dem ersten Wassereextrakt vereinigt, mit etwas Toluol versetzt und 4 Tage bei 28° stehen gelassen; pH = 5–6. Dann wurde mit dem frisch aus 700 g Bleiacetat-trihydrat mit der berechneten Menge verdünnter NaOH kalt ausgefällt und gründlich mit dest. Wasser gewaschenem $Pb(OH)_2$ versetzt, 1 Liter Alkohol zugegeben und 15 Minuten energisch geschüttelt. Es wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo Super Cel) gedichtetes Filter genutscht und gut mit 50-proz. Alkohol nachgewaschen. Das ganz leicht alkalische Filtrat wurde mit wenig verdünnter H_2SO_4 auf pH = 5–6 gebracht, im Vakuum bei 40–50° auf 500 cm³ eingengt und 6mal mit je 500 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch³⁾ ausgeschüttelt, worauf die wässrige Phase nicht mehr bitter war und verworfen wurde. Die der Reihe nach im Gegenstromprinzip mit 50 cm³ Wasser, 50 cm³ 2-n. Sodalösung und noch 2mal mit 50 cm³ Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen nach dem Eindampfen 23 g rohes

¹⁾ E. Gilg & J. Schuster, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **29**, 220 (1919).

²⁾ F. J. Mathiesen, Pharmac. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

³⁾ Verhältnis der Volumteile.

Glykosidgemisch. Dieses wurde in 30 cm³ Methanol gelöst, mit 200 cm³ Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum abgedampft und die wässrige Lösung 2mal mit je 300 cm³ Äther, 6mal mit je 300 cm³ Chloroform und 4mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. Alle Auszüge wurden wie oben gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

Genau gleich wurden weitere 2,5 kg Samen behandelt. Aus den 3,5 kg wurden total erhalten:

8,10 g (= 0,23%) Ätherextrakt
57,35 g (= 1,64%) Chloroformextrakt
12,2 g (= 0,35%) Chloroform-Methanol-(2:1)-Extrakt
Total 77,65 g (= 2,22%) Rohglykoside

Trennung des Ätherextraktes.

Die 8,1 g Ätherextrakt wurden 2mal aus Methanol-Äther umkristallisiert und gaben 3,7 g Kristalle, Smp. 134—136°, die sich bei der Farbreaktion mit konz. H₂SO₄¹⁾ wie ein Gemisch von Periplocymarin und Cymarin verhielten. Zur Trennung wurden die 3,7 g Kristalle in 40 cm³ Methanol gelöst, mit 10 cm³ Eisessig und 4 g *Girard's* Reagens T²⁾ versetzt und 2 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde auf -15° abgekühlt, mit 95% der zur Neutralisation des Eisessigs erforderlichen Menge (ca. 70 cm³) gekühlter 2-n. NaOH versetzt und 4mal mit je 250 cm³ auf -15° gekühltem Chloroform-Alkohol-(9:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Die im Gegenstrom mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 2,55 g aldehydfreies Material. Zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton-Äther gab 2,26 g reines Periplocymarin, Smp. 208—212°.

Die 4,4 g Mutterlaugen der ersten Kristallisation wurden genau gleich mit *Girard's* Reagens behandelt und gaben 2,6 g aldehydfreies Material. Diese wurden mit den obigen 290 mg Periplocymarin-Mutterlaugen vereinigt und das Ganze (2,89 g) an 70 g alkali-freiem Al₂O₃³⁾ nach der Durchlaufmethode chromatographiert, wobei 3 kristallisierte Substanzen erhalten wurden.

Die mit Benzol-Chloroform-Gemischen von 10—20% Chloroformgehalt eluierbaren Anteile gaben aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 0,215 g farblose Körner vom Smp. 257—261° (Nebenprodukt A siehe unten).

Die mit Benzol-Chloroform-Gemischen von 20—50% Chloroformgehalt eluierten Anteile gaben aus Aceton-Äther noch 0,94 g Periplocymarin vom Smp. 204—208°.

Die mit reinem Chloroform eluierbaren Anteile gaben aus Aceton-Äther 0,21 g Periplogenin vom Doppel-Smp. 135—140° und nach Wiedererstarren 220—225°. Aus Benzol umkristallisiert schmolz es bei 230—236°.

Trennung des Chloroformextraktes.

Die 57,35 g Chloroformextrakt gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 9,5 g farblose Kristalle, Smp. 135—140°, die im wesentlichen aus Cymarin und Cymarol bestanden. Eine Probe (200 mg) wurde wie oben mit *Girard's* Reagens T behandelt und gab 93 mg aldehydfreies Material. Dieses lieferte aus Aceton-Äther 61 mg reines Cymarol. Die 9,5 g Kristallgemisch enthielten somit 4,41 g aldehydfreies Material und mindestens 2,9 g reines Cymarol.

Die 47,85 g Mutterlaugen gaben nach weiterem Stehen in Methanol-Äther noch 1,1 g Kristalle vom Smp. 202—205° (Nebenprodukt B⁴⁾). Die nunmehr verbleibenden Mutter-

¹⁾ Vgl. *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 (1948).

²⁾ *A. Girard & G. Sandulesco*, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

³⁾ Bereitet nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292, Fussnote 2; reaktiviert bei 190—200°.

⁴⁾ Ein ähnlich schmelzendes, aber von diesem verschiedenes Nebenprodukt siehe bei *P. Speiser & T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 2143 (1947).

laugen (46,75 g) wurden in 4 Portionen mit total 40 g *Girard's* Reagens behandelt und gaben 40,33 g aldehydfreies Material¹⁾. Es wurde in 4 Portionen an total 670 g alkali-freiem Al_2O_3 nach der Durchlaufmethode chromatographiert, aber nur grob in fünf Frak-tionen a–e aufgetrennt.

Die mit Benzol-Chloroform-Gemischen von 15–50% Chloroformgehalt eluierbaren Anteile (Fraktion a) wogen 5,68 g (Trennung siehe unten).

Die weiteren mit Benzol-Chloroform-(1:1) eluierbaren Anteile (3,8 g, Fraktion b) gaben aus Aceton-Äther 2,9 g reines Cymarol.

Die letzten mit Benzol-Chloroform sowie die mit reinem Chloroform eluierbaren Anteile (18,54 g, Fraktion c) gaben aus Methanol-Äther, dann aus reinem Methanol 14,4 g reines Emicymarin. Die 4,1 g Mutterlaugen wurden nochmals an 120 g alkali-freiem Al_2O_3 chromatographiert und gaben neben wenig Cymarol noch 1,5 g Emicymarin vom Smp. 160–163°. Aus der letzten Mutterlauge konnte eine kleine Menge Alloemicymarin vom Smp. 248–256° erhalten werden.

Die mit Chloroform-Methanol-Gemischen von 1–5% Methanolgehalt eluierten An-teile (3,69 g, Fraktion d) gaben aus Methanol-Äther 1,48 g reines Strophanthidol, Smp. 136–140°.

Die mit Chloroform-Methanol-Gemischen von 5–20% Methanolgehalt eluierten Anteile (4,5 g, Fraktion e) blieben amorph und wurden nicht weiter untersucht.

Trennung von Fraktion a).

Die 5,68 g Material gaben aus Aceton-Äther 0,98 g reines Periplocymarin, Smp. 203–207°. Die Mutterlaugen (4,7 g) wurden nochmals an 150 g alkali-freiem Al_2O_3 sorg-fältig chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 400 cm³ Lösungsmittel.

Fraktions-nummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand
1–2	Benzol-Chloroform (4:1)	amorph
3	„ „ (4:1)	krist. Smp. ca. 210°
4–5	„ „ (2:1)	„ „ ca. 210°
6	„ „ (1:1)	„ „ ca. 210°
7–8	„ „ (1:1)	„ „ 135–140°
9–10	„ „ (1:3)	„ „ 135–140° oder 222–226°
11	„ „ (1:3)	krist. Smp. 225–235°
12	Chloroform	„ „ 225–235°
13–14	„	amorph
15–16	Chloroform-Methanol (49:1)	krist. Smp. 159–163°
17	„ „ (19:5)	„ „ 159–163°
18	„ „ (9:1)	amorph wenig

Die Fraktionen 3–6 gaben aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 0,83 g reines Periplocymarin, Smp. 203–207°.

Die Fraktionen 7–8 gaben aus Methanol-Äther Kristalle vom Smp. 135–140°, die sich als Gemisch erwiesen und die noch Cymarin enthielten. Trennung siehe unten.

Die Fraktionen 9–10 (125 mg) gaben aus Methanol-Äther Kristalle vom Smp. 135–140°. Umkristallisieren aus absolutem Benzol lieferte 65 mg farblose Nadeln vom Smp. 222–226°. Nebenprodukt C.

Die Fraktionen 11–12 gaben aus Aceton-Äther 0,36 g reines Cymarol.

Die Fraktionen 13–14 hinterliessen nur wenig amorphes Material.

¹⁾ Dieses Material war, wie sich zeigte, noch nicht vollkommen aldehydfrei.

Die Fraktionen 15—17 gaben aus Methanol-Äther noch 1 g reines Emicymarin.

Die Fraktionen 7—8 sowie die Mutterlaugen der Fraktionen 3—6 und 9—10 (total 1,06 g) wurden zur Entfernung von Cymarinresten nochmals mit *Girard's* Reagens behandelt. Die aldehydfreien Anteile (0,885 g) gaben nach Chromatographie noch wenig Periplocymarin, Cymarol und 18 mg Nebenprodukt C vom Smp. 222—226°.

Periplocymarin aus *Str. Eminii*.

Aus Aceton-Äther farblose Körnchen, Smp. 203—207°; $[\alpha]_D^{18} = + 27,9^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,501$ in Methanol).

25,084 Subst. zu $1,0029 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = 0,70^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Legal-Reaktion rot, *Keller-Kiliani*-Reaktion blau¹⁾. Authentisches Material aus *Periploca graeca*²⁾ sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war bei beiden Präparaten ebenfalls gleich: braun (nach 1 Min.), braun-oliv (nach 5 Min.), schmutzig grün (nach 10 Min.), grüngrau (nach 30 Min.), grau (nach 60 Min.).

Acetat. Aus Aceton-Äther farblose feine Nadeln, Umwandlung bei 178—185°, dann Smp. 185—190°. Authentisches Periplocymarinacetat und die Mischprobe schmolzen gleich.

Cymarol aus *Strophanthus Eminii*.

Aus reinem Aceton dicke, tonnenförmige Kristalle mit breiten Längsstreifen, Smp. 236—238°; $[\alpha]_D^{17} = + 28^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,105$ in Methanol).

11,087 mg Subst. zu $1,0029 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = + 0,31^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Teilsynthetisches Cymarol aus Cymarin nach Umkristallisieren aus reinem Aceton schmolz gleich, ebenso die Mischprobe. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich.

Emicymarin aus *Strophanthus Eminii*.

Aus Methanol farblose Nadeln, Smp. 160—163°; $[\alpha]_D^{18} = + 13,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,112$ in Methanol).

11,158 mg Subst. zu $1,0029 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = + 0,15^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Acetat. Aus Aceton-Äther farblose, rhombische Blättchen, Smp. 282—285°. $[\alpha]_D^{17} = + 28,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,132$ in Chloroform).

11,352 mg Subst. zu $1,0029 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = + 0,32^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die gefundenen Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Smith & Lamb*.

Periplogenin aus *Strophanthus Eminii*.

Aus Methanol-Benzol, dann aus Methanol-Äther dicke Nadeln, Smp. 232—234°; $[\alpha]_D^{17} = + 29,1^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,417$ in Chloroform).

14,309 mg Subst. zu $1,0094 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = + 0,42^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Authentisches Periplogenin und die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 waren gleich.

Acetat. Aus Aceton-Äther farblose, feine Körner, Smp. 235—245°; $[\alpha]_D^{18} = + 47,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,871$ in Chloroform).

18,889 mg Subst. zu $1,0094 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = + 0,89^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Mischprobe und Farbreaktion mit H_2SO_4 gleich wie authentisches Periplogenin-acetat.

¹⁾ Ausführungsform nach *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 (1948).

²⁾ Wir danken Herrn Dr. *A. Wettstein* für dieses Material.

Strophanthidol aus Str. Eminii.

Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. 136–140°, authentisches Strophanthidol und Mischprobe ebenso.

Acetat. Aus Aceton-Äther farblose Plättchen, Smp. 190–193°, authentisches Strophanthidol-acetat und Mischprobe ebenso.

Nebenprodukt A.

Farblose Körner aus Aceton-Äther, Smp. 257–261°; $[\alpha]_D^{18} = + 53,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,558$ in Chloroform).

15,733 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = + 0,83^\circ \pm 0,02^\circ$

4,098 mg Subst. gaben 10,45 mg CO₂ und 3,09 mg H₂O (S. W.)

C₂₅H₃₆O₆ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,35% Gef. C 69,59 H 8,44%

Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei 217 m μ und $\log \epsilon = 4,19^1$.

Der Stoff scheint somit dieselbe Zusammensetzung zu besitzen wie Periplogenin-acetat. Die *Legal*-Reaktion war positiv, die *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. Mit Tetranitromethan gab er keine Gelbfärbung. Die Färbung mit konz. H₂SO₄ war rötlich-orange, dann schwach rosa und schliesslich violett.

Acetylierungsversuch. 31 mg Nebenprodukt A in 0,3 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Aceton-Äther gab farblose Körner, Smp. 256–260°; $[\alpha]_D^{18} = + 53,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,150$ in Chloroform).

11,615 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = + 0,62^\circ \pm 0,02^\circ$

4,008 mg Subst. gaben 10,241 mg CO₂ und 3,142 mg H₂O (OAB)

C₂₆H₃₆O₆ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,38% Gef. C 69,73 H 8,77%

Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (Nebenprodukt A) schmolz gleich, auch die Färbung mit H₂SO₄ war gleich.

Dehydrierung. 115 mg Nebenprodukt A (nicht ganz rein) in 0,5 cm³ Eisessig mit 1 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 6 Stunden bei 20° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 106 mg Neutralprodukt. Aus Aceton-Äther 43 mg Körner, Smp. 264–268°; $[\alpha]_D^{16} = + 43,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,811$ in Chloroform).

8,142 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = + 0,35^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit Nebenprodukt A gab starke Schmelzpunktniedrigung. Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 217 m μ und $\log \epsilon = 4,19$.

Abbau zum Ätiosäure-methylester²).

39 mg Dehydrierungsprodukt vom Smp. 264–268° wurden in 6 cm³ Äthylacetat 10 Minuten bei – 80° ozonisiert. Reduktion mit Zn-Staub in Eisessig gab 31 mg Neutralprodukt (Glyoxylsäure-ester). Dieser wurde in 2 cm³ Methanol mit 60 mg KHCO₃ in 1 cm³ Wasser 16 Stunden bei 18° stehen gelassen und lieferte 26 mg rohes Ketol. Es wurde in 0,5 cm³ Dioxan mit 40 mg HJO₄, 2H₂O in 0,1 cm³ Wasser 4 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die entstandene rohe Säure wurde mit Diazomethan methyliert und der Methyl-ester chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile gaben

¹) Diese Messung wurde von Herrn P. Zoller mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer Modell DU ausgeführt. (Berechnet auf Mol.-Gew. = 432,54.)

²) Methode vgl. K. Meyer & T. Reichstein, Helv. **30**, 1508 (1947).

aus Äther-Petroläther 10 mg farblose Blättchen, Smp. 192—196°; $[\alpha]_D^{16} = + 66,8^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,527$ in Chloroform).

5,295 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,35^\circ \pm 0,02^\circ$

2,775 mg Subst. gaben 6,879 mg CO₂ und 2,025 mg H₂O (OAB)

C₂₃H₃₄O₆ (406,50) Ber. C 67,94 H 8,43% Gef. C 67,65 H 8,17%

Der verbliebene Substanzrest wurde mit KOH in wässrigem Methanol heiss verseift und remethyliert. Der so erhaltene Methylester kristallisierte nicht. Er wurde mit CrO₃ dehydriert, doch konnten auch hierauf keine Kristalle erhalten werden.

Nebenprodukt B.

Zur Kontrolle auf Einheitlichkeit wurden 350 mg des bei 202—205° schmelzenden Produkts an 10 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Das Material wurde mit Chloroform-Methanol-Gemischen von 1—35% Methanolgehalt eluiert, aber alle Fraktionen gaben dasselbe Produkt. Aus Methanol-Äther farblose Blättchen, Smp. 202—205°, aus Aceton-Äther Körner, Smp. 251—253°; $[\alpha]_D^{20} = + 1,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,114$ in Dioxan).

11,182 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,02^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅, Schweinchen.

3,875 mg Subst. gaben 0,203 mg Gewichtsverlust = 5,23%

3,672 mg Subst. gaben 8,18 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O (S. W.)

4,029 mg Subst. gaben 1,384 mg AgJ (Zeisel) (F. W.)

C₃₆H₅₄O₁₄ Ber. C 60,83 H 7,65 —OCH₃ 4,37%

(710,79) Gef. „ 60,78 „ 8,11 „ 4,54%

Die Legal-Reaktion war positiv, die Keller-Kiliani-Reaktion negativ. Mit 84-proz. H₂SO₄ wurden folgende Farben erhalten: hell orange (nach 2 Min.), rosaorange (nach 10 Min.), schwach rosaorange (nach 1 Stunde). K-Strophanthin-β zeigte unter denselben Bedingungen die folgenden Farben: dunkelgrün (nach 1 Min.), grünoliv (nach 30 Min.), schwach grünoliv (nach 90 Min.).

Umsetzung mit Girard's Reagens.

100 mg Nebenprodukt B wurden wie oben mit Girard's Reagens T behandelt. Es konnte gar kein aldehydfreies Material erhalten werden.

Acetat. 140 mg Nebenprodukt B wurden in 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 24 Stunden bei 20° stehen gelassen und anschliessend 1 Stunde auf 50° erwärmt. Übliche Aufarbeitung (mit Chloroform), Filtration durch etwas Al₂O₃ und Kristallisation aus Aceton-Äther gab lange, feine Nadeln, Smp. 280—282°; $[\alpha]_D^{20} = + 5,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,185$ in Chloroform).

11,891 mg Subst. zu 1,0029 cm³ $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,06^\circ \pm 0,02^\circ$

4,256 mg Subst. gaben 9,260 mg CO₂ und 2,786 mg H₂O (OAB)

C₄₄H₈₂O₁₈ (878,94) Ber. C 60,12 H 7,11% Gef. C 59,37 H 7,33%

Mit 84-proz. H₂SO₄ wurden folgende Farben erhalten: orange (nach 2 Min.), rosa (nach 10—90 Min.).

Das Tetracetat von K-Strophanthin-β zeigt nach Literatur¹⁾ Smp. 168° und $[\alpha]_D^{20} = + 12^\circ$ (in Alkohol). Ein authentisches Präparat²⁾ schmolz auf dem Kofler-Block bei 155—162°, die Mischprobe bei 155—180°. Das authentische Präparat zeigte mit 84-proz. H₂SO₄ die folgenden Färbungen: grün (nach 1 Min.), olivgrün (nach 15 Min.), grau-grün (nach 1 Stunde).

¹⁾ A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. **20**, 1496 (1937).

²⁾ Wir danken Herrn Prof. A. Stoll, Basel, für dieses Material.

Dehydrierung des Acetats mit CrO_3 .

60 mg Nebenprodukt-B-acetat vom Smp. 280—282° wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung versetzt und 20 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurden 0,1 cm³ Methanol zugegeben und nochmals 6 Stunden stehen gelassen. Die Aufarbeitung (in Chloroform-Äther) gab 17 mg saure und 44 mg neutrale Anteile. Letztere wurden nochmals analog mit CrO_3 behandelt und gaben noch 23 mg Neutrales sowie 12 mg Säuren. Die vereinigten sauren Anteile (29 mg) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und chromatographisch an Al_2O_3 gereinigt. Aus Aceton-Äther 4 mg Methylester, Smp. 247—250°.

3,290 mg Subst. gaben 6,970 mg CO_2 und 2,073 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{O}_{19}$ (908,97) Ber. C 59,46 H 7,09% Gef. C 57,81 H 7,05%

Mit 84-proz. H_2SO_4 wurden folgende Farben erhalten: hellorange (nach 2 Min.), hellrosa (nach 20 Min.), rosa (nach 50 Min.).

Nebenprodukt C.

Aus absolutem Benzol farblose Nadeln, Smp. 222—226°; $[\alpha]_D^{20} = +29,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,272$ in Chloroform).

12,841 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,38^\circ \pm 0,02^\circ$

3,599 mg Subst. gaben 8,61 mg CO_2 und 2,74 mg H_2O (S. W.)

3,881 mg Subst. gaben 1,459 mg AgJ (Zeisel) (F. W.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_9$ Ber. C 65,43 H 8,42 $-\text{OCH}_3$ 5,64%
(550,67) Gef. „ 65,29 „ 8,52 „ 6,01%

Legal-Reaktion war positiv (rot), *Keller-Kiliani-Reaktion* ebenfalls positiv (blau), Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung. Mit 84-proz. H_2SO_4 wurden folgende Farben erhalten: hell gelbgrün (nach 5 Min.), orangebraun (nach 15 Min.), hell graubraun (nach 90 Min.), also teilweise ähnlich wie bei Cymarol, mit dem Substanz C aber nicht identisch ist. Substanz C gibt ein kristallisiertes Acetat, während Cymarolacetat bisher nicht kristallisierte.

Acetat. 30 mg Nebenprodukt C vom Smp. 222—226° in 0,3 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton-Äther gab farblose Nadeln, Smp. 232—240°; $[\alpha]_D^{20} = +40,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,454$ in Chloroform).

14,686 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,59^\circ \pm 0,02^\circ$

3,349 mg Subst. gaben 7,90 mg CO_2 und 2,45 mg H_2O (S. W.)

$\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_{11}$ (634,74) Ber. C 64,33 H 7,96% Gef. C 64,34 H 8,18%

Die Färbung mit konz. H_2SO_4 war gelb und wurde langsam rosa.

Versuch zur Herstellung von Allo-cymarol.

70 g Samen von *Str. Eminii* wurden gemahlen, entfettet, bei 20° vollständig mit Wasser, dann mit 50-proz. Alkohol extrahiert und noch zweimal mit Wasser gewaschen. Dieser Samenrückstand wurde mit der Lösung von 0,5 g Cymarol in 200 cm³ Wasser vermischt, mit 10 cm³ Toluol versetzt und unter gelegentlichem Durchschütteln 4 Monate bei 18° stehen gelassen. Dann wurde durch eine Schicht Kieselgur (Celite) genutscht und mit Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum auf 30 cm³ eingengt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrockneten Chloroformlösungen hinterliessen beim Eindampfen 450 mg Rückstand. Aus Aceton-Äther 330 mg Kristalle, Smp. 232—238°; $[\alpha]_D^{16} = +23^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,840$ in 80-proz. Methanol).

8,432 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,20^\circ \pm 0,02^\circ$

Mischprobe mit Cymarol gab keine Depression, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich.

Eine Probe der reinen Kristalle sowie die ganze Mutterlauge wurden acetyliert und beide Teile für sich chromatographiert. Aus keinem der beiden Teile liessen sich Kristalle erhalten, auch nicht nach Impfen mit dem Acetat von Nebenprodukt C.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organisch-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), bei Herrn *F. Weiser*, Basel (*F. W.*), bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Aus den Samen von *Strophanthus Eminii* *Asch. et Pax.* konnten nach Einwirkung des wasserlöslichen Teils der darin enthaltenen Fermente von den 4 Hauptglykosiden 0,143 % Periplocymarin, 0,182 % Cymarol und 0,483 % Emicymarin in kristallisierter Form isoliert werden. Aus dem Gewichtsverlust bei der Behandlung mit *Girard's* Reagens T ergibt sich ein Maximalgehalt an Cymarin von ca. 0,41 %. Ausserdem wurden kleine Mengen Allo-emicymarin, Periplogenin und Strophanthidol isoliert sowie 3 Stoffe, die als Nebenprodukt A, B und C bezeichnet wurden. Die stärker wasserlöslichen, erst mit Chloroform-Alkohol-Gemischen aus Wasser extrahierbaren Glykoside (15,7 % der Gesamt-Rohglykoside) wurden noch nicht untersucht.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

90. Die Wirkung von Thioharnstoff und einiger seiner Derivate auf Phenoloxydase verschiedener Herkunft

von **R. Jaques.**

(18. III. 50.)

Der Thioharnstoff und besonders seine Derivate Thiouracil, Methyl- und Propylthiouracil finden heute in der konservativen Behandlung hyperthyreotischer Zustände breite Anwendung. Die dieser Gruppe zukommenden pharmakodynamischen Wirkungen sind weitgehend untersucht. Verschiedene Untersucher haben sich mit der Wirkung der Thioharnstoffderivate auf Enzyme befasst. Schon vor der Thiouracilära war bekannt, dass Thioharnstoff die mit dem Dunkeln von Pflanzengeweben und Fruchtsäften verbundenen enzymatischen Vorgänge hemmt¹⁾. Thioharnstoff wurde aus diesem Grunde während der Kriegsjahre in der Schweiz stellenweise benützt, um das Dunkelwerden des zur Herstellung von Vollbrot verwendeten

¹⁾ *F. E. Denny*, Contribution of Boyce Thompson Institute **12**, 309 (1942); **7**, 55 (1935).

Eine Probe der reinen Kristalle sowie die ganze Mutterlauge wurden acetyliert und beide Teile für sich chromatographiert. Aus keinem der beiden Teile liessen sich Kristalle erhalten, auch nicht nach Impfen mit dem Acetat von Nebenprodukt C.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organisch-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), bei Herrn *F. Weiser*, Basel (*F. W.*), bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Aus den Samen von *Strophanthus Eminii* *Asch. et Pax.* konnten nach Einwirkung des wasserlöslichen Teils der darin enthaltenen Fermente von den 4 Hauptglykosiden 0,143 % Periplocymarin, 0,182 % Cymarol und 0,483 % Emicymarin in kristallisierter Form isoliert werden. Aus dem Gewichtsverlust bei der Behandlung mit *Girard's* Reagens T ergibt sich ein Maximalgehalt an Cymarin von ca. 0,41 %. Ausserdem wurden kleine Mengen Allo-emicymarin, Periplogenin und Strophanthidol isoliert sowie 3 Stoffe, die als Nebenprodukt A, B und C bezeichnet wurden. Die stärker wasserlöslichen, erst mit Chloroform-Alkohol-Gemischen aus Wasser extrahierbaren Glykoside (15,7 % der Gesamt-Rohglykoside) wurden noch nicht untersucht.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

90. Die Wirkung von Thioharnstoff und einiger seiner Derivate auf Phenoloxydase verschiedener Herkunft

von **R. Jaques.**

(18. III. 50.)

Der Thioharnstoff und besonders seine Derivate Thiouracil, Methyl- und Propylthiouracil finden heute in der konservativen Behandlung hyperthyreotischer Zustände breite Anwendung. Die dieser Gruppe zukommenden pharmakodynamischen Wirkungen sind weitgehend untersucht. Verschiedene Untersucher haben sich mit der Wirkung der Thioharnstoffderivate auf Enzyme befasst. Schon vor der Thiouracilära war bekannt, dass Thioharnstoff die mit dem Dunkeln von Pflanzengeweben und Fruchtsäften verbundenen enzymatischen Vorgänge hemmt¹⁾. Thioharnstoff wurde aus diesem Grunde während der Kriegsjahre in der Schweiz stellenweise benützt, um das Dunkelwerden des zur Herstellung von Vollbrot verwendeten

¹⁾ *F. E. Denny*, Contribution of Boyce Thompson Institute **12**, 309 (1942); **7**, 55 (1935).

Kartoffelbreis zu verhindern; die strumigene Wirkung des Thioharnstoffs war damals bei uns noch nicht bekannt¹⁾.

Bald nach dem Bekanntwerden der kropferzeugenden Eigenschaften von Thioharnstoffen mehrten sich die Untersuchungen über ihre Wirkung auf Fermente:

Überlebendes Schilddrüsengewebe bildet in vitro aus anorganischen Jodiden Thyroxin und Dijodtyrosin. Die strumigenen Verbindungen der Thioharnstoffreihe hemmen diese Synthese²⁾, die enzymatischer Natur und wahrscheinlich an die Tätigkeit der Cytochromoxydase gebunden ist³⁾. So wird denn auch der Angriffspunkt der Thioharnstoffe in vivo im Fermentsystem der Schilddrüse lokalisiert⁴⁾⁵⁾. Die Leber-Cytochromoxydase von mit Thiouracil behandelten Ratten zeigt verminderte Aktivität, wird aber in vitro nicht direkt gehemmt⁶⁾. Dieser Befund wurde an der Cytochromoxydase der normalen Hundeschilddrüse⁷⁾ und der Rattenschilddrüse⁸⁾ bestätigt, während andere Autoren eine deutlich erkennbare direkte Inaktivierung beobachten konnten⁵⁾⁹⁾. Bernsteinsäuredehydrase wird in vivo — wohl indirekt — gehemmt⁶⁾, in vitro dagegen nicht⁶⁾⁸⁾. Schilddrüsenextrakte oder peroxydasehaltige Pflanzenextrakte machen aus Jodiden Jod frei. Dieser Vorgang wird durch Thioharnstoff verhindert¹⁰⁾. Mit histochemischen Methoden wurde nachgewiesen, dass normale Schilddrüsenzellen Peroxydase enthalten, die durch Thiouracil gehemmt wird¹¹⁾. Bezüglich der Peroxydase bestehen allerdings insofern Unklarheiten, als ihr Vorhandensein in der Schilddrüse von anderer Seite überhaupt negiert wird⁸⁾¹²⁾. Die Oxydation von Benzidin, p-Aminobenzoesäure und Adrenalin durch Peroxydase aus Rattenlunge wird durch α -Naphthylthioharnstoff verhindert¹³⁾. Diese Verbindung und Phenylthioharnstoff beeinflussen die Glykolyse im Hirn- und Lungengewebe nicht¹⁴⁾, ebensowenig die Katalase¹⁵⁾.

Die schon bekannte Wirkung von Thioharnstoff auf Polyphenoloxydase besitzen auch die andern strumigenen Glieder dieser Reihe oft in noch ausgeprägterem Masse¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾. Zu den stärksten Inaktivatoren dieser Fermentgruppe gehört der α -Naphthylthioharnstoff, eine Verbindung, die unter dem Namen ANTU als relativ spez. Rattengift

¹⁾ F. Chodat & G. Duparc, *Helv.* **27**, 334 (1944); F. Chodat & C. Fleury, *Arch. Sci. phys. nat.* **26**, 94 (1946).

²⁾ A. L. Franklin & J. L. Chaikoff, *J. Biol. Chem.* **152**, 295 (1944).

³⁾ H. Schachner, A. L. Franklin & J. L. Chaikoff, *J. Biol. Chem.* **151**, 191 (1943).

⁴⁾ E. B. Astwood, *J. Pharmacol.*, **78**, 79 (1943); R. W. Rawson, et al., *Endocrinol.* **34**, 245 (1944); *J. Clin. Endocrinol.* **4**, 201 (1944); *J. Am. Med. Ass.* **127**, 69 (1945).

⁵⁾ K. E. Paschkis, A. Cantarow & E. K. Tillson, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **60**, 148 (1945).

⁶⁾ S. R. Tipton & W. L. Nixon, *Endocrinol.* **39**, 300 (1946).

⁷⁾ G. E. Glock, *Nature* **158**, 169 (1946).

⁸⁾ W. H. McShan, R. K. Meyer & D. R. Johansson, *Endocrinol.* **38**, 152 (1946).

⁹⁾ K. E. Paschkis, A. Cantarow & E. K. Tillson, *Endocrinol.* **40**, 114 (1947).

¹⁰⁾ R. Grasso, *Arch. Soc. Biol. Montevideo* **12**, 173 (1945); *Biol. Abstr.* **21**, 335 (1947).

¹¹⁾ E. De Robertis & R. Grasso, *Endocrinol.* **38**, 137 (1946).

¹²⁾ G. E. Glock, *Nature* **154**, 460 (1944).

¹³⁾ K. P. Dubois & E. E. Sebesta, *Fed. Proc.* **6**, 326 (1947).

¹⁴⁾ K. P. Dubois, R. G. Herrmann & W. F. Erway, *J. Pharmacol.* **89**, 186 (1947).

¹⁵⁾ F. Bernheim & M. L. C. Bernheim, *J. Biol. Chem.* **145**, 213 (1942).

¹⁶⁾ K. E. Paschkis, A. Cantarow, W. M. Hart & A. E. Rakoff, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **57**, 37 (1944).

¹⁷⁾ C. Du Chaliot, *Boll. soc. ital. biol. sper.* **23**, 945 (1947).

Verwendung findet¹⁾. Überblickt man die Untersuchungen mit Thioharnstoffen an Fermenten, so stellt man fest, dass Cytochromoxydase sowohl in vitro als in vivo wahrscheinlich gehemmt wird und dass von den andern Fermenten Peroxydasen und Phenoloxidasen, diese aber in besonderem Masse, inaktiviert werden.

Blausäure²⁾, Schwefelwasserstoff³⁾ und Kohlenoxyd⁴⁾ gehören zu den schon länger bekannten Inaktivatoren der Phenoloxidasen.

Unter einer Reihe von uns hinsichtlich ihrer Wirkung auf Phenoloxydase geprüfter Derivate des Thioharnstoffs befanden sich solche mit mehr oder weniger ausgeprägter Wirksamkeit. Einige davon wurden eingehend untersucht und mit Blausäure verglichen (Fig. 1)⁵⁾.

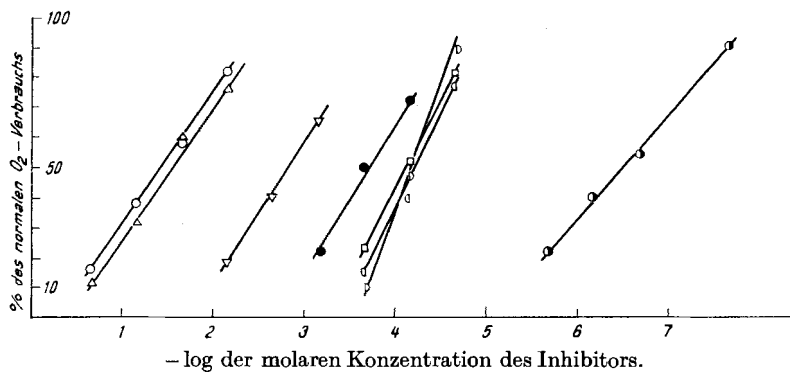


Fig. 1.

- = Äthylen-thioharnstoff △ = Thioharnstoff ▽ = Allyl-thioharnstoff
 ● = Benzyl-thioharnstoff □ = α-Naphtyl-thioharnstoff ◻ = NaCN
 ◻ = 2,5-Dimethylphenylthioharnstoff ◐ = 3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff

Methoden.

a) Manometrische Bestimmung der Phenolasehemmung.

Benützt wurde eine dem bestehenden Warburg-Apparat entsprechende leichte Modifikation der Methode von Dubois & Erway⁴⁾. Als Phenolaselösung diente entweder ein nach derselben Methode gewonnener Saft aus Kartoffeln oder ein aus diesem durch Dialyse erhaltenes, leicht gereinigtes Ferment; p-Kresol bildete das Substrat. Die Ablesung erfolgte nach dem Temperatúrausgleich teils alle 5, teils alle 10 Minuten während 30 Minuten. Zur Vermeidung etwaiger störender pH-Verschiebungen waren alle Lösungen mit Phosphatpuffer pH 7,4 gepuffert.

b) Melaninbildung in Mehlwurmphenolaselösungen.

Seit 3 Tagen hungernde Mehlwürmer wurden durch Kälte immobilisiert, im Mörser fein zerrieben und mit eiskaltem, glasdestilliertem Wasser übergossen. Die erhaltene Suspension wurde durch Gaze filtriert. Gleiche Mengen des Filtrates wurden mit Phosphatpuffer gepuffert, dann mit den Lösungen oder Suspensionen der zu untersuchenden

¹⁾ K. P. Dubois & W. F. Erway, J. Biol. Chem. **165**, 711 (1946).

²⁾ J. H. Kastle & A. S. Loevenhart, Am. Chem. J. **26**, 539 (1901).

³⁾ D. Keilin, Proc. Roy. Soc., B, **104**, 226 (1928).

⁴⁾ H. S. Raper, Erg. Enzymforsch. **1**, 270 (1932).

⁵⁾ Diese Verbindungen wurden von A. Margot in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. synthetisiert.

Substanz in Petrischalen vermischt und bei Zimmertemperatur während 24 Stunden in einer feuchten Kammer der atmosphärischen Luft ausgesetzt. Als Substrat dienten die im Filtrat enthaltenen chromogenen Substanzen. Nach 1, 2 und 24 Stunden wurden die Farbveränderungen in den einzelnen Schalen mit denen der Kontrollen verglichen.

Resultate.

a) Wirkung auf den O_2 -Verbrauch von Kartoffelphenoloxydase.

Die absoluten Werte des Sauerstoffverbrauchs zeigten von Versuch zu Versuch grössere Differenzen, die bei Kontroll- und Versuchsgefässen gleichsinnig auftraten. Sie sind wohl auf die Verschiedenheit der jeweils als Ausgangsmaterial benutzten Kartoffeln zurückzuführen. Die Werte in Figur 1 sind deshalb als relative Zahlen eingetragen und stellen Durchschnittswerte aus mehreren Versuchen dar. Die einzelnen Thioharnstoffderivate hemmen die Phenolase in sehr verschiedenem Masse. Äthylen-thioharnstoff ist etwa gleich wirksam wie Thioharnstoff. Allyl-thioharnstoff leitet in seiner Wirksamkeit über zu den kräftigeren Vertretern dieser Gruppe, die etwa die gleiche Wirkung entfalten wie die Blausäure. Alle werden übertroffen vom 3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff, der die Phenolase etwa hunderttausendmal stärker hemmt als Thioharnstoff und noch etwa hundertfach stärker wirkt als Blausäure. Figur 2 zeigt beispielsweise den Verlauf der O_2 -Verbrauchskurve von Phenolase unter Einwirkung von 3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff 3×10^{-7} -m. und NaCN 3×10^{-4} -m. resp. 3×10^{-3} -m.

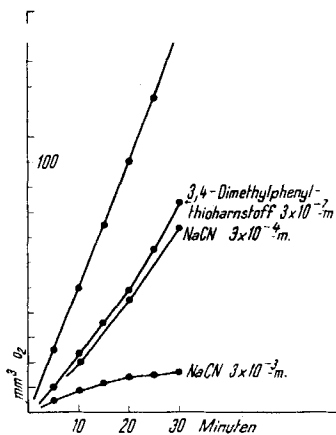


Fig. 2.

Die untersuchten Verbindungen bewirken eine 50-proz. Hemmung des normalen Sauerstoffverbrauches von Kartoffelphenoloxydase in folgenden Konzentrationen:

Thioharnstoff . . .	$4,8 \times 10^{-2}$ -m.	α -Naphtyl-thioharnstoff . . .	1×10^{-4} -m.
Äthylen-thioharnstoff	6×10^{-2} -m.	NaCN	7×10^{-5} -m.
Allyl-thioharnstoff .	2×10^{-3} -m.	2,5-Dimethylphenyl-thioharnstoff	7×10^{-5} -m.
Benzyl-thioharnstoff	$3,3 \times 10^{-4}$ -m.	3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff	$4,6 \times 10^{-7}$ -m.

b) Wirkung auf die Melaninbildung in Mehlwurmphenolaselösungen.

Figur 3 zeigt in graphischer Darstellung das Durchschnittsergebnis mehrerer Versuche:

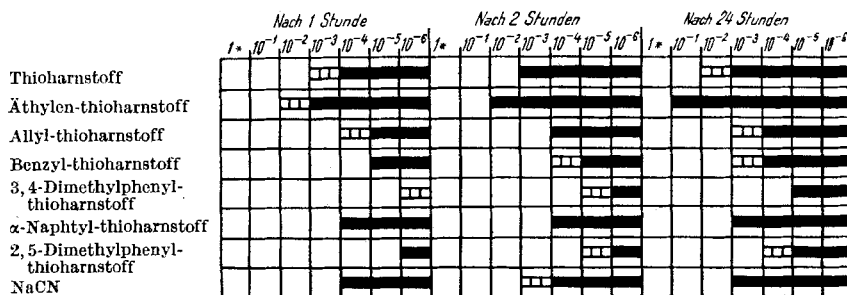


Fig. 3.

*) Molare Konzentration des Inhibitors.

□□ Unvollständige Hemmung der Melaninbildung

■ Ungestörte oder nur leicht gehemmte Melaninbildung

Während in den Kontrollschalen die Melaninbildung in längstens 1 Stunde ihr Maximum erreicht, bewirken die verschiedenen Zusätze eine mehr und minder ausgeprägte Hemmung dieses oxydativen Verfärbungsvorganges. Allgemein fällt auf, dass die Melaninbildung bei Zusatz von Inaktivatoren nicht schon nach 1 Stunde, sondern erst nach 24 Stunden ihren endgültigen Zustand erreicht. Auffallend ist ferner, dass zwischen der Wirksamkeit der verschiedenen Inhibitoren gegenüber Kartoffelphenolase und ihrer Wirkung auf die Melaninbildung in Mehlwurmphenolaselösungen keine Parallelität besteht.

Als schwächster Hemmer erweist sich Äthylen-thioharnstoff. Thioharnstoff wirkt nur wenig schwächer als Blausäure; Benzyl-thioharnstoff ist in diesem Versuch ebenfalls relativ wirksamer als gegenüber Kartoffelphenoloxydase. 3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff übertrifft auch in dieser Hinsicht, wenn auch in schwächerem Masse als im Warburgversuch, die andern Verbindungen an Wirksamkeit.

Zusammenfassung.

Eine Reihe von Derivaten des Thioharnstoffs wurde auf ihre Wirkung gegenüber Phenolase verschiedener Herkunft geprüft. 3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff erwies sich als stärkster Inaktivator.

Wissenschaftliche Laboratorien der *J. R. Geigy AG.*, Basel.

91. Beziehungen zwischen der Toxizität einiger Thioharnstoffe für Ratten und ihrer Wirkung auf Phenoloxydase

von R. Jaques.

(18. III. 50.)

Ein aromatisches Derivat des Thioharnstoffes, der α -Naphtyl-thioharnstoff, verdankt seine Verwendung als Rattengift einer zufälligen Beobachtung von *Richter*¹⁾.

Dieser führte im Jahre 1941 mit Phenyl-thioharnstoff an Ratten geschmacks-physiologische Untersuchungen durch. Vom Phenyl-thioharnstoff war bekannt, dass sein Geschmack von den meisten Menschen als bitter, von wenigen aber als nicht bitter empfunden wird. Das Merkmal Nichtempfinden wird recessiv vererbt. Als *Richter* die Verhältnisse bei Ratten überprüfen wollte, stellte er fest, dass bereits kleinste Mengen dieser Verbindung, den Ratten auf die Zunge gelegt, innert kurzer Zeit den Tod der Tiere herbeiführten. Als Ursache der letalen Wirkung wurde ein charakteristisches Lungenödem mit starkem Pleuraerguss festgestellt, ein Befund, wie ihn vor mehr als einem halben Jahrhundert *Binet* nach Vergiftung einer Ratte mit Thioharnstoff erhoben hatte²⁾. *Richter* dachte auf Grund seiner Beobachtung an eine Verwendbarkeit von Phenyl-thioharnstoff als Rattengift. Der praktischen Anwendung dieser Verbindung stellte sich aber die Erfahrung entgegen, dass mit Phenyl-thioharnstoff vergiftete Köder von den Ratten wegen ihres bitteren Geschmacks nicht gefressen wurden. Daraufhin wurden über 100 Thioharnstoffderivate im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit als Rattengift untersucht; das schliesslich gewählte α -Naphtyl-Derivat ist für Ratten kaum weniger giftig als Phenyl-thioharnstoff, besitzt aber den Vorteil, dass es wegen seiner äusserst geringen Wasserlöslichkeit von den Ratten nicht als bitter empfunden und deshalb im Köder nicht erkannt wird³⁾. Der α -Naphtyl-thioharnstoff findet seither in den Vereinigten Staaten und in anderen Ländern unter dem Namen ANTU (*alpha-naphthyl-thio-urea*) Anwendung und hat sich besonders als spez. Gift für die Wanderratte bewährt⁴⁾.

In der gleichen Zeit, in der das Naphtylderivat seine Entwicklung als Rattengift erlebte, erlangten andere Thioharnstoffabkömmlinge als Mittel für die Behandlung des Basedows grosse Bedeutung. Ihr Angriffspunkt ist in der Schilddrüse zu erblicken, wo sie den fermentativen Aufbau des Schilddrüsenhormons verhindern⁵⁾. Daneben inaktivieren die Thioharnstoffe auch andere Fermente. Schon seit einiger Zeit ist ihre Wirkung auf Phenoloxydase bekannt. In Versuchen an Oxydationsfermenten stellten *DuBois & Erway*⁶⁾ fest, dass unter den verschiedenen Abkömmlingen beträchtliche Unter-

¹⁾ C. P. Richter & K. H. Clisby, Arch. Path. **33**, 46 (1942).

²⁾ P. Binet, Rev. méd. Suisse Romande **13**, 628 (1893).

³⁾ S. H. Dieke, G. S. Allen & C. P. Richter, J. Pharmacol. **90**, 260 (1947).

⁴⁾ Siehe u. a.: J. T. Emlen, Pests **15**, Nr. 10, 30 (1947); H. Elishewitz, Soap **23**, Nr. 5, 127 (1947); ibidem Nr. 6, 153.

⁵⁾ E. B. Astwood, J. Pharmacol. **78**, 79 (1943); R. W. Rawson, et al., Endocrinology **34**, 245 (1944); J. clin. Endocrinology **4**, 201 (1944); K. E. Paschkis, A. Cantarow & E. K. Tillson, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **60**, 148 (1945).

⁶⁾ K. P. Du Bois & W. F. Erway, J. Biol. Chem. **165**, 711 (1946).

schiede hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegenüber Phenoloxydase bestehen. Sie verglichen die Wirkung im Fermentversuch mit der Giftigkeit dieser Verbindungen für Ratten und gelangten zum Schluss, dass die stärksten Fermentinaktivatoren zugleich die für Ratten giftigsten Verbindungen seien. Im Verlaufe von Untersuchungen an Kartoffelphenoloxydase, die in enger Anlehnung an die Methodik von *Dubois & Erway* ausgeführt wurden, erkannten wir im 3,4-Dimethylphenylthioharnstoff einen äusserst wirksamen Inaktivator dieses Ferments¹⁾. Die genannte Verbindung ist in vitro etwa 100mal wirksamer als α -Naphthyl-thioharnstoff. Es lag daher nahe, ihre Toxizität für Ratten festzustellen und sie mit derjenigen der schwächeren Phenolasehemmer zu vergleichen.

Toxizitätsversuche an der Ratte.

Bei der Durchführung von Toxizitätsversuchen mit Thioharnstoffen an Ratten ist zu beachten, dass die Giftigkeit dieser Verbindungen durch verschiedene Einflüsse beträchtlich verändert wird. Am besten untersucht sind die Verhältnisse in dieser Hinsicht mit dem Rattengift ANTU, aber auch für andere Derivate liegen Mitteilungen vor.

Es hat sich z. B. gezeigt, dass junge Ratten ein Vielfaches der für ausgewachsene Tiere tödlichen Dosis symptomlos vertragen²⁾). Je nach Rattenstamm besitzt Thioharnstoff sehr unterschiedliche Giftigkeit. So stellten *Dieke & Richter* bei mehreren Stämmen, die das gleiche Futter erhielten, eine Variationsbreite der mittleren letalen Dosen von 4 mg/kg bis 1340 mg/kg fest³⁾. Einen deutlichen Einfluss auf die Toxizität übt auch die Zusammensetzung des Futters aus³⁾: Jodzusatz zum Futter vermindert die Giftigkeit von ANTU⁴⁾. Nach neueren Untersuchungen wird die Giftwirkung von ANTU bei Ratten auch durch die Umgebungstemperatur beeinflusst⁵⁾. Weitere Schwankungen sind jahreszeitlich bedingt: Ratten sind im Spätsommer wesentlich empfindlicher als im Frühjahr⁶⁾. Technischer α -Naphthyl-thioharnstoff ist deutlich giftiger als reiner (eigene Versuche). Bei der Bestimmung der akuten peroralen Toxizität von Verbindungen, die wie der α -Naphthyl-thioharnstoff nur sehr geringe Wasserlöslichkeit besitzen, kommt auch der Teilchengrösse eine Bedeutung zu. Endlich soll nach *Munch*⁷⁾ auch ein Geschlechtsunterschied bestehen: Weibliche Wistar-Ratten waren in seinen Versuchen empfindlicher gegen ANTU als männliche. Angesichts dieser Umstände kann es nicht verwundern, wenn die Resultate verschiedener Untersucher zum Teil erheblich voneinander abweichen. Wir waren deshalb bestrebt, unsere Toxizitätsbestimmungen unter möglichst konstanten Bedingungen durchzuführen.

Benützt wurden männliche Albinoratten der eigenen Zucht im Gewicht von 180—220 g. Ihr Futter war während mindestens drei Wochen vor Versuchsbeginn konstant zusammengesetzt. Während der ganzen Dauer des Versuchs befanden sich die Tiere in einem Raum mit gleichmässiger Temperatur ($28^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$); sie hatten vor der Verabreichung der

¹⁾ *R. Jaques*, *Helv.* **33**, 650 (1950).

²⁾ *J. B. Mackenzie & C. G. Mackenzie*, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **54**, 34 (1943).

³⁾ *S. H. Dieke & C. P. Richter*, *J. Pharmacol.* **83**, 195 (1945); *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **62**, 22 (1946).

⁴⁾ *R. U. Byerrum*, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **62**, 328 (1946).

⁵⁾ *B. J. Meyer & L. Karel*, *J. Pharmacol.* **93**, 420 (1948).

⁶⁾ *A. R. Latven, B. S. Aaron & J. C. Munch*, *Soap* **24**, Nr. 1, 127 (1948).

⁷⁾ *J. C. Munch*, *Soap* **23**, Nr. 4, 147 (1947).

Substanz durchschnittlich 14 Stunden gehungert. Alle Substanzen wurden entweder in wässriger Suspension mit Tragant oder in Lösung mit Tragant mit einer Magensonde verabreicht. Pro Dosis wurden 5–10 Tiere verwendet. Nach der Verabreichung der Substanz standen den Tieren Futter und Wasser ad libitum zur Verfügung. Alle Versuche wurden in der gleichen Jahreszeit (Herbst) ausgeführt.

Ergebnis.

Für die von uns im Fermentversuch näher untersuchten Verbindungen ergaben sich folgende mittlere letale Dosen (Tabelle 1, Kolonne I):

Tabelle 1.

	I D. l. Ratte per os mg/kg	II 50% Hemmung von Kartoffel- phenoloxydase
Thioharnstoff	2500	$4,8 \times 10^{-2}$ -m.
Allyl-thioharnstoff	2300	2×10^{-3} -m.
Äthylen-thioharnstoff	810	6×10^{-2} -m.
Benzyl-thioharnstoff	1130	$3,3 \times 10^{-4}$ -m.
α -Naphthyl-thioharnstoff	12,3	1×10^{-4} -m.
3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff . .	140	$4,6 \times 10^{-7}$ -m.
2,5-Dimethylphenyl-thioharnstoff . .	15	7×10^{-5} -m.

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass zwischen den einzelnen Verbindungen zum Teil beträchtliche Toxizitätsunterschiede bestehen. Der α -Naphthyl-thioharnstoff erweist sich danach als giftigster Körper. Praktisch gleiche Giftigkeit besitzt der 2,5-Dimethylphenyl-thioharnstoff; der mit diesem isomere 3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff dagegen ist etwa 10mal weniger giftig. Für die andern Verbindungen liegt die mittlere tödliche Dosis wesentlich höher.

Aus dem Vergleich der Toxizität dieser Verbindungen mit ihrer Wirkung auf Kartoffelphenoloxydase (Tabelle 1, Kolonne II) ergibt sich ohne weiteres, dass zwischen den beiden Wirkungen keine eigentliche Parallelität besteht. Zwar sind die schwächsten Phenolasehemmer wie Thioharnstoff und Allyl-thioharnstoff die ungiftigsten Verbindungen. Aber auffällig wird die Diskrepanz z. B. zwischen α -Naphthyl-thioharnstoff und 3,4-Dimethylphenyl-thioharnstoff. Dieser ist im Fermentversuch rund 100mal wirksamer als die Naphthylverbindung, dabei aber für Ratten weniger giftig. 2,5-Dimethylphenyl-thioharnstoff, der für Ratten etwa gleich giftig ist wie α -Naphthyl-thioharnstoff, inaktiviert Kartoffelphenolase in schwächerem Masse als das isomere 3,4-Dimethylphenyl-Derivat und in gleichem Masse wie ANTU. Damit bestehen ähnliche Verhältnisse, wie sie für die Beziehung zwischen der hemmenden Wirkung solcher Verbindungen auf die Thyroxinsynthese in vivo und der Inaktivierung von Phenoloxydase schon früher festgestellt wurden¹⁾.

¹⁾ K. P. Du Bois & W. F. Erway, J. Biol. Chem. **165**, 711 (1946).

Zusammenfassung.

Einige Thioharnstoffe wurden an der Ratte unter einheitlichen Bedingungen auf ihre Toxizität geprüft. Die Toxizität dieser Verbindungen wurde mit der Wirkung auf Kartoffelphenoloxydase verglichen. Zwischen Toxizität und Wirkung von Thioharnstoffen auf Phenolase besteht keine strenge Beziehung.

Wissenschaftliche Laboratorien der *J. R. Geigy AG.*, Basel.

92. Über Derivate des α -Aminopyrrols.

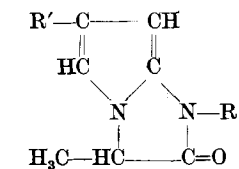
2. Mitteilung.

Imidazo-[1,2-a]-pyrrole

von C. A. Grob und P. Ankli.

(20. III. 50.)

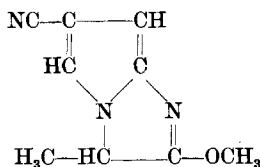
In der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ berichteten wir über Darstellung, Konstitution und einige Eigenschaften des 2-Oxo-3-methyl-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrols (Ia), im folgenden kurz bicyclisches Lactam genannt. Diese Verbindung lieferte ein N-Methyl-Derivat Ib sowie einen Methyläther II. Alle drei Verbindungen enthalten das bisher unbekannte Imidazo-[1,2-a]-pyrrol-Gerüst III²⁾.



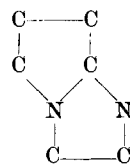
Ia R = H, R' = CN

b R = CH₃, R' = CN

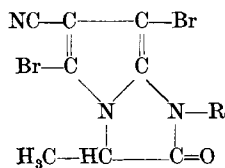
c R = CH₃, R' = COOC₂H₅



II

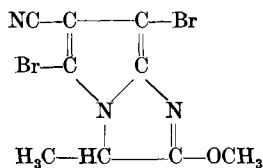


III



IVa R = H

b R = CH₃



V

¹⁾ C. A. Grob & P. Ankli, *Helv.* **33**, 273 (1950).

²⁾ Zur Nomenklatur dieser Verbindungen siehe A. M. Patterson & L. T. Capell, *The Ring Index*, New York 1940.

Zusammenfassung.

Einige Thioharnstoffe wurden an der Ratte unter einheitlichen Bedingungen auf ihre Toxizität geprüft. Die Toxizität dieser Verbindungen wurde mit der Wirkung auf Kartoffelphenoloxydase verglichen. Zwischen Toxizität und Wirkung von Thioharnstoffen auf Phenolase besteht keine strenge Beziehung.

Wissenschaftliche Laboratorien der *J. R. Geigy AG.*, Basel.

92. Über Derivate des α -Aminopyrrols.

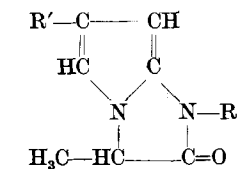
2. Mitteilung.

Imidazo-[1,2-a]-pyrrole

von C. A. Grob und P. Ankli.

(20. III. 50.)

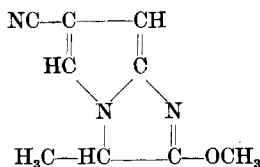
In der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ berichteten wir über Darstellung, Konstitution und einige Eigenschaften des 2-Oxo-3-methyl-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrols (Ia), im folgenden kurz bicyclisches Lactam genannt. Diese Verbindung lieferte ein N-Methyl-Derivat Ib sowie einen Methyläther II. Alle drei Verbindungen enthalten das bisher unbekannte Imidazo-[1,2-a]-pyrrol-Gerüst III²⁾.



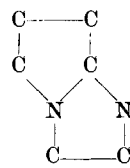
Ia R = H, R' = CN

b R = CH₃, R' = CN

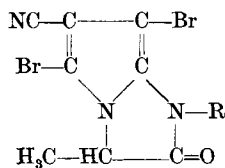
c R = CH₃, R' = COOC₂H₅



II

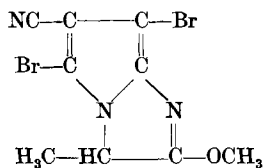


III



IVa R = H

b R = CH₃



V

¹⁾ C. A. Grob & P. Ankli, *Helv.* **33**, 273 (1950).

²⁾ Zur Nomenklatur dieser Verbindungen siehe A. M. Patterson & L. T. Capell, *The Ring Index*, New York 1940.

Die drei oben erwähnten Verbindungen zeigen typischen Pyrrol-charakter. Sie lassen sich leicht bromieren, wobei die zweifach bromierten Verbindungen IVa, IVb und V entstehen. Diese geben mit *Ehrlich's* Reagens erst beim Erwärmen eine Färbung, da zur Bildung des Farbstoffes zuerst ein Bromatom abgespalten werden muss¹⁾.

Die β -ständige Cyanogruppe in Ia und Ib erwies sich als sehr resistent gegenüber Verseifungsversuchen in alkalischem Medium. Meistens wurde nur Ausgangsmaterial zurückerhalten, während unter drastischeren Bedingungen Verharzung eintrat. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der bekannten Schwerverseifbarkeit von Pyrrol- β -carbonsäure-estern durch Alkali²⁾ und beruht vermutlich auf der verminderten Reaktionsfähigkeit der β -ständigen Carbäthoxy- resp. Cyanogruppe infolge ihrer Beteiligung an einem das Pyrrol-Stickstoffatom einschliessenden mesomeren System³⁾. Demgegenüber ist bekannt, dass sich gewisse Pyrrol- β -carbonsäure-ester mittels starker Mineralsäure mühelos verseifen lassen²⁾, was offensichtlich auf einer Blockierung des freien Stickstoff-Elektronenpaares durch Salzbildung beruht. Das bicyclische Lactam Ia wurde daher nach einer Vorschrift von *Fischer & Walach*⁴⁾ mit konz. Schwefelsäure behandelt. Überraschenderweise wurde aber eine schwefelhaltige, wasserlösliche und stark saure Verbindung isoliert, welche ein Na-Salz der Zusammensetzung $C_8H_6O_4N_3SNa$, 4 H_2O lieferte. Es kann sich somit nur um eine Pyrrolsulfonsäure handeln, deren Konstitution wahrscheinlich Formel VI entspricht. Ein kristallisierter Methylester, resp. ein Sulfonsäureamid konnte nicht erhalten werden.

Es handelt sich im obigen Falle um eine direkte Sulfurierung des Pyrrolkernes, was u. W. erst kürzlich *Rogers* zum ersten Male bei phenylsubstituierten Pyrrolen gelungen ist⁵⁾. Im übrigen sind bis heute nur sehr wenige Pyrrol-sulfonsäuren hergestellt worden, und zwar erstmals von *Pratesi* mittels Chlorsulfonsäure⁶⁾ und kürzlich von *Terentev* mit Pyridin-Schwefeltrioxyd⁷⁾.

Zahlreiche Verseifungsversuche der bicyclischen Lactame Ia und Ib wurden mit wässriger Schwefel- und Salzsäure verschiedener Konzentrationen unternommen, ohne dass die entsprechenden Carbonsäuren oder deren Amide erhalten werden konnten. Milde Bedingungen lieferten Ausgangsmaterial zurück, energischere führten

1) *H. Fischer & H. Orth*, Die Chemie des Pyrrols, Bd. I, S. 66, Leipzig 1934.

2) *H. Fischer & H. Orth*, *ibid.*, S. 235.

3) Eine ausführlichere Erklärung wurde früher gegeben. Siehe *C. A. Grob & P. Ankli*, *Helv.* **32**, 2010 (1949).

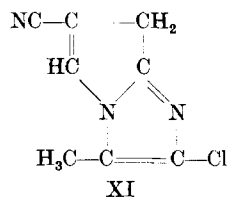
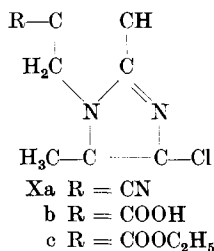
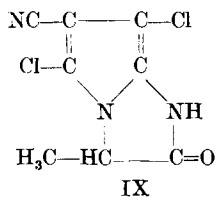
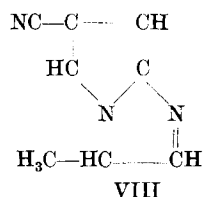
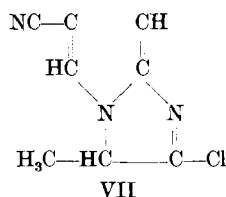
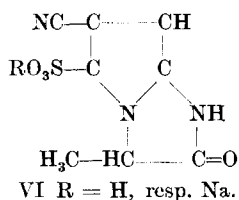
4) *H. Fischer & B. Walach*, *B.* **58**, 2818 (1925).

5) *M. A. T. Rogers*, *USP.* 2 382 917, *Chem. Abstr.* **40**, 367, 2635 (1946).

6) *P. Pratesi*, *G.* **65**, 43 (1935).

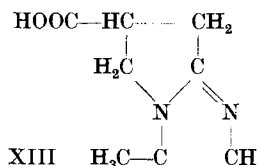
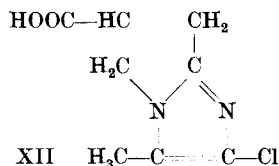
7) *A. P. Terentev & M. A. Shadkhina*, *Chem. Abstr.* **41**, 5873 (1947).

zu harzigen Produkten. Einzig die Behandlung mit absolutem Alkohol und konz. Schwefelsäure lieferte beim N-Methylderivat Ib in schlechter Ausbeute den entsprechenden Äthylester Ic.



Da energischere Verseifungsversuche offenbar an der geringen Widerstandsfähigkeit des Lactamrings scheiterten, wurde versucht, das Ringsystem durch Überführen in das Iminochlorid VII zu modifizieren. Reduktive Entfernung des Halogens nach Art der *Sonn-Müller-Reaktion* hätte das ungesättigte Ringsystem des 6-Cyano-3-methyl-3,4-dihydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrols (VIII) liefern müssen. Phosphorpentachlorid erwies sich zur Darstellung des Iminochlorides VII als ungeeignet, da es den Pyrrolring unter Bildung der alkalilöslichen Dichlorverbindung IX chlorierte. Phosphoroxychlorid hingegen lieferte in mässiger Ausbeute ein Produkt der erwarteten Zusammensetzung $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{Cl}$, dessen Eigenschaften jedoch nicht der Formel VII entsprachen. Die Verbindung war basisch, resistent gegen wässriges Alkali und wies im Ultraviolett starke Absorption bei $340 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4,07$) auf (Fig. 1). Das Iminochlorid nach Formel VII müsste ähnlich wie die Iminoätherstruktur besitzende Verbindung II absorbieren ($\lambda_{\text{max}} 225 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon 4,31$; $\lambda_{\text{max}} 280 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon 3,64$). Das hohe Maximum bei $340 \text{ m}\mu$ deutet auf eine ausgedehnte Konjugation hin, wie sie in Formel Xa zum Ausdruck kommt. Die Behandlung mit Phosphoroxychlorid führt also gleichzeitig Umlagerung zum basischen Imidazolderivat Xa herbei. Wir führen diese Umlagerung auf die Stabilisierung des basischen Imidazolsystems im sauren Medium zurück. Für das Iminochlorid käme auch die Formulierung XI mit anderer Lage der Doppelbindung in Betracht. Weil aber XI als System mit zwei isolierten Chromophoren aufgefasst werden muss, welche nicht miteinander in Wechselwirkung treten und einzeln viel

kurzwelliger absorbieren, ziehen wir die Formulierung Xa mit durchgehender Konjugation vor.



Die Nitrilgruppe des Imidazolderivates Xa lässt sich leicht zur entsprechenden ungesättigten Säure Xb verseifen. Die UV.-Spektren beider Verbindungen sind erwartungsgemäss sehr ähnlich (Fig. 1). Durch Hydrierung über Raney-Nickel wird die zur Carboxylgruppe konjugierte Doppelbindung eliminiert, wobei man die gesättigte Säure XII erhält. Diese Unterbrechung der Konjugation hat zur Folge, dass die Extinktion sehr stark abnimmt und ein charakteristisches Imidazol-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} < 220 \text{ m}\mu$) resultiert.

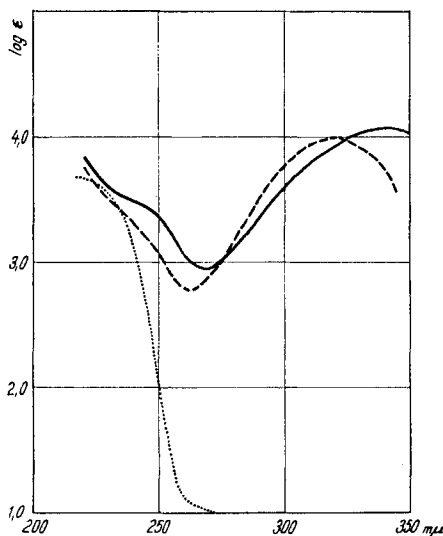


Fig. 1.

- 2-Chlor-3-methyl-6-cyano-4,5-dihydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol (Xa) in Äthanol. λ_{max} 340 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon$ 4,07.
- 2-Chlor-3-methyl-4,5-dihydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol-6-carbonsäure (Xb) in Äthanol. λ_{max} 320 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon$ 3,99.
- 2-Chlor-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol-6-carbonsäure (XII) in Äthanol. $\lambda_{\text{max}} < 220 \text{ m}\mu$.

Über Palladium-Kohle lässt sich in Xb gleichzeitig mit der Doppelbindung das Chloratom reduktiv eliminieren. Man erhält so das Imidazolderivat XIII, welches erwartungsgemäss eine stärkere Base ist als die analoge, chlorhaltige Verbindung XII.

Über weitere Untersuchungen dieser Körperklasse wird in einer folgenden Mitteilung berichtet.

Der eine von uns (C. A. G.) dankt der *Haco-Gesellschaft AG.*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit. Wir möchten ferner auch an dieser Stelle Herrn Prof. *Sune Bergström*, Lund, für einen Teil der UV.-Spektren bestens danken.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Bromierung des bicyclischen Lactams Ia und der Methylderivate Ib und II.

a) IVa aus Ia. Zur Lösung von 300 mg der Verbindung Ia in 20 cm³ Chloroform wurde unter Umschütteln eine Lösung von 1,23 g Brom in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff aus einer Bürette zutropfen gelassen. Das Brom wurde sofort entfärbt, und unter HBr-Entwicklung begann sich das Dibromderivat kristallin abzuscheiden. Verbrauch 9,9 cm³, theoretisch 9,7 cm³. Nach einstündigem Stehen bei -15° wurde der Niederschlag abgenutscht und mit gekühltem Chloroform gewaschen. Ausbeute 540 mg (91% der Theorie). Das Produkt kristallisierte aus Alkohol in farblosen Nadeln, die sich ab 158° ohne zu schmelzen langsam zersetzten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum während 4 Stunden bei 60° getrocknet.

$C_8H_5ON_3Br_2$	Ber. C 30,12	H 1,58	N 13,17	Br 50,11%
(318,97)	Gef. „ 30,31	„ 1,83	„ 13,19	„ 49,96%

Die Substanz löst sich gut in Aceton, etwas weniger gut in Essigester, schwer in kaltem Äthanol, Chloroform und Äther.

b) IVb aus Ib. 200 mg des N-Methylderivates Ib wurden in 6 cm³ Chloroform gelöst und wie Ia bromiert. Verbrauch 6,0 cm³, theoretisch 5,95 cm³. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 340 mg (89% der Theorie). Die farblosen Prismen begannen ab ca. 160° unter Zersetzung langsam zu schmelzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch 2mal umkristallisiert und im Hochvakuum während 5 Stunden bei 50° getrocknet.

$C_9H_7ON_3Br_2$	Ber. C 32,46	H 2,12	N 12,62	Br 48,00%
(333,00)	Gef. „ 32,51	„ 2,28	„ 12,61	„ 48,02%

Die Substanz löst sich gut in Chloroform und Aceton, schwer in kaltem Äthanol und Äther.

c) V aus II. 200 mg des O-Methylderivates II wurden in 5 cm³ Chloroform gelöst und wie Ia bromiert. Nach dem Eintropfen der berechneten Menge Bromlösung wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -15° stehen gelassen, dann der zum Teil harzige Niederschlag abgenutscht und mit gekühltem Chloroform gewaschen. Das Rohprodukt (310 mg) gab aus verdünntem Alkohol 120 mg des Dibromderivates in Form von gelblichen Nadeln, die unter Zusatz von Aktivkohle noch 2mal umkristallisiert wurden. Die farblose Substanz zersetzte sich langsam ab ca. 150° ohne zu schmelzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum während 6 Stunden bei 50° getrocknet.

$C_9H_7ON_3Br_2$	Ber. C 32,46	H 2,12	N 12,62	Br 48,00%
(333,00)	Gef. „ 32,55	„ 1,94	„ 12,62	„ 48,04%

Die Substanz löst sich gut in Aceton, schwer in kaltem Äthanol, Chloroform und Äther.

Sulfurierung des bicyclischen Lactams Ia.

2 g Ia wurden in 5 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst, während einer halben Stunde auf $40-50^\circ$ erwärmt und die gelbe Lösung auf ca. 40 g Eis gegossen. Nach zweistündigem Stehen bei -15° wurde die abgeschiedene Sulfonsäure VIa abgenutscht und mit wenig Eiswasser gewaschen. Ausbeute 1,9 g (64% der Theorie). Die Säure, welche schlecht kri-

stallisierte und sich ab ca. 180° unter teilweisem Schmelzen langsam zersetzte, wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit 2-n. NaOH genau neutralisiert und im Vakuum zur Trockne verdampft. Das Natriumsalz VI kristallisierte aus Wasser-Alkohol in farblosen Nadeln, Smp. 230–240° unter Zersetzung. Das getrocknete Salz war hygroskopisch. Zur Analyse wurde eine noch 2mal umkristallisierte Probe im Hochvakuum während 2 Stunden bei 80° getrocknet und dann während 20 Stunden an der Luft liegen gelassen. So behandelt stimmen die Analysenwerte des Salzes auf die Formel $C_8H_6O_4N_3SNa \cdot 4 H_2O$.

$C_8H_6O_4N_3SNa$	Ber. C 28,66	H 4,21	N 12,53	S 9,56%
(335,27)	Gef. „ 28,74	„ 4,27	„ 12,62	„ 9,35%

Die Behandlung der freien Sulfonsäure mit Diazomethan in Äther-Methanol lieferte ein gelbbraunes Öl, das im Hochvakuum nicht destilliert werden konnte (Verharzung). Ein Teil des Öles wurde in Methanol gelöst und bei 0° mit trockenem NH_3 -Gas gesättigt. Nach 24 Stunden wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Chlorierung des bicyclischen Lactams Ia.

200 mg Ia wurden in 5 cm³ absolutem Chloroform gelöst und mit 400 mg PCl_5 unter Feuchtigkeitsausschluss und Rückfluss während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die klare Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und die saure Lösung mit Äther unter Zusatz von wenig Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Waschen wurde die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (220 mg, 77% der Theorie) kristallisierte aus Alkohol-Wasser in farblosen Prismen, die sich ab 222° braun färbten und bei 229–231° schmolzen. Eine Probe wurde noch 2mal umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum während 3 Stunden bei 80° getrocknet.

$C_8H_5ON_3Cl_2$	Ber. C 41,76	H 2,19	N 18,27	Cl 30,82%
(230,06)	Gef. „ 41,68	„ 2,18	„ 18,20	„ 30,76%

Die Substanz löst sich gut in Aceton und Chloroform, schlecht in kaltem Äthanol und Äther.

2-Oxo-1,3-Dimethyl-6-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrol (Ic).

1 g Ib wurde mit 3 g absolutem Alkohol und 0,56 g konz. Schwefelsäure im geschlossenen Rohr während 3 Stunden auf 130–140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die braune, ausgeschiedenes Ammoniumsulfat enthaltende Lösung im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung hinterliess nach dem Waschen mit $KHCO_3$ -Lösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 1,2 g eines braunen Öles, das nach einiger Zeit zum Teil kristallisierte. Aus Aceton-Petroläther gab das Rohprodukt 770 mg eines Gemisches, das an 24 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die ersten mit Petroläther-Benzol eluierten Fraktionen gaben 180 mg des Esters Ic. Die weiteren Fraktionen lieferten 570 mg Ausgangsmaterial. Der Ester kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen, prismatischen Stäbchen, die bei 134° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum während 3 Stunden bei 60° getrocknet.

$C_{11}H_{14}O_3N_2$	Ber. C 59,44	H 6,35	N 12,61%
(222,24)	Gef. „ 59,32	„ 6,14	„ 12,61%

Die Substanz gibt in äthanolischer Lösung mit *Ehrlich's* Reagens eine rotviolette Färbung.

2-Chlor-3-methyl-6-cyano-4,5-dihydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol (Xa).

10 g des fein verriebenen und getrockneten Lactams Ia wurden mit 50 cm³ $POCl_3$ unter Feuchtigkeitsausschluss und Rückfluss 3mal in Abständen von einer halben Stunde während 8–10 Minuten zu gelindem Sieden erhitzt. Unter starker HCl-Entwicklung

färbte sich die Lösung braun. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingengt, der harzige Rückstand mit Eisstückchen, 10 cm³ konz. Salzsäure und Eiswasser bis zum Gesamtvolumen von ca. 50 cm³ versetzt und so lange unter gelegentlichem Eintauchen in Eiswasser geschüttelt (ca. 1½ Stunden), bis alles mit Ausnahme einiger harziger Anteile gelöst war. Dann wurde die saure Lösung 6mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschenen Chloroformauszüge gaben nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 3,3 g stark verunreinigtes Ausgangsmaterial. Die wässrige Lösung wurde unter Eiskühlung mit Na₂CO₃ neutralisiert, wobei das Iminochlorid in gelben Flocken ausfiel. Nach einstündigem Stehen bei -15° wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (5,8 g) wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 150—160° Badtemperatur sublimiert. Ausbeute 4,2 g (56% der Theorie, berechnet auf die umgesetzte Menge). Die Substanz kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen Nadeln, die bei 177—182° unter Zersetzung schmolzen. Eine dreimal umkristallisierte Probe wurde zur Analyse im Hochvakuum während 2 Stunden bei 80° getrocknet.

C ₈ H ₈ N ₃ Cl	Ber. C 53,49	H 3,37	N 23,40%
(179,61)	Gef. „ 53,56	„ 3,49	„ 23,63%

Die Substanz löst sich gut in Äthanol, Aceton, Chloroform und verdünnten Mineralsäuren. Die äthanolische Lösung gibt mit *Ehrlich's* Reagens eine kirschrote Färbung.

2-Chlor-3-methyl-4,5-dihydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol-6-carbonsäure (Xb).

3 g Xa wurden mit 30 cm³ konz. Salzsäure eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei aus der anfangs klaren Lösung allmählich das Hydrochlorid der gebildeten Carbonsäure auskristallisierte. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt, der Rückstand mit 20 cm³ Wasser versetzt und so lange über freier Flamme erhitzt, bis alles gelöst war. Dann wurde so viel Na₂CO₃ zur warmen Lösung gegeben, bis diese nicht mehr kongosauer reagierte, wobei die Carbonsäure Xb als feinkristalliner, gelblicher Niederschlag ausfiel. Nach längerem Stehen bei 0° wurde das Produkt abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3 g (90% der Theorie). Aus Alkohol-Äther farblose Nadeln, die sich ab ca. 220° braun färbten und bei 242—245° unter Gasentwicklung schmolzen. Eine dreimal umkristallisierte Probe wurde zur Analyse während 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

C ₈ H ₇ O ₂ N ₂ Cl	Ber. C 48,38	H 3,55	N 14,11	Cl 17,85%
(198,61)	Gef. „ 48,27	„ 3,51	„ 13,97	„ 17,60%

Die Substanz löst sich in der Kälte schwer in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Die äthanolische Lösung fluoresziert hellblau und gibt mit *Ehrlich's* Reagens nach ca. 15 Minuten eine rote Färbung.

2-Chlor-3-methyl-6-carbäthoxy-4,5-dihydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol (Xc).

150 mg Xb in 15 cm³ absolutem Alkohol wurden unter Eiskühlung mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Der gut verschlossene Kolben wurde 30 Stunden geschüttelt, wobei die Säure im Masse der Veresterung in Lösung ging. Dann wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Der beim Neutralisieren der wässrigen Lösung mit Na₂CO₃ ausgeschiedene Ester wurde mit Äther unter Zusatz von Chloroform ausgeschüttelt, die ätherischen Auszüge mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Produkt (140 mg, 82% der Theorie) kristallisierte aus Chloroform-Äther in farblosen, schief abgeschnittenen Tafeln, die bei 142° schmolzen. Eine Probe wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 110° Badtemperatur sublimiert, noch einmal umgelöst und zur Analyse während 3 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N ₂ Cl	Ber. C 52,99	H 4,89	N 12,36%
(226,66)	Gef. „ 53,14	„ 4,84	„ 12,57%

Die Substanz löst sich gut in Aceton, Äthanol und Chloroform, schwer in Äther. Die äthanolische Lösung fluoresziert hellblau und gibt mit *Ehrlich's* Reagens nach ca. 15 Minuten eine rote Färbung.

2-Chlor-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol-6-carbonsäure (XII).

250 mg Xb wurden in 1,5 cm³ 2-n. NaOH und 8,5 cm³ Wasser gelöst und mit frischem, aus 250 mg *Raney*-Legierung bereitetem Ni-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 33 cm³ (theoretisch 31 cm³) Wasserstoff wurde die Hydrierung unterbrochen, die Lösung filtriert, mit 2-n. HCl lackmussauer gemacht und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde 2mal mit warmem absolutem Alkohol ausgezogen und die Auszüge eingedampft. Ausbeute 220 mg (87% der Theorie). Aus Alkohol-Äther farblose, zum Teil zu Drusen vereinigte Stäbchen, die sich ab ca. 235° dunkel färbten und bei 258–260° schmolzen (ab ca. 180° Umwandlung in rechtwinklige Plättchen). Zur Analyse wurde eine gereinigte Probe im Hochvakuum während 2 Stunden bei 80° getrocknet.

C ₈ H ₉ O ₂ N ₂ Cl	Ber. C 47,89	H 4,52	N 13,96	Cl 17,67%
(200,62)	Gef. „ 47,93	„ 4,67	„ 14,01	„ 17,41%

Die Substanz löst sich in der Kälte schlecht in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Die äthanolische Lösung fluoresziert nicht und gibt mit *Ehrlich's* Reagens keine Farb-reaktion.

3-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo-[1,2-a]-imidazol-6-carbonsäure (XIII).

400 mg Xb wurden in 3 cm³ 2-n. NaOH und 12 cm³ Wasser gelöst und mit 100 mg Palladium-Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff wurde die Hydrierung unterbrochen und die Lösung gleich aufgearbeitet wie bei XII. Das erhaltene Produkt zeigte stärkeren basischen Charakter als das Ausgangsmaterial und lag deshalb zum Teil als Hydrochlorid vor. Es wurde in Alkohol gelöst, die Lösung kurze Zeit mit wenig Silberoxyd geschüttelt und filtriert. Nach dem Einengen des Filtrates und Vermischen mit Äther kristallisierte die Säure in farblosen Drusen, die sich ab ca. 240° langsam braun färbten und bei 250–252° schmolzen. Ausbeute 290 mg (86% der Theorie). Eine dreimal umkristallisierte Probe wurde zur Analyse im Hochvakuum während 2 Stunden bei 80° getrocknet.

C ₈ H ₁₀ O ₂ N ₂	Ber. C 57,82	H 6,07	N 16,86%
(166,18)	Gef. „ 57,88	„ 6,17	„ 16,75%

Die Substanz löst sich in der Kälte schlecht in allen organischen Lösungsmitteln. In Säuren und verdünntem Alkali ist sie gut löslich.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung *E. Thommen*).

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Quarz-Spektrograph, Modell DU, aufgenommen.

Zusammenfassung.

Die Derivate des 1,2,3,4-Tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrols Ia, Ib und II verhalten sich wie typische Pyrrole und werden wie diese leicht halogeniert. Die β -ständige Cyanogruppe liess sich mit Alkalien und mit verdünnten Säuren nicht verseifen. Konz. Schwefelsäure sulfurierte den Pyrrolkern, eine Reaktion, die bisher nur vereinzelt beobachtet worden ist.

Beim Versuch, das bicyclische Lactam Ia mittels Phosphoroxychlorid in das Iminochlorid VII überzuführen, trat eine überraschende Umlagerung in ein chloriertes Imidazolderivat Xa ein. In diesem lässt sich die Nitrilgruppe leicht verseifen und eine Doppelbindung und das Chloratom stufenweise reduktiv eliminieren. Die erwähnten Reaktionen gehen einher mit charakteristischen Änderungen der UV.-Absorption.

Für die beschriebenen Imidazo-[1,2-a]-pyrrole ist charakteristisch, dass beide Ringe nicht gleichzeitig den sogenannten „aromatischen Zustand“ einnehmen können.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

93. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus speciosus* (Ward. et Harv.) Reber. Erste Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 57. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(21. III. 50.)

Als weiteren Beitrag zu einer möglichst systematischen chemischen Untersuchung des Genus *Strophanthus* berichten wir hier über die Glykoside der Samen von *Strophanthus speciosus* Reber.

Beschaffung des Ausgangsmaterials.

Es standen uns 1,2 kg relativ gut ausgereifte Samen zur Verfügung, die von Pater Dr. J. Gerstner † ca. 15. Mai 1948 bei Qudeni, Distrikt Kandhla, Zululand (Südafrika) gesammelt und als Nr. 6577 (reine, persönlich ausgelesene Samen) bezeichnet waren. Standort „Mistbeltforest“, ca. 5—6000 ft. Höhe.

In Südafrika wachsen nur 3 *Strophanthus*-arten, nämlich *Str. speciosus*, *Str. Gerrardi Stapf* und *Str. grandiflorus* (N. E. Br.) Gilg. Da sich *Str. speciosus* nicht nur als Pflanze von den zwei anderen sehr stark unterscheidet, sondern ausserdem glatte Samen hat, während die Samen der beiden anderen Arten stark behaart sind, so dürfte die botanische Zuordnung des Materials gesichert sein.

Herr Dr. Gerstner sandte uns auch Herbarmaterial (Nr. 6430) vom Eshove Forest (12. November 1947) und gab uns die folgenden Angaben:

Str. speciosus wächst in allen immergrünen Regenwäldern an der Ostküste von Südafrika. Soweit bekannt, der einzige Regenwald-*Strophanthus* der dortigen Gegend. Häufig

¹⁾ 56. Mitteilung, A. Lardon, Helv. **33**, 639 (1950).

Beim Versuch, das bicyclische Lactam Ia mittels Phosphoroxychlorid in das Imino-chlorid VII überzuführen, trat eine überraschende Umlagerung in ein chloriertes Imidazolderivat Xa ein. In diesem lässt sich die Nitrilgruppe leicht verseifen und eine Doppelbindung und das Chloratom stufenweise reduktiv eliminieren. Die erwähnten Reaktionen gehen einher mit charakteristischen Änderungen der UV.-Absorption.

Für die beschriebenen Imidazo-[1,2-a]-pyrrole ist charakteristisch, dass beide Ringe nicht gleichzeitig den sogenannten „aromatischen Zustand“ einnehmen können.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

93. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus speciosus* (Ward. et Harv.) Reber. Erste Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 57. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(21. III. 50.)

Als weiteren Beitrag zu einer möglichst systematischen chemischen Untersuchung des Genus *Strophanthus* berichten wir hier über die Glykoside der Samen von *Strophanthus speciosus* Reber.

Beschaffung des Ausgangsmaterials.

Es standen uns 1,2 kg relativ gut ausgereifte Samen zur Verfügung, die von Pater Dr. J. Gerstner † ca. 15. Mai 1948 bei Qudeni, Distrikt Kandhla, Zululand (Südafrika) gesammelt und als Nr. 6577 (reine, persönlich ausgelesene Samen) bezeichnet waren. Standort „Mistbeltforest“, ca. 5—6000 ft. Höhe.

In Südafrika wachsen nur 3 *Strophanthus*-arten, nämlich *Str. speciosus*, *Str. Gerrardi Stapf* und *Str. grandiflorus* (N. E. Br.) Gilg. Da sich *Str. speciosus* nicht nur als Pflanze von den zwei anderen sehr stark unterscheidet, sondern ausserdem glatte Samen hat, während die Samen der beiden anderen Arten stark behaart sind, so dürfte die botanische Zuordnung des Materials gesichert sein.

Herr Dr. Gerstner sandte uns auch Herbarmaterial (Nr. 6430) vom Eshove Forest (12. November 1947) und gab uns die folgenden Angaben:

Str. speciosus wächst in allen immergrünen Regenwäldern an der Ostküste von Südafrika. Soweit bekannt, der einzige Regenwald-*Strophanthus* der dortigen Gegend. Häufig

¹⁾ 56. Mitteilung, A. Lardon, Helv. **33**, 639 (1950).

in den Wäldern der östlichen Cap-Provinz, z. B. Kentani, Flagstaff, ebenso im südlichen Natal und in den drei Terrassen von Zululand. Südlichster Standort Kei-River (Cape). Nördlichster Standort „Wedza“, südlich von Salisbury (Süd-Rhodesia). Steigt im Zululand bis 6000 ft. Höhe ausserhalb der „schwarzen“ Frostzone, hat aber manchmal „weissen“ Frost. — Am meisten *Str. speciosus* fand er auf den Qudeni-Höhen. Stellt dort den Hauptunterwuchs der Wälder dar, da er nicht als Feuerholz verwendet wird. Ist nicht wählerisch, wächst wie Unkraut unter jedem Baum, blüht und fruchtet aber nur an der Sonne. Blütezeit je nach Standort von Oktober bis Januar.

Die ca. 5 cm dicken, 12–20 m hohen Lianen blühen auf den Baumkronen. Reichlich auch ohne Träger in Strauchform am Waldrand oder wenn die Last der Liane den Baum erdrückt. Produziert dann bis zu 100 Schoten pro Pflanze. Beste Sammelzeit (Fruchtreife) ist Mai im Unter- und Mittelland (1500–4000 ft) sowie Juni im Hochland (5000–6000 ft).

Die Samen sind glatt (unbehaart), die Länge des Schopfträgers 0–3 mm, meistens 1 mm.

Zulu-Eingeborennamen:

ubu Hlungu bendlovu (Qudeni-Höhen und andere Orte)
um Shayimamba (= der die Mamba schlägt)¹⁾
in Dodabindenye (= ein Mann erwürgt den anderen)²⁾.

„ubu Hlungu bendlovu“ scheint die am meisten verbreitete Bezeichnung zu sein. Ist nach Dr. *Gerstner* schwer übersetzbar, bedeutet wörtlich „Schmerz des Elephanten“, aber ubu Hlungu hat noch andere, ältere Bedeutungen, wie Schlangengift, Schlangengegengift etc. — Mischungen von *Str. speciosus* mit anderen Stoffen werden in Südafrika als Mittel gegen Schlangenbiss verwendet³⁾.

Chemische Untersuchung.

Wie in früheren Fällen haben wir nicht danach getrachtet, die intakten, möglicherweise kompliziert gebauten Glykoside der Samen zu fassen, sondern haben auf das zerkleinerte und entfettete Material zunächst die wasserlöslichen Anteile der darin enthaltenen Fermente zur Wirkung gelangen lassen. — Die wie in früheren Fällen⁴⁾ durchgeführte Aufarbeitung von 400 g Samen gab:

73	g = 18,5 %	fettes Öl (Petrolätherextrakt)
4,5	g = 1,12 %	Ätherextrakt
11,9	g = 3 %	Chloroformextrakt
20,8	g = 5,2 %	Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt
Total	37,2 g = 9,32 %	Rohglykoside

¹⁾ Diese Bezeichnung hatte er in den Wäldern von Hele Hele am Abhang des Umkomazi-Flusses, wo *Str. speciosus* relativ häufig ist.

²⁾ Im eHlabeni-forest am oberen Umzimkulu-Fluss. Derselbe Name wurde ihm vor vielen Jahren bei Vryheid (400 Meilen vom Umzimkulu entfernt) für *Secamone Gerrardi Harv.* gegeben. Diese Liane findet man im Urwald sehr zerstreut auf Baumwipfeln fruchtend, selten am Waldrand.

³⁾ Ein Rezept für eine solche Medizin lautet nach Dr. *Gerstner*: Man trocknet und röstet die Wurzeln von *Strophanthus speciosus*, *Acokanthera venenata* und die Köpfe von verschiedenen Schlangen wie Mamba, Puffotter und Cobra, pulverisiert und mischt alles. Gibt 1–2 Esslöffel dem Vieh, wenn es von einer Schlange gebissen worden ist. Beim Menschen weniger. Wird teilweise auch als eine Art Schnupf- oder Kautabak bei Schlangenbiss benützt.

⁴⁾ A. Buzas, J. v. Euv & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).

Aus dem Ätherextrakt konnten nach Chromatographie bisher nur 17 mg Kristalle mit Doppel-Smp. $207 \rightarrow 215^\circ$ erhalten werden, die nicht weiter untersucht wurden.

Aus dem Chloroformextrakt liessen sich nach Chromatographie an Al_2O_3 zwei wohlkristallisierte Stoffe isolieren, denen wir aber bisher noch keine Namen, sondern nur Nummern gegeben haben, da sie noch nicht genau untersucht sind. Erhalten wurden 0,59 g (= 0,15%) Nr. 763 vom Smp. $253\text{—}255^\circ$ und 1,2 g (= 0,3%) Nr. 764 vom Smp. $213\text{—}214^\circ$. Total bisher somit 1,8 g = 0,45% an kristallisierbaren Stoffen. Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt wurde bisher noch nicht untersucht.

Substanz Nr. 763 kristallisierte aus Dioxan-Aceton in kleinen glänzenden Körnern vom Smp. $253\text{—}255^\circ$ und $[\alpha]_D^{16} = +15,3^\circ \pm 2^\circ$ (in Methanol). Die *Keller-Kiliani*-Reaktion¹⁾ war negativ, die *Legal*-Reaktion war positiv (rot). Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett das für α, β -ungesättigte Lactone charakteristische Absorptionsspektrum (siehe Kurve). Die Analysen stimmten auf die Formel $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_9$ mit einer Methoxygruppe.

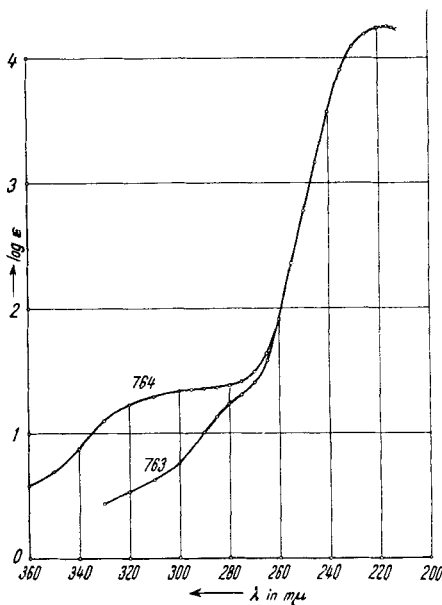


Fig. 1.

Ultraviolett-Absorptionsspektren in Alkohol²⁾.

Kurve 763: Subst. Nr. 763, $c = 4,08 \cdot 10^{-3, -4, -5}$ Mol/Liter. Berechnet auf $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_9 = 550,67$.

Kurve 764: Subst. Nr. 764, $c = 3,08 \cdot 10^{-3, -4, -5}$ Mol/Liter. Berechnet auf $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_9 = 548,67$.

¹⁾ Ausführungsform nach J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **31**, 883 (1948).

²⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller in einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer Modell DU.

Substanz Nr. 764. Der Stoff kristallisierte aus Dioxan-Aceton in Körnern vom Smp. 213–214° (Zers.) und zeigte $[\alpha]_D^{16} = +13,8^\circ \pm 2^\circ$ (in Methanol). Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war negativ, die *Legal*-Reaktion war positiv (rot). Die alkoholische Lösung zeigte die für α, β -ungesättigte Lactone typische Absorption, aber mit einer deutlichen Inflexion bei ca. 300 m μ , die auf eine Ketogruppe deuten könnte (siehe Kurve). Die Analysen stimmten am besten auf eine Formel $C_{30}H_{44}O_9$ mit einer Methoxylgruppe, doch ist $C_{30}H_{46}O_9$ nicht ausgeschlossen.

Herr Dr. K. K. Chen hatte die Freundlichkeit, die beiden Stoffe an der Katze zu prüfen. Als geometrisches Mittel der letalen Dosis fand er:

Nr. 763 an 10 Tieren $0,586 \pm 0,0509$ mg/kg

Nr. 764 an 7 Tieren $1,456 \pm 0,266$ mg/kg

Über weitere Versuche wird später berichtet.

Wir danken Herrn P.-D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Farbreaktion der Samen¹⁾.

Die dünnen, flachen Samen waren gelbbraun gefärbt und glatt (nicht behaart); sie schmeckten beim Zerkauen sehr bitter. Für die folgende Prüfung wurden mit einem Mikrotom 0,05 mm dicke Schnitte in Querrichtung aus dem mittleren Teil des Samens bereitet, auf dem Objektträger mit 80-proz. H_2SO_4 befeuchtet und ohne Deckglas im durchfallenden Licht bei ca. 50facher Vergrößerung beobachtet. Endosperm und Cotyledonen wurden nicht getrennt.

Zeit	Endosperm	Cotyledonen
1 Min.	blass-grüngelb	farblos
2 Min.	blass-grüngelb	grüngelb
5 Min.	gelb (grünstichig)	gelb-rosa
10 Min.	gelb	orange-rosa
30 Min.	gelb	rosa
60 Min.	gelbbraun	bräunlich-lila

Extraktion der Samen. (Durchgeführt Ende August 1948.)

Die 400 g Samen wurden genau wie früher bei *Str. sarmentosus* beschrieben²⁾ extrahiert. Erhalten wurden 73 g fettes Öl, 4,5 g grüner Ätherextrakt, 11,9 g Chloroformextrakt und 20,8 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Die dann noch verbleibende wäs-

¹⁾ Vgl. E. Gülg & J. Schuster, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **29**, 220 (1919) sowie F. J. Mathiesen, Pharmac. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

²⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 465 (1950).

serige Phase wurde im Vakuum auf 40 cm³ eingengt und mit viel Alkohol versetzt, wobei unlösliche Verunreinigungen (nicht bitter) ausfielen. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, wobei noch 20 g stark bitter schmeckender Rückstand erhalten wurde. Auch dieser wurde noch nicht weiter untersucht.

Chromatographie des Ätherextraktes.

Die 4,5 g grüner Sirup wurden an 115 g alkalifreiem Al₂O₃¹⁾ nach dem Durchlaufverfahren in 32 Fraktionen getrennt. Die Fraktionen 1—8 (eluiert mit Benzol, Benzol-Äther und Äther mit 1 und 2% Chloroformzusatz) gaben total 1,03 g petrolätherlösliches Öl (verworfen). Zwei weitere Fraktionen blieben amorph. Aus den Fraktionen 11—14 (eluiert mit Äther-Chloroform (94:6)—(80:20)) (total 417 mg Material) wurden 17 mg Kristalle erhalten. Aus Aceton-Äther Nadeln mit Doppel-Smp. 207—208° → 215—216° nach Umwandlung in Platten. *Legal*-Reaktion rot. *Keller-Kiliani*-Reaktion leicht hellgrün. Färbung mit 84-proz. H₂SO₄: bräunlich → gelb → braungelb → braun → grau mit Grünstich.

Aus den weiteren Fraktionen wurden bisher noch keine Kristalle erhalten.

Chromatographie des Chloroformextraktes.

Die 11,9 g Chloroformextrakt wurden an 260 g Al₂O₃ chromatographisch nach der Durchlaufmethode in 29 Fraktionen aufgetrennt.

Die Fraktionen 13—16 (eluiert mit Chloroform-Methanol von 3—6% Methanolgehalt) gaben aus Aceton 590 mg Substanz Nr. 763.

Die Fraktionen 17—22 (eluiert mit Chloroform-Methanol von 8—30% Methanolgehalt) gaben aus Aceton 1,2 g Substanz Nr. 764.

Substanz Nr. 763.

Aus Dioxan-Aceton kleine, glänzende Körner, Smp. 251—253°; $[\alpha]_D^{16} = +15,3^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,3356 in Methanol).

13,365 mg Subst. zu 1,0006 cm³; *l* = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +0,205^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 8 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Gewichtsverlust 0,5—1,6%.

3,919 mg Subst. gaben 9,36 mg CO₂ und 2,92 mg H₂O (S. W.)

4,335 mg Subst. gaben 10,270 mg CO₂ und 3,304 mg H₂O (OAB)

3,193 mg Subst. gaben 7,67 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O (S. W.)

6,680 mg Subst. verbr. 3,840 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)

4,097 mg Subst. verbr. 2,31 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (S. W.)

C ₃₀ H ₄₆ O ₉	Ber. C 65,43	H 8,41	—OCH ₃ 5,63%
(550,67)	Gef. „ 65,17; 64,65; 65,55	„ 8,34; 8,53; 8,52	„ 5,95; 5,84%

Die Substanz ist ziemlich schwer löslich in Dioxan und Aceton, leichter löslich in Methanol, ziemlich schwer in Wasser. *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. *Legal*-Reaktion rot. Mit 84-proz. H₂SO₄: gelb — orange (nach 2 Minuten), gelbgrau (nach 30 Minuten), grünlich (nach 60 Minuten). UV.-Spektrum vgl. theoretischer Teil.

Acetat. 50 mg Subst. Nr. 763 wurden mit 0,3 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 15 Stunden bei 20° und 3 Stunden bei 35° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 63 mg rohes Neutralprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

¹⁾ Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292, Fussnote 2; reaktiviert bei 180°.

Substanz Nr. 764.

Aus Dioxan-Aceton kleine Körner, Smp. 213–214° (Zers.); $[\alpha]_D^{16} = +13,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,3773$ in Methanol).

13,782 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,19^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 8 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Gewichtsverlust nur 0,55%.

3,572 mg Subst. gaben 8,554 mg CO₂ und 2,602 mg H₂O (OAB)

3,883 mg Subst. gaben 9,36 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O (S. W.)

3,736 mg Subst. gaben 8,988 mg CO₂ und 2,708 mg H₂O (ETH)

6,925 mg Subst. verbr. 3,865 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

4,367 mg Subst. verbr. 2,46 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)

C ₃₀ H ₄₆ O ₉ (550,67)	Ber. C 65,45	H 8,41	—OCH ₃ 5,63%
C ₃₀ H ₄₄ O ₉ (548,65)	Ber. „ 65,67	„ 8,09	„ 5,65%
	Gef. „ 65,35; 65,78; 65,65	„ 8,15; 8,13; 8,11	„ 5,77; 5,82%

Die Substanz ist schwer löslich in Dioxan, Aceton und Chloroform, leichter in Methanol, ziemlich schwer in Wasser. Fast unlöslich in Äther. *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ, *Legal*-Reaktion rot. Färbung mit 84-proz. H₂SO₄: grünlich (nach 1 Minute), zitronengelb (nach 5 Minuten), orange (nach 10 Minuten), rosa (nach 50 Minuten), grau (nach 60 Minuten), farblos (nach 3 Stunden). UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Acetat. 72 mg Subst. Nr. 764 vom Smp. 205–211° wurden mit 0,45 cm³ absolutem Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 15 Stunden bei 18° und 3 Stunden bei 35° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab nur 42 mg rohes Neutralprodukt. Aus den Sodaauszügen konnten nach Ansäuern mit Chloroform-Äther noch 35 mg Material gewonnen werden. Beide Teile kristallisierten bisher nicht.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), Mikrolabor der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.), bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (S. W.).

Zusammenfassung.

Aus den Samen von *Strophanthus speciosus* (Ward. et Harv.) *Reber* konnten nach Einwirkung des wasserlöslichen Teils der darin enthaltenen Fermente insgesamt etwa 9,3% rohes Glykosidgemisch gewonnen werden. Bisher wurden zwei kristallisierte, herzaktive Glykoside daraus isoliert, die vorläufig als Substanzen Nr. 763 und Nr. 764 bezeichnet werden. Sie besitzen wahrscheinlich die Formeln C₃₀H₄₆O₉ und C₃₀H₄₄O₉, jeweils mit einer Methoxylgruppe.

Die Beschaffung des Ausgangsmaterials wird beschrieben mit Angabe der Standorte der Pflanze.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

94. Zur Kenntnis der Triterpene.

146. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution der Sojasapogenole C und A

von Armin Meyer, O. Jeger und L. Ruzicka.

(21. III. 50.)

Die Schwierigkeiten der Konstitutionsaufklärung von Triterpenverbindungen wachsen im allgemeinen mit der zunehmenden Anzahl von Ringen und funktionellen Gruppen. Nachdem kürzlich die Konstitution des Kohlenstoffgerüsts der wichtigsten Untergruppen der pentacyclischen Triterpene vollständig aufgeklärt werden konnte, ist es nun dank der dabei gewonnenen Erfahrungen möglich geworden, mit verhältnismässig kleinem Arbeitsaufwand auch die Konstitutionsaufklärung der zahlreichen bisher nicht aufgeklärten Triterpene zu fördern und womöglich zu beenden. Im Zuge solcher Arbeiten haben wir die Untersuchung der mehrfach hydroxylierten, neutralen Aglukone der Sojabohne (*Soja hispida*) aufgenommen. Der Bruttoformel nach und auf Grund der Dehydrierungsergebnisse liessen sich diese als Sojasapogenol A, B, C und D bekannten Verbindungen in die Reihe der Triterpene eingliedern. Es gelang uns nun, die Konstitution der Sojasapogenole weitgehend aufzuklären und ihre Beziehungen zu der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe und insbesondere zu der α -Boswellinsäure festzustellen. Bevor auf die eigenen Untersuchungen eingegangen wird, sollen die Ergebnisse der bisherigen, grösstenteils von *E. Ochiai*, *K. Tsuda* & *S. Kitagawa*²⁾ durchgeführten Arbeiten kurz besprochen werden.

Sojasapogenol A besitzt die Zusammensetzung $C_{30}H_{50}O_4$. Die 4 Sauerstoffatome dieser Verbindung konnten durch Bereitung eines Tetraacetates als leicht acylierbare Hydroxylgruppen charakterisiert werden. Durch Farbreaktion mit Tetranitromethan wurde im Sojasapogenol A das Vorliegen einer Doppelbindung festgestellt.

Sojasapogenol B ist ein einfach ungesättigtes Triol, für welches die Bruttoformel $C_{30}H_{50}O_3$ in Vorschlag gebracht wurde. Bei der Dehydrierung mit Selen lieferte es ein typisches Dehydrierungsprodukt der pentacyclischen Triterpene, das 1,2,7-Trimethylnaphtalin (Sapotalin). Da beim Erhitzen des Sojasapogenols B mit Kupferbronze nicht nur zwei sekundäre Alkoholgruppen zu Carbonylgruppen oxydiert werden, sondern auch Formaldehyd abgespalten wird, so folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass eine primäre und eine sekundäre Hydroxylgruppe dieser Verbindung in einem endständigen Ring in α,β -alloger Gruppierung wie beim Hederagenin gebunden sind. Da sich ferner die reaktions-träge Doppelbindung des Sojasapogenols B bei Oxydationsoperationen ähnlich wie die Doppelbindung des Hederagenins und der Oleanolsäure, ist von *E. Ochiai*, *K. Tsuda* & *S. Kitagawa* die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen dem Sojasapogenol B und dem Hederagenin in Betracht gezogen worden.

¹⁾ 145. Mitt. Helv. **32**, 2069 (1949).

²⁾ B. **70**, 2083, 2093 (1937); B. **71**, 790, 1604 (1938).

In der Reihe der Sojasapogenole ist das Sojasapogenol C, für welches die Bruttoformel $C_{30}H_{50}O_2$ vorgeschlagen wurde, die einzige Verbindung mit einer hydrierbaren Doppelbindung. Bei der katalytischen Hydrierung lieferte es ein Dihydro-Derivat der Zusammensetzung $C_{30}H_{52}O_2$. Die beiden Sauerstoffatome des Sojasapogenols C liegen als leicht acylierbare Hydroxylgruppen in einer analogen Gruppierung wie zwei Hydroxylgruppen des Sojasapogenols B vor (Erhitzen mit Kupfer!).

Auch das Sojasapogenol D, für welches die Bruttoformel $C_{30}H_{50}O_3$ aufgestellt wurde, weist 2 leicht acylierbare Hydroxylgruppen in analoger Gruppierung wie die Sojasapogenole B und C auf. Das dritte Sauerstoffatom dieser Verbindung liess sich dagegen nicht charakterisieren. Da das Sojasapogenol D mit Tetranitromethan ebenfalls eine Gelbfärbung zeigte, ist auch hier die Anwesenheit einer Doppelbindung wahrscheinlich.

Für die vorliegende Untersuchung haben wir die Sojasapogenole A, B, C und D in Anlehnung an das Verfahren von *E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa* gewonnen. Es wurde jedoch auf die verlustreiche und mit beträchtlichen Schwierigkeiten verbundene Isolierung und Reinigung des Sojasaponins verzichtet und der gesamte wässrig-alkoholische Extrakt des Sojamehles nacheinander sauer und alkalisch verseift. Aus den neutralen Anteilen des Verseifungsgemisches liessen sich durch chromatographische Reinigung und fraktionierte Kristallisation die einzelnen Sojasapogenole in Ausbeuten zwischen ca. 0,04 % (bei Sojasapogenol D) und ca. 0,005 % (bei Sojasapogenol B) isolieren.

Aus den Mutterlaugen von der Gewinnung der Sojasapogenole A, B, C und D konnten weitere, vermutlich noch stärker hydroxylierte Verbindungen isoliert werden. Da aber die Ausbeuten an solchen Produkten äusserst gering und deren Einheitlichkeit fraglich war, wurde auf die Bearbeitung dieser Verbindungen vorläufig verzichtet. Die von uns gewonnenen Sojasapogenole waren mit den Präparaten von *E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa* identisch¹⁾. In der Tabelle 1 sind die Schmelzpunkte und spez. Drehungen unserer Präparate mit den Literaturangaben verglichen.

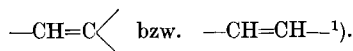
Tabelle 1.

Substanz	<i>E. Ochiai</i> und Mitarbeiter		Diese Arbeit	
	Schmelzpunkt; $[\alpha]_D$		Schmelzpunkt; $[\alpha]_D$	
Sojasapogenol A	311°	+ 102°	321°	+ 103°
Sojasapogenol B	260°	+ 92°	259–260°	+ 90°
Sojasapogenol C	239°	+ 71°	239,5–240°	+ 65°
Sojasapogenol D	298–299°	– 61°	298°	– 57°

Wie oben erwähnt, haben *E. Ochiai* und Mitarbeiter für das Sojasapogenol C die Bruttoformel $C_{30}H_{50}O_2$ vorgeschlagen. Die Analysen unserer Präparate von Sojasapogenol C und seines Diacetats,

¹⁾ B. 70, 2083 (1937). *E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa* haben schon *L. Ruzicka & A. Marxer* (vgl. Helv. 23, 147 [1940]) Präparate der Sojasapogenole A, B, C und D zu Vergleichszwecken zur Verfügung gestellt. Dieselben Präparate wurden auch in dieser Arbeit zur Identitätsbestimmung verwendet, wofür wir den genannten Autoren bestens danken möchten.

stimmten jedoch besser auf die Zusammensetzung $C_{30}H_{48}O_2$ für das Diol. Ein eindeutiger Entscheid zugunsten dieser Bruttoformel ergab sich aus der Untersuchung des bereits von *E. Ochiai* und Mitarbeitern beschriebenen Dihydro-Derivates des Sojasapogenols C. Es zeigte sich nämlich, dass dieses Hydrierungsprodukt und sein Diacetat in allen Eigenschaften mit dem $\Delta^{12,13-2,24}$ -Dioxy-oleanen (III) bzw. dessen Diacetat IV identisch sind. Das Sojasapogenol C besitzt somit die Konstitution eines $\Delta^{12,13;x,y-2,24}$ -Dioxy-oleadiens (I) und ist der erste bekannt gewordene zweifach ungesättigte Vertreter der pentacyclischen Triterpene der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe. In der Figur A stellt Kurve 1 das IR.-Absorptionsspektrum des Sojasapogenols C dar. Die Absorptionsmaxima bei 815 cm^{-1} und 970 cm^{-1} entsprechen hier den δ (CH)-Frequenzen der Gruppierungen



Die zur Identifikation der Dihydro-Derivate des Sojasapogenols C und seines Diacetates verwendeten Präparate von III und IV wurden in unserem Laboratorium von *W. Wirz*²⁾ auf nachfolgendem Wege hergestellt. Durch Oxydation des α -Boswellinsäure-methylesters (V)³⁾ mit Chinon und Aluminium-tert.-butylat oder mit Chromsäure liess sich der $\Delta^{12,13-2}$ -Oxo-oleanen-24-säure-methylester (VI) gewinnen, der bei der Hydrierung mit Platinkatalysator in Eisessiglösung den Oxy-ester VII lieferte. Die Verbindung VII unterscheidet sich vom α -Boswellinsäure-methylester (V) in der Konfiguration der am Kohlenstoffatom 2 im Ring A liegenden Hydroxylgruppe. Durch Reduktion von VII mit Natrium und Amylalkohol oder mit Lithium-aluminiumhydrid in siedender Dioxanlösung⁴⁾ entstand das gesuchte $\Delta^{12,13-2,24}$ -Dioxy-oleanen (III).

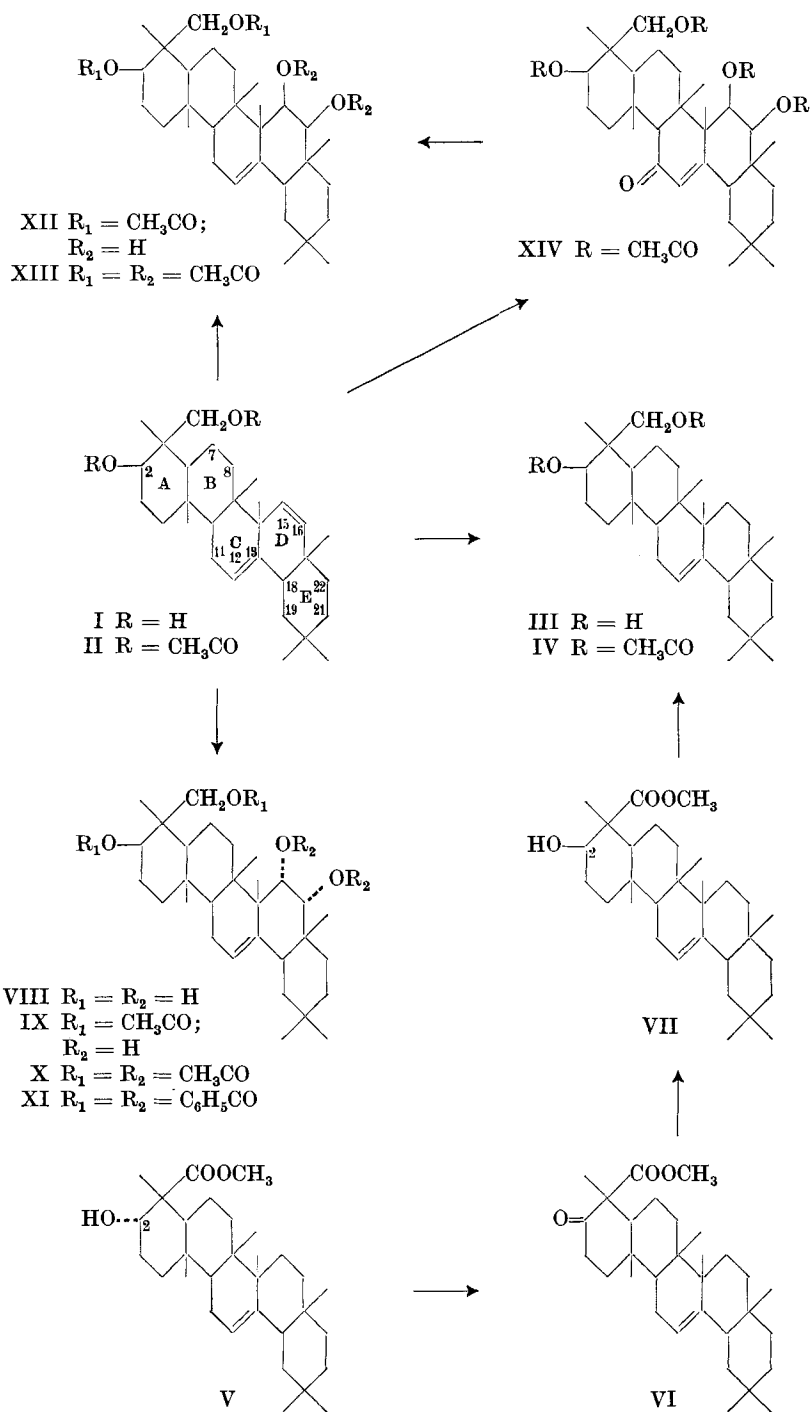
Für das Sojasapogenol A konnten wir die von den japanischen Autoren vorgeschlagene Bruttoformel $C_{30}H_{50}O_4$ bestätigen. Die Einreihung des Sojasapogenols A in die β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe gelang auf einfachem Wege, indem sich diese Verbindung durch Oxydation von Sojasapogenol-C-diacetat (II) mit Osmiumtetroxyd herstellen liess. Nach der Spaltung des Osmium-Komplexes mit Natriumsulfit in wässrigem Alkohol entstand ein schwer trennbares Gemisch der stereoisomeren Diacetate $C_{34}H_{54}O_6$ (IX und XII). Durch Nachacetylierung des Gemisches der Verbindungen IX und XII mit Acetanhydrid-Pyridin wurde ein Acetatgemisch gewonnen, aus welchem

¹⁾ Die in dieser Abhandlung erwähnten IR.-Absorptionsspektren wurden auf einem *Baird*-Spektrographen aufgenommen. Hrn. Dr. *Hans H. Günthard* danken wir bestens für die Aufnahme und Diskussion dieser Spektren.

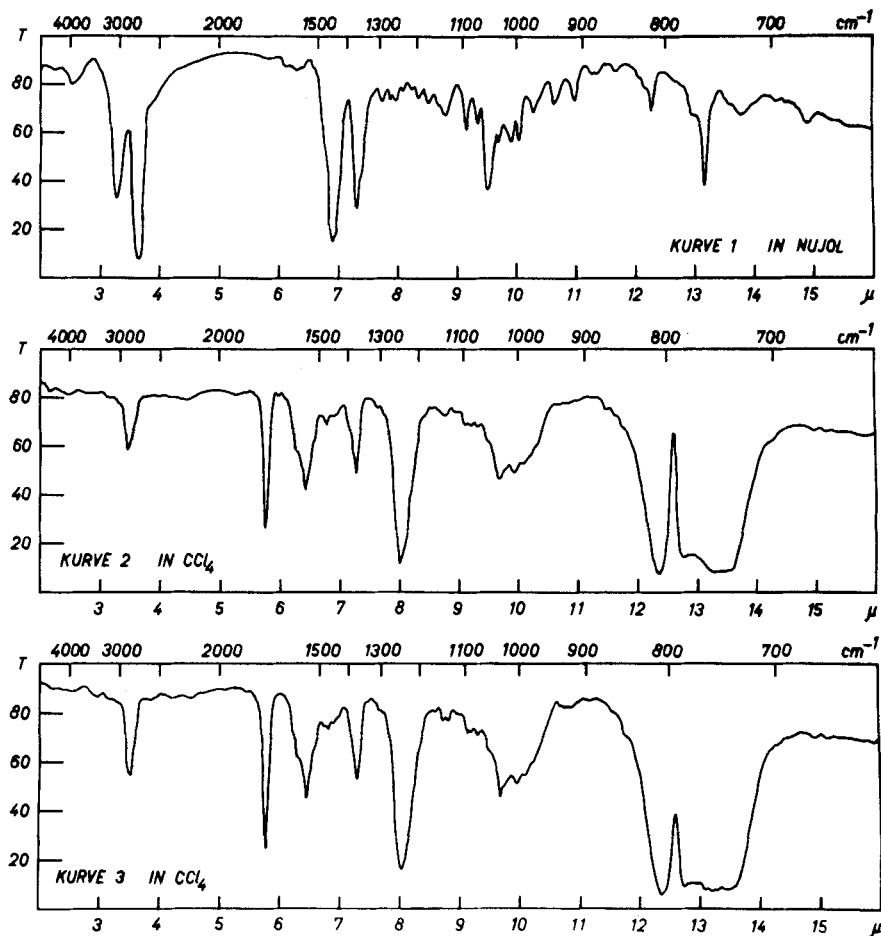
²⁾ Diss. ETH. Zürich, 1942.

³⁾ Vgl. *L. Ruzicka & W. Wirz*, *Helv.* **23**, 132 (1940).

⁴⁾ Ausgeführt von *Armin Meyer*. Bei der letzteren Variante wurden bedeutend bessere Ausbeuten erzielt.



chromatographisch in kleiner Ausbeute das Sojasapogenol-A-tetraacetat $C_{38}H_{58}O_8$ (X) und das stereoisomere Tetrol-tetraacetat XIII isoliert wurden. Das auf diesem Wege gewonnene Präparat von Sojasapogenol-A-tetraacetat wurde nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit dem authentischen Sojasapogenol-A-tetraacetat identifiziert. Zur weiteren Stützung des Identitätsbeweises wurden noch die IR.-Absorptionsspektren beider Präparate aufgenommen (Figur A, Kurven 2 und 3).



Figur A.

Kurve 1: Sojasapogenol C (I)

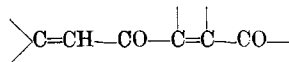
Kurve 2: Sojasapogenol-A-tetraacetat (X)

Kurve 3: Sojasapogenol-A-tetraacetat (X) teilsynthetisch

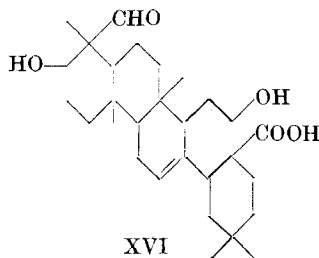
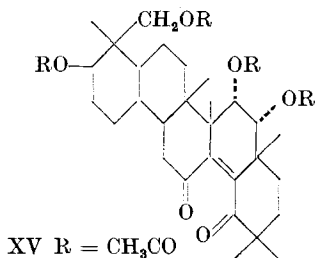
Neben dem Sojasapogenol-A-tetraacetat X und dem isomeren Tetrol-tetraacetat XIII konnte beim Chromatographieren des Oxyda-

tionsproduktes des Sojasapogenol-C-diacetates mit Osmiumtetroxyd in kleiner Ausbeute ein Tetraacetat $C_{38}H_{56}O_9$ erhalten werden, das im UV. ein für α,β -ungesättigte Ketone charakteristisches Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei $245\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,25$ aufweist¹⁾. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig-Lösung ging diese Verbindung in das Tetrol-tetraacetat XIII über. Das Oxydationsprodukt $C_{38}H_{56}O_9$ besitzt somit die Struktur XIV; seine Bildung kann auf eine bei der Umsetzung von Triterpen-Verbindungen der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe mit Osmiumtetroxyd sonst nicht beobachtete Oxydation der zur Doppelbindung α -ständigen Methylen-Gruppe (Kohlenstoffatom 11) zu einem Carbonyl zurückgeführt werden.

Der genaue Beweis der Lage der zweiten, reaktionsfähigen Doppelbindung des Sojasapogenols C (I) und somit der 1,2-Glykol-Gruppierung im Sojasapogenol A (VIII) konnte in dieser Arbeit noch nicht erbracht werden. Bei der Oxydation des Sojasapogenols A mit Blei(IV)-acetat wurde nur ein Mol des Reagens verbraucht, wodurch der Ring A als Sitz der α -Glykol-Gruppierung ausgeschlossen wird. Eine weitere Einschränkung der möglichen Lagen dieser Gruppierung ergibt sich aus den folgenden Umsetzungen. Bei der Oxydation des Sojasapogenol-A-tetrabenzoates (XI) mit Selenioxyd und nachfolgender Umesterung der amorphen Oxydationsprodukte entstand ein Tetraacetat $C_{38}H_{52}O_{10}$ (XV), welches im UV. ein Absorptionsmaximum bei $278\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,08$ aufweist. Auf Grund unserer früheren Arbeiten können wir annehmen, dass in den Ringen C—E dieses Oxydationsproduktes die Gruppierung



vorliegt. Daher kommen auch die Kohlenstoffatome 10 und 11 sowie 18 und 19 als Sitz der α -Glykol-Gruppierung nicht in Betracht.



Da wir ferner wissen, dass ein anderer Vertreter der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe, die Sumaresinolsäure, am Kohlenstoffatom 7

¹⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

des Ringes B ein Hydroxyl enthält¹⁾, das wesentlich reaktionsträger ist als die Hydroxyle in den Verbindungen IX und XII, ist die Stellung 7,8 für die 1,2-Glykol-Gruppierung des Sojasapogenols A, und somit auch für die zweite Doppelbindung des Sojasapogenols C, wenig wahrscheinlich, wenn auch nicht ganz ausgeschlossen. Für die Stellung der zweiten Doppelbindung und der Diol-Gruppierung sind daher in erster Linie die Kohlenstoffatome 15 und 16 im Ring D oder 21 und 22 im Ring E in Betracht zu ziehen. In den vorläufigen Formeln I—XV ist der Ring D als Sitz dieser funktionellen Gruppen gewählt worden. Diese hypothetische Formulierung weist auf die möglichen Zusammenhänge der Sojasapogenole A und C mit der Quillajasäure (XVI) hin, die tatsächlich im Ring D am Kohlenstoffatom 16 eine sekundäre Hydroxylgruppe enthält.

Der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

A. Isolierung der Sojasapogenole A, B, C und D.

Zur Isolierung der Sojasapogenole wurden Mehle verschiedener Provenienz in mehreren Ansätzen verarbeitet. 22,2 kg entfettetes Sojamehl des Handels wurden zur Entfernung der letzten Fettreste mit Äther erschöpfend extrahiert, wobei 330 g Ätherextrakt anfielen. Das mit Äther extrahierte Mehl wurde anschliessend mit 80-proz. Alkohol heiss extrahiert, und zwar entweder durch fünfmaliges, dreistündiges Kochen mit je der fünffachen Menge des Lösungsmittels oder in einem kontinuierlich arbeitenden Heiss-Extraktionsapparat. Der nach dem Eindampfen und Trocknen am Vakuum erhaltene Alkoholextrakt stellte eine feste Masse dar, Gewicht 4,37 kg. Zur Spaltung der Glykoside wurde dieser Extrakt in Ansätzen zu je 390 g mit 790 cm³ konz. reiner Salzsäure und 4,7 l Methanol während 30 Stunden am Rückfluss gekocht, das Reaktionsgemisch auf 1 Liter ($\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{6}$ des Volumens) eingengt und anschliessend mit Natronlauge (33° Bé) bis auf deutlich alkalische Lackmusprobe versetzt. Sodann wurde mit Wasser auf das 3- bis 4fache Volumen verdünnt und aus den vereinigten Ansätzen während 8 bis 10 Tagen im Rühr-extraktionsapparat die neutralen Spaltungsprodukte mit Benzol erschöpfend extrahiert (412 g). Anschliessend versetzte man die Lösung mit Salzsäure bis kongosauer und extrahierte in gleicher Weise die Säuren (123 g), die bisher noch nicht näher untersucht wurden. Der Neutralteil wurde nun alkalisch verseift, wobei man 412 g Substanz mit 400 g Kaliumhydroxyd, 4,5 Liter Methanol und 1,2 Liter Benzol am Rückfluss während 4 Stunden kochte. Das Verseifungsgemisch wurde zunächst auf $\frac{1}{2}$ des Volumens eingengt, sodann mit Wasser auf das dreifache Volumen verdünnt und der Neutralteil im Rühr-extraktionsapparat mit Benzol erschöpfend extrahiert (78,1 g). Die nach dem Ansäuern isolierten 242 g Säuren wurden nicht näher untersucht. Der Neutralteil der Verseifung stellte eine helle, zum Teil kristalline Masse dar; er wurde zur weiteren Reinigung an einer Säule von 2400 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Fractionen 5—7: Farblose Nadeln, die nach 6maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 262—263° schmolzen. Das Präparat, das mit Tetranitromethan

¹⁾ L. Ruzicka, O. Jeger, A. Grob & H. Hösl, *Helv.* **26**, 2283 (1943); L. Ruzicka, J. Norymberski & O. Jeger, *Helv.* **28**, 380 (1945).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

keine Gelbfärbung zeigte, ergab gemischt mit Friedelin¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes und wurde zur Analyse über Nacht am Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,646 mg Subst. gaben 11,280 mg CO₂ und 3,840 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81% Gef. C 84,43 H 11,78%

$[\alpha]_D = -21^\circ$ ($c = 1,28$)

Es liegt Friedelin vor, das möglicherweise aus den Korkstöpseln des Extraktionsapparates stammt.

Fractionen 47–68: Es liegt hier ein Pflanzensterin vor, welches im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht wurde.

Fractionen	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1–4	4 Liter Benzol	3,65 g gelbes Öl
5–7	3 Liter Benzol	0,47 g Krist. Smp. 255–260°
8–14	7 Liter Benzol	0,57 g gelbes Öl
15–24	10 Liter Benzol-Äther (10:1)	1,57 g gelbes Öl
25–33	9 Liter Benzol-Äther (7:3)	0,29 g gelbes Öl
34–43	10 Liter Benzol-Äther (1:1)	0,49 g gelbes Öl
44–46	3 Liter Benzol-Äther (1:1)	0,72 g Krist. Smp. 123–127°
47–68	22 Liter Benzol-Äther (1:1)	6,30 g Krist. Smp. 130–137°
69–77	9 Liter Benzol-Äther (1:1)	2,27 g Krist. Smp. 154–239°
78–84	7 Liter Benzol-Äther (1:1)	3,42 g Krist. Smp. 240–250°
85–114	30 Liter Benzol-Äther (1:1)	16,47 g Krist. Smp. 250–267°
115–126	12 Liter Benzol-Äther (1:1)	3,48 g Krist. Smp. 268–285°
127–135	9 Liter Benzol-Äther (1:1)	2,61 g Krist. Smp. 269–285°
136–138	3 Liter Benzol-Äther (1:1)	0,77 g Krist. Smp. 263–272°
139–144	6 Liter Benzol-Äther (1:1)	1,48 g Krist. Smp. 240–252°
145–150	6 Liter Benzol-Äther (1:1)	1,24 g Krist. Smp. 235–248°
151–181	31 Liter Benzol-Äther (1:1)	4,38 g Krist. Smp. 220–240°
182–184	3 Liter Benzol-Äther (1:1)	0,63 g Krist. Smp. 247–296°
185–187	3 Liter Benzol-Äther (1:1)	0,54 g Krist. Smp. 283–305°
188–195	8 Liter Benzol-Äther (1:1)	1,21 g Krist. Smp. 304–315°
196–202	7 Liter Benzol-Äther (1:1)	1,16 g Krist. Smp. 313–320°
203–217	15 Liter Äther	2,02 g Krist. Smp. 311–321°
218–220	3 Liter Äther-Methanol (10:1)	0,84 g Krist. Smp. 312–319°
221–222	2 Liter Äther-Methanol (10:1)	2,56 g Krist. Smp. 255–285°
223–230	8 Liter Äther-Methanol (10:1)	0,44 g Harz
231–235	5 Liter Äther-Methanol (1:1)	0,80 g Harz
236–240	5 Liter Methanol	0,35 g Harz

Sojasapogenol D.

Fractionen 78–181: Aus diesen Fractionen konnten durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol ca. 15 g Sojasapogenol D isoliert werden. (Die dabei anfallenden Mutterlaugen wurden mit den Sojasapogenolen B und C aufgearbeitet, Beschreibung weiter unten.) Sojasapogenol D bildete in Methanol schwer lösliche Prismen, welche mit Tetranitromethan eine sehr schwache Farbreaktion gaben. Das Präparat schmolz nach

¹⁾ N. L. Drake & R. P. Jacobsen, Am. Soc. 57, 1570 (1935); L. Ruzicka, O. Jeger & P. Ringnes, Helv. 27, 972 (1944).

13maligem Umkristallisieren konstant bei 298° und gab mit einem Vergleichspräparat von *E. Ochiai* und Mitarbeitern¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3,500 mg Subst. gaben 10,092 mg CO₂ und 3,468 mg H₂O
 C₃₀H₅₀O₃ Ber. C 78,55 H 10,99% Gef. C 78,70 H 11,09%
 $[\alpha]_D = -57^\circ$ (c = 0,41)

Acetylierung: 9,58 g Sojasapogenol D wurden mit 50 cm³ Benzol, 50 cm³ Pyridin und 50 cm³ Acetanhydrid während eines Tages bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung wurde einmal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert, wobei man 10,3 g bei 190° schmelzende, glänzende Blättchen erhielt. Das Analysenpräparat wurde 5mal umkristallisiert und bei 120° über Nacht im Hochvakuum getrocknet, worauf die Substanz scharf bei 191° schmolz; ein anderes Präparat wurde im Hochvakuum bei 170° sublimiert. Eine Mischprobe mit einem Präparat von *E. Ochiai* und Mitarbeitern (l. c.) gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3,612; 3,426; 3,562 mg Subst. gaben 9,943; 9,434; 9,863 mg CO₂ und 3,240; 3,069; 3,137 mg H₂O

8,490 mg Subst. gelöst in 2 cm³ Anisol gaben bei der Bestimmung des aktiven „H“ nach *Zerewitinoff* kein CH₄

C₃₄H₅₄O₅ Ber. C 75,23 H 10,03%
 Gef. „ 75,12; 75,15; 75,56 „ 10,04; 10,02; 9,85%
 $[\alpha]_D = -45^\circ$ (c = 0,74)

Es liegt Sojasapogenol-D-diacetat vor.

Sojasapogenol A (VIII).

Fractionen 182—222: Durch Umkristallisieren aus Methanol konnten aus diesen Fractionen etwa 6 g einer Substanz gewonnen werden, welche nach 6maligem Umlösen konstant bei 321° schmolz. Sie kristallisierte in feinen Nadeln, die in Methanol relativ leicht löslich waren und gab mit Tetranitromethan eine sehr blasse Gelbfärbung. Das Analysenpräparat, welches 40 Stunden bei 130° am Hochvakuum getrocknet wurde, gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes mit dem Sojasapogenol A von *E. Ochiai* und Mitarbeitern (l. c.).

3,846; 3,600 mg Subst. gaben 10,696; 9,994 mg CO₂ und 3,628; 3,411 mg H₂O
 C₃₀H₅₀O₄ Ber. C 75,90 H 10,62%
 Gef. „ 75,90; 75,76 „ 10,56; 10,60%
 $[\alpha]_D = +103^\circ$ (c = 0,45)

Acetylierung: 180 mg Sojasapogenol A wurden in 2,5 cm³ Pyridin und 2,5 cm³ Acetanhydrid gelöst und bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung und 6maligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz die in Nadeln kristallisierende Substanz konstant bei 227—228° und färbte Tetranitromethan deutlich gelb (im Gegensatz zum freien Alkohol). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum während 30 Stunden bei 120° getrocknet.

3,620 mg Subst. gaben 9,370 mg CO₂ und 2,898 mg H₂O
 C₃₃H₅₈O₈ Ber. C 70,99 H 9,09% Gef. C 70,64 H 8,96%
 $[\alpha]_D = +85^\circ$ (c = 1,29)

Es liegt Sojasapogenol-A-tetraacetat (X) vor.

Sojasapogenol C (I).

1. Isolierungsvariante: Sojasapogenol C und Sojasapogenol B liessen sich im Gemisch mit dem Sojasapogenol D von diesem chromatographisch nicht abtrennen. Da jedoch beide in Methanol leichter löslich sind als Sojasapogenol D, war es möglich, Soja-

¹⁾ *E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa, B. 70, 2083 (1937).*

sapogenol C aus den Mutterlaugen von Sojasapogenol D durch wiederholte fraktionierte Kristallisation zu gewinnen. Beim Umkristallisieren dieser Mutterlaugen aus Methanol fiel zuerst Sojasapogenol D in körnigen Kristallen aus, die rasch auf den Boden des Gefäßes sanken. Bevor die feinen Nadeln von Sojasapogenol C auskristallisierten, wurde das Sojasapogenol D abfiltriert. Die nachher aus dem Filtrat erhaltene Substanz wurde mehrmals in gleicher Weise gereinigt und schmolz dann bei ca. 230°. Nachher acetylierte man sie durch Lösen in Pyridin-Acetanhydrid (1:1) bei Zimmertemperatur und Stehenlassen über Nacht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde zur Analyse 11mal aus Methanol umkristallisiert (filzige Nadeln). Nach dem Sublimieren im Hochvakuum schmolz die Substanz bei 199–200° und gab mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung. Gemischt mit dem Präparat von *E. Ochiai* und Mitarbeitern (l. c.) konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

3,660 mg Subst. gaben 10,415 mg CO₂ und 3,289 mg H₂O
 C₃₄H₅₂O₄ Ber. C 77,81 H 9,99% Gef. C 77,66 H 10,06%
 $[\alpha]_D = +59^\circ$ (c = 1,17)

UV.-Absorptionsspektrum: Keine charakteristische Absorption. Es liegt Sojasapogenol-C-diacetat (II) vor.

Verseifung: 190 mg Sojasapogenol-C-diacetat kochte man 3 Stunden mit 30 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge. Nach dem Aufarbeiten erhielt man aus Methanol Nadeln, die nach 5maligem Umkristallisieren konstant bei 239,5–240° schmolzen und gemischt mit einem Präparat von *E. Ochiai* und Mitarbeitern (l. c.) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 205° sublimiert.

3,640 mg Subst. gaben 10,866 mg CO₂ und 3,542 mg H₂O
 C₃₀H₄₈O₂ Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,47 H 10,89%
 $[\alpha]_D = +65^\circ$ (c = 0,93)

Es liegt Sojasapogenol C (I) vor.

2. Isolierungsvariante: Sojasapogenol-C-diacetat konnte ferner durch Chromatographieren der acetylierten Mutterlaugen von Sojasapogenol D erhalten werden. Dabei wird Sojasapogenol-C-diacetat zuerst eluiert. Die Ausbeute ist klein, aber man erhält leicht reine Substanz.

Beispiel eines Chromatogrammes: 2,43 g acetylierte Mutterlaugen von Sojasapogenol D an 65 g Aluminiumoxyd (Akt. II).

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1–2	350 cm ³ Petroläther-Benzol (10:1)	0,02 g Öl
3–4	200 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	0,29 g Krist. Smp. 183–195°
5–8	400 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	0,31 g Krist. Smp. 159–173°
9–12	400 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	0,28 g Krist. Smp. 155–175°
13–16	400 cm ³ Benzol	0,52 g Harz
17–18	200 cm ³ Äther	0,22 g Harz

Aus den Fraktionen 3 und 4 konnte durch 3maliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol reines Sojasapogenol-C-diacetat (II) gewonnen werden.

Sojasapogenol B.

Die Mutterlaugen des nach der ersten Variante gewonnenen Sojasapogenol-C-diacetates enthielten — infolge der vorausgegangenen fraktionierten Umkristallisation der Alkohole — Sojasapogenol-D-diacetat nur noch in geringfügiger Menge. Dagegen zeigte es sich, dass dieses Acetatgemisch durch Chromatographieren in Sojasapogenol-C-diacetat und Sojasapogenol-B-triacetat trennbar war.

Beispiel: 1,50 g Mutterlaugen von Sojasapogenol-C-diacetat an 48 g Aluminiumoxyd (Akt. II).

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—2	200 cm ³ Petroläther-Benzol (10:1)	Spur Öl
3—9	700 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	0,65 g Krist. Smp. 175—197°
10	100 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	0,03 g Krist. Smp. 174—180°
11—12	200 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	0,11 g Krist. Smp. 160—179°
13—15	300 cm ³ Petroläther-Benzol (2:3)	0,20 g Krist. Smp. 179—180°
16—18	300 cm ³ Benzol	0,12 g Krist. Smp. 178—180°
19—20	200 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,07 g Harz

Aus den Fraktionen 3—10 konnte durch Umkristallisieren leicht reines Sojasapogenol-C-diacetat gewonnen werden, während die vereinigten Fraktionen 11—18 nach 7maligem Umkristallisieren konstant bei 179—180° schmolzen. Die so erhaltene Substanz kristallisierte aus Methanol in filzigen Nadeln, gab eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und zeigte gemischt mit einem Präparat von *E. Ochiai* und Mitarbeitern (l. c.) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,811 mg Subst. gaben 10,292 mg CO₂ und 3,250 mg H₂O
 $C_{36}H_{56}O_6$ Ber. C 73,93 H 9,65% Gef. C 73,70 H 9,54%
 $[\alpha]_D = +78^\circ$ (c = 0,69)

Es liegt Sojasapogenol-B-triacetat vor.

Verseifung: 500 mg Sojasapogenol-B-triacetat wurden 2½ Stunden mit 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung erhielt man aus Chloroform-Methanol Nadeln, die nach 5maligem Umkristallisieren bei 259—260° schmolzen und mit dem gleich hoch schmelzenden Präparat von *E. Ochiai* und Mitarbeitern (l. c.) nach der Mischprobe identisch waren. Das Analysenpräparat wurde bei 220° im Hochvakuum sublimiert. Eine andere Probe wurde während 3 Tagen bei 80° im Hochvakuum getrocknet, wonach sie bei 259—260° schmolz.

3,846; 3,757 mg Subst. gaben 11,060; 10,802 mg CO₂ und 3,778; 3,734 mg H₂O
 $C_{30}H_{50}O_3$ Ber. C 78,55 H 10,99% Gef. C 78,48; 78,46 H 10,99; 11,12%
 $[\alpha]_D = +90^\circ$ (c = 0,92)

Es liegt Sojasapogenol B vor.

B. Umsetzungen von Sojasapogenol C.

Überführung von Sojasapogenol C (I) in $\Delta^{12,13}$ -2,24-Dioxy-oleanen (III)¹⁾.

200 mg Substanz wurden mit 100 mg Platinkatalysator in Eisessig-Lösung bei Zimmertemperatur während 24 Stunden hydriert. Das in Nadeln kristallisierende Hydrierungsprodukt schmolz nach 5maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 248—250° und gab eine sehr blasse Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 210° sublimiert.

3,698 mg Subst. gaben 11,015 mg CO₂ und 3,782 mg H₂O
 $C_{30}H_{50}O_2$ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,29 H 11,44%
 $[\alpha]_D = +95^\circ$ (c = 0,61)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt $\Delta^{12,13}$ -2,24-Dioxy-oleanen (III)¹⁾ vor.

¹⁾ W. Wirz, Diss. ETH. 1942, S. 48, dort als ein epi- α -Boswellendiol bezeichnet.

Katalytische Hydrierung von Sojasapogenol-C-diacetat (II) lieferte das bei 194–195° schmelzende $\Delta^{12,13,2,24}$ -Diacetoxy-oleanen (IV), welches nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit einem von W. Wirz (l. c.) aus der α -Boswellinsäure hergestellten Präparat identisch ist.

3,422 mg Subst. gaben 9,701 mg CO₂ und 3,132 mg H₂O
 $C_{34}H_{54}O_4$ Ber. C 77,52 H 10,32% Gef. C 77,35 H 10,24%
 $[\alpha]_D = +80^\circ$ ($c = 1,03$)

Überführung von Sojasapogenol-C-diacetat (II) in Sojasapogenol-A-tetraacetat (X).

1,50 g analysenreines Sojasapogenol-C-diacetat wurden in 25 cm³ Pyridin gelöst und mit 1 g Osmiumtetroxyd versetzt. Nach 10 Tagen wurde aufgearbeitet, indem man das Lösungsmittel im Vakuum verjagte und den Rückstand 3½ Stunden mit einer Lösung von 3,2 g Natriumsulfit in 160 cm³ Äthanol-Wasser (1:1) kochte. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch an einer Säule von 35 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—2	200 cm ³ Benzol	0,17 g Krist. Smp. 194—196°
3—5	300 cm ³ Benzol-Äther (10:1)	0,01 g Krist. Smp. 190—194°
6—7	200 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,20 g Krist. Smp. 195—200°
8	100 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,14 g Krist. Smp. 207—210°
9	100 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,09 g Krist. Smp. 200—210°
10	100 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,05 g Krist. Smp. 170—190°
11	100 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,06 g Krist. Smp. 229—233°
12—15	400 cm ³ Äther	0,02 g Krist. Smp. 200—240°
16—20	500 cm ³ Äther-Methanol (10:1)	0,65 g Krist. Smp. 280—286°

Die Fraktionen 1—5 gaben mit Sojasapogenol-C-diacetat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Fraktion 8 konnte aus Chloroform-Methanol in schönen Nadeln erhalten werden, die nach 5maligem Umkristallisieren bei 216—217° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

2,232; 3,755 mg Subst. gaben 5,970; 10,037 mg CO₂ und 1,986; 3,284 mg H₂O
 $C_{34}H_{54}O_6$ Ber. C 73,08 H 9,74% Gef. C 72,99; 72,95 H 9,64; 9,79%
 $[\alpha]_D = +73^\circ$ ($c = 0,78$)

Es liegt wahrscheinlich ein Gemisch von stereoisomeren Tetrol-diacetaten IX und XII vor.

Die Fraktionen 7—20 des obigen Chromatogrammes wurden vereinigt und mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Nach der Aufarbeitung wurden 1,19 g Substanz erhalten, die an 36 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden (s. S. 684 oben).

Die vereinigten Fraktionen 10—12 (S. 684 oben) schmolzen nach 5maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol bei 226—227° (Nadeln) und gaben bei der Mischprobe mit dem bei 228° schmelzenden Sojasapogenol-A-tetraacetat (X) eine starke Schmelzpunktserniedrigung (30°). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 195° sublimiert.

3,432 mg Subst. gaben 8,928 mg CO₂ und 2,774 mg H₂O
 $C_{38}H_{58}O_8$ Ber. C 70,99 H 9,09% Gef. C 70,99 H 9,04%
 $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,77$)

Es liegt ein mit Sojasapogenol-A-tetraacetat stereoisomeres Tetrol-tetraacetat (XIII) vor.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—2	200 cm ³ Petroläther-Benzol (10:1)	Spur
3—6	400 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	Spur
7—8	200 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	Spur
9	100 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	0,02 g Krist. Smp. 160—166°
10—11	200 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	0,04 g Krist. Smp. 223—227°
12	100 cm ³ Benzol	0,16 g Krist. Smp. 220—223°
13—15	300 cm ³ Benzol	0,15 g Krist. Smp. 186—200°
16	100 cm ³ Benzol	0,02 g Krist. Smp. 209—213°
17—21	500 cm ³ Benzol-Äther (10:1)	0,15 g Krist. Smp. 282—309°
22—27	600 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,55 g Krist. Smp. 218—223°
28—29	200 cm ³ Äther	Spur
30—31	200 cm ³ Äther-Methanol (10:1)	Spur
32—33	200 cm ³ Äther-Methanol (1:1)	Spur

Die Fraktionen 13—16 wurden zur Abtrennung des Stereoisomeren vereinigt und nochmals chromatographiert (Beschreibung unten).

Die Fraktionen 17—21 wurden vereinigt. Sie bildeten aus Methylenchlorid-Methanol Blättchen, die nach 5maligem Umkristallisieren konstant bei 314—315° schmolzen und mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigten. Zur Analyse wurde über Nacht bei 110° im Hochvakuum getrocknet, wobei sich der Schmelzpunkt nicht änderte.

4,183 mg Subst. gaben 10,650 mg CO₂ und 3,245 mg H₂O

C₃₈H₅₆O₉ Ber. C 69,48 H 8,59% Gef. C 69,48 H 8,68%

$[\alpha]_D = +49^\circ$ ($c = 0,86$)

Es liegt das $\Delta^{12,13,2,24,x,y}$ -Tetraacetoxy-11-oxo-oleanen (XIV) vor.

Die Fraktionen 22—27 wurden vereinigt. Nach 8maligem Umkristallisieren erhielt man ein Präparat, welches auf Grund von Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem oben beschriebenen bei 314—315° schmelzenden $\Delta^{12,13,2,24,x,y}$ -Tetraacetoxy-11-oxo-oleanen (XIV) übereinstimmte.

Chromatogramm der vereinigten Fraktionen 13—16 (0,17 g an 6 g Aluminiumoxyd, Akt. II):

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1'—2'	200 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	Spur
3'—4'	200 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	0,08 g Krist. Smp. 190—207°
5'—8'	400 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	0,06 g Krist. Smp. 217—228°
9'	100 cm ³ Benzol	0,02 g Krist. Smp. 218—226°
10'	100 cm ³ Benzol	0,01 g Harz

Die vereinigten Fraktionen 5'—9' schmolzen nach 4maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol bei 228—229° und waren nach der Mischprobe mit dem gleich hoch schmelzenden Sojasapogenol-A-tetraacetat identisch. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.

4,010 mg Subst. gaben 10,426 mg CO₂ und 3,249 mg H₂O

C₃₈H₅₈O₈ Ber. C 70,99 H 9,09% Gef. C 70,95 H 9,07%

$[\alpha]_D = +86^\circ$ ($c = 0,74$)

Es liegt Sojasapogenol-A-tetraacetat (X) vor.

Katalytische Hydrierung von XIV: 29 mg Substanz wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und mit 60 mg Platinkatalysator während 2 Tagen bei Zimmertemperatur hydriert. Nach der Aufarbeitung erhielt man aus Methanol Nadeln, welche bei 226—227° schmolzen und mit dem gleich hoch schmelzenden Tetrol-tetraacetat XIII gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten. Das Analysenpräparat wurde bei 210° im Hochvakuum sublimiert.

3,553 mg Subst. gaben 9,250 mg CO₂ und 2,910 mg H₂O
 C₃₈H₅₈O₈ Ber. C 70,99 H 9,09% Gef. C 71,05 H 9,16%
 $[\alpha]_D = +38^\circ$ (c = 0,45)

Es liegt die Verbindung XIII vor.

C. Umsetzungen von Sojasapogenol A (VIII).

Sojasapogenol-A-tetrabenzoat (XI).

700 mg Sojasapogenol A wurden mit 5 cm³ Pyridin und 1 cm³ Benzoylchlorid über Nacht bei Zimmertemperatur benzyliert. Das Reaktionsprodukt wurde nach der üblichen Aufarbeitung zur Entfernung von Benzoesäureanhydrid 8 Stunden mit 200 cm³ Wasser gekocht, in Äther aufgenommen und nochmals ausgeschüttelt. Erhalten wurden 1,2 g amorphes Rohprodukt, das man in Petroläther löste und durch eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtrierte. 1,5 Liter Petroläther-Benzol (3:1) eluierten 1,10 g Substanz, die nach 5maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 250—251° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 120° während 24 Stunden getrocknet.

3,613 mg Subst. gaben 10,352 mg CO₂ und 2,402 mg H₂O
 C₅₈H₆₆O₈ Ber. C 78,17 H 7,47% Gef. C 78,19 H 7,44%
 $[\alpha]_D = +132^\circ$ (c = 0,61)

Überführung von Sojasapogenol-A-tetrabenzoat (XI) in $\Delta^{10,11;13,18}$ -2,24,x,y-Tetraacetoxyl-12,19-diketo-oleadien (XV).

300 mg Substanz wurden mit 430 mg Selendioxyd und 15 cm³ absolutem Dioxan im Einschlußrohr während 24 Stunden auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde das amorphe Oxydationsprodukt, welches auch nach dem Lösen in Petroläther-Benzol (1:1) und Filtration durch eine Säule aus 9 g Aluminiumoxyd (Akt. III) nicht kristallisierte, durch 3stündiges Kochen mit 5-proz. methanolischer Kalilauge verseift und der Neutralteil (70 mg) mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Das so erhaltene Tetraacetat wurde an 5 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert, wobei man mit Benzol-Äther (1:1) 60 mg einer Substanz eluierte, welche aus Chloroform-Methanol in dicken Nadeln kristallisierte. Nach 7maligem Umkristallisieren schmolz das Analysenpräparat konstant bei 323—324° (unter Zersetzung). Zur Analyse wurde im Hochvakuum über Nacht bei 130° getrocknet.

3,831 mg Subst. gaben 9,596 mg CO₂ und 2,690 mg H₂O
 C₃₈H₅₂O₁₀ Ber. C 68,24 H 7,84% Gef. C 68,36 H 7,86%
 $[\alpha]_D = -48^\circ$ (c = 0,99)

Oxydation von Sojasapogenol A (VIII) mit Blei(IV)-acetat.

100,0; 99,8 mg entsprechend 0,211; 0,210 Millimol Substanz wurden in 10 bzw. 15 cm³ Eisessig gelöst und mit 103; 150,9 mg entsprechend 0,232; 0,340 Millimol Blei(IV)-acetat, gelöst in Eisessig, versetzt. Danach liess man 17 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, fügte Kaliumjodid- und Stärkelösung zu und titrierte mit 0,1-n. Natriumthiosulfatlösung zurück. Die Differenz zwischen Versuch und Blindversuch im Verbrauch von Natriumthiosulfatlösung betrug 4,10; 4,05 cm³ 0,1-n. Na₂S₂O₃, entsprechend 0,205; 0,202 Millimol verbrauchtem Blei(IV)-acetat. Somit wurden pro Mol Sojasapogenol A 0,973; 0,963 Mol Blei(IV)-acetat verbraucht, entsprechend einer 1,2-Glykol-Gruppierung.

Aus dem Reaktionsgemisch wurden zusammen 170 mg amorphe Neutralkteile und 15 mg einer Säure isoliert. Die letztere kristallisierte aus Petroläther in Nadeln vom Smp. 319—324°, wurde aber noch nicht in analysenreiner Form erhalten.

D. Herstellung der Vergleichspräparate aus α -Boswellinsäure¹⁾.

$\Delta^{12,13}$ -2-Oxo-oleanen-24-säure-methylester (VI).

Methode a: 200 mg α -Boswellinsäure-methylester (V) wurden in 15 cm³ absolutem Toluol mit 700 mg Chinon und 500 mg Aluminium-tert.-butylat 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Vom ausgefallenen schwarzen Niederschlag wurde abfiltriert und aus der Lösung mit Wasserdampf das überschüssige Chinon abgeblasen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der Neutralkteil in Benzol aufgenommen und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd filtriert. Das Eluat konnte aus Äther-Methanol in Nadeln erhalten werden, die nach 4maligem Umkristallisieren und Trocknen im Hochvakuum einen Schmelzpunkt von 209—210° aufwiesen.

3,660 mg Subst. gaben 10,649 mg CO₂ und 3,396 mg H₂O
 C₃₁H₄₈O₃ Ber. C 79,43 H 10,30% Gef. C 79,40 H 10,38%
 $[\alpha]_D = +108^\circ$ (c = 2,39)

Methode b: Dieselbe Substanz wurde in guter Ausbeute erhalten, wenn man 750 mg α -Boswellinsäure-methylester (V) in 110 cm³ Eisessig löste und mit 138 mg Chromtrioxyd während 2 Stunden bei Zimmertemperatur oxydierte.

Semicarbazon: 20 mg Substanz wurden in 10 cm³ Alkohol mit Semicarbazid-acetat (aus 50 mg Semicarbazid-hydrochlorid) vier Tage stehen gelassen. Das Semicarbazon konnte aus Methanol umkristallisiert werden. Smp. 246—247°.

3,538 mg Subst. gaben 9,452 mg CO₂ und 3,189 mg H₂O
 1,405 mg Subst. gaben 0,12 cm³ N₂ (17°, 721 mm)
 C₃₂H₅₁O₃N₃ Ber. C 73,10 H 9,78 N 7,99% Gef. C 72,91 H 10,09 N 8,11%

$\Delta^{12,13}$ -2-Oxy-oleanen-24-säure-methylester (VII).

85 mg $\Delta^{12,13}$ -2-Oxo-oleanen-24-säure-methylester (VI) wurden in 30 cm³ Eisessig mit vorhydriertem Platinkatalysator (aus 30 mg Platinoxyd) hydriert. Nach drei Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Aus Chloroform-Methanol erhielt man feine Nadeln vom Smp. 197—198°. Der Mischschmelzpunkt mit α -Boswellinsäure-methylester (V) vom Smp. 215° liegt bei 180—183°.

3,702 mg Subst. gaben 10,733 mg CO₂ und 3,577 mg H₂O
 C₃₁H₅₀O₃ Ber. C 79,09 H 10,71% Gef. C 79,12 H 10,81%
 $[\alpha]_D = +120^\circ$ (c = 1,76)

$\Delta^{12,13}$ -2,24-Dioxy-oleanen (III).

55 mg $\Delta^{12,13}$ -2-Oxy-oleanen-24-säure-methylester (VII) wurden in 15 cm³ siedendem Amylalkohol unter kräftigem Rühren mit 500 mg Natrium versetzt. Nach einer Viertelstunde war alles Natrium gelöst. Nun wurde die erkaltete Lösung neutral gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und durch eine Säule aus 3 g Aluminiumoxyd filtriert. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurde bei 210° im Hochvakuum sublimiert. Nadeln vom Smp. 248—250°.

3,603 mg Subst. gaben 10,750 mg CO₂ und 3,663 mg H₂O
 C₃₀H₅₀O₂ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,42 H 11,38%
 $[\alpha]_D = +87^\circ$ (c = 1,40)

Dieselbe Substanz wurde erhalten, indem man 1,0 g $\Delta^{12,13}$ -2-Oxy-oleanen-24-säure-methylester (VII) mit 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid und 55 cm³ absolutem Dioxan über Nacht am Rückfluss kochte.

¹⁾ Bearbeitet von W. Wirz, Diss. ETH. 1942.

Diacetat IV: 30 mg obigen Diols wurden in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol schmolz das Präparat bei 194–195°.

3,633 mg Subst. gaben 10,324 mg CO₂ und 3,333 mg H₂O
 C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,52 H 10,32% Gef. C 77,55 C 10,27%
 $[\alpha]_D = + 74,5^{\circ}$ ($c = 1,27$)

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

Zusammenfassung.

Die Sojasapogenole C und A wurden in die β -Amyrin-Oleanol-säure-Gruppe eingereiht, indem das zweifach ungesättigte Sojasapogenol C einerseits zum $\Delta^{12,13}$ -2,24-Dioxy-oleanen (III) hydriert und anderseits in das Sojasapogenol-A-tetraacetat übergeführt werden konnte. Für das Sojasapogenol C wurde die Konstitutionsformel I und für das Sojasapogenol A die Struktur VIII zur Diskussion gestellt.

Es wurde die Herstellung von III aus α -Boswellinsäure beschrieben.

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

95. Zur Kenntnis der Triterpene.

147. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution der Sojasapogenole D und B

von Armin Meyer, O. Jeger und L. Ruzicka.

(21. III. 50.)

Von den drei Sauerstofffunktionen des wenig untersuchten Sojasapogenols D²⁾³⁾ sind zwei als leicht acylierbare, in 1,3-Stellung liegende Hydroxylgruppen charakterisiert worden. Die Funktion des dritten Sauerstoffatoms liess sich dagegen bisher nicht erfassen.

An Hand des IR.-Absorptionsspektrums⁴⁾ von Sojasapogenol D (Figur A, Kurve 2), welches eine starke, für die Gruppierung —C—O—C— charakteristische Bande bei 1100 cm⁻¹ aufweist, haben wir nun festgestellt, dass dieses Sauerstoffatom wohl in einem Oxydring vorliegt.

¹⁾ 146. Mitt. Helv. **33**, 672 (1950).

²⁾ E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa, B. **70**, 2083 (1937); K. Tsuda & S. Kitagawa, B. **71**, 790, 1604 (1938).

³⁾ Armin Meyer, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 672 (1950).

⁴⁾ Auf einem Baird-Spektrographen aufgenommen. Hrn. Dr. Hans H. Günthard danken wir für die Aufnahme und Diskussion der in dieser Arbeit erwähnten IR.-Absorptionsspektren.

Diacetat IV: 30 mg obigen Diols wurden in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol schmolz das Präparat bei 194–195°.

3,633 mg Subst. gaben 10,324 mg CO₂ und 3,333 mg H₂O
 C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,52 H 10,32% Gef. C 77,55 C 10,27%
 $[\alpha]_D = + 74,5^{\circ}$ ($c = 1,27$)

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

Zusammenfassung.

Die Sojasapogenole C und A wurden in die β -Amyrin-Oleanol-säure-Gruppe eingereiht, indem das zweifach ungesättigte Sojasapogenol C einerseits zum $\Delta^{12,13}$ -2,24-Dioxy-oleanen (III) hydriert und anderseits in das Sojasapogenol-A-tetraacetat übergeführt werden konnte. Für das Sojasapogenol C wurde die Konstitutionsformel I und für das Sojasapogenol A die Struktur VIII zur Diskussion gestellt.

Es wurde die Herstellung von III aus α -Boswellinsäure beschrieben.

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

95. Zur Kenntnis der Triterpene.

147. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution der Sojasapogenole D und B

von Armin Meyer, O. Jeger und L. Ruzicka.

(21. III. 50.)

Von den drei Sauerstofffunktionen des wenig untersuchten Sojasapogenols D²⁾³⁾ sind zwei als leicht acylierbare, in 1,3-Stellung liegende Hydroxylgruppen charakterisiert worden. Die Funktion des dritten Sauerstoffatoms liess sich dagegen bisher nicht erfassen.

An Hand des IR.-Absorptionsspektrums⁴⁾ von Sojasapogenol D (Figur A, Kurve 2), welches eine starke, für die Gruppierung —C—O—C— charakteristische Bande bei 1100 cm⁻¹ aufweist, haben wir nun festgestellt, dass dieses Sauerstoffatom wohl in einem Oxydring vorliegt.

¹⁾ 146. Mitt. Helv. **33**, 672 (1950).

²⁾ E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa, B. **70**, 2083 (1937); K. Tsuda & S. Kitagawa, B. **71**, 790, 1604 (1938).

³⁾ Armin Meyer, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 672 (1950).

⁴⁾ Auf einem Baird-Spektrographen aufgenommen. Hrn. Dr. Hans H. Günthard danken wir für die Aufnahme und Diskussion der in dieser Arbeit erwähnten IR.-Absorptionsspektren.

Die Absorptionsbande bei 1100 cm^{-1} tritt auch beim Sojasapogenol-D-diacetat auf (Figur A, Kurve 1); hier fehlt erwartungsgemäss die für freie Hydroxylgruppen typische breite Bande bei etwa 3000 bis 3400 cm^{-1} , die beim Sojasapogenol D sehr deutlich in Erscheinung tritt. Da bereits von *E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa* im Sojasapogenol D auf Grund der Tetranitromethan-Probe die Anwesenheit einer Doppelbindung wahrscheinlich gemacht wurde und im Laufe dieser Arbeit das Vorliegen einer einzigen Doppelbindung endgültig bewiesen werden konnte, ergibt sich nun unter der Voraussetzung, dass die zahlreichen, auf die Bruttoformel $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$ stimmenden Analysen des Sojasapogenols D nicht durch schwer zu entfernende Verunreinigungen gefälscht sind, ein carbotetracyclisches Kohlenstoffgerüst für diese Verbindung.

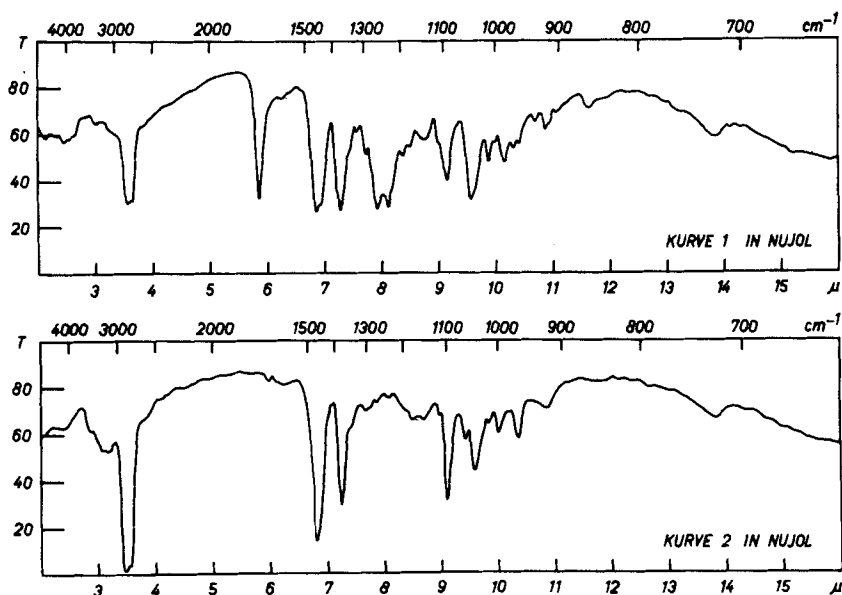


Fig. A.

Kurve 1: Sojasapogenol-D-diacetat (II)

Kurve 2: Sojasapogenol D (I)

Mit ätherspaltenden Reagenzien lässt sich der Oxydring des Sojasapogenols D öffnen. Gleichzeitig findet dabei eine Cyclisierung des carbotetracyclischen Kohlenstoffgerüsts zum pentacyclischen Ringsystem vom Typus des β -Amyrins statt. Obwohl die Konstitution des Sojasapogenols D und insbesondere die Bindungsstellen des Oxydringes noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnten, wird zur Erläuterung der nachfolgend beschriebenen Reaktionen für diese

Verbindung die hypothetische Strukturformel I verwendet¹⁾. Die Lage der Doppelbindung in I haben wir auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums angenommen, in welchem die für zweifach ($-\text{CH}=\text{CH}-$) und dreifach ($-\text{CH}=\text{C}<$) substituierte Doppelbindungen charakteristischen $\delta(\text{CH})$ -Frequenzen bei 960 cm^{-1} und 812 cm^{-1} fehlen. Weiter unten werden wir zeigen, dass eine solche Lage der Doppelbindung auch den experimentellen Tatsachen gerecht wird.

Durch Umsetzung des Sojasapogenol-D-diacetates (II) mit Chlorwasserstoff in Eisessig oder Acetanhydrid entstand ein pentacyclisches Diacetoxy-chlorid $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Cl}$ (III), welches mit *Raney*-Nickel zu einem Diacetat $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_4$ (IV) reduziert wurde. Die so gewonnene Verbindung IV sowie das daraus durch alkalische Verseifung gewonnene Diol $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$ (V) zeigten sich mit dem $\Delta^{13,18,2,24}$ -Diacetoxy-oleanen bzw. dem $\Delta^{13,18,2,24}$ -Dioxy-oleanen identisch.

Das bisher unbekannte $\Delta^{13,18,2,24}$ -Dioxy-oleanen (V) und sein Diacetat IV haben wir ausgehend von $\Delta^{12,13,2,24}$ -Diacetoxy-oleanen (Dihydro-sojasapogenol-C-diacetat, VI)²⁾ auf folgendem Wege hergestellt. Durch Oxydation des Diacetates VI mit Selendioxyd in siedender Eisessig-Lösung entstand das $\Delta^{12,13;18,19,2,24}$ -Diacetoxy-oleadien (VII), welches im UV. ein Absorptionsmaximum bei $250\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,5$ aufweist³⁾. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig-Lösung lieferte die Verbindung VII nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff ein mit VI isomeres Diacetat $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_4$, welches in allen Eigenschaften mit der aus Sojasapogenol D gewonnenen Verbindung IV übereinstimmt. Da bereits vor mehreren Jahren gezeigt werden konnte, dass $\Delta^{12,13;18,19,2}$ -Acetoxy-oleadien bei der katalytischen Hydrierung in $\Delta^{13,18,2}$ -Acetoxy-oleanen übergeht³⁾, kann angenommen werden, dass auch in IV die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 13 und 18 liegt. Eine solche Annahme wird weiter durch den Vergleich der IR.-Absorptionsspektren von IV und von $\Delta^{13,18,2}$ -Acetoxy-oleanen⁴⁾ (Figur B, Kurven 1 und 2) gestützt. In beiden Spektren fehlen die $\delta(\text{CH})$ -Frequenzen, die für eine dreifach substituierte Doppelbindung charakteristisch sind.

Die Öffnung des Oxydringes im Sojasapogenol D gelang weiter durch Behandlung seines Diacetates II mit Acetanhydrid und Bortrifluorid-Äther-Komplex. Es entstand dabei ein pentacyclisches Triacetat $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_6$, für welches auf folgendem Wege die Konstitution als

¹⁾ Der 9gliedrige Oxydring führt, bei Annahme von anti-trans-Anellierung aller Ringe, zu keiner grösseren Spannung als im Fünfring des Steroidgerüsts. Im übrigen soll die Formel I nur als Arbeitshypothese bewertet werden, die durch weitere Untersuchungen geprüft werden soll.

²⁾ Helv. **33**, 672 (1950).

³⁾ Die in dieser Arbeit mitgeteilten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

⁴⁾ L. Ruzicka & O. Jeger, Helv. **24**, 1236 (1941); L. Ruzicka, O. Jeger & J. Norymberski, Helv. **25**, 457 (1942), dort als δ -Amyrin-acetat bezeichnet.

$\Delta^{13,18-2,24,x}$ -Triacetoxy-oleanen (VIII) gesichert wurde. Durch Einwirkung von verdünnter Kalilauge liessen sich alle drei Acetatgruppen von VIII verseifen. Zur Entfernung der dritten, noch nicht lokalisierten Hydroxylgruppe des dabei entstandenen Triols IX haben wir diese Verbindung zuerst in das Aceton-Derivat X übergeführt und in letzterem durch vorsichtige Einwirkung von Chromsäure die nicht geschützte Hydroxylgruppe zu einem Carbonyl oxydiert. Anschliessend wurde die Isopropylidendioxy-Gruppierung der Verbindung XI¹⁾

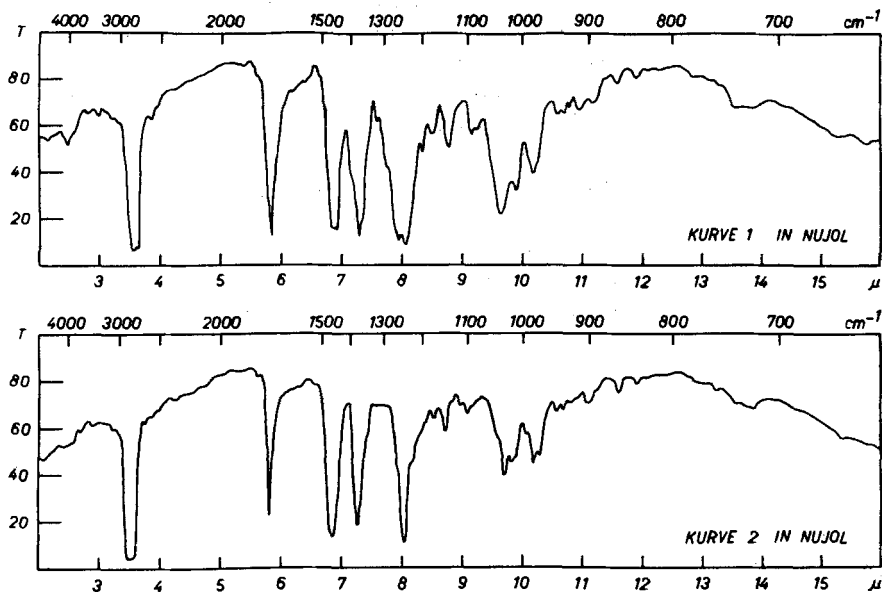


Fig. B.

Kurve 1: $\Delta^{13,18-2,24}$ -Diacetoxy-oleanen (IV)

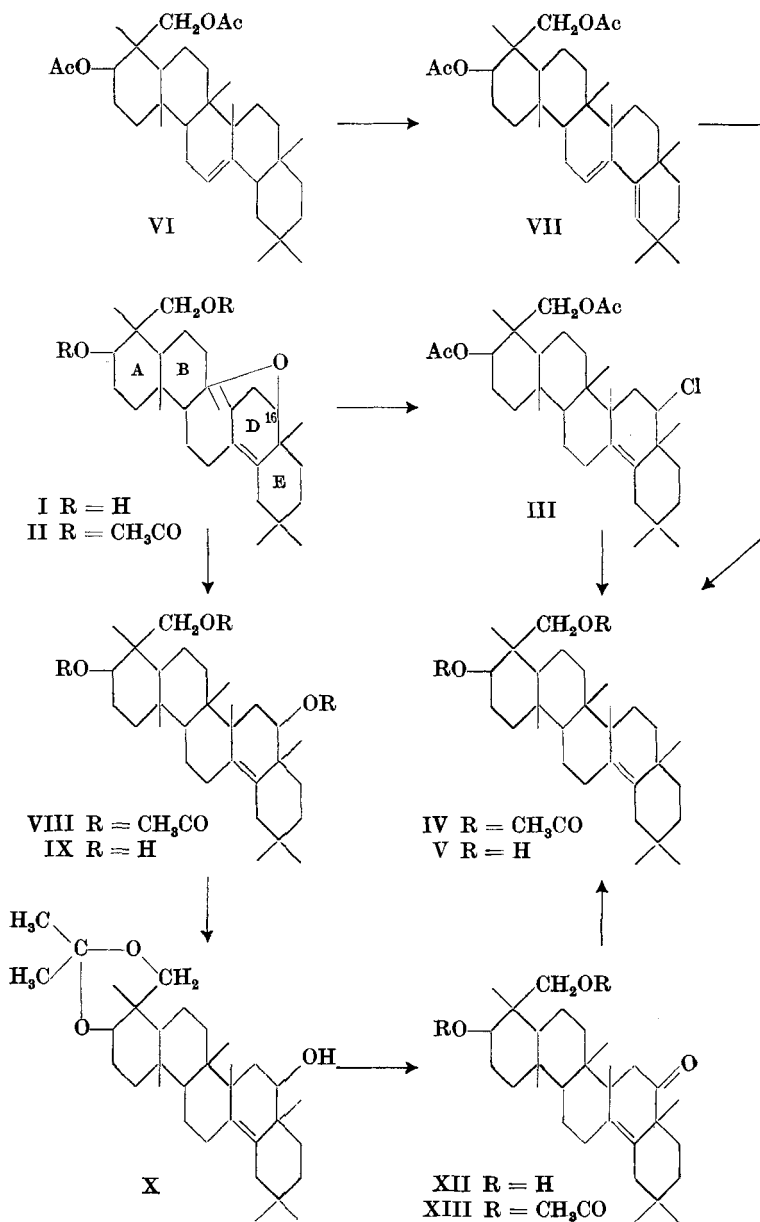
Kurve 2: $\Delta^{13,18-2}$ -Acetoxy-oleanen

mit methanolischer Salzsäure gespalten, das dabei entstehende Dioxyketon XII in das Diacetat XIII übergeführt und dieses nach *Wolff-Kishner* reduziert. Unter gleichzeitiger Verseifung der Acetoxy-Reste entstand dabei das $\Delta^{13,18-2,24}$ -Dioxy-oleanen (V). Zur weiteren Stützung des Identitätsbeweises wurde aus dem so gewonnenen Präparat von V noch das bereits oben beschriebene Diacetat IV hergestellt.

Über die Lage des Oxydringes im Sojasapogenol D und über den Bindungsort der durch Aufspaltung dieses Ringes entstehenden funktionellen Gruppen sind wir noch ungenau orientiert; es gelang aber, gewisse Anhaltspunkte darüber zu erhalten. Bei der Oxydation von Sojasapogenol-D-diacetat (II) mit Selendioxyd in Dioxan-Lösung bei 190° entsteht ein Diacetat $C_{34}H_{48}O_7$ (XIV), welches an Hand des

¹⁾ In der Formeltabelle Seite 691 nicht angeführt.

IR.-Absorptionsspektrums (Figur C, Kurve 1) noch die unveränderte Oxydgruppierung des Ausgangsmaterials enthält. Da ferner das entsprechende Diol XV im UV. ein Absorptionsmaximum bei $280\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,07$ aufweist, also an der gleichen Stelle wie das bei der energischen Oxydation des β -Amyrin-acetates mit Seldioxyd ent-



stehende $\Delta^{10,11;13,18}$ -2-Acetoxy-12,19-diketo-oleadien¹⁾, enthält sie die für die Ringe C, D und E der β -Amyrin-Oleanolsäure-Reihe charakteristische Dien-dion-Gruppierung. Darnach können die Kohlenstoffatome 10, 11, 12, 13, 18 und 19 als Bindungsstellen des Oxydringes ausgeschlossen werden. Eine weitere Begrenzung ergibt sich aus der Tatsache, dass dieser Oxydtring zwischen zwei sekundären oder einem sekundären und einem tertiären Kohlenstoffatom liegen muss, da die oben erwähnte Carbonylverbindung XIII bei weiterer Oxydation mit

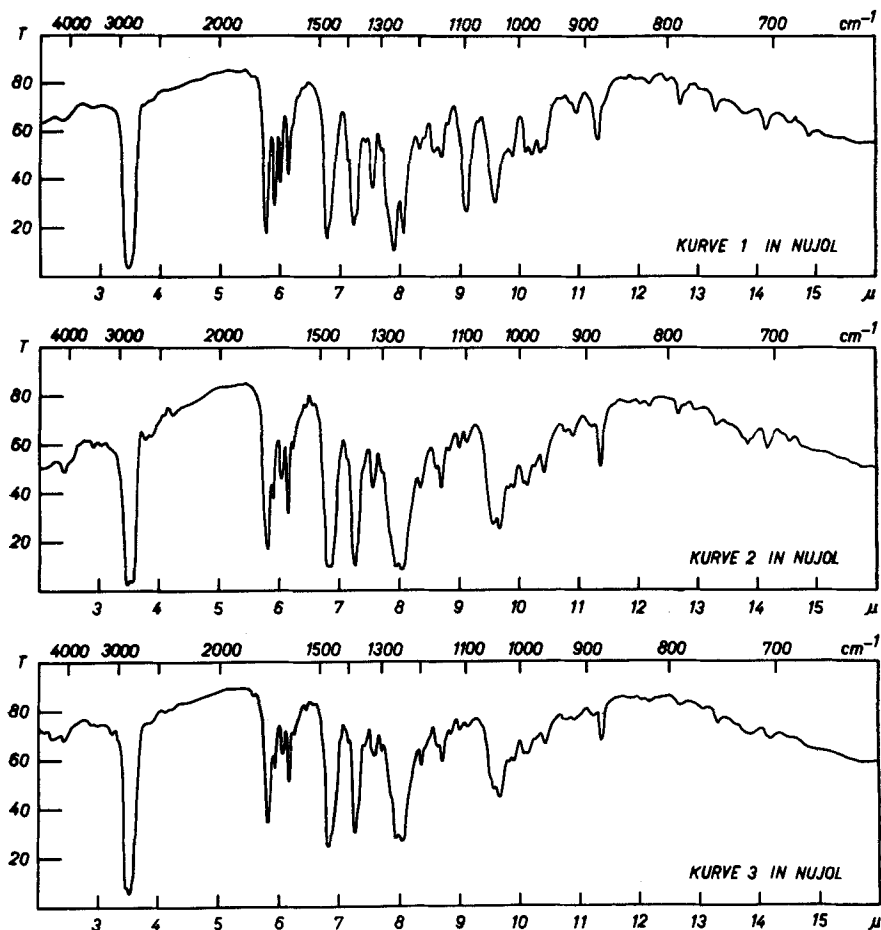


Fig. C.

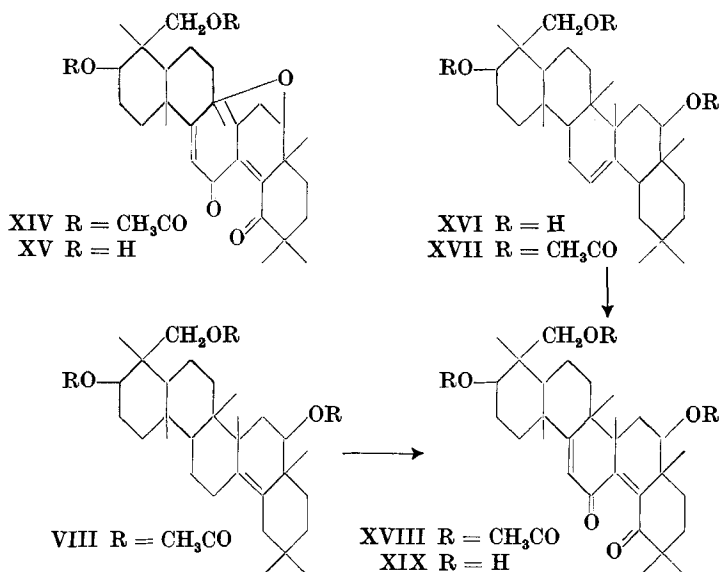
Kurve 1: Oxydationsprodukt XIV

Kurve 2: $\Delta^{10,11;13,18}$ -2,24,x-Triacetoxy-12,19-diketo-oleadien (XVIII) aus VIII

Kurve 3: $\Delta^{10,11;13,18}$ -2,24,x-Triacetoxy-12,19-diketo-oleadien (XVIII) aus Sojasapogenol-B-triacetat (XVII)

¹⁾ L. Ruzicka & O. Jeger, *Helv.* **24**, 1236 (1941); L. Ruzicka, O. Jeger & J. Norymberski, *Helv.* **25**, 457 (1942).

Kaliumpermanganat unverändert bleibt und deshalb keine Aldehydgruppe enthalten kann. Somit fallen auch die Methyle 23, 25, 26, 27, 28, 29 und 30 ausser Betracht. Die in der Formel I gewählte Strukturvariante des Sojasapogenols D weist auf die möglichen Zusammenhänge dieser Verbindung mit den Sojasapogenolen A und C¹⁾ hin. In I sind die Doppelbindung und die Oxydgruppierung so gelagert, dass der ausserordentlich interessante und anscheinend sehr leichte Übergang des carbotetracyclischen Sojasapogenols D in einfach ungesättigte, pentacyclische Oleanen-Derivate plausibel erscheint.



Für das Sojasapogenol B konnten wir die bereits von *E. Ochiai, K. Tsuda & S. Kitagawa*²⁾ vorgeschlagene Bruttoformel C₃₀H₅₀O₃ (XVI) bestätigen. Es gelang uns, auf einfachem Wege auch diese pentacyclische Verbindung in die β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe einzureihen und ihre konstitutionellen Zusammenhänge mit den anderen Sojaaglykonen weitgehend aufzuklären. Das Sojasapogenol-B-triacetat XVII und das aus dem Sojasapogenol D zugängliche $\Delta^{13, 18-2, 24, x}$ -Triacetoxy-oleanen (VIII) gingen nämlich bei der energischen Umsetzung mit Selendioxyd in ein identisches Oxydationsprodukt, das $\Delta^{10, 11; 13, 18-2, 24, x}$ -Triacetoxy-12, 19-diketo-oleanen (XVIII) über. Auch die aus den so erhaltenen beiden Präparaten von XVIII durch alkalische Verseifung gewonnenen Präparate des Triols XIX waren in allen Eigenschaften identisch. Zur weiteren Stützung des Identitätsbeweises haben wir noch die IR.-Absorptionsspektren beider Präparate von XVIII aufgenommen (Figur C, Kurven 2 und 3).

¹⁾ *Armin Meyer, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **33**, 672 (1950).

²⁾ *B.* **70**, 2089 (1937).

Durch die Gewinnung des identischen Umwandlungsproduktes XVIII aus dem Sojasapogenol-B-triacetat (XVII) und aus dem $\Delta^{13,18-2,24,x}$ -Triacetoxyleanen (VIII) kann gefolgert werden, dass die drei Hydroxylgruppen des Sojasapogenols B und des isomeren Triols IX an den gleichen Stellen des Kohlenstoffgerüsts gebunden sind. Somit würden sich die beiden isomeren Verbindungen möglicherweise nur in der Lage der Doppelbindung unterscheiden. Während für das Triol IX die Lage der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 13 und 18 anzunehmen ist, kann man für das Sojasapogenol B, an Hand eines Vergleiches der molekularen Drehungen der Verbindungspaare IX und XVII einerseits sowie des $\Delta^{13,18-2}$ -Oxyleanens und des β -Amyrins andererseits, die Lage der Doppelbindung im Ring C zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13 folgern. In beiden Fällen, sowohl beim Übergang von IX zu XVII wie auch vom $\Delta^{13,18-2}$ -Oxyleanen ins β -Amyrin, findet eine sehr starke Zunahme der molekularen Drehung (ungefähr um 600°) statt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

A. Umsetzungen von Sojasapogenol D (I).

Umsetzung von Sojasapogenol-D-diacetat (II) mit Chlorwasserstoff zu III.

122 mg Substanz wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung bei Zimmertemperatur mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 20 Stunden. Aus Chloroform-Methanol wurden feine Nadeln erhalten, die nach 5maligem Umkristallisieren konstant bei 201,5—202° schmolzen und mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion zeigten. Das Analysenpräparat wurde über Nacht im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,804 mg Subst. gaben 10,104 mg CO₂ und 3,221 mg H₂O

4,373 mg Subst. gaben 1,142 mg AgCl

C₃₄H₅₃O₄Cl Ber. C 72,76 H 9,51 Cl 6,32%

Gef. „ 72,49 „ 9,47 „ 6,46%

$[\alpha]_D = -44^\circ$ ($c = 1,23$)

Es liegt das pentacyclische Diacetoxychlorid III vor.

Dieselbe Verbindung wurde in einer Ausbeute von 91% erhalten, wenn in eine Lösung von Sojasapogenol-D-diacetat in Acetanhydrid während 2 Stunden bei 95° Chlorwasserstoffgas eingeleitet wurde.

Überführung von III in $\Delta^{13,18-2,24}$ -Diacetoxyleanen (IV).

470 mg Substanz wurden in 350 cm³ Feinsprit gelöst und mit 8 g *Raney-Nickel* über Nacht hydriert. Das Produkt (460 mg) wurde zur Analyse 9mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert (Blättchen), wobei der Schmelzpunkt auf 205° stieg. Das gegen Tetranitromethan ungesättigte Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,758 mg Subst. gaben 10,692 mg CO₂ und 3,474 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,52 H 10,32% Gef. C 77,65 H 10,34%

$[\alpha]_D = -30^\circ$ ($c = 1,46$)

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, wenn nichts anderes bemerkt, in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt $\Delta^{13,18,2,24}$ -Diacetoxy-oleanen (IV) vor.

Alkalische Verseifung: 100 mg Substanz wurden 2 Stunden mit 5-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde 5mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert, wonach das Präparat bei 307–308° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum über Nacht bei 145° getrocknet.

3,737 mg Subst. gaben 11,135 mg CO_2 und 3,814 mg H_2O
 $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,31 H 11,42%
 $[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 1,13$)

Das Präparat erwies sich auf Grund von Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung als identisch mit dem $\Delta^{13,18,2,24}$ -Dioxy-oleanen (V).

Umsetzung von Sojasapogenol-D-diacetat (II) mit Bortrifluorid-Äther-Komplex in Acetanhydrid.

1,46 g Substanz wurden mit 30 cm³ Acetanhydrid übergossen, 0,7 cm³ Bortrifluorid-Äther-Komplex zugesetzt und die Suspension über Nacht geschüttelt. Nach der Aufarbeitung wurden aus Chloroform-Methanol 1,27 g Nadeln vom Smp. 210–211° erhalten. Der Schmelzpunkt stieg nach 5maligem Umkristallisieren auf 211–212°, erhöhte sich jedoch beim Sublimieren des Analysenpräparates im Hochvakuum bei 185° auf 221–222°. Das Präparat gab mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion.

3,748; 3,612; 3,703 mg Subst. gaben 10,128; 9,756; 10,056 mg CO_2 und 3,217; 3,197; 3,204 mg H_2O

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6$ Ber. C 73,93 H 9,65%
 Gef. „ 73,74; 73,71; 74,11 „ 9,60; 9,90; 9,69%
 $[\alpha]_D = -24^\circ$ ($c = 0,99$)

Es liegt $\Delta^{13,18,2,24}$,x-Triacetoxy-oleanen (VIII) vor.

Alkalische Verseifung: 200 mg Substanz wurden 3 Stunden mit 5-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (150 mg) 5mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert, wobei sich dicke, in diesem Gemisch sehr schwer lösliche Plättchen bildeten, die konstant bei 320–321° schmolzen und mit Tetranitromethan eine äusserst schwach gelbe Farbreaktion gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 210° sublimiert. Das Präparat gab bei der Mischprobe mit Sojasapogenol D eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,612 mg Subst. gaben 10,366 mg CO_2 und 3,546 mg H_2O
 $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$ Ber. C 78,55 H 10,99% Gef. C 78,32 H 10,98%
 $[\alpha]_D = -52^\circ$ ($c = 0,54$ in Chloroform-Methanol)

Es liegt die Verbindung IX vor.

Reacetylierung: 76 mg Substanz wurden mit 8 cm³ Pyridin-Acetanhydrid (1:1) über Nacht acetyliert. Nach der Aufarbeitung wurde 5mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und danach zur Analyse im Hochvakuum bei 185° sublimiert. Das so gereinigte und getrocknete Präparat schmolz bei 221–222° und war nach der Mischprobe mit dem $\Delta^{13,18,2,24}$,x-Triacetoxy-oleanen (VIII) identisch.

3,784 mg Subst. gaben 10,233 mg CO_2 und 3,248 mg H_2O
 $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6$ Ber. C 73,93 H 9,65% Gef. C 73,80 H 9,60%

Beim Versuch, das $\Delta^{13,18,2,24}$,x-Triacetoxy-oleanen (VIII) mit Platinkatalysator in Eisessiglösung bei 20° bzw. mit Raney-Nickel in Feinsprit bei 80 atü und 100° zu hydrieren, wurde das unveränderte Ausgangsmaterial isoliert.

Aceton-Verbindung des $\Delta^{13,18,2,24}$,x-Trioxy-oleanens (X).

170 mg $\Delta^{13,18,2,24}$,x-Trioxy-oleanen (IX) wurden in einer Mischung von 150 cm³ Äther, 30 cm³ Aceton und 24 Tropfen konz. Schwefelsäure durch Schütteln gelöst, die Lösung bei Zimmertemperatur gelassen und am folgenden Tag aufgearbeitet. Das Roh-

produkt (160 mg) wurde 5mal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, worauf die in feinen Nadeln kristallisierende Substanz bei 212,5—214° schmolz. Nach der Sublimation im Hochvakuum bei 180° schmolz das Analysenpräparat bei 213—214,5°.

3,254 mg Subst. gaben 9,479 mg CO₂ und 3,158 mg H₂O
 $C_{33}H_{54}O_3$ Ber. C 79,46 H 10,91% Gef. C 79,50 H 10,85%
 $[\alpha]_D = -63^\circ$ ($c = 0,48$)

Oxydation von X mit Chromsäure zu XI.

90 mg Substanz wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 18 mg Chromsäure versetzt (entsprechend 1,5 Atom O). Nach 3 Stunden wurde die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Aus Methanol erhielt man schöne Nadeln, die nach 4maligem Umkristallisieren bei 210—211° schmolzen, mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion zeigten und mit der Aceton-Verbindung X eine starke Depression des Schmelzpunktes gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

3,680 mg Subst. gaben 10,749 mg CO₂ und 3,469 mg H₂O
 $C_{33}H_{52}O_3$ Ber. C 79,79 H 10,55% Gef. C 79,72 H 10,55%
 $[\alpha]_D = -60^\circ$ ($c = 1,07$)

Es liegt die Verbindung XI vor.

Saure Verseifung von XI zu $\Delta^{13,18}$ -2,24-Dioxy-x-keto-oleanen (XII).

190 mg Substanz wurden in 20 cm³ Methanol gelöst und mit 5 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt. Hierauf wurde 15 Minuten am Rückfluss gekocht und dann aufgearbeitet. Nach 5maligem Umkristallisieren schmolz das Produkt (Blättchen) bei 308—310°. Das Analysenpräparat, das im Hochvakuum bei 230° sublimiert wurde, wies einen Schmelzpunkt von 306—308° auf.

3,792 mg Subst. gaben 10,970 mg CO₂ und 3,614 mg H₂O
 $C_{30}H_{48}O_3$ Ber. C 78,89 H 10,60% Gef. C 78,95 H 10,66%
 $[\alpha]_D = -47^\circ$ ($c = 0,77$)

Es liegt die Verbindung XII vor.

Diacetat XIII: 440 mg Substanz wurden über Nacht mit 10 cm³ Acetanhydrid und 10 cm³ Pyridin acetyliert. Nach der Aufarbeitung erhielt man Nadeln, welche nach 6maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 220—221° schmolzen und mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion gaben. Das Analysenpräparat wurde bei 190° im Hochvakuum sublimiert, worauf der Schmelzpunkt auf 218—220° gesunken war.

4,019 mg Subst. gaben 11,149 mg CO₂ und 3,468 mg H₂O
 $C_{34}H_{52}O_5$ Ber. C 75,51 H 9,69% Gef. C 75,70 H 9,66%
 $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c = 0,89$)

UV.-Spektrum: Schwaches Absorptionsmaximum bei $\lambda = 295 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,12$.

Reduktion von $\Delta^{13,18}$ -2,24-Diacetoxy-x-keto-oleanen (XIII) nach Wolff-Kishner.

200 mg Substanz wurden mit 10 cm³ absolutem Feinsprit und 5 cm³ Hydrazinhydrat 30 Minuten am Rückfluss gekocht. Danach wurde eine Lösung von Natriumäthylat, hergestellt aus 2 g Natrium und 20 cm³ absolutem Feinsprit, zugesetzt und anschliessend im Einschlussrohr während 15 Stunden auf 205° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man aus Methanol Kristalle, welche nach 5maligem Umkristallisieren und Trocknen im Hochvakuum bei 120° über Nacht einen Schmelzpunkt von 308—309° aufwiesen. Gemischt mit $\Delta^{13,18}$ -2,24-Dioxy-oleanen (V) konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

3,632 mg Subst. gaben 10,802 mg CO₂ und 3,632 mg H₂O
 $C_{30}H_{50}O_2$ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,16 H 11,19%
 $[\alpha]_D = -39^\circ$ ($c = 0,50$)

Diacetat IV: 180 mg Mutterlaugen von der Gewinnung des obigen Diols wurden mit 3 cm³ Acetanhydrid und 3 cm³ Pyridin über Nacht stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. 100 cm³ Petroläther-Benzol (10:1) eluierten 20 mg Blättchen vom Smp. 200—202°. Nach 3maligem Umkristallisieren schmolz das Analysenpräparat bei 204—205° und gab mit dem bei 205—206° schmelzenden $\Delta^{13, 18-2, 24}$ -Diacetoxy-oleanen (IV) keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse sublimierte man im Hochvakuum bei 190°.

3,930 mg Subst. gaben 11,175 mg CO₂ und 3,578 mg H₂O
 $C_{34}H_{54}O_4$ Ber. C 77,52 H 10,32% Gef. C 77,60 H 10,19%
 $[\alpha]_D = -29^\circ$ (c = 0,56)

Oxydation von Sojasapogenol-D-diacetat (II) mit Selendioxyd zu XIV.

210 mg Substanz wurden in 10 cm³ absolutem Dioxan gelöst und mit 210 mg Selendioxyd im Bombenrohr 4 Stunden auf 190° erhitzt (Decalin-Bad). Dabei schied sich reichlich Selen aus. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt aus Chloroform-Methanol kristallisiert. Das Analysenpräparat wurde 7mal umkristallisiert und 2mal im Hochvakuum sublimiert, worauf das Präparat bei 253—254° schmolz und mit Tetranitromethan keine Farbreaktion gab.

3,922 mg Subst. gaben 10,298 mg CO₂ und 2,971 mg H₂O
 $C_{34}H_{48}O_7$ Ber. C 71,80 H 8,51% Gef. C 71,66 H 8,48%
 $[\alpha]_D = -79^\circ$ (c = 1,07)

Es liegt das Dien-dion-Derivat XIV des Sojasapogenol-D-diacetates vor.

Alkalische Verseifung von XIV: 260 mg Substanz wurden mit 5-proz. methanolischer Kalilauge während 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde 5mal aus Äther-Petroläther umgelöst, wonach die Substanz in Nadeln kristallisierte und konstant bei 297,5—299° schmolz. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Analysenpräparat wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,748 mg Subst. gaben 10,203 mg CO₂ und 3,092 mg H₂O
 $C_{30}H_{44}O_6$ Ber. C 74,34 H 9,15% Gef. C 74,29 H 9,23%
 $[\alpha]_D = -107^\circ$ (c = 0,76)

Es liegt die Verbindung XV vor.

Reacetylierung: 200 mg Substanz wurden mit 3 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach der Aufarbeitung und Reinigung durch Kristallisation aus Chloroform-Methanol schmolz das Präparat bei 253—254° und gab mit der oben beschriebenen Verbindung XIV keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Oxydation von $\Delta^{13, 18-2, 24, x}$ -Triacetoxy-oleanen (VIII) mit Selendioxyd zu $\Delta^{10, 11; 13, 18-2, 24, x}$ -Triacetoxy-12,19-diketo-oleadien (XVIII).

210 mg Substanz wurden in 15 cm³ absolutem Dioxan gelöst und mit 300 mg Selendioxyd im Einschlussrohr während 24 Stunden auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (210 mg) in Petroläther-Benzol (3:1) gelöst und durch eine Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. 300 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) eluierten 140 mg Nadeln, die bei 260—265° schmolzen. Nach 6maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 268—269°; das Analysenpräparat, das mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung gab, wurde über Nacht bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,848 mg Subst. gaben 9,986 mg CO₂ und 2,854 mg H₂O
 $C_{36}H_{50}O_8$ Ber. C 70,79 H 8,25% Gef. C 70,82 H 8,30%
 $[\alpha]_D = -49^\circ$ (c = 0,94)

UV.-Spektrum: Maximum bei 280 m μ , log ϵ = 4,2.

Alkalische Verseifung von XVIII: 260 mg Substanz wurden mit 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge während 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurden aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther kleine Prismen erhalten, die nach 9maligem Umkristallisieren und Trocknen am Hochvakuum über Nacht bei 130° einen Schmelzpunkt von 300–301° aufwiesen. Das Präparat war gegen Tetranitromethan gesättigt.

3,568 mg Subst. gaben 9,672 mg CO₂ und 2,873 mg H₂O
 C₃₀H₄₄O₅ Ber. C 74,34 H 9,15% Gef. C 73,98 H 9,01%
 [α]_D = –143° (c = 0,72 in Pyridin)

Es liegt Δ^{10, 11; 13, 18}-2, 24, x-Trioxy-12, 19-diketo-oleadien (XIX) vor.

B. Überführung von Sojasapogenol B (XVI) in Δ^{10, 11; 13, 18}-2, 24, x-Trioxy-12, 19-diketo-oleadien (XIX).

200 mg Sojasapogenol-B-triacetat (XVII), 260 mg Selendioxyd und 10 cm³ absolutes Dioxan wurden im Bombenrohr während 14 Stunden auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man ein Produkt, das sich aus Chloroform-Methanol in Nadeln ausschied und Tetranitromethan nicht färbte. Nach 6maligem Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 267,5–268°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 220° sublimiert. Gemischt mit dem gleich hoch schmelzenden, ausgehend von Δ^{13, 18}-2, 24, x-Triacetoxy-oleanen (VIII) gewonnenen Δ^{10, 11; 13, 18}-2, 24, x-Triacetoxy-12, 19-diketo-oleadien (XVIII) konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

3,924 mg Subst. gaben 10,208 mg CO₂ und 2,872 mg H₂O
 C₃₆H₅₀O₈ Ber. C 70,79 H 8,25% Gef. C 70,99 H 8,19%
 [α]_D = –48° (c = 0,99)

Es liegt die Verbindung XVIII vor.

Alkalische Verseifung: 170 mg Substanz wurden mit 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde 5mal aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert, wobei kleine Prismen erhalten wurden, die nach 15stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 130° einen Schmelzpunkt von 300–301° aufwiesen. Das Produkt war gegen Tetranitromethan gesättigt, und es konnte mit dem gleich hoch schmelzenden Δ^{10, 11; 13, 18}-2, 24, x-Trioxy-12, 19-diketo-oleadien (XIX) gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

3,996 mg Subst. gaben 10,850 mg CO₂ und 3,208 mg H₂O
 C₃₀H₄₄O₅ Ber. C 74,34 H 9,15% Gef. C 74,10 H 8,98%
 [α]_D = –145° (c = 0,88 in Pyridin)

Es liegt die Verbindung XIX vor.

C. Herstellung der Vergleichspräparate aus α-Boswellinsäure.

Δ^{12, 13; 18, 19}-2, 24-Diacetoxy-oleadien (VII).

500 mg Δ^{12, 13; 18, 19}-2, 24-Diacetoxy-oleanen (VI)¹⁾ wurden mit 320 mg Selendioxyd, 40 cm³ Eisessig und 4 Tropfen Wasser 2 Stunden am Rückfluss gekocht und anschliessend aufgearbeitet. Aus Chloroform-Methanol wurden Blättchen erhalten, die nach 5maligem Umkristallisieren konstant bei 229–230° schmolzen und mit Tetranitromethan eine braune Farbreaktion zeigten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 205° sublimiert.

3,657 mg Subst. gaben 10,426 mg CO₂ und 3,268 mg H₂O
 C₃₄H₅₂O₄ Ber. C 77,81 H 9,99% Gef. C 77,80 H 10,00%
 [α]_D = –46° (c = 1,06)

¹⁾ Helv. 33, 686 (1950).

$\Delta^{13, 18}$ -2,24-Diacetoxy-oleanen (IV).

800 mg $\Delta^{12, 13}$; $18, 18$ -2,24-Diacetoxy-oleadien (VII) wurden in 300 cm³ Eisessig gelöst, 120 mg Platinoxid zugesetzt und über Nacht hydriert. Nach dem Verdampfen des Eisessigs am Vakuum wurde der Rückstand 4mal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Dabei erhielt man Blättchen, die nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 190° einen Schmelzpunkt von 205–206° aufwiesen.

3,684 mg Subst. gaben 10,461 mg CO₂ und 3,387 mg H₂O
 $C_{34}H_{54}O_4$ Ber. C 77,52 H 10,32% Gef. C 77,49 H 10,29%
 $[\alpha]_D = -28^\circ$ (c = 1,19)

Alkalische Verseifung: 490 mg $\Delta^{13, 18}$ -2,24-Diacetoxy-oleanen wurden mit 30 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurden aus Chloroform-Methanol Blättchen erhalten, die nach 4maligem Umkristallisieren bei 308–309° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 230° sublimiert.

3,729 mg Subst. gaben 11,108 mg CO₂ und 3,797 mg H₂O
 $C_{30}H_{50}O_2$ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,29 H 11,39%
 $[\alpha]_D = -42^\circ$ (c = 0,78)

Es liegt das $\Delta^{13, 18}$ -2,24-Dioxy-oleanen (V) vor.

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

Zusammenfassung.

Es wurden Zusammenhänge zwischen den Sojasapogenolen D und B einerseits sowie dem Sojasapogenol C und der α -Boswellinsäure andererseits festgestellt. Das Sojasapogenol D ist carbotetracyclisch und enthält einen Oxydring, der sich mit ätherspaltenden Reagenzien leicht öffnen lässt. Bei der Ätherspaltung findet gleichzeitig eine Cyclisierung statt. So führte die Einwirkung von Chlorwasserstoff auf Sojasapogenol-D-diacetat zum $\Delta^{13, 18}$ -2,24-Diacetoxy-x-chlor-oleanen (III) und die Umsetzung mit Borfluorid-Äther-Komplex in Acetanhydrid zum $\Delta^{13, 18}$ -2,24,x-Triacetoxy-oleanen (VIII). Die Verbindungen III und VIII wurden in das $\Delta^{13, 18}$ -2,24-Diacetoxy-oleanen (IV) übergeführt, welches auch aus dem $\Delta^{12, 13}$ -2,24-Diacetoxy-oleanen (VI) bereitet werden konnte. Für das Sojasapogenol D wird die Strukturformel I zur Diskussion gestellt.

Bei der Oxydation des $\Delta^{13, 18}$ -2,24,x-Triacetoxy-oleanens (VIII) und des Sojasapogenol-B-triacetats mit Seliendioxyd in Dioxan-Lösung bei 200° entsteht das $\Delta^{10, 11}$; $13, 18$ -2,24,x-Triacetoxy-12,19-dioxo-oleadien (XVIII). Demnach unterscheiden sich die beiden Triacetate nur in der Lage der Doppelbindung. Für das Sojasapogenol B wird die Struktur XVI vorgeschlagen.

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

96. Zur Kenntnis der Triterpene.

148. Mitteilung¹⁾.

Über die Identität der Konfiguration der Hydroxylgruppe und der Ringverknüpfungsstelle in 9 im α - und β -Amyrin

von A. Meisels, O. Jeger und L. Ruzicka.

(21. III. 50.)

Die Kohlenstoffgerüste der isomeren, pentacyclischen Triterpenalkohole α -Amyrin (I) und β -Amyrin (II) weisen identische Anordnung von 29 Kohlenstoffatomen auf und unterscheiden sich nur durch verschiedene Lagerung einer Methylgruppe im Ringe E²⁾. Dagegen war es bisher nur wenig bekannt, wie weit die beiden Verbindungen konfiguratativ übereinstimmen. An Hand der Gewinnung des Methyl-esters der bicyclischen Oxysäure $C_{15}H_{26}O_3$ (IV) aus den Ringen A und B des α -Amyrins und der Oleanolsäure³⁾ liess sich folgern, dass I und II eine identische Konfiguration der Ringverknüpfungsstellen 5 und 6 besitzen. Gleichzeitig war die sterische Übereinstimmung der Hydroxylgruppe in beiden Triterpenverbindungen sehr wahrscheinlich, jedoch noch nicht endgültig bewiesen worden, da diese funktionelle Gruppe im Abbauprodukt IV nicht die ursprüngliche, sondern durch Hydrierung einer Carbonylgruppe entstanden ist. In der vorliegenden Abhandlung bringen wir nun einen eindeutigen Beweis für die Identität der Konfiguration der Hydroxylgruppe in 2 sowie der Ringverknüpfungsstelle in 9 beim α - und β -Amyrin.

Vor mehreren Jahren haben wir das $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-oleanen $C_{32}H_{50}O_3$ (VI), welches durch Oxydation des β -Amyrinacetats (III) mit Wasserstoffperoxyd oder Persäure zum 2-Acetoxy-12-oxo-oleanan (V) und Behandlung der letzteren Verbindung mit 1 Mol Brom zugänglich ist⁴⁾, mit einem weiteren Mol Brom umgesetzt und dabei ein zweifach ungesättigtes Acetoxy-keton $C_{32}H_{48}O_3$ erhalten. Auf Grund des UV.-Absorptionsspektrums und der Tetranitromethanprobe haben wir für dieses Acetoxy-dienon damals die Struktur VII vorgeschlagen⁵⁾, die alle Eigenschaften von $C_{32}H_{48}O_3$ erklärt und erst jetzt durch die nachfolgend beschriebenen Abbaureaktionen eindeutig bewiesen werden konnte.

¹⁾ 147. Mitt. Helv. **33**, 687 (1950).

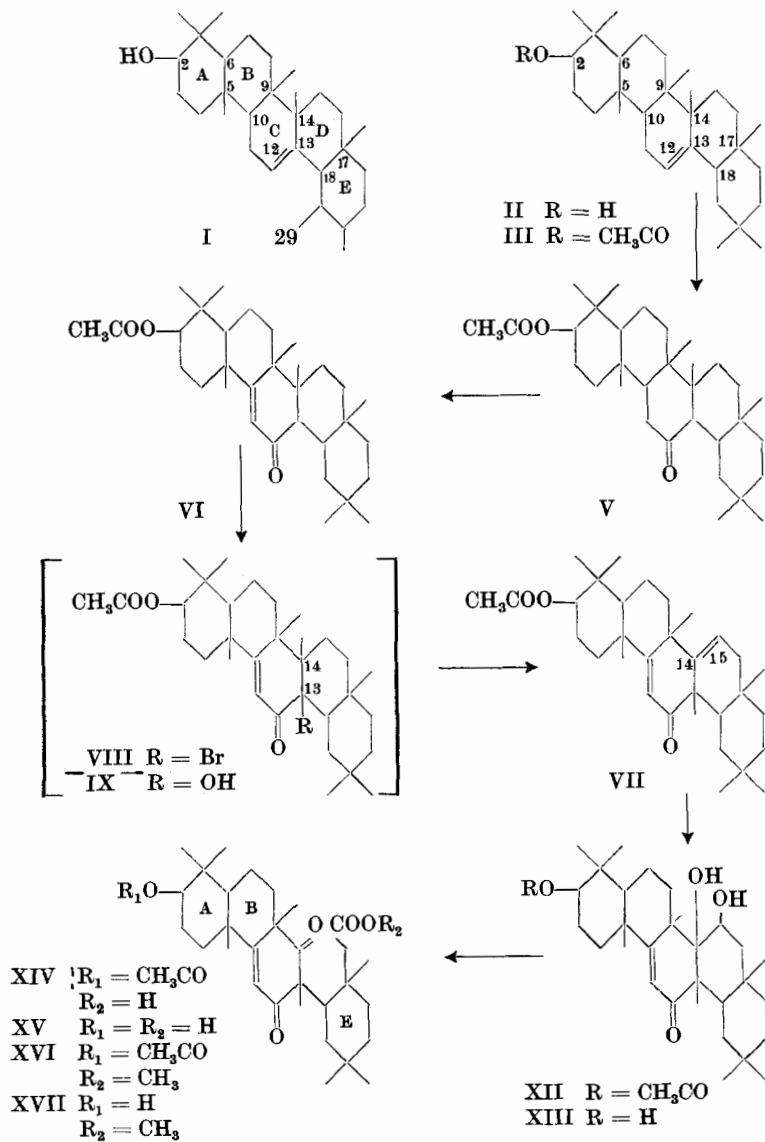
²⁾ A. Meisels, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **32**, 1075 (1949).

³⁾ Die Oleanolsäure wurde in das β -Amyrin übergeführt und besitzt somit das gleiche Kohlenstoffgerüst wie II. L. Ruzicka & H. Schellenberg, Helv. **20**, 1553 (1937).

⁴⁾ C. W. Picard, K. S. Sharples & F. S. Spring, Soc. **1939**, 1045.

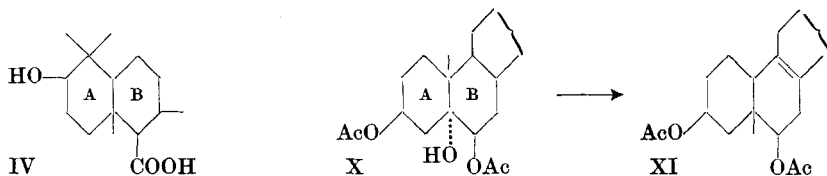
⁵⁾ O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **28**, 209 (1945).

Die Verbindung VII entsteht ferner, wie *J. Green, N. Mower, C. W. Picard & F. S. Spring*¹⁾ gefunden haben, bei der Oxydation von VI mit Selendioxyd in siedender Eisessig-Lösung. Man muss daher annehmen, dass bei der Einwirkung von Brom oder Selendioxyd auf VI zuerst ein Bromatom oder eine Hydroxylgruppe in der Stellung 13 eingeführt werden. Die so entstehenden, instabilen Reaktionsprodukte VIII bzw. IX spalten leicht Bromwasserstoff oder Wasser ab

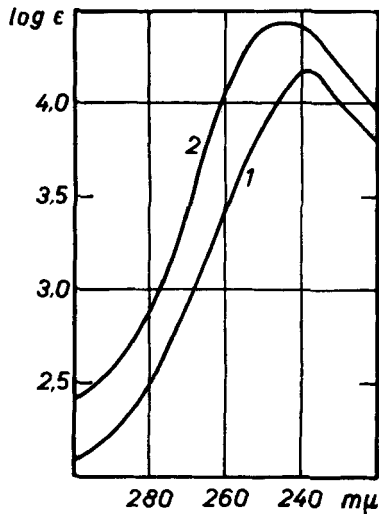


¹⁾ Soc. 1944, 527.

und gehen unter Wanderung der am Kohlenstoffatom 14 gebundenen Methylgruppe an die Stellung 13 in die Verbindung VII über. Eine analoge Umlagerung wurde in der Steroidreihe beim trans-3,6-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (X) beobachtet, welches bei der Wasserabspaltung in das sog. Westphalendiol (XI) übergeht¹⁾.



Die zwischen den Kohlenstoffatomen 14 und 15 liegende Doppelbindung von VII erlaubte die Öffnung des Ringes D in dieser Verbindung. Bei der Oxydation von VII mit Osmiumtetroxyd und nachfolgender Spaltung des Osmiumkomplexes mit Natriumsulfit entstand das Triol-monoacetat XII und infolge partieller Verseifung des Acetoxy-Restes von XII das Triol XIII. Durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Blei(IV)-acetat und Kaliumpermanganat wurden nun das Triol-monoacetat XII in eine ungesättigte tetracyclische Acetoxy-diketo-säure $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_6$ (XIV) und das Triol XIII in die entsprechende Oxy-diketo-säure $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (XV) umgewandelt. Die letztere weist im UV. ein Absorptionsmaximum bei $238 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,2$



Figur A.

Kurve 1: Oxy-diketo-säure XV

Kurve 2: Verbindung XXII

¹⁾ T. Westphalen, B. **48**, 1064 (1915); V. A. Petrow, O. Rosenheim & W. W. Starling, Soc. **1938**, 677; V. A. Petrow, Soc. **1939**, 998.

auf (Figur A, Kurve 1)¹⁾. Durch alkalische Verseifung von XIV entstand die Oxy-diketo-säure XV und durch Veresterung mit Diazomethan der Acetoxy-diketo-methylester XVI. Diese Verbindung wurde ferner durch Acetylierung des Methylesters XVII hergestellt.

Für den weiteren Abbau wurde der Oxy-methylester XVII gewählt und in Anlehnung an unsere früheren Arbeiten thermisch gespalten. Bei der Pyrolyse von XVII entstanden saure und neutrale Zersetzungsprodukte, die sich mit verdünnter Natronlauge leicht trennen liessen. Die amorphen, laugelöslichen Anteile wurden nacheinander mit Diazomethan und Acetanhydrid-Pyridin behandelt und die veresterten neutralen Reaktionsprodukte an Aluminiumoxyd adsorbiert. Auf diesem Wege erhielten wir in guter Ausbeute 2 isomere, bei 236–237° bzw. 186° schmelzende Verbindungen $C_{22}H_{32}O_4$ (XVIII und XIX), die nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit den früher beschriebenen, durch analoge Abbaureaktionen aus α -Amyrin zugänglichen Acetoxy-methyläthern $C_{22}H_{32}O_4$ identisch sind²⁾. Auch die UV.-³⁾ sowie die IR.-Absorptionsspektren⁴⁾ (Figur B, Kurven 1–4) der aus α - und β -Amyrin gewonnenen Präparate von XVIII und XIX stimmen überein. Durch die Gewinnung der Abbauprodukte XVIII und XIX, ausgehend von α - und β -Amyrin, ist nun der eindeutige Beweis erbracht worden, dass in den beiden isomeren Triterpenalkoholen die im Ringe A gebundene Hydroxylgruppe sowie die Ringverknüpfungsstelle 9 die gleiche Konfiguration aufweisen. Darüber hinaus ist die Identität der Konfiguration der Ringverknüpfungsstellen 5 und 6 erneut bewiesen worden.

Der Neutralteil der Pyrolysenprodukte von XVII, ein ungesättigter, optisch schwach aktiver Ester $C_{12}H_{20}O_2$ (XX), enthält den Ring E des β -Amyrins. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig-Lösung ging diese Verbindung in ein gesättigtes Hydrierungsprodukt $C_{12}H_{22}O_2$ (XXI) über, welches im Einklang mit seiner Struktur optisch inaktiv ist.

Für die Kenntnis der Pyrolysereaktion ist die folgende Beobachtung von Interesse. Wir haben früher⁵⁾ die tetracyclische Abbausäure des α -Amyrins XXVIII thermisch zersetzt und erhielten dabei, ähnlich wie bei der Pyrolyse von XVII, niedermolekulare, die Ringe A, B und C bzw. den Ring E enthaltende Spaltstücke. Im Gegensatz

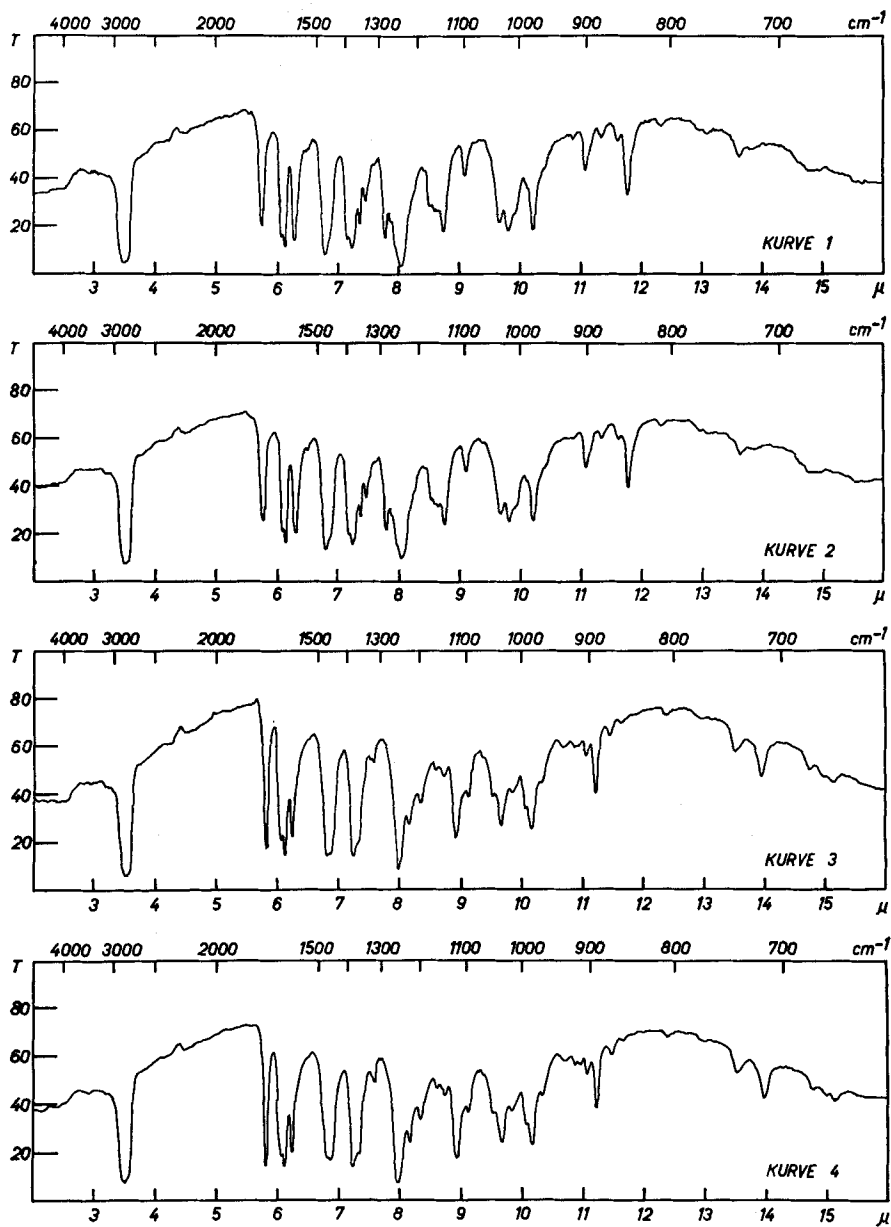
¹⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

²⁾ O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1294 (1947), dort als Verbindungen IIIa und IIa bezeichnet.

³⁾ Vgl. Figur 1, Kurven 1 und 2 in *Helv.* **30**, 1297 (1947).

⁴⁾ Herrn Dr. Hs. H. Günthard danken wir bestens für die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren.

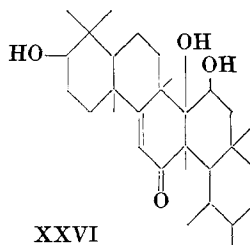
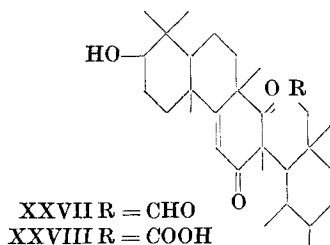
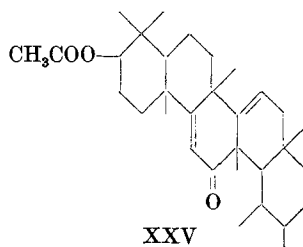
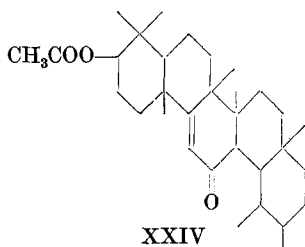
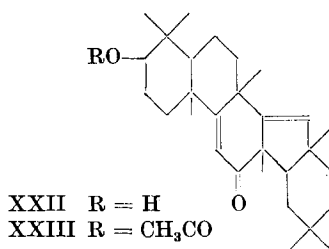
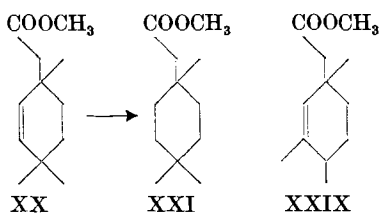
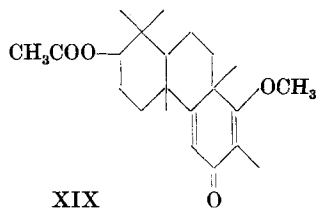
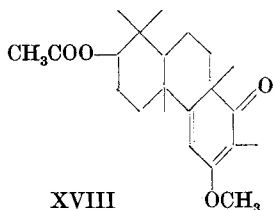
⁵⁾ O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1294 (1947).



Figur B.

Kurve 1: Verbindung XVIII aus α -AmyrinKurve 2: Verbindung XVIII aus β -AmyrinKurve 3: Verbindung XIX aus α -AmyrinKurve 4: Verbindung XIX aus β -Amyrin

dazu lieferte nun die isomere Oxysäure XV (aus β -Amyrin) bei gleichen Reaktionsbedingungen in sehr guter Ausbeute eine neutrale Verbindung $C_{20}H_{44}O_2$ (XXII), die Tetranitromethan gelb färbte und ein UV.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei $245 m\mu$, $\log \epsilon = 4,44$ (Figur A, Kurve 2) aufwies. Durch Herstellung eines Acetats $C_{31}H_{46}O_3$ (XXIII) liess sich zeigen, dass dieses Pyrolyseprodukt noch die sekundäre Hydroxylgruppe der Ausgangssäure XV enthält, also pentacyclisch ist und demnach ein nächstniederes Homologe des Dienons VII darstellt. Zur Erklärung des Unterschiedes im Verhalten der Isomeren XV und XXVIII kann angenommen werden, dass im letzteren die Methylgruppe 29 des α -Amyrins die freie Drehbarkeit um die C_{13} - C_{18} -Achse hindert und zu einer solchen



gegenseitigen Lage der Ringe C und E führt, dass die aus der ϵ -Ketosäure XXVIII zu erwartende Bildung des ungesättigten Fünfringes überhaupt nicht oder nur sehr langsam stattfindet.

An Hand der hier beschriebenen Umsetzungen des Acetoxyketons VII, die zur Aufklärung der Konstitution führten, kann man für das von uns früher auf analogem Wege durch Oxydation von iso- α -Amyrenonol-acetat (XXIV) mit Selendioxyd zugängliche und als iso- α -Amyradienonol-acetat bezeichnete Acetoxy-dienon $C_{32}H_{48}O_3$ ¹⁾ die Konstitutionsformel XXV aufstellen. Für die damals beschriebenen Abbauprodukte dieser Verbindung lassen sich weiter die Strukturformeln XXVI, XXVII und XXVIII ableiten.

Tabelle 1.

α -Amyrin-acetat $[\alpha]_D = +80^{0.2}$)	β -Amyrin-acetat $[\alpha]_D = +81^{0.3}$)
$\Delta^{10,11}$ -2-Acetox-12-oxo- α -amyren $[\alpha]_D = +86^{0.2}$)	$\Delta^{10,11}$ -2-Acetox-12-oxo-oleanen $[\alpha]_D = +74^{0.4}$)
$\Delta^{10,11;12,13}$ -2-Acetox- α - amyradien $[\alpha]_D = +327^{0.3}$)	$\Delta^{10,11;12,13}$ -2-Acetox-oleadien $[\alpha]_D = +336^{0.2}$)

Während von den 8 strukturell übereinstimmenden asymmetrischen Kohlenstoffatomen des α - und des β -Amyrins für 4 die gleiche Konfiguration eindeutig bewiesen werden konnte, bestehen für die Ringverknüpfungsstellen 10 und 14 nur Andeutungen. Auf sterische Übereinstimmung der Stellung 10 weisen die optischen Drehungen von in den Ringen A—D strukturell übereinstimmenden Derivaten der beiden Amyrine hin, in welchen das Asymmetriezentrum 10 aufgehoben ist (Tabelle 1). Für sterische Gleichheit der Ringverknüpfungsstelle 14 spricht besonders der Verlauf der Retropinakolinumlagerung der Isomeren VI und XXIV in die Verbindungen VII bzw. XXV. Bei den Verknüpfungsstellen der Ringe D/E (Atome 17 und 18) ist man noch ohne jeden Anhaltspunkt. Die Verhältnisse am Kohlenstoffatom 17 wird man durch Abbau der isomeren, den Ring E von β - bzw. α -Amyrin enthaltenden Ester XX und XXIX überprüfen können⁵⁾. Dagegen ist wegen der an den Kohlenstoffatomen 12 und 13 liegenden Doppelbindung eine Untersuchung des Asymmetriezentrums 18 auf chemischem Wege unmöglich. Die Überprüfung dieser Stelle, wie auch der noch nicht endgültig aufgeklärten Verhältnisse an den Atomen 10 und 14 wird Aufgabe röntgenographischer Untersuchungen sein.

Der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, *Helv.* **30**, 140 (1947); O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1294 (1947).

²⁾ Mittelwert von 2 Bestimmungen.

³⁾ Mittelwert von 4 Bestimmungen.

⁴⁾ Die um 10° zu tiefe Drehung dieses Präparates ist auf die schwer zu entfernende Verunreinigung mit dem negativ drehenden Ausgangsmaterial, dem 2-Acetox-12-oxo-oleanan, zurückzuführen.

⁵⁾ Der Abbau dieser Verbindungen ist in unserem Laboratorium im Gange.

Experimenteller Teil¹⁾.

Oxydation des zweifach ungesättigten Acetoxy-ketons $C_{32}H_{48}O_3$ (VII)²⁾ mit Osmiumtetroxyd³⁾.

1,85 g Substanz wurden in 30 cm³ Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1 g Osmiumtetroxyd drei Wochen bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Nachher dampfte man die Lösung am Vakuum zur Trockene ein, versetzte den Rückstand mit 100 cm³ 50-proz. Äthylalkohol und 4 g Natriumsulfit und kochte das Gemisch 3½ Stunden am Rückfluss. Darnach wurde der Alkohol teilweise abdestilliert, die Lösung mit viel Wasser verdünnt, die sich ausscheidenden Oxydationsprodukte in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt so 1,8 g Substanz, die man zur weiteren Reinigung in Benzol löste und durch eine Säule von 45 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographierte.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—3	600 cm ³ Benzol	740 mg Kristalle, Smp. 216—222°
4—5	400 cm ³ Benzol	130 mg Öl
6—8	600 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	710 mg Kristalle, Smp. 223—226°
9—11	600 cm ³ Äther	100 mg Öl
12—13	400 cm ³ Methanol	100 mg Öl

Die Fraktionen 1—3 und 6—8 zeigten bei der Mischprobe eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

Die Fraktionen 1—3 wurden dreimal aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiert. Feine Nadeln vom Smp. 229°, die mit Tetranitromethan keine Farbreaktion geben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.

3,820 mg Subst. gaben 10,442 mg CO₂ und 3,268 mg H₂O
 $C_{32}H_{50}O_5$ Ber. C 74,67 H 9,79% Gef. C 74,60 H 9,57%
 $[\alpha]_D = -91^\circ$ (c = 0,86)

Es liegt die Verbindung XII vor.

Die Fraktionen 6—8 lieferten nach 3maligem Umlösen aus Aceton-Hexan Prismen vom Smp. 234—235°. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 190° Blocktemperatur sublimiert.

3,378 mg Subst. gaben 9,445 mg CO₂ und 3,132 mg H₂O
 $C_{30}H_{48}O_4$ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,30 H 10,38%
 $[\alpha]_D = -106^\circ$ (c = 1,23)

Es liegt die Verbindung XIII vor.

Oxydation des Triol-monoacetats $C_{32}H_{50}O_5$ (XII) mit Blei(IV)-acetat und Kaliumpermanganat zur Acetoxy-diketo-säure $C_{32}H_{48}O_6$ (XIV).

300 mg Substanz wurden in 30 cm³ stabilisiertem Eisessig gelöst und mit 277 mg Blei(IV)-acetat (= 1,1 Mol), gelöst in 15 cm³ Chloroform und 2 cm³ Eisessig, versetzt. Man liess die Lösung 7 Stunden bei 45—50° und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, goss nachher in Wasser und nahm den Niederschlag in Äther auf. Nach der Auf-

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschnittenen Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **28**, 209 (1945).

³⁾ Mitbearbeitet von F. Kaluža.

arbeitung wurden die Reaktionsprodukte nochmals in 30 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung zur Nachoxydation des Acetoxy-diketo-aldehyds mit 52 mg Kaliumpermanganat, gelöst in 5 cm³ Wasser, versetzt. Nach zwei Stunden wurde in Wasser gegossen und ein wenig Natriumhydrogensulfid zugegeben. Der Niederschlag wurde nun in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Natronlauge gut gewaschen. Man erhielt so 250 mg saurer Oxydationsprodukte, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol Nadeln vom Smp. 229—230° lieferten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 2 Tage bei 190° getrocknet.

3,672 mg Subst. gaben 9,769 mg CO₂ und 3,028 mg H₂O
 C₃₂H₄₈O₆ Ber. C 72,69 H 9,15 % Gef. C 72,60 H 9,23 %
 $[\alpha]_D = -78^\circ$ (c = 0,53)

Es liegt die Verbindung XIV vor.

Acetyl-diketo-methylester (XVI). 100 mg der Acetoxy-diketo-säure XIV wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Nach der Aufarbeitung erhielt man Nadeln, welche aus Chloroform-Methanol bis zum konstanten Smp. von 176—177° umkristallisiert wurden. Das Analysenpräparat trocknete man im Hochvakuum 70 Stunden bei 110°.

3,179 mg Subst. gaben 8,494 mg CO₂ und 2,620 mg H₂O
 C₃₃H₅₀O₆ Ber. C 73,03 H 9,29 % Gef. C 72,92 H 9,22 %
 $[\alpha]_D = -77^\circ$ (c = 1,15)

Alkalische Verseifung der Acetoxy-diketo-säure XIV. 100 mg Substanz vom Smp. 229—230° kochte man 2 Stunden mit 10 cm³ 0,5-n. methylalkoholischer Kalilauge am Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Verseifungsprodukt aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Nadeln, die bei 148—151° sintern, dann wiedererstarren und erst bei 245—246° scharf schmelzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 3 Tage bei 120° getrocknet.

3,791 mg Subst. gaben 10,292 mg CO₂ und 3,260 mg H₂O
 C₃₀H₄₆O₆ Ber. C 74,03 H 9,53 % Gef. C 74,09 H 9,62 %
 $[\alpha]_D = -108^\circ$ (c = 0,83)

Es liegt die Verbindung XV vor.

Oxydation des Triols C₃₀H₄₈O₄ (XIII) mit Blei(IV)-acetat und Kaliumpermanganat zur Oxy-diketo-säure C₃₀H₄₆O₆ (XV).

400 mg Substanz wurden analog wie das Triol-monoacetat XII mit Blei(IV)-acetat oxydiert und mit Kaliumpermanganat nachbehandelt. Man erhielt so 360 mg saurer Oxydationsprodukte, welche nach 5maliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol bei 148—151° sintern, wiedererstarren und dann bei 245—246° scharf schmelzen. Das Analysenpräparat wurde vor dem Verbrennen im Hochvakuum bei 170° getrocknet.

3,919 mg Subst. gaben 10,638 mg CO₂ und 3,372 mg H₂O
 C₃₀H₄₆O₆ Ber. C 74,03 H 9,53 % Gef. C 74,08 H 9,63 %
 $[\alpha]_D = -107^\circ$ (c = 1,02)

Das Präparat ist nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit dem Produkte XV von der alkalischen Verseifung der Acetoxy-diketo-säure C₃₂H₄₈O₆ XIV identisch.

Methylester XVII. Durch Veresterung der Säure XV mit Diazomethan erhielt man den Methylester, der aus Methylenchlorid-Hexan in Prismen vom Smp. 193—193,5° kristallisierte. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 5 Tage bei 120° getrocknet.

3,789 mg Subst. gaben 10,304 mg CO₂ und 3,183 mg H₂O
 C₃₁H₄₈O₅ Ber. C 74,36 H 9,66 % Gef. C 74,21 H 9,40 %
 $[\alpha]_D = -100^\circ$ (c = 1,41)

Durch Acetylierung des Methylesters XVII mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur erhielt man ein aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. 176–177° kristallisierendes Präparat. Dieses ist nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit dem Acetyl-methylester XVI identisch.

$$[\alpha]_D = -79^{\circ} \quad (c = 0,83)$$

Pyrolyse des Oxy-diketo-säure-methylesters $C_{31}H_{48}O_5$ (XVII).

3,0 g des Esters wurden in Portionen zu je 250 mg in Glasröhrchen abgefüllt, diese im Hochvakuum zugeschmolzen und während 15 Minuten auf 330° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die Röhrchen vorsichtig geöffnet, wobei ein starker Überdruck festzustellen war, und das zähflüssige, rotbraune Produkt in Äther aufgenommen. Unter Eiskühlung wurden die sauren Pyrolyseanteile mit verdünnter Natronlauge ausgezogen; man erhielt so 1,42 g neutrale und 1,54 g saure Produkte.

Aufarbeitung der sauren Anteile der Pyrolyse. Die sauren Pyrolyseprodukte konnten nicht kristallin erhalten werden. Sie wurden deshalb in 100 cm³ Aceton gelöst und mit einem Überschuss an ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt.

Da das neutrale Reaktionsprodukt auch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde 1 g der Substanz mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Die Reaktionsprodukte kristallisierten nun beim Bespritzen mit Äther. Man löste nun diese in 50 cm³ Petroläther-Benzol-Lösung (4:1) und chromatographierte durch eine Säule aus 28 g Aluminiumoxyd (Akt. II).

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	100 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	—
2—6	500 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	200 mg Krist. Smp. 233—234°
7—11	500 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	220 mg Krist. Smp. 200—210°
12	50 cm ³ Benzol	40 mg Krist. Smp. 155—160°
13—15	400 cm ³ Benzol	190 mg Krist. Smp. 170—180°
16—19	350 cm ³ Benzol-Äther (3:1)	190 mg Krist. Smp. 150—160°
20—24	500 cm ³ Äther	300 mg braunes Öl

Die Fraktionen 2—6 wurden 4mal aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiert, wobei gelbliche Nadeln vom Smp. 236—237° erhalten wurden, welche mit Tetranitromethan eine gelbbraune Färbung gaben.

Das Analysenpräparat sublimierte man im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur.

3,749 mg Subst. gaben 10,055 mg CO₂ und 2,968 mg H₂O

$C_{22}H_{32}O_4$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,19 H 8,86%

$$[\alpha]_D = +239^{\circ} \quad (c = 1,06)$$

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung liegt die Verbindung XVIII vor¹⁾.

Die Fraktionen 13—15 wurden 5mal aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiert. Man erhielt so farblose Nadeln vom Smp. 186°, die mit Tetranitromethan eine gelbe Färbung gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,750 mg Subst. gaben 10,067 mg CO₂ und 3,025 mg H₂O

$C_{22}H_{32}O_4$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,26 H 9,03%

$$[\alpha]_D = +26^{\circ} \quad (c = 1,19)$$

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung liegt die Verbindung XIX vor¹⁾.

¹⁾ O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1294 (1947); für das aus α -Amyrin hergestellte Präparat von XVIII haben wir früher $[\alpha]_D = +227^{\circ}$ ($c = 0,66$) gefunden. Bei der Wiederholung der Bestimmung erhielten wir $[\alpha]_D = +231$ ($c = 0,72$).

Aufarbeitung der neutralen Anteile der Pyrolyse von XVII.

1,42 g Substanz wurden bei 12 mm destilliert; man erhielt dabei bei 90° konstant siedendes, farbloses Destillat. Ein kleiner Teil davon wurde zur Analyse nochmals destilliert. Das Präparat gab mit Tetranitromethan eine gelbe Färbung.

3,730; 3,928 mg Subst. gaben 10,016; 10,599 mg CO₂ und 3,462; 3,632 mg H₂O

4,465 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* 6,810 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C ₁₂ H ₂₀ O ₂	Ber. C 73,42	H 10,27	OCH ₃ 15,81%
	Gef. „ 73,28; 73,63	„ 10,39; 10,35	„ 15,77%
	[α] _D = -2,6° (c = 1,53)		

Es liegt der ungesättigte Methylester XX vor.

Katalytische Hydrierung. 100 mg Substanz wurden mit 60 mg vorhydriertem Platin-Katalysator in 2,5 cm³ Eisessig unter Wasserstoff geschüttelt; es wurde dabei 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte nun die Lösung vom Platin ab, nahm diese in Äther auf und arbeitete wie üblich auf. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Hydrierungsprodukt wurde zur Analyse in einem Kragenkolben bei 105–110° (11 mm) destilliert.

3,949 mg Subst. gaben 10,501 mg CO₂ und 3,945 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₂ O ₂	Ber. C 72,68	H 11,18%	Gef. C 72,57	H 11,18%
	[α] _D = ± 0° (c = 3,02)			

Es liegt der gesättigte Ester XXI vor.

Pyrolyse der Oxy-diketo-säure C₃₀H₄₆O₅ (XV).

230 mg Substanz erhitzte man in einem am Hochvakuum zugeschmolzenen Glasrohr 20 Minuten lang auf 290°. Die Pyrolyseprodukte wurden in Äther aufgenommen und durch Ausziehen mit verdünnter Natronlauge in saure und neutrale Anteile getrennt. Der Natronlaugeauszug (30 mg) wurde mit Diazomethan in ätherischer Lösung verestert; die so gewonnenen Neutralteile konnten jedoch nach chromatographischer Reinigung nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Die neutralen Anteile der Pyrolyse kristallisierten beim Bespritzen mit Methanol. Nach 3maligem Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel erhielt man feine, bei 159° schmelzende Nadeln, die mit Tetranitromethan eine rotbraune Färbung gaben. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden am Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,707 mg Subst. gaben 11,100 mg CO₂ und 3,505 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₄ O ₂	Ber. C 82,01	H 10,44%	Gef. C 81,72	H 10,58%
--	--------------	----------	--------------	----------

Ein weiteres Präparat sublimierte man zur Analyse im Hochvakuum bei 140° Blocktemperatur.

3,862 mg Subst. gaben 11,624 mg CO₂ und 3,611 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₄ O ₂	Ber. C 82,01	H 10,44%	Gef. C 82,14	H 10,46%
	[α] _D = -183° (c = 0,51)			

Es liegt die Verbindung XXII vor.

Acetat XXIII. 50 mg Substanz wurden mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 222–223°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 190° Blocktemperatur sublimiert.

3,660 mg Subst. gaben 10,681 mg CO₂ und 3,204 mg H₂O

C ₃₁ H ₄₆ O ₃	Ber. C 79,86	H 9,94%	Gef. C 79,63	H 9,80%
	[α] _D = -162° (c = 1,04)			

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

Zusammenfassung.

Durch Abbau des β -Amyrins (II) wurden zwei isomere Acetoxymethyläther $C_{22}H_{32}O_4$ (XVIII und XIX) hergestellt und mit Abbauprodukten des α -Amyrins (I) identifiziert. Dadurch ist die Identität der Konfiguration der Hydroxylgruppe und der Ringverknüpfungsstelle in 9 im α - und β -Amyrin bewiesen worden.

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

97. Zur Kenntnis der Triterpene.

149. Mitteilung¹⁾.

Überführung von Betulin und Oleanolsäure in isomere ungesättigte Kohlenwasserstoffe $C_{29}H_{48}$.

Hypothese über die Biosynthese pentacyclischer Triterpene

von P. Dietrich und O. Jeger.

(21. III. 50.)

Im Zuge von Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung pentacyclischer Triterpene haben wir, ausgehend vom Triterpendiol Betulin (I)²⁾ und von der Oleanolsäure (II), isomere ungesättigte Kohlenwasserstoffe $C_{29}H_{48}$ (IX, XXIV und XXV) hergestellt, welche für Abbaureaktionen in den Ringen D und E der oben angeführten Triterpenverbindungen verwendet werden können.

Nach den früheren Vorschriften wurde zunächst eine grössere Menge der Dihydro-betulonsäure (III) gewonnen³⁾ und diese durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* oder nach *Clemmensen* in die Betulansäure (IV)⁴⁾ übergeführt. Zur Bereitung dieser Säure in reinem Zustande erwies es sich als zweckmässig, zuerst den Methylester V herzustellen und zu reinigen und diesen nachfolgend alkalisch zu verseifen. Aus der Betulansäure haben wir das Chlorid VI hergestellt, daraus durch Erhitzen im Vakuum auf ca. 260° 1 Mol Chlorwasserstoff und 1 Mol Kohlenoxyd abgespalten und auf diesem Wege ein konstant bei 153–154° schmelzendes Gemisch von Kohlenwasserstoffen $C_{29}H_{48}$ (VIII) hergestellt, das durch Kristallisation nicht getrennt werden

¹⁾ 148. Mitt., Helv. **33**, 700 (1950).

²⁾ Zur Konstitution des Betulins vgl. O. Jeger „Über die Konstitution der Triterpene“ in L. Zechmeisters Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. VI, Springer-Verlag, Wien (im Druck).

³⁾ L. Ruzicka, M. Brenner & Ed. Rey, Helv. **24**, 515 (1941).

⁴⁾ P. Bilham, G. A. R. Kon & W. C. J. Ross, Soc. **1942**, 35.

Zusammenfassung.

Durch Abbau des β -Amyrins (II) wurden zwei isomere Acetoxymethyläther $C_{22}H_{32}O_4$ (XVIII und XIX) hergestellt und mit Abbauprodukten des α -Amyrins (I) identifiziert. Dadurch ist die Identität der Konfiguration der Hydroxylgruppe und der Ringverknüpfungsstelle in 9 im α - und β -Amyrin bewiesen worden.

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

97. Zur Kenntnis der Triterpene.

149. Mitteilung¹⁾.

Überführung von Betulin und Oleanolsäure in isomere ungesättigte Kohlenwasserstoffe $C_{29}H_{48}$.

Hypothese über die Biosynthese pentacyclischer Triterpene

von P. Dietrich und O. Jeger.

(21. III. 50.)

Im Zuge von Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung pentacyclischer Triterpene haben wir, ausgehend vom Triterpendiol Betulin (I)²⁾ und von der Oleanolsäure (II), isomere ungesättigte Kohlenwasserstoffe $C_{29}H_{48}$ (IX, XXIV und XXV) hergestellt, welche für Abbaureaktionen in den Ringen D und E der oben angeführten Triterpenverbindungen verwendet werden können.

Nach den früheren Vorschriften wurde zunächst eine grössere Menge der Dihydro-betulonsäure (III) gewonnen³⁾ und diese durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* oder nach *Clemmensen* in die Betulansäure (IV)⁴⁾ übergeführt. Zur Bereitung dieser Säure in reinem Zustande erwies es sich als zweckmässig, zuerst den Methylester V herzustellen und zu reinigen und diesen nachfolgend alkalisch zu verseifen. Aus der Betulansäure haben wir das Chlorid VI hergestellt, daraus durch Erhitzen im Vakuum auf ca. 260° 1 Mol Chlorwasserstoff und 1 Mol Kohlenoxyd abgespalten und auf diesem Wege ein konstant bei 153–154° schmelzendes Gemisch von Kohlenwasserstoffen $C_{29}H_{48}$ (VIII) hergestellt, das durch Kristallisation nicht getrennt werden

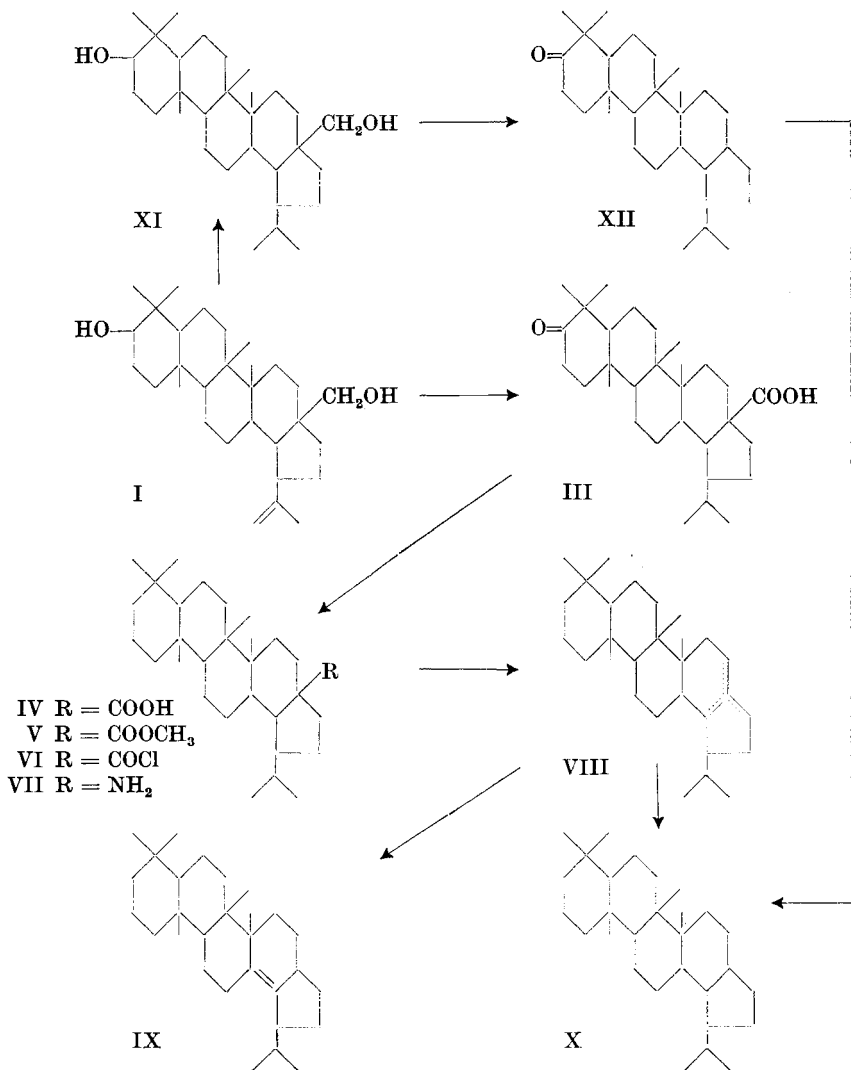
¹⁾ 148. Mitt., *Helv.* **33**, 700 (1950).

²⁾ Zur Konstitution des Betulins vgl. O. Jeger „Über die Konstitution der Triterpene“ in *L. Zechmeisters Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Bd. VI, Springer-Verlag, Wien (im Druck).

³⁾ L. Ruzicka, M. Brenner & Ed. Rey, *Helv.* **24**, 515 (1941).

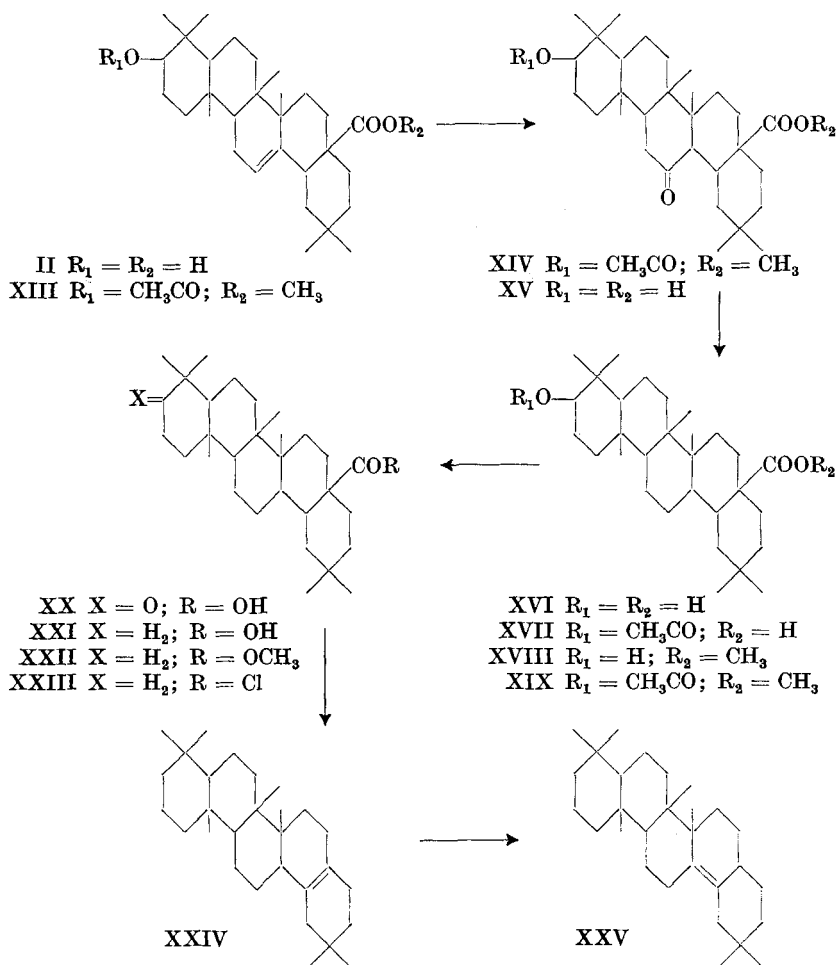
⁴⁾ P. Bilham, G. A. R. Kon & W. C. J. Ross, *Soc.* **1942**, 35.

konnte. Dieses Gemisch weist im IR. das in Figur A, Kurve 3 abgebildete Absorptionsspektrum auf¹⁾. Auf Grund dieses Spektrums ist anzunehmen, dass hier zu ca. je 50% ein oder mehrere Kohlenwasserstoffe mit einer vollständig substituierten Doppelbindung und Kohlenwasserstoffe mit einer dreifach substituierten Doppelbindung vorliegen. Das gleiche Gemisch liess sich auch durch Abbau des Betulansäure-chlorids nach *Curtius* zum (in reiner Form nicht isolier-



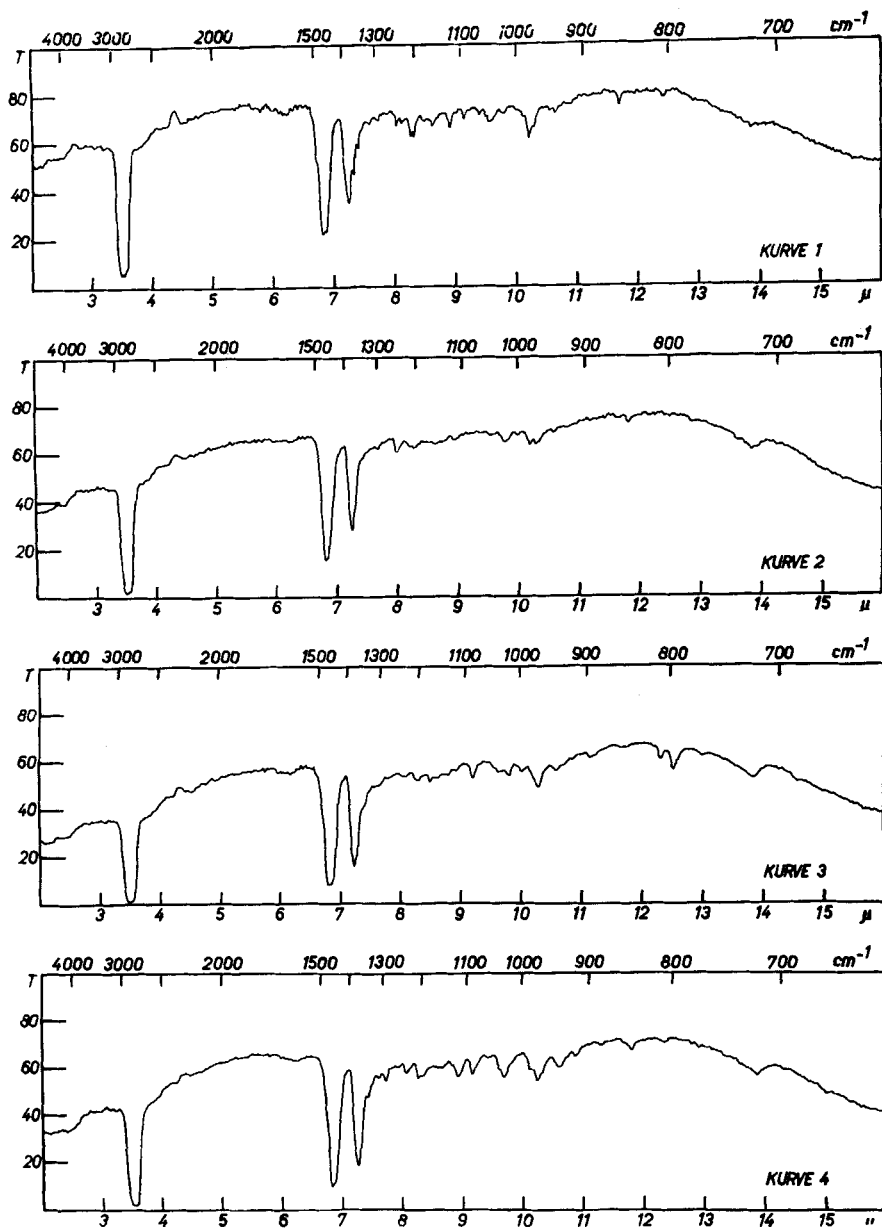
¹⁾ Herrn Dr. Hs. H. Günthard danken wir für die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren. Die Spektren wurden auf einem *Baird*-Spektrographen in Nujol-Paste aufgenommen.

ten) Amin VII und Erhitzen der letzteren Verbindung in siedendem Eisessig herstellen.



Durch Kochen des Kohlenwasserstoffgemisches VIII in Eisessig-Schwefelsäure erhielten wir ein bei 188—189° schmelzendes einheitliches Präparat, worin an Hand des IR.-Absorptionsspektrums (Figur A, Kurve 4) die Doppelbindung vollständig substituiert ist (IX). Schliesslich wurde VIII katalytisch hydriert und dabei ein bei 159—160° schmelzender gesättigter Kohlenwasserstoff $C_{29}H_{50}$ (X) (oder Stereoisomere) erhalten. Dieses Hydrierungsprodukt weist die gleichen physikalischen Konstanten auf wie ein vor mehreren Jahren in unserem Laboratorium ausgehend von Dihydro-betulin (XI) über das nor-Lupanon (XII) hergestellter Kohlenwasserstoff¹⁾.

¹⁾ Ed. Rey, Zur Kenntnis von Betulin und Lupeol, Diss. ETH. Zürich, 1943, S. 38.



Figur A.

Kurve 1: Kohlenwasserstoff XXIV

Kurve 2: Kohlenwasserstoff XXV

Kurve 3: Kohlenwasserstoff VIII

Kurve 4: Kohlenwasserstoff IX

Beim Abbau der Oleanolsäure (II) haben wir den folgenden Weg gewählt. Ausgehend von Acetyl-oleanolsäure-methylester (XIII) lässt sich nach *L. Ruzicka & S. L. Cohen*¹⁾ durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung der 2-Acetoxy-12-oxo-oleanan-28-säure-methylester (XIV) herstellen. Durch Reduktion dieser Verbindung nach *Wolff-Kishner* entstand die gesättigte 2-Oxy-oleanan-28-säure (XVI), die über die 2-Oxo-oleanan-28-säure (XX) in die Oleanan-28-säure (XXI) umgewandelt wurde.

Zur Charakterisierung der Verbindungen XIV, XVI und XXI haben wir ihre Derivate XV, XVII, XVIII, XIX und XXII hergestellt.

Das Oleanan-28-säure-chlorid (XXIII) wurde nun bei gleichen Bedingungen wie das Betulansäure-chlorid thermisch zersetzt. Es entstand dabei ein anscheinend einheitlicher Kohlenwasserstoff, dem auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums (Figur A, Kurve 1) die Struktur XXIV zukommen könnte. Dieses Abbauprodukt wurde schliesslich mit Eisessig-Schwefelsäure behandelt und lieferte so ein bei 216–218° schmelzendes Isomeres, das ebenfalls eine vollständig substituierte Doppelbindung aufweist (wohl XXV) (IR.-Absorptionsspektrum Figur A, Kurve 2).

Die isomeren pentacyclischen Triterpenalkohole α -Amyrin, β -Amyrin, Lupeol, Taraxasterol, ψ -Taraxasterol²⁾ und Germanicol kommen oft gemeinsam in veresterter oder freier Form in gleichen Pflanzenteilen oder pflanzlichen Ausscheidungsprodukten vor. Bei diesen Verbindungen, die an Hand von Abbaureaktionen eine weitgehende strukturelle und konfigurative Übereinstimmung in den Ringen A, B, C und D sowie in der Lage der im Ring A am Kohlenstoffatom 2 gebundenen Hydroxylgruppe aufweisen und sich sehr wahrscheinlich nur durch eine verschiedene Lage von 1–3 Kohlenstoffatomen im Ring E unterscheiden, kann folgende Hypothese der Biosynthese angenommen werden³⁾.

Ausgehend von einem bisher unbekannten Präcursor der pentacyclischen Triterpene, dem vollständig gesättigten Diol 2,19-Dioxy-oleanan (XXVI), können sich die 6 angeführten Triterpenalkohole auf folgendem Wege ableiten. Von den 2 Hydroxylgruppen bei XXVI sollte diejenige am Kohlenstoffatom 19 sehr reaktionsträge sein und dürfte sich leicht abspalten lassen, ähnlich wie das analoge Hydroxyl der Siarasinolsäure⁴⁾. Je nach dem Verlauf der Stabilisierung des

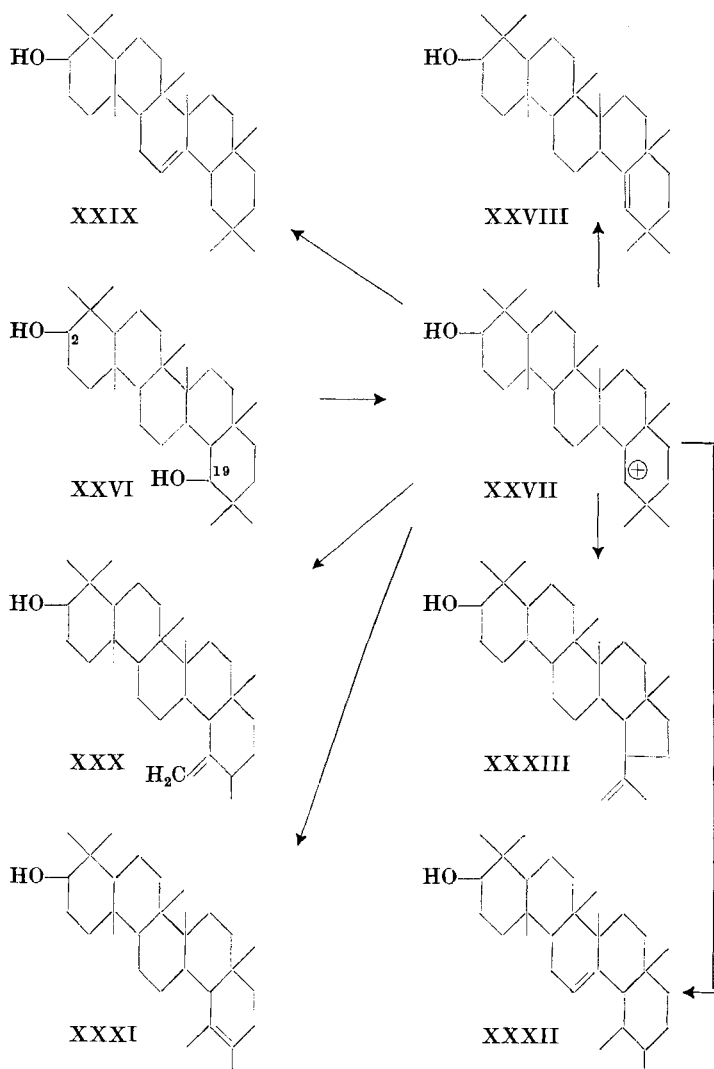
¹⁾ *Helv.* **20**, 804 (1937).

²⁾ Das ψ -Taraxasterol ist an Hand des Vergleiches seiner physikalischen Konstanten mit dem Heterolupeol identisch. Vgl. *G. Lardelli*, Über Triterpene mit dem Kohlenstoffgerüst des Heterolupans, Diss. ETH. Zürich 1949, S. 12.

³⁾ Erstmals von einem von uns (*O. Jeger*) am 1. Juni 1949 anlässlich eines Vortrages in der Zürcher Chemischen Gesellschaft zur Diskussion gestellt.

⁴⁾ *P. Bilham, G. A. R. Kon & W. C. J. Ross*, *Soc.* **1942**, 540; *L. Ruzicka, A. Grob, R. Egli & O. Jeger*, *Helv.* **26**, 1218 (1943).

Carboniumionenes XXVII, die entweder ohne oder unter Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts verlaufen kann, sind dann die Verbindungen des β -Amyrintypus XXVIII und XXIX, des α -Amyrintypus XXX, XXXI und XXXII und des Lupeoltypus XXXIII zu erwarten. Die ohne Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts entstehenden Isomeren XXVIII und XXIX stellen das Germanicol¹⁾ bzw. das β -Amyrin dar. Bei der Bildung der Verbindungen XXX, XXXI und XXXII ist die eine der beiden geminalen, am Kohlenstoffatom 20 gebundenen Methylgruppen in die Stellung 19 gewandert. In XXX und XXXI



¹⁾ Die Strukturformeln von XXVIII, XXX und XXXI sind provisorisch.

liegen die nahe verwandten Alkohole Taraxasterol und ψ -Taraxasterol vor¹⁾; in XXXII finden wir das α -Amyrin. Und wenn schliesslich die Stabilisierung des Carboniumiones XXVII unter Retropinakolinumlagerung und Ringverengerung stattfindet, entsteht das Lupeol (XXXIII). Wir sind zur Zeit mit der Überprüfung dieser Hypothese beschäftigt und möchten nur noch darauf hinweisen, dass die drei hier zur Diskussion gestellten Reaktionsmechanismen bei den bekannten und gut aufgeklärten Wasserabspaltungsreaktionen im Ring A der pentacyclischen Triterpene tatsächlich festgestellt werden konnten²⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

A. Umsetzungen des Betulins.

Herstellung der Betulansäure (IV).

a) Durch Reduktion der Dihydro-betulonsäure (III)⁴⁾ nach *Wolff-Kishner*. 2,5 g Substanz löste man in 50 cm³ Methanol und erhitzte mit 2,5 g Semicarbazid-hydrochlorid und 2,5 cm³ Pyridin $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückfluss. Nach dem Erkalten schied sich das Semicarbazon aus. Dieses wurde abfiltriert und über Nacht in einem Einschlussrohr mit 50 cm³ 5-proz. Natriumäthylat und 1 cm³ Hydrazinhydrat erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 2,5 g Substanz, die in Äther gelöst und mit Diazomethan verestert wurde. Den so hergestellten Methylester chromatographierte man anschliessend durch eine Säule aus 75 g Aluminiumoxyd (Akt. I). Mit 1,5 l Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch liessen sich aus der Säule 2,14 g Substanz vom Smp. 163–165° eluieren. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 167°. Zur Analyse wurde eine Probe davon im Hochvakuum bei 160° sublimiert.

3,706 mg Subst. gaben 11,050 mg CO₂ und 3,756 mg H₂O

C₃₁H₅₂O₂ Ber. C 81,52 H 11,48% Gef. C 81,37 H 11,34%

$[\alpha]_D = -14^\circ$ (c = 0,83)

Es liegt der Betulansäure-methylester (V) vor, der durch Verseifung mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge bei 170° die Betulansäure (IV) lieferte. Das Präparat war nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit der unter b) hergestellten Betulansäure identisch.

b) Durch Reduktion nach *Clemmensen*. Nach der Vorschrift von *Bilham, Kon & Ross*⁵⁾ haben wir ausgehend von 1 g Dihydro-betulonsäure 0,95 g eines Reduktionsproduktes erhalten, welches nach Umlösen aus Äther-Aceton bei 292–295° schmolz. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° 2 Tage getrocknet.

3,618 mg Subst. gaben 10,779 mg CO₂ und 3,655 mg H₂O

C₃₀H₅₀O₂ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,30 H 11,30%

$[\alpha]_D = -12^\circ$ (c = 1,0)

Es liegt die Betulansäure (IV) vor.

¹⁾ Die Strukturformeln von XXVIII, XXX und XXXI sind provisorisch.

²⁾ Vgl. *R. Nowak, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **32**, 323 (1949); *L. Ruzicka, S. Szpilfogel & O. Jeger*, *Helv.* **31**, 498 (1948).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

⁴⁾ *L. Ruzicka, M. Brenner & Ed. Rey*, *Helv.* **24**, 515 (1941).

⁵⁾ *P. Bilham, G. A. R. Kon & W. C. J. Ross*, *Soc.* **1942**, 35.

Betulansäure-chlorid (VI).

1,3 g Betulansäure (IV) löste man in 40 cm³ trockenem Chloroform, versetzte die Lösung mit 5 g Thionylchlorid und einigen Tropfen Pyridin und liess sie über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Darnach wurde das Gemisch in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nacheinander mit eisgekühlter 1-proz. Kalilauge und mit Wasser erschöpfend gewaschen. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1,15 g kristalline Reaktionsprodukte, welche nach dem Umlösen aus Äther-Aceton bei 240—247° unter Zersetzung schmelzende Nadeln lieferten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 150° während 48 Stunden getrocknet.

3,654 mg Subst. gaben 10,439 mg CO₂ und 3,549 mg H₂O
 C₃₀H₄₉OCl Ber. C 78,15 H 10,71% Gef. C 77,96 H 10,88%
 $[\alpha]_D = -15^\circ$ (c = 0,53)

Abbau des Betulansäure-chlorids (VI) zum Gemisch der Kohlenwasserstoffe C₂₉H₄₈ (VIII).

a) Durch thermische Zersetzung. 4,5 g Substanz erhitze man im Wasserstrahlvakuum während 40 Minuten auf ca. 260° (Temperatur gemessen im Metallbad), wobei eine starke Gasentwicklung beobachtet werden konnte. Nach dem Erkalten wurden die Reaktionsprodukte in Petroläther gelöst und die Lösung durch eine Säule von 90 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert. Mit 400 cm³ Petroläther liessen sich 3,65 g Substanz vom Smp. 140—145° eluieren, welche mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung gaben. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol schmolzen die dicken Nadeln bei 153—154°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 145° sublimiert.

3,832 mg Subst. gaben 12,316 mg CO₂ und 4,140 mg H₂O
 C₂₉H₄₈ Ber. C 87,80 H 12,20% Gef. C 87,71 H 12,09%
 $[\alpha]_D = -12^\circ$ (c = 1,48)

Es liegt das Gemisch der isomeren Kohlenwasserstoffe VIII vor.

Mit 200 cm³ Äther konnten aus der Säule weitere 200 mg Substanz eluiert werden, welche nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit dem Betulansäure-chlorid identisch waren.

b) Nach Curtius. 500 mg Betulansäure-chlorid (VI) gelöst in 70 cm³ Äther wurden mit 0,1 cm³ Hydrazinhydrat während 4 Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 480 mg einer bei ca. 260—262° schmelzenden Substanz, die man in Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch löste und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographierte. Mit 300 cm³ dieses Gemisches liessen sich 300 mg einer äusserst schwer löslichen Substanz eluieren, die stickstoffhaltig war und bei 270—272° schmolz. 200 mg davon löste man nun in 30 cm³ Eisessig und versetzte die Lösung bei 10—15° tropfenweise mit einer Lösung von 50 mg Natriumnitrit in 1 cm³ Wasser. Nach kurzer Zeit schied sich ein gallertiger Niederschlag aus. Nach 20 Minuten setzte man nun 30 cm³ Wasser zu und filtrierte den Niederschlag ab; Smp. 100—107° unter Zersetzung. Der noch feuchte Niederschlag wurde in 45 cm³ 85-proz. Essigsäure suspendiert und das Gemisch 1 Stunde auf 55° und eine weitere auf 100° erhitzt. Unter schwacher Gasentwicklung ging dabei die Substanz in Lösung. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt über eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert.

Fraktionen		Lösungsmittel	Menge eluierter Subst.
1	75 cm ³	Petroläther	10 mg; Smp. 149—152°
2—3	150 cm ³	Petroläther	—
4—6	150 cm ³	Petroläther-Benzol (1:1)	Spuren
7—9	150 cm ³	Benzol	Spuren
10—13	350 cm ³	Benzol-Äther (1:1)	180 mg
14—15	200 cm ³	Äther	Spuren

Die unscharf schmelzenden Fraktionen 10–13 wurden nochmals in 50 cm³ Eisessig aufgenommen und die Lösung weitere 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Durch erneutes Chromatographieren konnten nun aus dem Reaktionsgemisch mit Petroläther weitere 80 mg Substanz eluiert werden, die bei 150–152° schmolzen und mit den Petrolätherfraktionen des vorangehenden Chromatogramms nach der Mischprobe identisch waren. Nach 5maligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhielt man bei 152–153° schmelzende Kristalle, die nach der Mischprobe mit dem durch thermische Zersetzung erhaltenen Kohlenwasserstoffgemisch identisch sind. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

2,578 mg Subst. gaben 8,294 mg CO₂ und 2,832 mg H₂O
 C₂₉H₄₈ Ber. C 87,80 H 12,20% Gef. C 87,80 H 12,29%

Katalytische Hydrierung des Gemisches der ungesättigten Kohlenwasserstoffe C₂₉H₄₈ (VIII).

500 mg Substanz wurden zusammen mit 100 cm³ Feinsprit und einem frisch aus 1 g Raney-Legierung hergestellten Nickel-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre während 15 Stunden bei 160 atü und 100° hydriert. Nach der Aufarbeitung erhielt man gegen Tetranitromethan gesättigte, bei 150–152° schmelzende Kristalle, die mit dem Ausgangsmaterial eine starke Schmelzpunktserniedrigung gaben. Nach 6maligem Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolzen die Nadeln bei 159–160°. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 155° sublimiertes Präparat.

3,716 mg Subst. gaben 11,860 mg CO₂ und 4,130 mg H₂O
 C₂₉H₅₀ Ber. C 87,36 H 12,64% Gef. C 87,10 H 12,44%
 $[\alpha]_D = +49^\circ$ (c = 1,0)

Es liegt die Verbindung X vor.

Isomerisierung des Gemisches der Kohlenwasserstoffe C₂₉H₄₈ (VIII).

1 g Substanz löste man in 70 cm³ Eisessig, versetzte die Lösung mit 3,5 cm³ 2-n. Schwefelsäure und erhitzte das Gemisch 2½ Stunden am Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Nach 3maliger Kristallisation schmolz das Präparat konstant bei 188–189° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

3,712 mg Subst. gaben 11,950 mg CO₂ und 4,044 mg H₂O
 C₂₉H₄₈ Ber. C 87,80 H 12,20% Gef. C 87,85 H 12,19%
 $[\alpha]_D = +59^\circ$ (c = 1,5)

Es liegt die Verbindung IX vor.

B. Umsetzungen der Oleanolsäure.

2-Acetoxy-12-oxo-oleanan-28-säure-methylester (XIV).

Diese Verbindung wurde nach der früheren Vorschrift¹⁾ hergestellt. Das Analysenpräparat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 194° und wurde im Hochvakuum bei 190° Blocktemperatur sublimiert.

C₃₃H₅₂O₅ Ber. C 74,95 H 9,91% Gef. C 75,01 H 9,91%
 $[\alpha]_D = -12^\circ$ (c = 1,4)

2-Oxy-12-oxo-oleanan-28-säure (XV).

1 g des Acetyl-methylesters XIV erhitzte man im Einschlussrohr mit einer Lösung von 1 g Kalilauge in 20 cm³ Methanol 12 Stunden auf 170°. Nach üblicher Aufarbeitung

¹⁾ L. Ruzicka & S. L. Cohen, Helv. **20**, 804 (1937).

wurde aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Das im Hochvakuum bei 270° sublimierte Analysenpräparat schmolz bei 319–320°.

3,649 mg Subst. gaben 10,220 mg CO₂ und 3,262 mg H₂O
 C₃₀H₄₈O₄ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,43 H 10,00%
 $[\alpha]_D = -20^\circ$ (c = 0,85)

2-Oxy-oleanan-28-säure (XVI).

1 g des Acetyl-methylesters XIV erhitzte man im Einschliessrohr während 14 Stunden mit 20 cm³ 5-proz. Natriumäthylat und 1 cm³ Hydrazinhydrat auf 230–240°. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und nachher mit Acetanhydrid und Pyridin nachacetyliert. Den nun neutralen Rückstand löste man in 240 cm³ Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und filtrierte die Lösung durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II). Man erhielt so 400 mg Substanz, die bei 195° schmolz und deren Schmelzpunkt nach 3maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol auf den nun konstanten Wert von 199° erhöht wurde. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

3,825 mg Subst. gaben 10,812 mg CO₂ und 3,658 mg H₂O
 C₃₃H₅₄O₄ Ber. C 76,99 H 10,57% Gef. C 77,13 H 10,70%
 $[\alpha]_D = +25^\circ$ (c = 0,67)

Es liegt der 2-Acetoxy-oleanan-28-säure-methylester (XIX) vor.

Bei grösseren Reduktionsansätzen konnte die 2-Oxy-oleanan-28-säure durch direktes Umkristallisieren des rohen, bei ca. 290° schmelzenden Reaktionsproduktes aus Methanol erhalten werden. Nach 4maliger Kristallisation wurde ein Produkt vom konstanten Smp. 297–300° erhalten, das zur Analyse im Hochvakuum bei 250° sublimiert wurde.

3,828 mg Subst. gaben 10,984 mg CO₂ und 3,804 mg H₂O
 C₃₀H₅₀O₃ Ber. C 78,55 H 10,99% Gef. C 78,30 H 11,11%
 $[\alpha]_D = +15^\circ$ (c = 1,0)

Es liegt die Verbindung XVI vor.

2-Oxy-oleanan-28-säure-methylester (XVIII).

100 mg von XVI wurden mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und der so gewonnene Ester aus Chloroform-Methanol kristallisiert. Das Analysenpräparat sublimierte man im Hochvakuum bei 180°, wonach es scharf bei 198° schmolz.

2,410 mg Subst. gaben 6,972 mg CO₂ und 2,406 mg H₂O
 C₃₁H₅₂O₃ Ber. C 78,76 H 11,09% Gef. C 78,95 H 11,17%
 $[\alpha]_D = +17^\circ$ (c = 0,71)

2-Acetoxy-oleanan-28-säure (XVII).

100 mg der Oxy-säure XVI wurden mit je 1 cm³ Acetanhydrid und Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur belassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Chloroform-Methanol Kristalle vom Smp. 296–297°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 260° sublimiert.

4,156 mg Subst. gaben 11,697 mg CO₂ und 3,873 mg H₂O
 C₃₂H₅₂O₄ Ber. C 76,75 H 10,47% Gef. C 76,81 H 10,43%
 $[\alpha]_D = +18^\circ$ (c = 1,2)

2-Oxo-oleanan-28-säure (XX).

200 mg 2-Oxy-oleanan-28-säure (XVI) wurden in 25 cm³ Benzol gelöst und zusammen mit einer Lösung von 70 mg Chromtrioxyd in 25 cm³ 75-proz. Essigsäure über Nacht

bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 170 mg Substanz, die nach 4maliger Umkristallisation aus Chloroform-Methanol scharf bei 268–269° schmolz. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 260° sublimiert.

3,710 mg Subst. gaben 10,713 mg CO₂ und 3,511 mg H₂O
 C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89 H 10,60% Gef. C 78,80 H 10,59%
 $[\alpha]_D = +35^\circ$ (c = 1,0)

Oleanan-28-säure (XXI).

150 mg von XX erhitzte man im Einschlussrohr zusammen mit 10 cm³ 10-proz. Natriumäthylat und 0,5 cm³ Hydrazinhydrat während 12 Stunden auf 200–210°. Nach der Aufarbeitung und 3maligem Kristallisieren aus Äther-Aceton erhielt man Kristalle vom Smp. 293°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 260° sublimiert.

3,638 mg Subst. gaben 10,823 mg CO₂ und 3,640 mg H₂O
 C₃₀H₅₀O₂ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,18 H 11,20%
 $[\alpha]_D = +8^\circ$ (c = 1,84)

Methylester: 80 mg Säure wurden auf übliche Weise mit Diazomethan verestert. Aus Chloroform-Methanol Kristalle vom Smp. 173°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 160° sublimiert.

3,759 mg Subst. gaben 11,252 mg CO₂ und 3,808 mg H₂O
 C₃₁H₅₂O₂ Ber. C 81,52 H 11,48% Gef. C 81,69 H 11,34%
 $[\alpha]_D = +10^\circ$ (c = 0,85)

Es liegt Oleanan-28-säure-methylester (XXII) vor.

Oleanan-28-säure-chlorid (XXIII).

1,5 g Oleanan-28-säure (XXI) löste man in 60 cm³ Chloroform, versetzte die Lösung mit 5 g Thionylchlorid und 3 Tropfen Pyridin und liess 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach der Aufarbeitung wurden 1,4 g Substanz erhalten, die nach der Umkristallisation aus Methylenchlorid-Aceton unter Zersetzung bei 193° schmolzen. Das Analysenpräparat trocknete man 3 Tage im Hochvakuum bei 70°.

3,920 mg Subst. gaben 11,241 mg CO₂ und 3,656 mg H₂O
 C₃₀H₄₉OCl Ber. C 78,15 H 10,71% Gef. C 78,26 H 10,44%
 $[\alpha]_D = +5^\circ$ (c = 1,65)

Thermische Zersetzung des Säurechlorides XXIII.

1,2 g Substanz wurden in gleicher Weise wie das Betulansäure-chlorid (VI) behandelt und das Zersetzungsprodukt durch eine Säule aus 35 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert. Mit 200 cm³ Petroläther liessen sich aus der Säule 0,91 g Substanz vom Smp. 181–183° eluieren. Nach 4maligem Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 198° und zeigte mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

3,900 mg Subst. gaben 12,526 mg CO₂ und 4,182 mg H₂O
 C₂₉H₄₈ Ber. C 87,80 H 12,20% Gef. C 87,65 H 12,00%
 $[\alpha]_D = +65^\circ$ (c = 0,94)

Es liegt die Verbindung XXIV vor.

Isomerisierung des Kohlenwasserstoffes XXIV.

100 mg Substanz wurden in gleicher Weise wie das durch thermische Zersetzung von Betulansäure-chlorid erhaltene Kohlenwasserstoffgemisch mit 2-n. Schwefelsäure behandelt. Nach der Aufarbeitung und 4maligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol

schmolz das Präparat konstant bei 216—218°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Es zeigte mit dem Ausgangsmaterial eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,880 mg Subst. gaben 12,452 mg CO₂ und 4,296 mg H₂O
 C₂₉H₄₈ Ber. C 87,80 H 12,20% Gef. C 87,58 H 12,39%
 $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 0,98$)

Es liegt die Verbindung XXV vor.

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Herstellung der isomeren ungesättigten Kohlenwasserstoffe IX, XXIV und XXV aus dem Triterpendiol Betulin (I) und der Oleanolsäure (II) beschrieben und eine Hypothese über die Biosynthese pentacyclischer Triterpene aufgestellt.

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

98. Zur Kenntnis der Diterpene.

59. Mitteilung¹⁾.

Über die Identität der Miropinsäure und der Isodextropimarsäure

von **A. Brossi** und **O. Jeger**.

(21. III. 50.)

In den letzten 15 Jahren sind in der Literatur mehrere zweifach ungesättigte, mit der Dextropimarsäure (I) isomere Diterpensäuren C₂₀H₃₀O₂ beschrieben worden, welche sehr ähnliche physikalische Eigenschaften aufweisen und bei der Dehydrierung mit Selen in das 1,7-Dimethyl-phenanthren (III) übergehen. Als erste haben *J. R. Hosking & C. W. Brandt*²⁾ über die Isolierung einer bei 158° schmelzenden Säure aus dem Holz von *Dacrydium biforme* berichtet, die später noch von *J. R. Hosking*³⁾ aus dem Holz von *Dacrydium Kirkii* gewonnen wurde. Die von *Hosking* nicht benannten Präparate zeigten sich später nach der Mischprobe als identisch mit der Miropinsäure (Smp. 160°; $[\alpha]_D = -3,6^\circ$), welche von *C. W. Brandt & L. G. Neubauer*⁴⁾ aus dem Harz eines weiteren neuseeländischen Baumes,

¹⁾ 58. Mitt., *Helv.* **32**, 1085 (1949).

²⁾ *J. R. Hosking & C. W. Brandt*, *B.* **68**, 1313 (1935).

³⁾ *J. R. Hosking*, *N.Z.J. Sci. Tech.* **19**, 208 (1937).

⁴⁾ *C. W. Brandt & L. G. Neubauer*, *Soc.* **1940**, 683.

schmolz das Präparat konstant bei 216—218°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Es zeigte mit dem Ausgangsmaterial eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,880 mg Subst. gaben 12,452 mg CO₂ und 4,296 mg H₂O
 C₂₉H₄₈ Ber. C 87,80 H 12,20% Gef. C 87,58 H 12,39%
 $[\alpha]_D = +30^\circ$ (c = 0,98)

Es liegt die Verbindung XXV vor.

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Herstellung der isomeren ungesättigten Kohlenwasserstoffe IX, XXIV und XXV aus dem Triterpendiol Betulin (I) und der Oleanolsäure (II) beschrieben und eine Hypothese über die Biosynthese pentacyclischer Triterpene aufgestellt.

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

98. Zur Kenntnis der Diterpene.

59. Mitteilung¹⁾.

Über die Identität der Miropinsäure und der Isodextropimarsäure

von **A. Brossi** und **O. Jeger**.

(21. III. 50.)

In den letzten 15 Jahren sind in der Literatur mehrere zweifach ungesättigte, mit der Dextropimarsäure (I) isomere Diterpensäuren C₂₀H₃₀O₂ beschrieben worden, welche sehr ähnliche physikalische Eigenschaften aufweisen und bei der Dehydrierung mit Selen in das 1,7-Dimethyl-phenanthren (III) übergehen. Als erste haben *J. R. Hosking & C. W. Brandt*²⁾ über die Isolierung einer bei 158° schmelzenden Säure aus dem Holz von *Dacrydium biforme* berichtet, die später noch von *J. R. Hosking*³⁾ aus dem Holz von *Dacrydium Kirkii* gewonnen wurde. Die von *Hosking* nicht benannten Präparate zeigten sich später nach der Mischprobe als identisch mit der Miropinsäure (Smp. 160°; $[\alpha]_D = -3,6^\circ$), welche von *C. W. Brandt & L. G. Neubauer*⁴⁾ aus dem Harz eines weiteren neuseeländischen Baumes,

¹⁾ 58. Mitt., *Helv.* **32**, 1085 (1949).

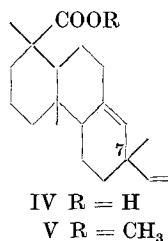
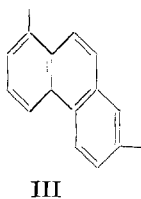
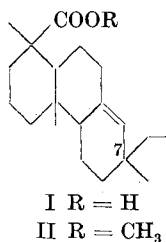
²⁾ *J. R. Hosking & C. W. Brandt*, *B.* **68**, 1313 (1935).

³⁾ *J. R. Hosking*, *N.Z.J. Sci. Tech.* **19**, 208 (1937).

⁴⁾ *C. W. Brandt & L. G. Neubauer*, *Soc.* **1940**, 683.

des *Podocarpus ferrugineus*, isoliert wurde. Unlängst haben schliesslich *G. C. Harris & T. F. Sanderson*¹⁾ aus dem Harz von *Pinus palustris* eine weitere Diterpensäure, die Isodextropimarsäure, isoliert und für diese Verbindung die Konstitutionsformel IV eindeutig bewiesen.

Die physikalischen Konstanten und die bekanntgewordenen Umwandlungen der Miropinsäure stimmten indessen gut überein mit den Eigenschaften der Isodextropimarsäure, so dass die Identität beider Harzsäuren in Betracht zu ziehen war. Wir haben deshalb die Miropinsäure aus dem Harz von *Dacrydium biforme* erneut isoliert und diese Verbindung sowie ihren bei 58—59° schmelzenden Methylester mit authentischen, aus dem Holz von *Dacrydium Kirkii* durch *J. R. Hosking* isolierten Präparaten²⁾ einerseits sowie der Isodextropimarsäure (IV)³⁾ und ihrem Methylester V andererseits, verglichen. Die Präparate der drei Säuren und die entsprechenden Methylester waren nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch. Auch die Infrarot-Absorptionsspektren der aus dem Holz von *Dacrydium biforme* und dem Harz von *Pinus palustris* gewonnenen Präparate von V waren identisch (Figur A, Kurve 1 und 2)⁴⁾.



Die Isodextropimarsäure (IV) unterscheidet sich nach Untersuchungen von *G. C. Harris & T. F. Sanderson* von der Dextropimarsäure (I) durch die verschiedene räumliche Lage der am Kohlenstoffatom 7 im Ringe C gebundenen Methyl- und Vinylgruppen. Da die Isodextropimarsäure und verschiedene Umwandlungsprodukte dieser Verbindung optisch inaktiv sind, hat kürzlich *S. H. Harper* in einem Übersichtsreferat über die Chemie der Diterpene die Vermutung ausgesprochen⁵⁾, dass die Isodextropimarsäure nicht die Strukturformel IV besitze, sondern ein Racemat der Dextropimarsäure und ihres

¹⁾ *G. C. Harris & T. F. Sanderson*, Am. Soc. **70**, 2079, 2081 (1948).

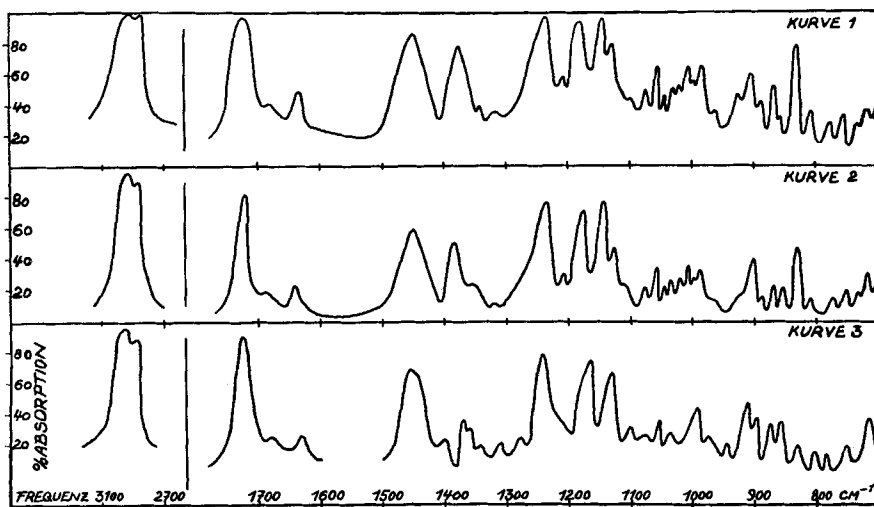
²⁾ Frau Dr. *Alida Hosking-Wind* danken wir bestens für die Überlassung dieser Präparate.

³⁾ Den Herren Dr. *L. F. McBurney & G. C. Harris* von der *Hercules Powder Company* in Wilmington (Delaware) danken wir bestens für die freundliche Überlassung einer Probe der von ihnen isolierten Isodextropimarsäure.

⁴⁾ Aufgenommen in Nujol-Paste auf dem *Perkin-Elmer*-Spektrographen. Herrn Dr. *Hans H. Günthard* danken wir für die Aufnahme dieser Spektren.

⁵⁾ Ann. Rep. on the progress of chemistry **1948**, 180.

noch unbekannten optischen Antipoden darstelle. Zur Überprüfung der Struktur von IV haben wir das IR.-Absorptionsspektrum des Dextropimarsäure-methylesters¹⁾ (II) aufgenommen (Figur A, Kurve 3), welches erwartungsgemäss sehr ähnlich, jedoch deutlich verschieden vom IR.-Absorptionsspektrum von V ist. Da bekanntlich die optischen Antipoden und ihr Racemat im IR. identische Absorption aufweisen, ist darnach endgültig gezeigt worden, dass die Isodextropimarsäure die von *G. C. Harris & T. F. Sanderson* vorgeschlagene Strukturformel IV besitzt.



Figur A.

Kurve 1: Isodextropimarsäure-methylester (V) aus *Dacrydium biforme*

Kurve 2: Isodextropimarsäure-methylester (V) aus *Pinus palustris*

Kurve 3: Dextropimarsäure-methylester (II)

Zusammenfassung.

Es wurde die Identität der Miropinsäure und der Isodextropimarsäure bewiesen.

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

¹⁾ *Helv.* **22**, 127 (1939).

99. Einige Reaktionen an Derivaten von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern

von P. Seifert, E. Vogel, A. Rossi und H. Schinz.

(21. III. 50.)

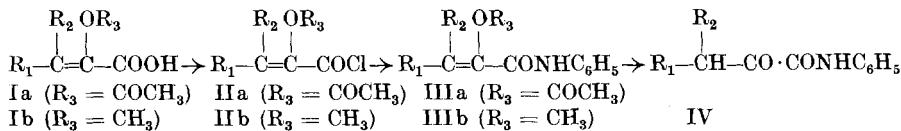
A. Verhalten der Enolderivate von α -Ketosäuren gegen Thionylchlorid.

Die α -Ketosäuren lassen sich auf direktem Wege nicht in ihre Säurechloride überführen¹⁾. Bei der Umsetzung mit Thionylchlorid wird CO abgespalten und es entsteht neben andern Produkten das Säurechlorid der um 1 C ärmeren Fettsäure. Auch die Blockierung der Ketogruppe durch den Acetalrest vermag die Abspaltung von CO bei der Chlorierung nicht zu verhindern, wie wir kürzlich am Beispiel der α -Äthylenketal-buttersäure zeigen konnten^{2) 3)}.

Wir fanden nun, dass sich die Enolacetate und Enoläther der α -Ketosäuren normal chlorieren lassen.

Die Enolacetate Ia⁴⁾ der α -Ketosäuren wurden durch Erhitzen der Ketosäuren mit Acetanhydrid gewonnen. Die Enolmethyläther Ib stellten wir nach K. Pfister, C. A. Robinson & M. Tishler⁵⁾ aus den $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Olefin-carbonsäuren gleicher C-Zahl durch Anlagerung von Brom und Behandlung der so entstandenen Dibromide mit methanolischer Kalilauge dar. Das Anfangsglied der homologen Reihe, der Enoläther der Brenztraubensäure, konnte nicht erhalten werden, da α, β -Dibrom-propionsäure mit alkoholischen Alkalien α -Bromacrylsäure liefert; letztere geht mit Natriumalkoholat in α, β -Dimethoxy-propionsäure über.

Die Chlorierung der Enolderivate wurde durch Erwärmen mit überschüssigem Thionylchlorid in ätherischer Lösung ausgeführt und die Reaktionsprodukte durch Destillation gereinigt. Zur Identifizierung wurden die Säurechloride mit Anilin umgesetzt.



¹⁾ P. Carré & P. Jullien, C. r. **202**, 1521 (1936).

²⁾ E. Vogel & H. Schinz, Helv. **33**, 116 (1950).

³⁾ Die Säurechloride der β -Ketalsäuren sind dagegen in Lösung bis ca. 45° beständig, diejenigen der γ -Ketalsäuren sind noch resistenter als die der β -Ketalsäuren; vgl. L. Willmann & H. Schinz, Helv. **32**, 2155 (1949).

⁴⁾ E. Vogel & H. Schinz, l. c., erhielten das Enolacetat des Brenztraubensäureesters durch Aufspaltung des Dimethylglycidsäureesters mit Acetanhydrid in schlechter Ausbeute. Sonst wurden Enolacetate von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern in der Literatur bisher nirgends beschrieben.

⁵⁾ Am. Soc. **67**, 2269 (1945). Diese Autoren geben aber nur 1 Beispiel an: Enolmethyläther der α -Ketobuttersäure aus Crotonsäure.

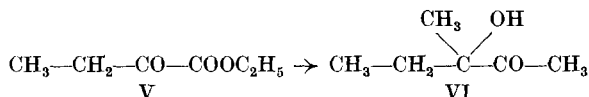
Die Enoläther (b) sind bei diesen Reaktionen leichter zu handhaben als die Enolacetate (a). Die Anilide der $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxysäuren IIIa sind empfindlich gegenüber verdünnten Alkalien und werden von diesen z. T. schon in der Kälte unter Bildung von Oxalsäuremonoanilid gespalten. Ferner bilden sich bei der Umsetzung der Enolacetat-Säurechloride mit überschüssigem Anilin bisweilen erhebliche Mengen Acetanilid. Bei den Enolmethyläthern wurden dagegen die Anilide IIIB immer ohne Nebenreaktion erhalten. Mehrstündiges Schütteln mit verdünnten Mineralsäuren in Dioxanlösung bewirkt Hydrolyse der Enolderivate, und man erhält die Anilide IV der freien Ketosäuren.

Es wurden Versuche mit Derivaten von Brenztraubensäure (Ia: $R_1 = H$; $R_2 = H$), α -Ketobuttersäure (Ia und Ib: $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$), α -Ketovaleriansäure (Ia und Ib: $R_1 = C_2H_5$; $R_2 = H$) und α -Ketoisovaleriansäure (Ib: $R_1 = CH_3$; $R_2 = CH_3$) ausgeführt.

B. Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf α -Ketoester, deren Ketale und Enoläther.

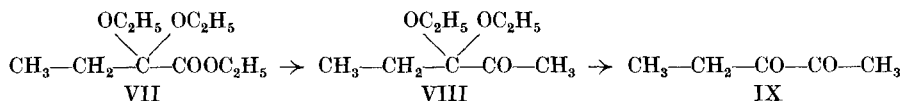
1. Freie α -Ketoester. Nach *V. Grignard*¹⁾ entsteht bei der Einwirkung von CH_3MgJ auf Brenztraubensäure-isoamylester²⁾ α -Oxy-isobuttersäureester; erst bei Verwendung von 3 Mol *Grignard*-Reagens tritt auch die Estergruppe in Reaktion³⁾.

Wir untersuchten diese Reaktion auch beim α -Ketobuttersäureäthylester⁴⁾. Mit 1 oder 2 Mol CH_3MgJ erhielt man ein Gemisch von uneinheitlichem Reaktionsprodukt und Ausgangsmaterial. Beim Arbeiten mit 3 Mol CH_3MgJ bildete sich ein unreines Produkt, aus dem



sich 3-Methyl-pentanol-(3)-on-(2) (VI) mittels des schwerlöslichen Allophanats abtrennen liess.

2. α -Ketalester. Das Diäthylketal des α -Ketobuttersäureesters (VII) lieferte bei der Einwirkung von CH_3MgJ 3,3-Diäthoxy-pentanon-(2) (VIII), d. h. das Monoketal eines α -Diketons in guter Ausbeute. Die Estergruppe reagierte also nur bis zur Ketonstufe⁵⁾.



¹⁾ C. r. **135**, 627 (1902).

²⁾ *Grignard* liess die Magnesiumverbindung zum Ketoester tropfen.

³⁾ Der Phenylglyoxylester zeigte das gleiche Verhalten.

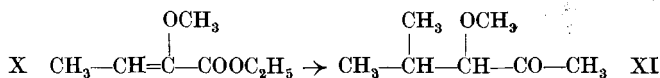
⁴⁾ Darstellung der α -Ketoester und ihrer Acetale nach *E. Vogel & H. Schinz*, l. c.

⁵⁾ Im Gegensatz dazu reagiert die Estergruppe von β -Ketalestern mit CH_3MgJ bis zum tert. Carbinol, vgl. *L. Willmann & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 2156 (1949).

Durch Hydrolyse der Acetalgruppe mit verdünnter Salzsäure wird daraus Pentandion-(2,3) (IX) gewonnen. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid erhält man aus VIII das gleiche Bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon wie aus IX.

3. Enoläther der α -Ketosäureester. Bei den Enoläthern der α -Ketosäureester liegt ein konjugiertes System von Doppelbindungen vor wie bei den $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Olefincarbonsäureestern, welche mit CH_3MgJ im allgemeinen in 1,4-, daneben aber auch in 1,2-Stellung reagieren¹⁾ und deshalb Ester gesättigter Säuren, gesättigte und ungesättigte Ketone liefern können.

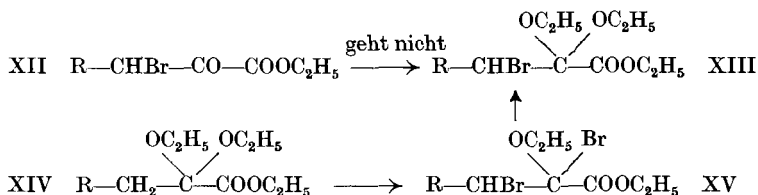
Bei der Einwirkung von 1 oder 2 Mol *Grignard*-Reagens auf α -Methoxycrotonsäure-äthylester (X) erhielten wir Gemische, bei An-



wendung von 3 Mol aber ein einheitliches Produkt, das aus 3-Methoxy-4-methyl-pentanon-(2) (XI) bestand. Es wurde durch das 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert.

C. Darstellung von β -bromierten α -Ketalestern.

Die Acetalisierung²⁾ der β -bromierten α -Ketoester XII³⁾ zu den entsprechenden Ketalestern XIII gelang nicht. Mehr Erfolg hatte der umgekehrte Weg, d. h. die Bromierung der α -Ketalester XIV. Dabei bildeten sich Produkte, welche hauptsächlich aus α -Äthoxy- α,β -dibromsäureestern XV⁴⁾ bestanden. Diese waren aber offenbar mit



andern Verbindungen vermenget, denn bei Behandlung mit Alkohol⁵⁾ wurden sehr unreine α -Ketal- β -brom-säureester XIII erhalten.

Wir konnten dagegen in Anlehnung an ein Verfahren von *P. Z. Bedoukian*⁶⁾ β -bromierte α -Ketalester in reiner Form gewinnen. Dieser Autor hatte durch Anlagerung von Brom an Aldehyd-enolacetate

¹⁾ *E. P. Kohler & G. Héritage*, *Am. Chem. J.* **33**, 21, 153 (1905).

²⁾ Über die verschiedenen Acetalisierungsmethoden vgl. *E. Vogel & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 116 (1950).

³⁾ Zur Darstellung der niedrigsten Glieder der β -bromierten α -Ketosäuren vgl. z. B. *Ch. F. Ward*, *Soc.* **123**, 2209 (1923); *D. B. Sprinson & E. Chargaff*, *J. Biol. Chem.* **164**, 417 (1946).

⁴⁾ Über den Eintritt von Halogen in den Acetalrest vgl. *B. Mylo*, *B.* **44**, 3212 (1911); *F. Straus & H. Blankenhorn*, *A.* **415**, 233 (1917).

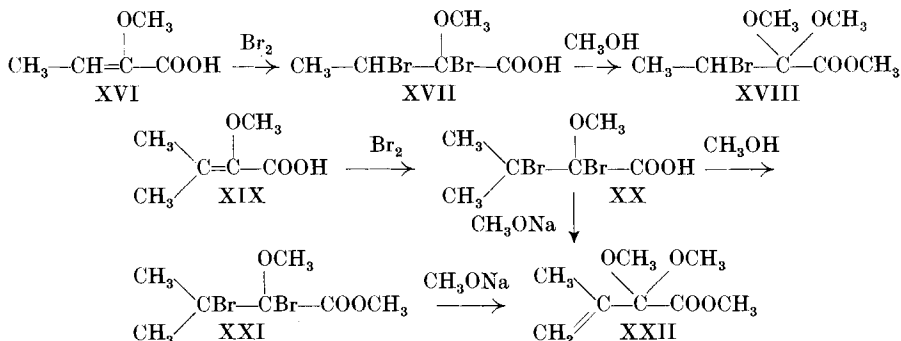
⁵⁾ In Analogie zur zweiten Stufe der Reaktion von *P. Z. Bedoukian*, vgl. weiter unten.

⁶⁾ *Am. Soc.* **66**, 651, 1325 (1944).

und Umsetzung der erhaltenen Dibromide mit Methanol Dimethylacetale von α -Bromaldehyden dargestellt.

Die Addition von Brom an die Enolacetate von α -Ketosäuren gelang nicht, war aber bei den entsprechenden Enolmethyläthern leicht auszuführen^{1) 2)}.

Aus der durch Bromierung von α -Methoxy-crotonsäure (XVI) erhaltenen α -Methoxy- α , β -dibrombuttersäure (XVII) gewann man durch Behandlung mit Methanol unter Austausch des α -Bromatoms gegen den Methoxylrest und gleichzeitiger Veresterung der Carboxylgruppe³⁾ reinen α , α -Dimethoxy- β -brom-buttersäureester (XVIII). Die Ausbeute (bezogen auf XVI) betrug 32 %.



Bei der Einwirkung von Methanol auf α -Methoxy- α , β -Dibromisovaleriansäure (XX) (aus α -Methoxy- β , β -dimethylacrylsäure [XIX]) trat selbst in der Wärme kein Austausch des α -Bromatoms gegen Alkoxyl, sondern lediglich Veresterung der Säuregruppe zu XXI ein. Mit Natriummethylat fand der erwünschte Austausch statt, gleichzeitig wurde aber das β -Bromatom als HBr eliminiert und man erhielt α , α -Dimethoxy- β -methylen-buttersäureester (XXII) in guter Ausbeute.

Wir danken der *Firma Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie., Scers, Genf*, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil^{4) 5)}.

A. Verhalten der Enolderivate von α -Ketosäuren gegen Thionylechlorid.

Chlorierung von Brenztraubensäure-enolacetat (Ia: $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{H}$).

Enolacetat. 10 g Brenztraubensäure wurden mit 20 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf 140° erhitzt. Nach Entfernung des überschüssigen Acetanhydrids im partiellen Vakuum wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 4,6 g Enolacetat vom

¹⁾ Das Verhalten der α -Ketosäuren ist in dieser Beziehung demjenigen der α -Keto- γ -lactone analog; vgl. *F. Fleck, A. Rossi & H. Schinz, Helv. 32, 1000 (1949)*.

²⁾ Die Addition von Brom an die Enoläther der α -Ketosäureester ging dagegen schlecht.

³⁾ Die Veresterung wird durch den beim Umtausch des Bromatoms gegen OCH_3 frei werdenden HBr katalysiert.

⁴⁾ Mitbearbeitet von *H. Rothenberger, Fr. R. Künzli, W. Kuhn, E. Lifart & H. Somm* (Diplomarbeiten 1946, 1947, 1949 und 1950).

⁵⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

Sdp. _{0.02} 96–104°, entsprechend 30% der Theorie. Ein Teil des nicht analysenreinen Destillates erstarrte, eine Reinigung durch Umkristallisieren gelang aber nicht.

Säurechlorid. 3 g Enolacetatsäure wurden in der 2–3fachen Menge absolutem Äther gelöst und mit 2 Mol Thionylchlorid¹⁾ 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden der Äther und das überschüssige Thionylchlorid unter Benutzung eines Aufsatzes abdestilliert. Der Rückstand lieferte bei der Rektifikation 2,1 g, entsprechend 62% Chlorid vom Sdp. ₁₅ 87–88°.

Anilid. Um Hydrolyse zum Anilid der freien Ketosäure sowie Spaltung zu Oxanilsäure zu vermeiden, ging man folgendermassen vor: Das Chlorid wurde in absolut-ätherischer Lösung unter Kühlung portionsweise mit der der Theorie entsprechenden Menge von 2 Mol Anilin versetzt. Die ätherische Lösung wurde nach Beendigung der Reaktion filtriert und der Rückstand einige Male mit frischem Äther ausgezogen. Das aus den vereinigten Ätherlösungen gewonnene Säureanilid zeigte nach 5maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther den Smp. 116–116,5°.

3,210 mg Subst. gaben 7,551 mg CO₂ und 1,572 mg H₂O
 C₁₁H₁₁O₃N Ber. C 64,38 H 5,40% Gef. C 64,20 H 5,48%

Versuch zur Darstellung von Brenztraubensäure-enolmethyläther
 (Ib: R₁ = H; R₂ = H).

α,β-Dibrompropionsäure²⁾ gab bei der Einwirkung von 25-proz. methanolischer Kalilauge α-Brom-acrylsäure, aber keine α-Methoxy-acrylsäure³⁾. Die α-Brom-acrylsäure zeigte nach Reinigung aus Petroläther den Smp. 68°. Ausbeute an Rohprodukt 80%, an umkristallisierter Säure 70%.

86 g α-Brom-acrylsäure wurden 10 Stunden mit 10-proz. methanolischer Natrium-methylatlösung (entsprechend 2 Mol) am Rückfluss gekocht. Nach Entfernung des Methanols erhielt man ein Gemisch von organischem Na-salz und NaBr. Dieses wurde in Äther aufgeschlemmt und mit der zur Freisetzung der organischen Säure berechneten Menge 2-n. HCl geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und auf ein kleines Volum eingedampft. Ein aliquoter Teil wurde 15 Minuten mit Thionylchlorid am Rückfluss erhitzt. Bei der Destillation erhielt man in schlechter Ausbeute (ca. 20%) ein Säurechlorid vom Sdp. ₁₃ = 53–54°. Der grösste Teil der Substanz verharzte bei der Destillation. Das Chlorid wurde in ätherischer Lösung mit Anilin umgesetzt. Man erhielt ein in Blättchen kristallisierendes Anilid, das nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 71° schmolz. Es lag das Derivat der α,β-Dimethoxy-propionsäure vor.

3,682 mg Subst. gaben 8,488 mg CO₂ und 2,305 mg H₂O
 C₁₁H₁₅O₃N Ber. C 63,14 H 7,23% Gef. C 62,91 H 7,01%

Bei einer zweiten Chlorierung wurde direkt das gut getrocknete Natriumsalzgemisch mit Thionylchlorid umgesetzt. Das erhaltene Säurechlorid wurde nicht destilliert, sondern im rohen Zustand mit Anilin zur Reaktion gebracht. Auf diese Weise wurde eine andere Modifikation des Anilids von α,β-Dimethoxy-propionsäure erhalten. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 56,5°. Verfilzende Nadeln.

3,728 mg Subst. gaben 8,596 mg CO₂ und 2,430 mg H₂O
 3,351 mg Subst. gaben 0,205 cm³ N₂ (22°; 726 mm)
 C₁₁H₁₅O₃N Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69%
 Gef. „ 62,93 „ 7,29 „ 6,75%

α-Ketobuttersäure-enolacetat (Ia: R₁ = CH₃; R₂ = H).

4 g α-Ketobuttersäure wurden in 20 cm³ Acetanhydrid in Gegenwart von 2 Tropfen konz. Schwefelsäure 4 Stunden auf 100° erwärmt. Nach Verdampfen des überschüssigen

¹⁾ Zur möglichst vollständigen Umsetzung ist die Verwendung eines grossen Überschusses an SOCl₂ nötig.

²⁾ Aus α,β-Dibrom-propanol, nach *B. Tollens & G. Münder*, A. **167**, 225 (1873).

³⁾ In Übereinstimmung mit *R. Wagner & B. Tollens*, A. **171**, 340 (1874); diese Autoren geben jedoch keine Ausbeute an.

Acetanhydrids im Vakuum blieben 3,7 g, d. s. 65%, öligcr Rückstand, der bald erstarrte. Nach 1maligem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Cyclohexan, Petroläther und Essigester lag der Smp. bei 110—112°; die Ausbeute an diesem Produkt betrug noch 41%. Durch weitere Reinigung aus Cyclohexan wurde der konstante Smp. 113—114° erreicht.

Bei einem weitem Versuch wurden 4 g Säure mit 10 cm³ Acetanhydrid (ohne Zusatz von Schwefelsäure) 2 Stunden auf 140° erhitzt. Man erhielt die gleiche Ausbeute wie bei Versuch 1.

3,690 mg Subst. gaben 6,749 mg CO₂ und 1,786 mg H₂O

C₆H₈O₄ Ber. C 49,99 H 5,59% Gef. C 49,91 H 5,42%

200 mg Subst. (in Alkohol) verbr. zur Neutralisation 13,8 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein).

C₆H₈O₄ Äquiv.-Gew. Ber. 144; Gef. 144.

Das Enolacetat löst sich in heissem Wasser. Es ist im Hochvakuum destillierbar. Sdp._{0,03} = 100—110°. Geschmack stark sauer.

Alkoholyse. Eine Lösung von 2 g Enolacetat in 20 cm³ Äthanol, das etwas trockenen Chlorwasserstoff enthielt, wurde 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Entfernung des Alkohols und des gebildeten Essigesters erhielt man ein Gemisch von α -Ketobuttersäureester und α -Ketobuttersäure. 0,5 g dieses Gemisches wurden mit einer methanolischen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid behandelt. Die sofort ausgefallenen Kristalle wurden nach Abfiltrieren in viel Äther gelöst und die Ätherlösung mit kalter Sodalösung ausgewaschen, um das Derivat der α -Ketobuttersäure zu entfernen. Der Neutralteil lieferte Kristalle, welche nach Reinigung aus Chloroform-Alkohol bei 141—142° schmolzen.

3,660 mg Subst. gaben 6,207 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₆N₄ Ber. C 46,45 H 4,55% Gef. C 46,28 H 4,46%

Bei der Mischprobe mit einem Kontrollpräparat des 2,4-Dinitrophenylhydrazons von α -Ketobuttersäure-äthylester vom gleichen Schmelzpunkt¹⁾ wurde keine Schmelzpunktniedrigung beobachtet.

Enolacetat des α -Ketobuttersäure-äthylesters.

15,5 g α -Ketobuttersäure-äthylester¹⁾ wurden in 45 cm³ Acetanhydrid in Gegenwart von 5 Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Stunde am Wasserbad erhitzt. Nach Entfernen der Hauptmenge des Acetanhydrids am Vakuum wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde im Vakuum destilliert. Eine Mittelfraktion vom Sdp.₁₁ = 93—94° und n_D^{21} = 1,4410 wurde analysiert.

3,784 mg Subst. gaben 7,683 mg CO₂ und 2,351 mg H₂O

C₈H₁₂O₄ Ber. C 55,80 H 7,03% Gef. C 55,41 H 6,95%

Chlorierung von α -Ketobuttersäure-enolacetat (Ia: R₁ = CH₃; R₂ = H).

2,3 g Enolacetat der freien Ketobuttersäure ergaben 1,85 g Säurechlorid, entsprechend 71% der Theorie. Sdp.₁₁ = 82°.

Anilid der Enolacetatsäure. Seidiggänzende Nadeln. Schmelzpunkt nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 86—88°.

3,600 mg Subst. gaben 8,660 mg CO₂ und 1,920 mg H₂O

3,648 mg Subst. gaben 0,210 cm³ N₂ (19°; 724 mm)

C₁₂H₁₃O₃N Ber. C 65,74 H 5,98 N 6,39%

Gef. „ 65,65 „ 5,97 „ 6,41%

Durch 24stündiges Schütteln mit 10-proz. wässriger NaOH bei Zimmertemperatur oder halbstündiges Erwärmen am Wasserbad erleidet das Anilid Spaltung. Man erhält das Monoanilid der Oxalsäure; Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Benzol 148—

¹⁾ E. Vogel & H. Schinz, Helv. 33, 123 (1950).

149⁰. Das Präparat war mit dem weiter unten (beim Enolacetat der α -Ketovaleriansäure) erhaltenen Produkt identisch.

Anilid der α -Ketobuttersäure. 0,5 g des Anilids vom Smp. 86–88⁰ wurden in 5 cm³ Dioxan gelöst und mit 10 cm³ HCl 1:1 24 Stunden geschüttelt. Hierauf sättigte man die Lösung mit NaCl und schüttelte sie mit Äther aus. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit NaCl-Lösung nachgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Anilid der α -Ketobuttersäure gewonnen. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 89–89,5⁰. Das Präparat war identisch mit dem durch Hydrolyse des Anilids von α -Methoxycrotonsäure gewonnenen Präparat vom gleichen Schmelzpunkt (vgl. weiter unten).

Chlorierung des Enol-methyläthers von α -Ketobuttersäure

(Ib: R₁ = CH₃; R₂ = H).

α -Methoxy-crotonsäure. Die Darstellung der α -Methoxycrotonsäure (Methyläther der α -Ketobuttersäure) erfolgte nach K. Pfister, C. A. Robinson & M. Tishler¹). Die Bromierung der Crotonsäure in Kohlenstofftetrachlorid führten wir jedoch unter Belichtung aus, was ein Arbeiten bei tieferer Temperatur gestattet. Dadurch wird Weiterreaktion des Halogens durch Substitution vermieden. Man begann mit der Bromzugabe bei Zimmertemperatur. Vor dem Eintragen jeder Portion wurde Entfärbung der vorhergehenden abgewartet. Die Temperatur stieg auf diese Weise durch die Reaktionswärme langsam auf 60⁰. Es wurde dann auf 40⁰ abgekühlt und weiter bromiert. Die Bromierung von 258 g Crotonsäure dauerte 4½ Stunden. Ausbeute an Dibromid vom Smp. 82–84^{0 2}) 599 g, entsprechend 90% der Theorie.

Die daraus gewonnene α -Methoxy-crotonsäure zeigte Sdp.₁₁ = 104–106⁰, Smp. 60–62^{0 2}).

Säurechlorid. 31,5 g Methoxysäure wurden in 50 cm³ absolutem Äther mit 60 g Thionylchlorid behandelt und lieferten 27 g Säurechlorid, entsprechend 75% der Theorie. Sdp.₂₂ = 58⁰.

Anilid der Methoxysäure. Das Säurechlorid wurde in absolut ätherischer Lösung mit überschüssigem Anilin (entsprechend 3 Mol) zur Einwirkung gebracht. Nach Versetzen der Reaktionslösung mit Wasser wurde die Ätherschicht mehrmals abwechselungsweise bei 0⁰ kurz mit verdünnter HCl, Wasser und zuletzt mit Sodalösung ausgeschüttelt. Bei den Aniliden der Enoläthersäuren trat bei dieser Behandlung die Spaltung ein (Gegensatz zu den Aniliden der Enolacetatsäuren). Nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther erhielt man das Derivat in seideglänzenden Nadeln vom Smp. 57–58⁰.

3,752 mg Subst. gaben 9,514 mg CO₂ und 2,286 mg H₂O

4,432 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (22⁰; 726 mm)

C₁₁H₁₃O₂N Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33%

Gef. „ 69,20 „ 6,82 „ 7,33%

Amid der Methoxysäure. Das Säurechlorid lieferte in ätherischer Lösung mit konz. Ammoniak das entsprechende Säureamid. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Äther 100–102^{0 3}).

Anilid der freien Ketosäure. Beim Schütteln des Anilids der Methoxysäure mit HCl, wie beim Anilid der Acetoxysäure (Enolacetatsäure) angegeben wurde, wurde auch hier das Anilid der α -Ketobuttersäure gewonnen. Smp. 89–89,5⁰.

3,728 mg Subst. gaben 9,233 mg CO₂ und 2,106 mg H₂O

C₁₀H₁₁O₂N Ber. C 67,78 H 6,26% Gef. 67,59 H 6,32%

¹) Am. Soc. **67**, 2269 (1945).

²) Smp. der Dibromsäure nach Pfister, Robinson & Tishler, l. c., 87⁰, der Methoxysäure 60–62⁰.

³) In Übereinstimmung mit L. N. Owen, Soc. **1945**, 385, der die Substanz aus α -Methoxy-crotonsäureester herstellte.

Chlorierung von α -Ketovaleriansäure-enolacetat (Ia: $R_1 = C_2H_5$; $R_2 = H$).

Enolacetat. 10 g α -Ketovaleriansäure gaben bei Behandlung mit 20 g Acetanhydrid (ohne Zusatz von H_2SO_4) bei 140° 8,5 g Reaktionsprodukt vom Sdp._{0.1} = $120-126^\circ$, das nach einigem Stehen grösstenteils erstarrte. Schmelzpunkt roh $73-75^\circ$, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan $78-79^\circ$.

3,716 mg Subst. gaben 7,222 mg CO_2 und 2,140 mg H_2O

$C_7H_{10}O_4$ Ber. C 53,16 H 6,37% Gef. C 53,03 H 6,44%

Säurechlorid. 3 g Enolacetat lieferten 2,12 g, d. s. 70%, Säurechlorid vom Sdp.₁₁ $90-91^\circ$.

Anilid. Bei der Darstellung des Anilids mit 3 Mol Anilin und der üblichen Aufarbeitung traten Komplikationen ein. Als die ätherische Lösung nach dem Auswaschen des Anilins mit HCl, Wasser und am Schluss kurz mit verdünnter 2-n. NaOH durchgeschüttelt wurde, fiel ein Salzniederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert und mit verdünntem HCl und Äther durchgeschüttelt. Aus dem Äther gewann man ein Produkt, das nach Umkristallisieren aus Benzol bei $148-149^\circ$ schmolz.

3,732 mg Subst. gaben 7,928 mg CO_2 und 1,492 mg H_2O

$C_8H_7O_3N$ Ber. C 58,18 H 4,27% Gef. C 57,98 H 4,47%

Nach Analyse und Schmelzpunkt lag Oxanilsäure (Monoanilid der Oxalsäure) vor. Die Mischprobe mit einem aus Anilin und Äthoxalylchlorid hergestellten Kontrollpräparat zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Aus dem Rückstand der Ätherlösung gewann man Kristalle, die nach Reinigung aus Benzol bei $111,5^\circ$ schmolzen und aus Acetanilid bestanden. Die Mischprobe mit einem Kontrollpräparat vom gleichen Schmelzpunkt zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Das leichter lösliche Anilid der Enolacetatsäure befand sich in der Mutterlauge und konnte nicht rein erhalten werden.

Zur Vermeidung dieser Komplikationen wurde bei einem weiteren Versuch das Säurechlorid mit nur 2 Mol Anilin umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther aufgearbeitet, und es wurde auf das Ausschütteln mit HCl und NaOH verzichtet. Der Rückstand der ätherischen Lösung zeigte nach Umkristallisieren aus Benzol den Smp. $88-89^\circ$.

3,755 mg Subst. gaben 9,190 mg CO_2 und 2,152 mg H_2O

$C_{13}H_{15}O_3N$ Ber. C 66,93 H 6,48% Gef. C 66,80 H 6,44%

Chlorierung des Enol-methyläthers von α -Ketovaleriansäure
(Ib: $R_1 = C_2H_5$; $R_2 = H$).

α, β -Dibrom-valeriansäure. Eine Lösung von 25 g α, β -Pentensäure¹⁾ in 130 cm^3 Kohlenstofftetrachlorid wurde mit 40 g Brom in 20 cm^3 des gleichen Lösungsmittels unter Belichtung bromiert, wie bei Crotonsäure angegeben wurde. Der nicht kristallisierte Rückstand der CCl_4 -Lösung wurde bei 0,02 mm destilliert. Sdp._{0.02} = $89-90^\circ$; $n_D^{17} = 1,5272$. Nach kurzem Stehen kristallisierte das Destillat vollständig. Smp. $42,5^\circ$. Ausbeute an kristallisiertem Produkt 21 g = 41% der Theorie.

9,979 mg Subst. gaben 14,492 mg AgBr

$C_5H_8O_2Br_2$ Ber. Br 61,49% Gef. 61,79%

α, β - α -Methoxy-pentensäure. Bei der Behandlung von 10 g Dibromsäure mit methanolischer KOH ²⁾ erhielt man 3,0 g, d. s. 50%, Reaktionsprodukt vom Sdp._{0.05} = $74-76^\circ$; $n_D^{16} = 1,4559$.

3,566 mg Subst. gaben 7,153 mg CO_2 und 2,461 mg H_2O

$C_6H_{10}O_3$ Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 54,74 H 7,72%

¹⁾ Darstellung nach K. v. Auwers, A. 432, 46, 63 (1923), mit der Abänderung, dass das Reaktionsgemisch auf 50° erwärmt wurde.

²⁾ Nach der von Pfister, Robinson & Tishler, l. c., zur Darstellung der α -Methoxy-crotonsäure angegebenen Methode.

Säurechlorid. 2,4 g Methoxysäure gaben beim Kochen mit 4,5 g Thionylchlorid in ätherischer Lösung 1,1 g Säurechlorid vom Sdp.₁₁ = 53–54°.

Anilid. Das Umsetzungsprodukt mit Anilin schmolz nach Umkristallisieren aus Benzol bei 64,5°.

3,762 mg Subst. gaben 9,680 mg CO₂ und 2,515 mg H₂O

3,792 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N₂ (23°; 720 mm)

C₁₂H₁₅O₂N Ber. C 70,22 H 7,37 N 6,82%

Gef. „ 70,18 „ 7,48 „ 7,14%

Enolmethyläther der Dimethyl-brenztraubensäure

(Ib: R₁ = CH₃; R₂ = CH₃)

und entsprechendes Säurechlorid (IIb: R₁ = CH₃; R₂ = CH₃).

4 g β, β-Dimethyl-acrylsäure¹⁾ wurden in 30 cm³ CCl₄ gelöst und mit 6,4 g Brom in 10 cm³ CCl₄ unter Belichtung bromiert. Man erhielt 4,65 g Dibromsäure, entsprechend 45% der Theorie. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus CCl₄ 102–104°.

3 g Dibromsäure gaben bei der Umsetzung mit 10 cm³ 25-proz. methanolischer KOH 0,92 g α-Methoxy-β, β-dimethyl-acrylsäure vom Sdp.₁₁ = 104–109°. Eine Mittelfraktion vom Sdp.₁₁ = 106–107° und n_D²⁴ = 1,4492 wurde analysiert.

3,335 mg Subst. gaben 6,786 mg CO₂ und 2,336 mg H₂O

C₆H₁₀O₃ Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 55,53 H 7,84%

Das Destillat erstarrte beim längeren Stehen. Schmelzpunkt nach Sublimieren 67°.

0,72 g Methoxysäure lieferten 0,42 g Säurechlorid vom Sdp.₁₁ = 48°. Das daraus hergestellte Anilid war schmierig. Dagegen liess sich aus der Säure das gut kristallisierende Benzyl-thiuroniumsalz gewinnen. Dieses zeigte nach Reinigung aus Methanol den Smp. 170–171°.

3,698 mg Subst. gaben 7,684 mg CO₂ und 2,288 mg H₂O

C₁₄H₂₀O₃N₂S Ber. C 56,73 H 6,80% Gef. C 56,72 H 6,92%

B. Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf α-Ketoester, deren Ketale und Enoläther.

Umsetzung von α-Ketobuttersäureester (V) mit CH₃MgJ.

Eine aus 33 g CH₃J und 5,4 g Magnesium hergestellte Lösung von CH₃MgJ (entsprechend 3 Mol.) in 40 cm³ absolutem Äther wurde unter Eiskühlung zu einer Mischung von 10 g α-Ketobuttersäureester in 10 cm³ absolutem Äther zugetropft. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Gemisch ¹/₄ Stunde am Rückfluss erhitzt. Das entstandene Produkt zersetzte man mit eisgekühlter, konz. NH₄Cl-Lösung und isolierte das gewonnene Öl durch Aufnehmen in Äther, Nachwaschen mit Wasser und Thiosulfatlösung. Bei der Destillation des Ätherrückstandes (11 mm) erhielt man: 1. 50–53°, 2,5 g; 2. 53–54°, 2,1 g; 3. 54–59°, 0,9 g. Fraktion 2 wurde in 3 Unterfraktionen getrennt, die nach der Analyse aus Gemischen bestanden. Sie enthielten keine Estergruppe mehr, da bei Behandlung mit alkoholischer Lauge keine sauren Teile entstanden. Mit Cyansäure wurde in ca. 30% Ausbeute ein Allophanat erhalten, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 120,5° schmolz.

3,708 mg Subst. gaben 6,455 mg CO₂ und 2,312 mg H₂O

C₈H₁₄O₄N₂ Ber. C 47,52 H 6,98% Gef. C 47,51 H 6,98%

Es lag also das Derivat des 3-Methyl-pentanol-(3)-ons-(2) vor.

¹⁾ Dargestellt durch Oxydation von Mesityloxyd, nach Org. Synth. Vol. 23, p. 27 (1943). Für die später beschriebenen Versuche wurde die β, β-Dimethyl-acrylsäure aus Isopropyliden-malonester gewonnen.

Umsetzung von α,α -Diäthoxy-buttersäure-ester (VII) mit CH_3MgJ zu 3,3-Diäthoxy-pentanon-(2) (VIII).

25 g α,α -Diäthoxy-buttersäure-äthylester in 300 cm^3 absolutem Äther wurden zu einer aus 38 g Methyljodid und 6,4 g Magnesium (entsprechend 2 Mol.) in 100 cm^3 absolutem Äther hergestellten Lösung von CH_3MgJ getropft und darauf das Reaktionsgemisch $\frac{1}{2}$ Stunde am Wasserbad erhitzt. Die Zersetzung erfolgte mit NH_4Cl -Lösung. Von dem auf diese Weise erhaltenen Produkt siedeten 15,5 g (entsprechend 72,5% der Theorie) bei 66–72° (11 mm) und 3,5 g bei 72–78°. Eine Mittelfraktion vom $\text{Sdp}_{11} = 68$ –70° wurde analysiert.

4,043 mg Subst. gaben 9,196 mg CO_2 und 3,804 mg H_2O

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ Ber. C 62,04 H 10,41 Gef. 62,07 H 10,53%

Es lag also das 3,3-Diäthoxy-pentanon-(2) (VIII) vor. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid wurde das schwerlösliche Bis-Derivat des Pentandions-(2,3) (IX) erhalten. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Pyridin 261–262°.

2,730 mg Subst. gaben 4,427 mg CO_2 und 0,847 mg H_2O

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_8$ Ber. C 44,35 H 3,50% Gef. C 44,25 H 3,47%

Hydrolyse des Ketals. 6,2 g 3-Diäthoxy-pentanon-(2) wurden in 18 cm^3 2-n. HCl 1 Stunde am Wasserbad erwärmt. Das Hydrolysenprodukt wurde durch Ausschütteln mit Äther isoliert. Die gelbgefärbte Substanz zeigte $\text{Sdp}_{45} = 77$ –82°. Ausbeute 2,3 g, entsprechend 65% der Theorie. Geruch wie derjenige des Diacetyls. Das mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid gewonnene Umsetzungsprodukt war identisch mit dem Bis-Derivat, das aus 3,3-Diäthoxy-pentanon-(2) erhalten worden war.

Umsetzung von α -Methoxy-crotonsäure-methylester (X) mit CH_3MgJ zu 3-Methoxy-4-methyl-pentanon-(2) (XI).

Die Umsetzung des α -Methoxy-crotonsäure-methylesters lieferte bei Verwendung von 1 und 2 Mol CH_3MgJ kein einheitliches Produkt. Erst die Anwendung von 3 Mol führte zu einer eindeutigen Reaktion.

Zu einer aus 33 g Methyljodid und 5,7 g Magnesium in 45 cm^3 absolutem Äther hergestellten *Grignard*'schen Lösung wurden 10 g α -Methoxy-crotonsäure-methylester, gelöst in 25 cm^3 absolutem Äther, unter Schütteln zugetropft. Das Reaktionsprodukt wurde wie im oben beschriebenen Versuch aufgearbeitet. Ausbeute 5,9 g, entsprechend 59% 3-Methoxy-4-methyl-pentanon-(2) vom $\text{Sdp}_{11} = 54$ –56°. Eine Mittelfraktion zeigte: $\text{Sdp}_{11} = 54,5^\circ$; $d_4^{18} = 0,9443$; $n_D^{18} = 1,4423$; M_D Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ 36,18; Gef. 36,49.

3,959 mg Subst. gaben 9,328 mg CO_2 und 3,956 mg H_2O

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ Ber. C 64,58 H 10,84% Gef. C 64,30 H 11,18%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 137–138°.

3,620 mg Subst. gaben 6,681 mg CO_2 und 1,897 mg H_2O

2,702 mg Subst. gaben 0,441 cm^3 N_2 (21°; 726 mm)

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_4$ Ber. C 50,32 H 5,85 N 18,06%

Gef. „ 50,36 „ 5,86 „ 18,10%

C. Darstellung von β -bromierten α -Ketalestern.

Versuch zur Darstellung von α -Ketal- β -brom-valeriansäureester (XIII: $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$)

durch Ketalisierung von α -Keto- β -brom-valeriansäureester (XII).

α -Keto- β -brom-valeriansäureester. 7,3 g α -Keto-valeriansäureäthylester in 10 cm^3 Chloroform wurden schwach erwärmt und unter Umschütteln tropfenweise mit einer Lösung von 8,1 g Brom in 5 cm^3 Chloroform versetzt, wobei die Lösung sich unter

Entwicklung von HBr weiter erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum abgesaugt und der Rückstand destilliert. Man erhielt 6,0 g α -Keto- β -brom-valeriansäure-ester vom Sdp.₁₁ = 93–95°, entsprechend 53% der Theorie. Eine Mittelfraktion vom Sdp.₁₁ = 94° zeigte:

$$d_4^{16} = 1,3745; n_D^{16} = 1,4623; M_D \text{ ber. für } C_7H_{11}O_3Br \text{ 43,96; Gef. 44,64}$$

$$4,000 \text{ mg Subst. gaben 5,507 mg CO}_2 \text{ und 1,773 mg H}_2\text{O}$$

$$4,614 \text{ mg Subst. gaben 3,853 mg AgBr}$$

$$C_7H_{11}O_3Br \quad \text{Ber. C 37,69} \quad \text{H 4,97} \quad \text{Br 35,82\%}$$

$$\text{Gef. ,, 37,57} \quad \text{,, 4,96} \quad \text{,, 35,53\%}$$

Auf gleiche Weise, jedoch mit besserer Ausbeute (ca. 90%), wurden auch α -Keto- β -brom-buttersäure-äthylester und α -Keto- β -brom-isovaleriansäure-äthylester gewonnen. Der erstere zeigte Sdp.₁₂ = 80–81°, der zweite Sdp.₁₀ = 78–80°.

Bromierung von α, α -Diäthoxy-buttersäureester (XIV).

Zu einer Lösung von 10 g α, α -Diäthoxy-buttersäure-äthylester (XIV) in 10 cm³ CCl₄ wurde unter Belichten und in Gegenwart von 0,3 g rotem Phosphor eine Lösung von 7,8 g Brom (entsprechend 1 Mol.) in 10 cm³ CCl₄ zugetropft, wobei die Temperatur allmählich auf 60° stieg. Entwicklung von HBr war nicht festzustellen. Das Reaktionsprodukt wurde samt dem CCl₄ in Äther aufgenommen und mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Bei der Destillation im *Vigreux*-Kolben erhielt man neben 1,6 g Vorlauf 8,0 g Bromid vom Sdp._{0,6} = 75–82°. Durch 2malige weitere fraktionierte Destillation trennte man eine Mittelfraktion vom Sdp._{0,01} = 58°, $d_4^{18} = 1,5305$ und $n_D^{18} = 1,4886$ ab. Die Analyse stimmte auf das Dibromid XV (C₈H₁₄O₃Br₂ Ber. C 30,21 H 4,41%; Gef. C 30,49 H 4,70%). Das Produkt enthielt aber wahrscheinlich noch andere Verbindungen, die sich bei der Analyse teilweise kompensierten.

3,0 g des Bromierungsproduktes (XV, unrein) wurden in 30 cm³ absolutem Alkohol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes siedete bei 110–140° (11 mm). Eine Mittelfraktion vom Sdp.₁₁ = 112–113°, $d_4^{18} = 1,2590$ und $n_D^{18} = 1,4530$ zeigte Analysenwerte, die auf stark verunreinigten α -Ketal- β -brom-buttersäure-ester (XIII) hinwiesen (C₁₀H₁₈O₄Br Ber. C 42,41 H 6,76%; Gef. C 40,56 H 7,27%).

α, α -Dimethoxy- β -brom-buttersäureester (XVIII) aus α -Methoxy-crotonsäure (XVI).

20 g α -Methoxy-crotonsäure in 100 cm³ CCl₄ wurden unter Eiskühlung, Rühren und Belichten durch Zugabe von 27,6 g Brom in 30 cm³ CCl₄ bromiert. Gegen Ende trat die Entfärbung langsamer ein, und zuletzt entwickelte sich etwas HBr. Dauer 2 Stunden. Dann trug man unter Kühlen mit Eis-NaCl und Schütteln 56 cm³ Methanol in Portionen in die CCl₄-Lösung des Dibromids XVII ein und liess hierauf das Gemisch unter zeitweiligem Umschütteln 2 Tage bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen, wobei sich 2 Schichten bildeten. Zur Isolierung des Bromacetals wurde das Ganze in 200 cm³ Eiswasser gegossen, die wässrige Schicht abgetrennt und 3 Mal mit CCl₄ ausgeschüttelt. Die vereinigten CCl₄-Lösungen wurden nach Trocknen vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand der fraktionierten Destillation aus einem *Vigreux*-Kolben unterworfen. 13,5 g (entsprechend 33% der Theorie) gingen unter 11 mm bei 100–109° über. Eine Mittelfraktion zeigte: Sdp.₁₁ = 105°; $d_4^{19} = 1,4295$; $n_D^{19} = 1,4659$; M_D ber. für C₇H₁₃O₄Br 47,23; gef. 46,72.

$$3,812 \text{ mg Subst. gaben 4,827 mg CO}_2 \text{ und 1,836 mg H}_2\text{O}$$

$$C_7H_{13}O_4Br \quad \text{Ber. C 34,87} \quad \text{H 5,44\%} \quad \text{Gef. C 34,56} \quad \text{H 5,39\%}$$

α, α -Dimethoxy- β -methylen-buttersäure-methylester (XXII) aus α -Methoxy- β, β -dimethyl-acrylsäure (XIX).

α -Methoxy- α, β -dibrom-isovaleriansäureester (XXI). 12,2 g α -Methoxy- β, β -dimethyl-acrylsäure (XIX) wurden in 50 cm³ CCl₄ gelöst und mit 15,2 g Brom in

20 cm³ CCl₄ behandelt. 95% der berechneten Menge Brom wurden entfärbt. Man liess die entstandene α -Methoxy- α,β -dibrom-isovaleriansäure (XX) mit 50 cm³ absolutem Methanol 2 Tage stehen. Bei der Aufarbeitung erhielt man nicht das erwartete Bromacetal, sondern α -Methoxy- α,β -dibrom-isovaleriansäure-methylester (XXI). Das Rohprodukt zeigte Sdp._{0,1} = 68—76°, eine Analysenfraktion Sdp._{0,15} = 81—82°; d_4^{20} = 1,6824; n_D^{20} = 1,5051; M_D ber. für C₇H₁₂O₃Br₂ 53,35; gef. 53,60.

3,492 mg Subst. gaben 3,564 mg CO₂ und 1,304 mg H₂O
 C₇H₁₂O₃Br₂ Ber. C 27,65 H 3,98% Gef. C 27,85 H 4,18%

Der α -Methoxy- α,β -dibrom-isovaleriansäureester wurde durch Behandlung mit Methanol im Einschlussrohr bei 100° nicht verändert.

α,α -Dimethoxy- β -methylen-buttersäureester (XXII). 4 g Dibromverbindung XXI wurden mit 0,34 g Natrium in 5 cm³ absolutem Methanol 1 Stunde gekocht. Dabei schied sich NaBr aus, das abfiltriert wurde. Die eingeeengte Lösung wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser ausgewaschen. Sie lieferte 1,15 g eines Produktes vom Sdp.₁₂ = 82—83° (*Vigreux*-Kolben) und einen Nachlauf von bromhaltigen Anteilen. Durch nochmalige Destillation wurde eine Analysenfraktion abgetrennt; Sdp.₁₁ = 79—80°; d_4^{19} = 1,0667; n_D^{19} = 1,4385; M_D ber. für C₈H₁₄O₄ 43,61; gef. 42,92.

3,520 mg Subst. gaben 7,086 mg CO₂ und 2,638 mg H₂O
 C₈H₁₄O₄ Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 54,95 H 8,39%

Es war also der ungesättigte Ketaester XXII entstanden. Ausbeute 50%.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon zeigte nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol den Smp. 136—137°.

3,720 mg Subst. gaben 6,360 mg CO₂ und 1,320 mg H₂O
 2,252 mg Subst. gaben 0,365 cm³ N₂ (20°; 724 mm)

C₁₂H₁₂O₆N₄ Ber. C 46,75 H 3,95 N 18,18%
 Gef. „ 46,66 „ 3,97 „ 17,99%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

A. Durch Einwirkung von Thionylchlorid auf die Enolacetate und Enol-methyläther einiger α -Ketosäuren wurden die entsprechenden Säurechloride dargestellt.

B. Die Umsetzung von α -Ketoestern mit CH₃MgJ lässt sich nicht einheitlich leiten. Aus α -Ketalestern können in guter Ausbeute Monoketale von α -Diketonen gewonnen werden. Die Enolmethyläther der α -Ketoester reagieren in 1,4- und in 1,2-Stellung (bis zur Ketonstufe).

C. Die Enol-methyläther der in β -Stellung nicht verzweigten α -Ketosäuren lassen sich nach *Bedoukian* in α -Ketal- β -bromsäureester überführen. Der Enol-methyläther der Dimethyl-brenztraubensäure wird durch Anlagerung von Brom und Behandlung des Dibromids mit Natriummethylat in α,α -Dimethoxy- β -methylen-buttersäureester verwandelt.

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

100. Mischwärme und Azeotropismus dipolloser Flüssigkeiten

von Werner Kuhn und Peter Massini.

(6. III. 50.)

1. Einleitung.

Unter Azeotropismus versteht man das Auftreten von bei bestimmten Drucken und Temperaturen konstant siedenden Gemischen. Wohlbekannte Beispiele sind, wenn Atmosphärendruck angewendet wird, der 94,6-proz. Alkohol oder die 20,24-proz. Salzsäure. Azeotropismus tritt dann auf, wenn die Flüssigkeit dieselbe Zusammensetzung besitzt wie der mit ihr im Gleichgewicht stehende Dampf; in diesem Fall wird die relative Zusammensetzung der Flüssigkeit durch Verdampfung eines beliebigen Teiles derselben nicht geändert; eine Trennung des Gemisches durch Destillation ist in diesem Falle nicht möglich. Gleichbedeutend mit dieser Voraussetzung für das Auftreten von Azeotropismus ist die Bedingung, dass in der Kurve, welche den Siedepunkt des Gemisches in Abhängigkeit von dessen Zusammensetzung wiedergibt, ein Maximum oder Minimum auftritt¹⁾.

¹⁾ Für den Beweis dafür, dass die eben formulierten Bedingungen miteinander äquivalent sind, kann auf die Lehrbücher der Physikalischen Chemie verwiesen werden, z. B. *Glasstone*, Textbook of Physical Chemistry, New York 1946, Seite 714. Die Beweisführung ist meistens recht umständlich. In einfacher Weise ergibt sie sich folgendermassen: Nach Gleichung (36) im Text ist

$$RT \ln \frac{p_1}{p_{10}} = dF_{(a)}^{(1)}$$

oder

$$\ln p_1 = \ln p_{10} + \frac{1}{RT} dF_{(a)}^{(1)}, \quad (a)$$

wobei $dF_{(a)}^{(1)}$ die in Gleichung (35) definierte differentielle freie Energie der Vermischung eines Mols der ersten Substanz mit einer grossen Menge eines Gemisches ist, in welchem die erste Substanz die relative Molkonzentration a besitzt.

Durch eine Betrachtung, welche ganz analog ist zu der zu (23) und (23a) führenden Überlegung, erkennt man, dass

$$\left. \begin{aligned} dF_{(a)}^{(1)} &= F(a) + (1-a)F'(a) \\ dF_{(a)}^{(2)} &= F(a) - aF'(a) \end{aligned} \right\} \quad (b)$$

wo $F(a)$ die integrale freie Energie der Vermischung von a Mol der ersten mit $(1-a)$ Mol der zweiten Substanz ist.

Auf Grund von (a) und (b) hat man

$$\frac{d \ln p_1}{da} = \frac{1}{RT} \left[F'(a) + (1-a)F''(a) - F'(a) \right] = \frac{1}{RT} (1-a)F''(a)$$

oder

$$\frac{dp_1}{da} = p_1 \frac{1}{RT} (1-a)F''(a)$$

Bezeichnen wir mit c_1 und c_2 die Konzentrationen der ersten und zweiten Komponente eines binären Gemisches in Mol pro Liter in der Flüssigkeit, bzw. mit

$$a = \frac{c_1}{c_1 + c_2} \quad \text{und} \quad 1 - a = \frac{c_2}{c_1 + c_2} \quad (1)$$

die relative Konzentration in der Flüssigkeit, und sind p_1 und p_2 die Partialdrucke der ersten und zweiten Komponente über der Flüssigkeit, so lautet offenbar die Bedingung dafür, dass bei einer bestimmten Zusammensetzung der Flüssigkeit, sagen wir bei der Konzentration a , die relative Zusammensetzung von Flüssigkeit und Dampf identisch sei:

$$a = \frac{p_1}{p_1 + p_2}, \quad 1 - a = \frac{p_2}{p_1 + p_2} \quad (2)$$

oder auch

$$\frac{p_1}{a} = \frac{p_2}{1 - a} \quad (2a)$$

Es ist einzusehen, dass die Partialdrucke p_1 und p_2 eines binären Gemisches von der partiellen oder totalen Verdampfungswärme des Gemisches abhängen müssen und dass diese Verdampfungswärme ihrerseits mit dem Energiebedarf, welcher beim Vermischen der flüssigen Komponenten auftritt, zusammenhängt. Als Besonderheit in der Abhängigkeit des Dampfdruckes von der Zusammensetzung eines binären Gemisches hängt infolgedessen der Azeotropismus in erster Linie von den beim Vermischen der Komponenten auftretenden Wärmetönungen, im weiteren auch von den beim Vermischen auftretenden Volumenänderungen und damit von den zwischenmolekularen Kräften ab, welche in den reinen Komponenten einerseits, im Gemisch andererseits wirksam sind.

Beim Vermischen von Wasser und Salzsäure oder Wasser und Alkohol sind die auf besonders starke zwischenmolekulare Kräfte zurückgehenden Wärme- und Volumeneffekte wohlbekannt. Diese Beispiele könnten zu der Vermutung Anlass geben, dass Azeotropismus dann auftritt, wenn ganz besonders intensive und spezifische Wechselwirkungskräfte, wie z. B. Dipolwechselwirkungen auftreten.

Sowohl bei eigenen (noch nicht veröffentlichten) Versuchen über die Trennung von Benzinkohlenwasserstoffen durch Destillation als

und analog dazu
$$\frac{dp_2}{da} = -\frac{p_2}{RT} a F''(a)$$

und durch Addition der beiden letzten Beziehungen

$$\frac{d(p_1 + p_2)}{da} = -\frac{F''(a)}{RT} \left[p_1(1 - a) - p_2 a \right].$$

Diese Beziehung besagt aber, dass $d(p_1 + p_2)/da = 0$ ist, dass somit der Gesamtdruck als Funktion der Konzentration ein Extremum aufweist, sobald die Bedingung (2a) [siehe Text] erfüllt ist und umgekehrt.

auch nach Angabe anderer Autoren zeigt es sich indessen, dass Azeotropismus auch bei solchen Gemischen auftritt, bei denen keine besonders starken und insbesondere keine spezifischen Wechselwirkungskräfte auftreten. Als Beispiel seien genannt die Systeme Benzol-Cyclohexan, Benzol – n-Hexan, Benzol-Methylcyclopentan¹⁾ oder Toluol – 2-Methylheptan²⁾. Es tritt in allen diesen Fällen Azeotropismus auf, und zwar in der Weise, dass das konstant siedende Gemisch einen Siedepunkt hat, der tiefer liegt als der Siedepunkt der Komponenten, bzw. so, dass der Gesamtdruck $p_1 + p_2$ des Gemisches bei gegebener Temperatur als Funktion der Konzentration a ein Maximum aufweist.

Da der Azeotropismus auch in diesem Falle durch die *van der Waals'schen* Kräfte hervorgerufen sein muss, da andererseits bei diesen dipollosen Molekeln einfache Aussagen über die *van der Waals'schen* Kräfte, nämlich über die hier allein wirkenden Dispersionswechselwirkungskräfte, möglich sind, ist es von Interesse, die Voraussetzungen näher zu untersuchen, unter denen die Dispersionswechselwirkung zu einem Azeotropismus bei binären Gemischen dipolloser Substanzen führt. Die Untersuchung, die wir im nachstehenden beschreiben, führt zu dem etwas überraschenden Ergebnis, dass Azeotropismus bei binären Gemischen dipolloser Molekeln immer auftreten muss, wenn die Siedepunkte der Komponenten genügend benachbart liegen. Es wird sich, genauer gesagt, präzisieren lassen, wann bei derartigen Gemischen Azeotropismus auftritt und wie die Zusammensetzung und die Siedetemperatur der azeotropen Mischung auf Grund der Siedepunkte, Molvolumina und Molrefraktionen der Komponenten zu bestimmen ist. Das Primäre und Entscheidende wird der Nachweis sein, dass der Energiebedarf beim Vermischen von Substanzen, bei welchen die *van der Waals'schen* Kräfte auf der Dispersionswechselwirkung beruhen, immer positiv ist.

2. Energie der *van der Waals'schen* Bindung bei Mischmolekeln AB einerseits, bei Doppelmolekeln A₂ und B₂ der Komponenten A und B andererseits.

Nach der Theorie der Dispersionswechselwirkung von *London*³⁾, sowie von *Slater & Kirkwood*⁴⁾ ist die Energie, welche notwendig ist,

¹⁾ Für weitere Beispiele siehe eine Zusammenstellung von *L. H. Horsley*, *Analyt. Chem.* **19**, 508 (1947); **21**, 831 (1949); ebenso auch: *M. Lecat*, *Tables Azéotropiques*, Bruxelles 1949.

²⁾ Hierfür und für weitere Beispiele siehe *R. F. Marschner* and *W. P. Cropper*, *Ind. eng. Chem.* **41**, 1357 (1949).

³⁾ *F. London*, *Z. physikal. Chem. (B)* **11**, 222 (1930).

⁴⁾ *Slater & Kirkwood*, *Phys. Rev.* **31**, 682 (1931).

um zwei Teilchen, welche je die Polarisierbarkeit α_1 besitzen, aus dem Unendlichen auf einen Abstand d_1 zu bringen, gleich

$$E_1 = - \frac{3}{2} \frac{\alpha_1^2}{d_1^6} \frac{U_1}{2}, \quad (3)$$

wobei U_1 eine Nullpunktsenergie ist, deren Wert im Falle isotroper Resonatoren gleich $h\nu_0$ ist, wobei der Effektivwert der Frequenz ν_0 für die meisten Molekeln einer weit im Schumann-Gebiet liegenden Frequenz entspricht und am besten aus der Verdampfungswärme entnommen wird.

Da die in der Literatur gegebenen Betrachtungen zur Begründung der Beziehung (3) meistens ziemlich umständlich sind, sei die Begründung dieser Beziehung für den Fall zweier isotroper Resonatoren, welche die Ladung e_1 und die Masse m_1 sowie die Schwingungsfrequenz ν_0 besitzen, kurz angedeutet.

Wenn sich die Resonatoren in einem Abstand d_1 voneinander befinden, wobei die Richtung von d_1 zur z-Achse gemacht sei und wenn x_1, y_1, z_1 bzw. x_2, y_2, z_2 die Verschiebung des ersten bzw. zweiten Resonators aus seiner Ruhelage bedeutet, so ist die potentielle Energie des Systems gegeben durch

$$U = \frac{k_1}{2} (x_1^2 + y_1^2 + z_1^2) + \frac{k_1}{2} (x_2^2 + y_2^2 + z_2^2) + k_{12} (x_1 x_2 + y_1 y_2 - 2 z_1 z_2), \quad (3a)$$

wobei

$$k_{12} = \frac{e_1^2}{d_1^3} \quad (3b)$$

ist. Die Schwingungsfrequenz ν_0 des einzelnen Resonators wäre für $d_1 = \infty$ [d. h. bei Vernachlässigung des mit k_{12} proportionalen Gliedes in (3a)]

$$\nu_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_1}{m_1}} \quad (3c)$$

und die Polarisierbarkeit des einzelnen Resonators in einem statischen elektrischen Felde

$$\alpha_1 = \frac{e_1^2}{4\pi^2 m_1} \frac{1}{\nu_0^2} = \frac{e_1^2}{k_1} \quad (3d)$$

Das nicht gekoppelte System ist, da die Schwingungen in 6 Koordinaten je mit der Frequenz ν_0 erfolgen, mit 6 linearen Resonatoren äquivalent, so dass, wenn jedem Resonator die Nullpunktsenergie $h\nu_0/2$ entspricht, eine Nullpunktsenergie U des (nicht gekoppelten) Systems

$$U = \frac{h}{2} 6 \nu_0 \quad (3e)$$

vorhanden ist.

Durch eine Transformation

$$x_1' = \frac{x_1}{\sqrt{2}} + \frac{x_2}{\sqrt{2}}$$

$$x_1' = -\frac{x_1}{\sqrt{2}} + \frac{x_2}{\sqrt{2}}$$

und analoge Ansätze für y_1', y_2' und z_1', z_2' geht (3a) in den rein quadratischen Ausdruck

$$U' = \frac{1}{2} [k_1' x_1'^2 + k_2' x_2'^2 + k_3' x_3'^2 + k_4' x_4'^2 + k_5' x_5'^2 + k_6' x_6'^2] \quad (3f)$$

über, wobei

$$\begin{aligned} k_1' &= k_1 + k_{12} & k_3' &= k_1 + k_{12} & k_5' &= k_1 + 2 k_{12} \\ k_2' &= k_1 - k_{12} & k_4' &= k_1 - k_{12} & k_6' &= k_1 - 2 k_{12} \end{aligned} \quad (3g)$$

Dementsprechend finden sich bei Berücksichtigung der Dispersionswechselwirkung, d. h. des mit k_{12} proportionalen Gliedes von (3a) 6 Frequenzen (ν_1 bis ν_6), wobei, analog zu (3c), gilt

$$\begin{aligned} \nu_1' &= \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_1'}{m_1}} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_1 + k_{12}}{m_1}} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_1}{m_1}} \sqrt{1 + \frac{k_{12}}{k_1}} = \nu_0 \sqrt{1 + \frac{k_{12}}{k_1}} = \\ &= \nu_0 \left[1 + \frac{1}{2} \frac{k_{12}}{k_1} - \frac{1}{8} \frac{k_{12}^2}{k_1^2} + \dots \right] \\ \nu_2' &= \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_2'}{m_2}} = \nu_0 \left[1 - \frac{1}{2} \frac{k_{12}}{k_1} - \frac{1}{8} \frac{k_{12}^2}{k_1^2} + \dots \right] \end{aligned} \quad (3h)$$

Analoges gilt, unter Berücksichtigung von (3g), für ν_3' , ν_4' , ν_5' und ν_6' ; ν_1' und ν_2' liegen fast, aber nicht ganz symmetrisch zu ν_0 . Auf der kleinen Unsymmetrie beruht die *van der Waals*'sche Anziehung. Für die Nullpunktsenergie der 6 Resonatoren mit den Frequenzen ν_1 bis ν_6 erhält man

$$U' = \frac{h}{2} (\nu_1' + \nu_2' + \dots + \nu_6')$$

und hieraus, unter Berücksichtigung von (3h) und der analogen Beziehungen für ν_3' bis ν_6' :

$$U' = \frac{h}{2} \left[6 \nu_0 - \nu_0 \frac{3}{2} \frac{k_{12}^2}{k_1^2} \right] \quad (3i)$$

Durch Bildung der Differenz von (3i) und (3e) erhalten wir die Arbeitsleistung, welche aufzubringen ist, wenn wir die Resonatoren vom Abstand ∞ auf den Abstand d_1 bringen wollen. Sie ist

$$E_1 = U' - U = - \frac{3}{4} \frac{h \nu_0}{k_1^2} \frac{k_{12}^2}{k_1^2} = - \frac{3}{4} \frac{h \nu_0}{d_1^6} \frac{e_1^2}{k_1^2} = - \frac{3}{4} \frac{h \nu_0}{d_1^6} \frac{\alpha_1^2}{d_1^6},$$

was bis auf die Bezeichnungen mit der Beziehung (3) identisch ist.

Analog zu (3) gilt für die Energie E_2 , welche notwendig ist, um zwei Molekeln, welche je die Polarisierbarkeit α_2 besitzen, einander auf einen Abstand d_2 zu nähern:

$$E_2 = - \frac{3}{2} \frac{\alpha_2^2}{d_2^6} \frac{U_2}{2} \quad (4)$$

und für die Energie, die wir benötigen, um eine Molekel mit der Polarisierbarkeit α_1 auf den Abstand d_{12} an eine zweite Molekel, deren Polarisierbarkeit α_2 ist, heranzubringen:

$$E_{12} = - \frac{3}{2} \frac{\alpha_1 \alpha_2}{d_{12}^6} \frac{U_1 U_2}{U_1 + U_2} \quad (5)$$

Es sei jetzt d_1 der Abstand der Molekelschwerpunkte in der *van der Waals*'schen, aus 2 Molekeln der ersten Sorte gebildeten Molekelverbindung, welche wir symbolisch mit A_2 bezeichnen. Entsprechend sei d_2 der Abstand in der *van der Waals*'schen, aus 2 Molekeln der zweiten Sorte gebildeten Verbindung und welche wir mit B_2 bezeichnen, und

$$d_{12} = \frac{1}{2} (d_1 + d_2) \quad (6)$$

der Schwerpunktsabstand in der Mischverbindung AB, welche aus je einer Molekel der ersten und zweiten Sorte gebildet ist. E_1 , E_2 und E_{12} in Gleichung (3), (4) und (5) sind dann sehr annähernd gleich den Energien, welche für die Bildung der *van der Waals'schen* Verbindungen A_2 , B_2 und AB aus den freien Einzelmolekeln A, B usw. benötigt werden.

Wir fragen jetzt nach dem Energiebedarf der Reaktion



Das ist die Energie, welche notwendig ist, um eine Molekel A_2 sowie eine Molekel B_2 in die Komponenten 2 A bzw. 2 B zu zerlegen und um anschliessend die Komponenten zu zwei Mischmolekeln AB zusammenzufassen. Diese Energie ist

$$E = 2 E_{12} - (E_1 + E_2) \quad (8)$$

Auf Grund von (3), (4) und (5) sind wir offenbar in der Lage, diese Energie anzugeben, sobald U_1 , α_1 , d_1 , U_2 , α_2 und d_2 bekannt sind. Es ist auch klar, dass der Energiebedarf, welcher beim Vermischen der Flüssigkeiten A und B auftritt, der Differenz (8) proportional und dasselbe Vorzeichen wie diese besitzen wird.

Wir werden jetzt zeigen, dass der Energiebedarf (8) der Reaktion (7) stets positiv ist, wenn A und B Molekeln sind, die einander chemisch ähnlich, aber in ihren Eigenschaften wie Siedepunkt, Molvolumen und Polarisierbarkeit etwas voneinander verschieden sind.

Wir nehmen dementsprechend an, dass

$$\left. \begin{aligned} \alpha_2 &= \alpha_1 (1 + \beta) \\ U_2 &= U_1 (1 + \gamma) \\ d_2 &= d_1 (1 + \delta) \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

sei, wobei jede der Grössen β , γ und δ unabhängig von den beiden andern positiv oder negativ sein kann. Ihr Absolutbetrag wird um so kleiner sein, je ähnlicher sich die Substanzen A und B in ihren physikalischen Eigenschaften sind.

a) Erste Näherung für E.

Wir setzen die Ausdrücke (9) in (4) ein und erhalten, indem wir nach β , γ und δ entwickeln:

$$E_2 = E_1 (1 + 2\beta + \beta^2 + \gamma - 6\delta + 21\delta^2 + 2\beta\gamma - 12\beta\delta - 6\gamma\delta),$$

In ähnlicher Weise erhalten wir auf Grund von (5), wenn wir gleichzeitig auf Grund von (6) und (9) $d_{12} = d_1 (1 + \delta/2)$ setzen:

$$E_{12} = E_1 \left(1 + \beta + \frac{\gamma}{2} - \frac{\gamma^2}{4} - 3\delta + \frac{21}{4}\delta^2 + \frac{1}{2}\beta\gamma - 3\beta\delta - \frac{3}{2}\gamma\delta \right)$$

und somit für den Energiebedarf der Reaktion (7) gemäss (8):

$$E = -E_1 \left(\beta^2 + \frac{\gamma^2}{2} + \frac{21}{2}\delta^2 + \beta\gamma - 6\beta\delta - 3\gamma\delta \right)$$

ein Ausdruck, der umgeformt lautet:

$$E = -E_1 \left[\left(\beta + \frac{\gamma}{2} - 3\delta \right)^2 + \frac{3}{2} \delta^2 + \frac{1}{4} \gamma^2 \right] \quad (10)$$

b) Weitere Näherung für E (unter Berücksichtigung der Volumendilatation).

Es ist einzusehen, dass dieser Ausdruck, da E_1 nach Gleichung (3) negativ ist, stets positiv ist, da in der eckigen Klammer eine Summe von Quadraten steht. Man erkennt aber, dass der Absolutbetrag in (10) etwas zu klein ausfallen muss: die Tatsache, dass (10) stets positiv ist, besagt nämlich, dass die Anziehungsenergie in der Mischmolekel für $d_{12} = (d_1 + d_2)/2$ kleiner ist als der Mittelwert der Anziehungsenergie in den Molekeln A_2 und B_2 . Dies hat zur Folge, dass der Abstand, in welchem sich in der Mischmolekel die Anziehungs- und Abstossungskräfte das Gleichgewicht halten, eher etwas grösser als der gemäss (6) benützte Mittelwert sein wird.

Um eine gegenüber dem Ansatz (6) etwas verbesserte Abschätzung des Schwerpunktsabstandes in der Mischmolekel zu erhalten, benützen wir die Erfahrungstatsache, dass die der Abstossung von Molekeln entsprechende potentielle Energie U proportional x^{-12} ist, wenn x den Schwerpunktsabstand bezeichnet. Für das Abstossungspotential von 2 Molekeln A würde also gelten

$$U_{AA} = \frac{G_A}{x^{12}} \quad (11)$$

und für die Abstossungskraft

$$\mathfrak{R}_{AA} = - \frac{12 G_A}{x^{13}}, \quad (11a)$$

wobei G_A eine für die erste Molekelart charakteristische Konstante ist.

Entsprechendes gilt für die Abstossung zwischen 2 Molekeln B, wobei eine Konstante G_B an Stelle von G_A tritt, sowie für die Abstossung zwischen einer Molekel A und einer Molekel B:

$$U_{AB} = \frac{G_{AB}}{x^{12}}; \quad \mathfrak{R}_{AB} = - \frac{12 G_{AB}}{x^{13}}, \quad (12)$$

wobei wir für G_{AB} setzen können:

$$G_{AB} = \frac{G_A + G_B}{2} \quad (13)$$

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Anziehung (3) und der Abstossung (11) wird die Energie zweier Molekeln A im Abstände x gleich

$$W_{AA} = U_{AA} + E_1 = \frac{G_A}{x^{12}} - \frac{3}{4} \frac{z_1^2}{x^6} U_1 \quad (14)$$

Der Abstand d_1 in der *van der Waals'schen* Molekel A_2 ist derjenige Abstand x , für welchen $dW_{AA}/dx = 0$ wird. Man erhält auf Grund dieser Bedingung die Beziehung:

$$G_A = \frac{3}{8} \alpha_1^2 U_1 d_1^6 \quad (15)$$

In entsprechender Weise wird

$$G_B = \frac{3}{8} \alpha_2^2 U_2 d_2^6 \quad (16)$$

oder, unter Berücksichtigung von (9):

$$G_B = G_A (1 + \beta)^2 (1 + \gamma) (1 + \delta)^6 = G_A (1 + \tau) \quad (17)$$

Durch Einsetzen in (13) wird

$$G_{AB} = G_A \left(1 + \frac{\tau}{2}\right) \quad (18)$$

Indem wir analog zu (14) W_{AB} bilden und $dW_{AB}/dx = 0$ setzen, erhalten wir

$$d_{12}^6 = \frac{\left(1 + \frac{\gamma}{2}\right) \left(1 + \frac{\tau}{2}\right)}{(1 + \beta) (1 + \gamma)} \cdot d_1^6 \quad (19)$$

Indem wir diesen Ausdruck für d_{12} an Stelle der Näherung (6) in (5) einsetzen und indem wir τ auf Grund von (17) durch β , γ und δ ausdrücken, erhalten wir für den Energiebedarf E der Reaktion (7) an Stelle von (10):

$$E = -E_1 (2\beta^2 + \gamma^2 + 18\delta^2 + 2\beta\gamma)$$

oder, analog zu (10) umgeformt:

$$E = -E_1 [\beta^2 + (\beta + \gamma)^2 + 18\delta^2] \quad (20)$$

Wenn wir ausser der Anziehung der Molekeln infolge Dispersionswechselwirkung auch die Abstossung gemäss (11) und (12) berücksichtigen, so erhalten wir für den Energiebedarf der Reaktion (7) anstatt (8) genauer

$$E = 2W_{AB} - W_{AA} - W_{BB} = 2U_{AB} - U_{AA} - U_{BB} + 2E_{12} - E_1 - E_2$$

Es zeigt sich, dass das Ergebnis dadurch fast nicht geändert wird; man erhält nämlich anstatt (20)

$$E = -(U_{AA} + E_1) [\beta^2 + (\beta + \gamma)^2 + 18\delta^2] \quad (20a)$$

Praktisch wird der Betrag von U_{AA} klein gegenüber dem von E_1 sein, so dass wir für die weiteren Betrachtungen die Beziehung (20) oder (10) benützen können.

Sowohl in der Näherung (10) als auch im Ausdruck (20) ist die eckige Klammer als Summe von Quadraten stets positiv, gleichgültig welches Vorzeichen die Parameter β , γ und δ besitzen. E_1 ist anderseits negativ [Gleichung 4], so dass E stets positiv ist. Das bedeutet im Sinne von Gleichung (7) und (8), dass die Arbeit, die wir leisten müssen, um die *van der Waals'sche* Bindung der Molekeln A_2 und B_2 zu zerreißen, stets grösser ist als die Arbeit, die wir erhalten, wenn wir 2 Molekeln AB durch

Zusammenführen der Komponenten A und B entstehen lassen.

Wir haben hervorgehoben, dass zwischen den Beziehungen (10) und (20) insofern Übereinstimmung besteht, als die eckigen Klammern bei beiden Ausdrücken gleiches (positives) Vorzeichen besitzen. Wir haben weitere Ansätze für die Festlegung von d_{12} mit einem, was das Vorzeichen von E betrifft, gleichbleibenden Ergebnis durchgerechnet. Im absoluten Betrage unterscheiden sich die so zu bestimmenden Werte von E mehr oder weniger voneinander. Da die in allen Ansätzen gemachte Annahme, dass die Molekeln Kugeln seien, nicht gut zutrifft, ist der praktische Wert solcher Unterscheidungen nicht gross. Für die späteren zahlenmässigen Vergleiche werden wir daher das Ergebnis (10) benützen, mit der Bemerkung, dass in den meisten Fällen gemäss (20) etwas grössere Werte von E und damit etwas grössere Werte für den Energiebedarf beim Vermischen dipolloser Flüssigkeiten hervorgehen würden.

Ergänzend sei erwähnt, dass wir bei einer Mischung, die aus a Molen A und $(1-a)$ Molen B besteht, die Anzahl der Abstände d_1 , d_{12} und d_2 in der im nächsten Paragraphen erläuterten Weise feststellen können und dass wir, wenn das Volumen proportional zum Mittelwert der dritten Potenz von d gesetzt wird, für die Volumendilatation $\Delta\varphi$ beim Vermischen von a Molen A mit $(1-a)$ Molen B bei Benützung von (19) erhalten:

$$\Delta\varphi = \varphi_A \frac{a(1-a)}{4} [2\beta^2 + \gamma^2 + 9\delta^2 + 2\beta\gamma + 6\gamma\delta + 12\beta\delta], \quad (20b)$$

wenn φ_A das Volumen eines Mols der Substanz A bedeutet.

3. *Van der Waals'scher Beitrag zur freien Energie und zur Gesamtenergie beim Vermischen dipolloser Flüssigkeiten.*

Wir haben bereits bemerkt, dass ein positiver Energiebedarf E der Reaktion (7) einen positiven Energiebedarf beim Vermischen der Flüssigkeiten A und B zur Folge hat.

Tatsächlich ist einzusehen, dass beim Vermischen in erster Näherung nichts anderes geschieht, als dass eine Anzahl *van der Waals'scher* Bindungen A—A und B—B gelöst und durch Bindungen AB ersetzt werden.

Eine Abschätzung des durch die Änderung der *van der Waals'schen* Bindungen bedingten Energiebedarfes beim Vermischen von a Molen A mit $(1-a)$ Molen B erhalten wir offenbar, indem wir vor und nach der Vermischung die Zahl der Bindungen AA, BB und AB feststellen und diese Zahl mit den entsprechenden Bindungsenergien E_1 , E_2 und E_{12} multiplizieren und summieren. Bei grober Betrachtung würden wir diese Energie, die wir mit $q_{(a)}$ bezeichnen werden, mit dem *van der Waals'schen* Beitrag zur freien Energie der Vermischung einerseits, mit dem Gesamtenergiebedarf der Vermischung andererseits gleichsetzen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass eine solche Gleichset-

zung, die beim absoluten Nullpunkt der Temperatur statthaft wäre, bei den von uns bearbeiteten Systemen und Temperaturen nicht zulässig ist. Es zeigt sich, dass die Enthalpie der Vermischung wesentlich grösser als der *van der Waals'sche* Beitrag zur freien Energie der Vermischung ist; die Gesamtenergie der Vermischung enthält einen von der Änderung der *van der Waals'schen* Bindungen herrührenden $T \cdot \Delta S$ -artigen Anteil, welcher der Tatsache Rechnung trägt, dass die thermischen Schwingungen der Molekeln um ihre Gleichgewichtslagen sowie die thermischen Schwingungen der Molekelteile gegeneinander geändert werden, wenn die starken Bindungen AA und BB durch die schwächeren Bindungen AB ersetzt werden. Wir werden sehen, dass die Enthalpie der Vermischung etwa doppelt so gross ist wie der *van der Waals'sche* Beitrag zur freien Energie der Vermischung.

Wir kommen auf diese Effekte zurück und betrachten zunächst, unter Vernachlässigung $T \cdot \Delta S$ -artiger Beiträge, die Arbeit, welche wir leisten müssen, um beim Vermischen die starken Bindungen AA und BB durch die schwächeren Bindungen AB zu ersetzen.

Für diese Betrachtung ist eine Vereinfachung insofern möglich, als dabei der Energiebedarf pro Mol in der Regel kaum grösser als etwa 100 bis 200 cal/Mol ist. Das ist ein Energiebetrag, der wesentlich kleiner als RT ist, indem ja bei Raumtemperatur RT ungefähr gleich 600 cal ist. Wir dürfen dementsprechend voraussetzen, dass in einer Mischung solcher Flüssigkeiten die Molekeln beider Sorten praktisch genommen ungeordnet verteilt sind, dass aus energetischen Gründen lokale Ansammlungen bestimmter Molekelsorten praktisch nicht vorkommen. Solche Systeme nennen wir nach *Hildebrand*¹⁾ reguläre Systeme.

Um die Arbeit festzustellen, welche wir der *van der Waals'schen* Bindungen wegen aufwenden müssen, um bei konstanter Temperatur a Mole der Substanz A mit $(1-a)$ Molen der Substanz B zu vermischen, fragen wir zuerst nach der Energie der *van der Waals'schen* Bindungen im ungemischten Zustande.

Im ungemischten Zustand ist jede Molekel der Substanz A mit n gleichen Molekeln unmittelbar benachbart, so dass der Abstand der hervorgehobenen Molekel von diesen Nachbarn je gleich d_1 , der Abstand der hervorgehobenen Molekel von weiteren Molekeln dagegen wesentlich grösser ist. n ist gewissermassen die Koordinationszahl der Flüssigkeit. Da die *van der Waals'schen* Kräfte und damit auch die entsprechenden Bindungsenergien additiv sind, ist offenbar die Bindungsenergie, welche der Wechselwirkung der hervorgehobenen Molekel mit ihren unmittelbaren Nachbarn entspricht, gleich $n E_1$, wobei

¹⁾ *J. Hildebrand*, Solubility of Non-electrolytes, New York 1936.

E_1 durch Gleichung (3) gegeben ist. Die Energie, welche der Wechselwirkung mit weiter entfernten Molekeln entspricht, wollen wir vernachlässigen, weil E_1 mit wachsendem Abstände rasch abnimmt. Ist N_L die *Loschmidt'sche Zahl* pro Mol ($6,06 \cdot 10^{23}$), so sind in a Mol der Substanz A insgesamt $a N_L$ einzelne Molekeln enthalten. Wenn wir bedenken, dass jede dieser Molekeln durch n *van der Waals'sche* Bindungen je mit der Energie E_1 an ihre unmittelbaren Nachbarn gebunden ist, dass andererseits an jeder Bindung 2 Molekeln teilnehmen, so ist die Energie der in a Mol der Substanz A vorkommenden *van der Waals'schen* Bindungen insgesamt gleich

$$\frac{a n E_1}{2} N_L \quad (21)$$

Die Energie der in $(1-a)$ Mol der Substanz B vorkommenden *van der Waals'schen* Bindungen ist analog dazu

$$\frac{(1-a) n E_2}{2} N_L \quad (21a)$$

Im Gemisch, welches a Mol A und $(1-a)$ Mol B enthält, ist eine Molekel a offenbar im Mittel mit $n \cdot a$ Molekeln A und $n(1-a)$ Molekeln B unmittelbar benachbart. Die Energie der *van der Waals'schen* Bindungen, an denen eine in der Mischung hervorgehobene Molekel A beteiligt ist, wird entsprechend

$$n a E_1 + n (1-a) E_{12}$$

und für eine in der Mischung hervorgehobene Molekel B

$$n a E_{12} + n (1-a) E_2$$

Die Energie, welche sämtlichen in der Mischung vorhandenen *van der Waals'schen* Bindungen entspricht, wird daher, wiederum unter Berücksichtigung der Tatsache, dass an jeder Bindung 2 Molekeln beteiligt sind:

$$\frac{1}{2} [n a E_1 + n (1-a) E_{12}] a N_L + \frac{1}{2} [n a E_{12} + n (1-a) E_2] (1-a) N_L \quad (21b)$$

Die bei der Vermischung von a Molen A mit $(1-a)$ Molen B gegen die *van der Waals'schen* Bindungskräfte zu leistende Arbeit ist jetzt offenbar gleich (21b) vermindert um die Summe von (21) und (21a). Wir bezeichnen diesen Energiebetrag mit $q_{(a)}$ und haben

$$q_{(a)} = N_L \frac{n}{2} [2 E_{12} - E_1 - E_2] a (1-a) \quad (22)$$

Wir sehen, dass $q_{(a)}$ proportional dem im vorigen Paragraphen in Gleichung (10) berechneten Energiebedarf E der Reaktion (7) ist. $a(1-a)$ kann nur positive Werte annehmen, und wir sehen, dass damit auch $q_{(a)}$ stets positiv ist und nur dann verschwindet, wenn die den Unterschied zwischen A und B kennzeichnenden Parameter β , γ , δ gleichzeitig gleich Null werden.

Zur Abkürzung setzen wir

$$Q^* = N_L \frac{n}{8} (2 E_{12} - E_1 - E_2) = N_L \frac{n}{8} E \quad (22a)$$

und haben dann

$$q_{(a)} = 4 Q^* a (1 - a) \quad (22b)$$

Q^* ist die Arbeit, welche gegen die *van der Waals'schen* Bindungskräfte geleistet werden muss, wenn ein halbes Mol A mit einem halben Mol B vermischt wird. In diesem Falle [für $a = \frac{1}{2}$] wird ja nach (22 b): $q_{(a)} = Q^*$.

Wir haben bemerkt, dass $q_{(a)}$ bei Vernachlässigung der Wärmebewegung der Molekel mit dem *van der Waals'schen* Beitrag zum Bedarf an freier Energie und auch mit dem Bedarf an Gesamtenergie übereinstimmen würde. Bei Berücksichtigung der Wärmebewegung der Molekel geht die Übereinstimmung teilweise verloren. Man überlegt sich, dass $q_{(a)}$ auch bei Berücksichtigung der Wärmebewegung der Molekel noch annähernd mit dem von den *van der Waals'schen* Bindungen herrührenden Beitrag zum Bedarf an freier Energie der Vermischung übereinstimmt. Wir wollen das formell dadurch festhalten, dass wir für den Bedarf an freier Energie, soweit er von den *van der Waals'schen* Bindungen herrührt, bei der Vermischung von a Molen A mit $(1-a)$ Molen B setzen:

$$\vartheta q_{(a)} = 4 Q^* a (1 - a) \quad \begin{array}{l} \text{[von den } \textit{van der Waals'schen} \text{ Bindungen} \\ \text{herrührender Beitrag zur freien Energie} \\ \text{der Vermischung],} \end{array} \quad (22c)$$

wobei ϑ einen von Eins nur wenig abweichenden Faktor bedeutet.

Neben dem integralen Energiebedarf der Mischung ist für das Folgende auch der differentielle Energiebedarf der Mischung von Bedeutung. Wir verstehen darunter die Energie, welche zugeführt werden muss, um bei konstanter Temperatur einer sehr grossen Menge des flüssigen Gemisches, in welchem die Substanz A von vornherein in der relativen Konzentration a vorhanden ist, ein Mol der Komponente A beizumischen.

Enthält das Gemisch zunächst $Z \cdot a$ Mole A und $Z \cdot (1-a)$ Mole B, so ist der *van der Waals'sche* Anteil des Bedarfs an Energie für dessen Herstellung gleich $Z \cdot 4 Q^* a (1-a)$. Durch Zufügung eines weiteren Mols der Substanz A geht a über in $a' = (Za + 1)/(Z + 1)$. Der integrale Bedarf für dieses, insgesamt $(Z + 1)$ Mole enthaltende Gemisch ist $(Z + 1) 4 Q^* a' (1-a')$. Die Differenz ist, wenn Z sehr gross gewählt wird, der differentielle, unter Vernachlässigung der Wärmebewegung gültige Energiebedarf der Mischung, welchen wir mit ${}^d q_{(a)}^{(1)}$ bezeichnen. Es ist hiernach

$${}^d q_{(a)}^{(1)} = 4 Q^* (1 - a)^2 \quad (23)$$

und entsprechend der differentielle, unter Vernachlässigung der Wärmebewegung gültige Energiebedarf für den Zusatz eines Mols der Komponente B:

$$d q_{(a)}^{(2)} = 4 Q^* a^2 \quad (23a)$$

Für den differentiellen *van der Waals'schen* Anteil der freien Energie der Mischung wird, bei Berücksichtigung der Wärmebewegung und wenn ϑ den in (22 c) eingeführten, von Eins wenig verschiedenen Faktor bedeutet:

$$\left. \begin{aligned} \vartheta d q_{(a)}^{(1)} &= 4 \vartheta Q^* (1-a)^2 \\ \vartheta d q_{(a)}^{(2)} &= 4 \vartheta Q^* a^2 \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{[Von den } \textit{van der Waals'schen} \text{ Bindungen herrührender} \\ \text{Beitrag zur differentiellen freien Energie der Vermi-} \\ \text{schung} \cdot \vartheta \text{ ist wenig von Eins verschieden].} \end{array} \quad (24)$$

Auch diese differentiellen Energiebedarfe haben, wie man sieht, dasselbe Vorzeichen wie der Energiebedarf E der Reaktion (7); sie sind bei nichtpolaren Flüssigkeiten stets positiv.

Gesamtenergie beim Vermischen.

Wir haben betont, dass die Beziehung (22) oder (22 c) nicht den gesamten *van der Waals'schen* Beitrag zum Energiebedarf der Vermischung darstellt. Wir haben für die Berechnung von $q_{(a)}$ nur die Arbeit berücksichtigt, welche zur Lösung eines Teils der Bindungen AA, BB und deren Ersetzung durch die schwächeren Bindungen AB aufzuwenden ist. Hierzu kommt, wenn wir die Gesamtenergie der Vermischung feststellen, noch ein $T \cdot \Delta S$ -artiger Betrag an latenter Energie, welcher ebenfalls als *van der Waals'scher* Anteil anzusprechen ist. Da die *van der Waals'schen* Bindungen in der Mischung im Durchschnitt schwächer sind als in den reinen Komponenten, erfolgt beim Vermischen eine Lockerung der Bindung der Molekel an ihre Gleichgewichtslage, sowie in gewissem Ausmasse eine Lockerung der inneren Schwingungen der Molekel und eine Volumendilatation Δv , welche beispielsweise bei Vermischung eines Mols Benzol mit einem Mol n-Hexan etwa 1 cm^3 beträgt. Dass infolge dieser Änderungen eine latente Energie von $T \cdot \Delta S$ -artigem Charakter eintreten muss, erkennen wir folgendermassen: wenn wir Benzol und n-Hexan zunächst bei konstantem Volumen vermischen, stellen wir einen bestimmten Energiebetrag fest; bei der nachfolgenden Ausdehnung auf das Volumen, welches die Mischung, wenn sie unter Atmosphärendruck hergestellt wird, besitzt, bekommen wir eine Entropieänderung vom Betrage $(\partial S / \partial v)_T \cdot \Delta v$ bzw. eine Aufnahme von Wärmeenergie vom Betrage $T(\partial S / \partial v)_T \cdot \Delta v$, welche mit der Arbeitsleistung bei der Volumenänderung Δv nichts zu tun hat. Dabei ist

$$\left(\frac{\partial S}{\partial v} \right)_T = \frac{\left(\frac{\partial v}{\partial T} \right)_p}{-\left(\frac{\partial p}{\partial v} \right)_T} = \left(\frac{\partial p}{\partial T} \right)_v$$

Durch Einsetzen der für Benzol bekannten Werte des Wärmeausdehnungskoeffizienten und der Kompressibilität und für $T = 300^\circ \text{K}$ erhält man

$$T \left(\frac{\partial S}{\partial v} \right)_T \Delta v \simeq 100 \cdot \Delta v \text{ cal},$$

also für eine Volumendilatation von 1 cm^3 eine Aufnahme latenter Wärme von etwa 100 cal. Es ist damit gezeigt, dass beim Vermischen eine latente Wärme auftritt, welche mit der Lockerung der *van der Waals'schen* Bindungen zusammenhängt. Nur ist der eben besprochene Betrag nicht vollständig, da eine Lockerung der Bindungen und eine entsprechende Änderung der Schwingungszustände auch dann auftritt, wenn wir die Mischung bei konstantem Volumen vornehmen.

Nach dem Gesagten wird zum Bedarf an freier Energie der Vermischung Gl. (22c) ein ebenfalls positiver und ebenfalls der Änderung der *van der Waals'schen* Bindungen entsprechender Bedarf an latenter Energie hinzukommen, wobei der *van der Waals'sche* Anteil an latenter Energie etwa das λ -fache an *van der Waals'scher* freier Energie der Verdünnung sein wird. Der *van der Waals'sche* Beitrag zur Gesamtenergie der Vermischung, welche wir mit $U_{(a)}$ bezeichnen wollen, wird dann als Summe der freien und der latenten Energie gleich

$$U_{(a)} = 4 \theta Q^* a (1-a) (1+\lambda) \quad (25)$$

und die differenzielle Gesamtenergie der Vermischung gleich

$$dU_{(a)}^{(1)} = 4 \theta Q^* (1+\lambda) (1-a)^2. \quad (26)$$

4. Beziehung der Parameter $E_1, U_1, \alpha_1, d_1, \beta, \gamma, \delta$ zu messbaren Grössen.

Es seien einige Bemerkungen darüber angefügt, wie die im vorigen benützten Parameter aus messbaren Grössen bestimmt werden können. Wenn ein Mol der Substanz A als Flüssigkeit vorliegt, so ist offenbar die molare Verdampfungsenergie $A_1 - RT$ gleich der Energie, welche aufzuwenden ist, um alle in einem Mol der Flüssigkeit vorhandenen *van der Waals'schen* Bindungen zu lösen, also, indem in (21) $a = 1$ gesetzt wird,

$$A_1 - RT = - \frac{n}{2} N_L E_1 \quad (27)$$

Die Polarisierbarkeit α_1 ist mit der Molrefraktion

$$M_{R1} = \frac{n_1^2 - 1}{n_1^2 + 2} \frac{M_1}{\varrho_1} \quad (28)$$

der Substanz A für langwelliges oder angenähert auch für sichtbares Licht verknüpft durch die Beziehung

$$M_{R1} = \alpha_1 \frac{4\pi}{3} N_L \quad (29)$$

In (28) ist n_1 der Brechungsindex, M_1 das Molgewicht, ρ_1 die Dichte der Substanz A.

Auf Grund einer für α_2 gültigen analogen Beziehung und wegen (9) und (29) haben wir

$$\beta = \frac{M_{R2} - M_{R1}}{M_{R1}} \quad (30)$$

Der mittlere Molekelabstand d_1 in der flüssigen Substanz A ergibt sich aus dem Molvolumen $M_{v1} = M_1/\rho_1$ auf Grund der Beziehung

$$d_1 = \left(M_{v1} \frac{1}{N_L} \right)^{1/3} \quad (31)$$

Auf Grund der analogen Beziehung für d_2 sowie der Definition (9) wird

$$\delta = \frac{M_v^{1/3} - M_v^{1/3}}{M_v^{1/3}} \quad (32)$$

Indem wir (27), (29) und (31) in (3) einsetzen, erhalten wir für U_1 :

$$U_1 = \frac{4}{3} \cdot 2 \frac{A_1 - RT}{n N_L} \frac{M_{v1}^2}{N_L^3} \frac{(4\pi)^2 N_L^2}{M_{R1}^3 3^2} = \left(\frac{4}{3} \right)^3 2 \pi^2 \frac{A_1 - RT}{n N_L^4} \frac{M_{v1}^2}{M_{R1}^2} \quad (33)$$

Auf Grund einer entsprechenden Beziehung ist U_2 zu bestimmen und anschliessend auf Grund der Definition (9) der Parameter γ .

5. Partialdruck der Komponenten über der Mischung; Beziehung zum differentiellen Energiebedarf und zur Entropieänderung bei der Vermischung.

Wir gelangen zu den Bedingungen, unter denen Azeotropismus auftritt, indem wir den Energiebedarf bei der Vermischung durch eine thermodynamische Betrachtung in Beziehung setzen zum Partialdruck der Komponenten über der Mischung.

Es sei p_{10} der Sättigungsdruck der reinen Substanz A bei der Versuchstemperatur T. Der Partialdruck der Substanz A über einer Mischung, in welcher die Substanz A die relative Konzentration a besitzt, sei p_1 . Die freie Energie für die Überführung eines Mols der reinen flüssigen Substanz A in Dampf vom Drucke p_{10} ist dann gleich

$$F = -RT \quad (34)$$

Wir müssen diese selbe freie Energie erhalten, wenn wir ein Mol der Substanz A zunächst einem Gemisch zufügen, in welchem die relative Konzentration dieser Substanz gleich a ist, aus dieser Lösung ein Mol der Substanz A unter dem Drucke p_1 verdampfen und diesen Dampf anschliessend auf p_{10} komprimieren.

Die freie Energie der Beimischung eines Mols der Substanz A zu einer grossen Menge der Mischung, in welcher A in der relativen Konzentration a enthalten ist, bezeichnen wir in Analogie zum entsprechenden differentiellen Energiebedarf mit ${}^dF_{(a)}^{(1)}$ und haben, mit

analogen Bezeichnungen für die Gesamtenergie U und die Entropie S dieses Vorganges,

$$dF_{(a)}^{(1)} = dU_{(a)}^{(1)} - T dS_{(a)}^{(1)} \quad (35)$$

Für die Verdampfung eines Mols der Substanz A aus der Mischung unter dem Partialdruck p_1 und die anschliessende Kompression des Dampfes auf p_{10} ist die freie Energie gleich

$$-RT + RT \ln \frac{p_{10}}{p_1} \quad (35a)$$

Indem wir die Summe von (35) und (35a) gleich (34) setzen, erhalten wir

$$RT \ln \frac{p_1}{p_{10}} = dF_{(a)}^{(1)} \quad (36)$$

Die Berechnung des Partialdruckes p_1 ist damit im wesentlichen auf eine Berechnung der differentiellen freien Energie der Vermischung zurückgeführt.

a) Differentielle freie Energie der Vermischung.

Wenn wir die differentielle freie Energie der Vermischung auf Grund von (35) angeben, so ist die als erster Summand rechts auftretende differentielle Gesamtenergie durch (26) gegeben. Dabei ist (26) vollständig, indem bei einem regulären Gemisch andere Energieanteile als solche, die mit den *van der Waals'schen* Bindungen zusammenhängen, nicht auftreten. Anders ist es mit der differentiellen Entropieänderung.

Sie setzt sich zusammen aus einer mit $1/T$ multiplizierten, latenten, beim Vermischen auftretenden Wärme (welche wir gleich $4 \vartheta Q^*$ $(1-a)^2 \cdot \lambda$ gesetzt haben), also aus dem Gliede

$$4 \vartheta Q^* \frac{(1-a)^2 \lambda}{T} \quad (37)$$

und einem der athermischen Vermischung entsprechenden Anteil, den wir als Schwerpunktsanteil $dS_{(a),s}^{(1)}$ bezeichnen wollen. Der letztere Anteil trägt der Zunahme der Wahrscheinlichkeit Rechnung, welche eintritt, wenn wir die vor dem Vermischen vorhandene unwahrscheinliche Schwerpunktsverteilung beim Vermischen in die wahrscheinlichere, gleichmässige Schwerpunktsverteilung der beiden Komponenten übergehen lassen.

Dieser Anteil der Entropieänderung, welcher der athermischen Änderung der Schwerpunktsverteilung (und der Konstellationsmöglichkeiten) der Molekeln Rechnung trägt, wird, wenn wir ein Mol der Substanz A einer grossen Menge einer Mischung, in welcher A mit der relativen Konzentration a vertreten ist, zumischen, und wenn p_1

und φ_2 die Molvolumina der Substanzen A und B bedeuten, gegeben durch¹⁾

$$dS_{(a),s}^{(1)} = R \left[\ln \frac{a \varphi_1 + (1-a) \varphi_2}{a \varphi_1} + \frac{(1-a)(\varphi_1 - \varphi_2)}{a \varphi_1 + (1-a) \varphi_2} \right] \quad (\text{Schwerpunktsanteil}) \quad (38)$$

Falls die Molvolumina φ_1 und φ_2 nur wenig voneinander verschieden sind, setzen wir $\varphi_1 = \varphi_0 (1+x)$; $\varphi_2 = \varphi_0 (1-x)$. Aus (38) wird dann

$$dS_{(a),s}^{(1)} = R \left[\ln \frac{1}{a} + 2 x^2 (1-a)^2 \right] = R \left[-\ln(1-\{1-a\}) + 2 x^2 (1-a)^2 \right]$$

Wenn, was bei den weiter unten behandelten Beispielen immer der Fall ist, $|x| \leq 0,2$ ist, so ist der zweite Term in der eckigen Klammer dieses Ausdrucks gegenüber dem ersten zu vernachlässigen. Es ist nämlich

$$\ln \frac{1}{a} = -\ln(1-\{1-a\}) = 1-a + \frac{(1-a)^2}{2} + \frac{(1-a)^3}{3} + \dots$$

und es ist dann $2 x^2 (1-a)^2 \leq 0,08 (1-a)^2$, und dies ist wesentlich kleiner als $0,5 \cdot (1-a)^2$, also kleiner als das zweite Glied der Reihenentwicklung von $\ln 1/a$ und da alle Glieder der Reihenentwicklung dasselbe Vorzeichen haben, auch wesentlich kleiner als $\ln 1/a$ selbst.

Daher wird in den bei uns praktisch vorkommenden Fällen

$$dS_{(a),s}^{(1)} = -R \ln a \quad (\text{Schwerpunktsanteil}) \quad (39)$$

Die insgesamt auftretende differentielle Entropieänderung beim Vermischen ist die Summe von (37) und (39), also

$$dS_{(a)}^{(1)} = -R \ln a + \frac{4 \partial Q^* (1-a)^2 \lambda}{T} \quad (40)$$

Indem wir (26) und (40) in (35) einsetzen, wird

$$dF_{(a)}^{(1)} = 4 \partial Q^* (1-a)^2 + RT \ln a \quad (41)$$

und durch Einsetzen hievon in (36):

$$RT \ln \frac{p_1}{a p_{10}} = 4 \partial Q^* (1-a)^2 \quad (42)$$

Der Quotient p_1/ap_{10} wird gelegentlich auch als Aktivitätskoeffizient der Komponente A in der Mischung bezeichnet.

Es ist bemerkenswert, dass der Ausdruck (41) für die differentielle freie Energie der Vermischung vom Parameter λ unabhängig ist, also unabhängig von dem Parameter, welcher für die Aufnahme latenter Energie durch die Molekeln als Folge der Auflockerung der *van der Waals'schen* Bindungen in der Flüssigkeit charakteristisch ist. Die mit λ proportionalen Glieder heben sich, wenn der mit T multiplizierte Ausdruck (40) von (26) abgezogen wird [Differenz gemäss (35)] weg.

¹⁾ M. L. Huggins, J. Physical Chem. **46**, 151 (1942); Am. Soc. **64**, 1712 (1942); P. J. Flory, J. chem. Phys. **10**, 51 (1942).

Das Auftreten des Parameters λ macht sich aber beim Gesamtenergiebedarf der Verdünnung (Gl. 25 und 26) bemerkbar. Was nämlich als Energie der Verdünnung gemessen wird, ist die Gesamtenergie (26), nicht der der freien Energie dieses Vorgangs entsprechende Anteil (22 c).

Der Unterschied ist deswegen wichtig, weil, wie wir sogleich sehen werden, Q^* bzw. ∂Q^* ausser aus der Theorie der Dispersionswechselwirkung auch aus der Lage der azeotropen Gemische bestimmt werden kann, während $\partial Q^* (1 + \lambda)$ durch Messung der Verdünnungswärme gewonnen werden kann.

6. Bedingungen für das Auftreten eines azeotropen Gemisches.

Neben der für den Partialdruck p_1 der Komponente A gültigen Gleichung (42) gilt, indem wir (24) beachten, für den Partialdruck p_2 der Komponente B ein analoger Ausdruck

$$RT \ln \frac{p_2}{(1-a)p_{20}} = 4 \partial Q^* a^2 \quad (42a)$$

Für den bei der Temperatur T zu beobachtenden Gesamtdruck

$$p = p_1 + p_2$$

gilt daher

$$p = a p_{10} e^{\frac{4 \partial Q^* (1-a)^2}{RT}} + (1-a) p_{20} e^{\frac{4 \partial Q^* a^2}{RT}} \quad (43)$$

Die Bedingung für das Auftreten eines azeotropen Gemisches bei der Temperatur T besteht nach dem in § 1 Gesagten darin, dass der Gesamtdruck p als Funktion des Molbruches a ein Maximum besitzt, also darin, dass der Differentialquotient dp/da bei einem Werte von a , welcher zwischen 0 und 1 liegt, verschwindet. Auf Grund von (43) ergibt sich hierfür

$$\left[1 - 8 \frac{\partial Q^*}{RT} (1-a) a \right] p_{10} e^{\frac{4 \partial Q^* (1-a)^2}{RT}} = p_{20} e^{\frac{4 \partial Q^* a^2}{RT}} \left[1 - 8 \frac{\partial Q^*}{RT} (1-a) a \right] \quad (43a)$$

Wenn die in diesem Ausdruck vorkommende eckige Klammer von Null verschieden ist, kann mit diesem gemeinsamen Faktor gekürzt werden. Die Bedingung für Azeotropismus wird dann

$$p_{10} e^{\frac{4 \partial Q^* (1-2a)}{RT}} = p_{20} \quad \text{oder} \quad \frac{4 \partial Q^*}{RT} (1-2a) = \ln \frac{p_{20}}{p_{10}} \quad (43b)$$

$$1-2a = \frac{RT}{4 \partial Q^*} \ln \frac{p_{20}}{p_{10}} \quad (43c)$$

(43c) ist für einen zwischen 0 und 1 liegenden Wert von a dann erfüllbar, wenn

$$\left| \frac{RT}{4 \partial Q^*} \ln \frac{p_{20}}{p_{10}} \right| < 1$$

ist, oder

$$\frac{4 \vartheta Q^*}{RT} > \left| \ln \frac{p_{20}}{p_{10}} \right| \quad [\text{Bedingung für Auftreten von Azeotropismus}] \quad (44)$$

Falls die Sättigungsdrucke p_{20} und p_{10} nicht weit auseinanderliegen und falls für die beiden Komponenten näherungsweise die *Trouton'sche* Regel gilt, so wird mit guter Näherung¹⁾

$$\ln \frac{p_{20}}{p_{10}} = 10,7 \frac{T_1 - T_2}{T} = \frac{p_{20} - p_{10}}{p_{20}}, \quad (44a)$$

wobei $T_1 - T_2 = \Delta T$ die Differenz der Siedepunkte der beiden Komponenten bedeutet.

Die Bedingung (44) geht dann über in

$$\frac{4 \vartheta Q^*}{10,7 R} > |\Delta T| \quad \text{oder} \quad \vartheta Q^* > 5,4 |\Delta T| \quad (44b)$$

Nach (22 b, c) war ϑQ^* gleich dem *van der Waals'schen* Beitrag zum Bedarf an freier Energie, welcher auftritt, wenn ein halbes Mol A mit einem halben Mol B vermischt wird. Die Bedingung (44b) besagt daher, dass Azeotropismus benachbart siedender, nicht polarer Flüssigkeiten dann auftritt, wenn der *van der Waals'sche* Anteil des Bedarfs an freier Energie bei Vermischung eines halben Mols A mit einem halben Mol B in Kalorien gemessen grösser ist als die mit 5,4 multiplizierte Siedepunktsdifferenz der beiden Komponenten.

Wenn (44) erfüllt ist, ergibt sich aus (43c) für den Molbruch a , bei welchem Azeotropismus auftritt und den wir mit a_{az} bezeichnen wollen:

$$a_{az} = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{RT}{4 \vartheta Q^*} \ln \frac{p_{20}}{p_{10}} \right) \quad (45)$$

oder unter Benützung der Näherung (44a):

$$a_{az} = \frac{1}{2} \left[1 - \frac{21,5}{4 \vartheta Q^*} (T_1 - T_2) \right] \quad (45a)$$

Die Beziehung besagt, dass der Molenbruch hinsichtlich der ersten Komponente dann, wenn $T_1 > T_2$ ist, unter allen Umständen kleiner als $1/2$, und dann, wenn $T_1 < T_2$ ist, unter allen Umständen grösser als $1/2$ ist. Das bedeutet, dass das azeotrope Gemisch, wenn ein solches auftritt, von der leichter flüchtigen Komponente mehr als von der schwer flüchtigen enthält. Für die nachfolgende Diskussion setzen wir, ohne im übrigen die Allgemeinheit der Betrachtung zu stören, $T_1 > T_2$ und somit $p_{20} > p_{10}$ voraus.

Wir erhalten den bei der Temperatur T zu erwartenden Sättigungsdruck p_{az} des azeotropen Gemisches als Funktion von p_{10} , p_{20}

¹⁾ Vgl. z. B. *W. Kuhn*, *Helv.* **26**, 1705 (1943).

und Q^* , indem wir (45) in (43) einsetzen. Falls p_{10} und p_{20} nicht stark voneinander verschieden sind, wird näherungsweise

$$\frac{p_{az} - p_{20}}{p_{20}} = \frac{1}{2} \left[\frac{4 \vartheta Q^*}{RT} - \frac{p_{20} - p_{10}}{p_{20}} \right] \quad (46)$$

oder, indem wir (44 a) benützen und Q^* in cal/Mol ausdrücken:

$$\frac{p_{az} - p_{20}}{p_{20}} = \frac{1}{T} [\vartheta Q^* - 5,4 (T_1 - T_2)] \quad (46a)$$

Auch aus dieser Gleichung ersieht man, dass der Sättigungsdruck p_{az} des azeotropen Gemisches nur dann grösser als der Sättigungsdruck p_{20} der leichter flüchtigen Komponente bei der Versuchstemperatur T sein kann, wenn $\vartheta Q^* > 5,4 (T_1 - T_2)$ ist, also dann, wenn die Azeotropismus-Bedingung (44 b) erfüllt ist.

Bezeichnen wir mit T_{az} die bei Atmosphärendruck zu beobachtende Siedetemperatur des azeotropen Gemisches, so gilt näherungsweise analog zu (44 a)

$$\ln \frac{p_{az}}{p_{20}} = 10,7 \frac{T_2 - T_{az}}{T_2} \simeq \frac{p_{az} - p_{20}}{p_{20}} \quad (46b)$$

woraus durch Einsetzen in (46 a) für $T_2 - T_{az}$, also für den Betrag, um den die Siedetemperatur der leichter flüchtigen Komponente des Gemisches höher liegt als die Siedetemperatur des azeotropen Gemisches, wird:

$$T_2 - T_{az} = \frac{1}{2} \left[\frac{\vartheta Q^*}{5,4} - (T_1 - T_2) \right] \quad (46c)$$

Man erkennt, dass auch hier die Beziehung (44 b) entscheidend ist, indem $T_2 - T_{az}$ immer dann grösser als Null ist, wenn (44 b) erfüllt ist.

Im übrigen sehen wir, dass wir den Parameter ϑQ^* aus den Gleichungen (46) bis (46 c) berechnen können, sobald die Siedetemperaturen T_1 , T_2 und T_{az} der reinen Komponenten bzw. des azeotropen Gemisches oder die Sättigungsdrucke p_{10} , p_{20} und p_{az} bei der Versuchstemperatur T bekannt sind.

Wir sehen, dass ϑQ^* andererseits auch aus der Zusammensetzung des azeotropen Gemisches a_{az} und der Siedetemperatur T_1 und T_2 gemäss (45 a) bestimmt werden kann. Gleichzeitig war Q^* auf Grund der Theorie der *van der Waals'schen* Kräfte bestimmt worden [(22 a), (27) und (10)], mit dem Ergebnis:

$$Q^* = \frac{1}{4} (A_1 - RT) \frac{-E}{E_1}, \quad (47)$$

wobei $-E/E_1$ eine positive Grösse ist, welche aus (10) bzw. (20) zu bestimmen war, also

$$Q^* = \frac{1}{4} (A_1 - RT) \left[\left(\beta + \frac{\gamma}{2} - 3 \delta \right)^2 + \frac{3}{2} \delta^2 + \frac{1}{4} \gamma^2 \right] \quad (47a)$$

bei Benützung von (10) oder

$$Q^* = \frac{1}{4} (A_1 - RT) [\beta^2 + (\beta + \gamma)^2 + 18 \delta^2] \quad (47b)$$

bei Benützung von (20).

Schliesslich erinnern wir daran, dass $\partial Q^* (1 + \lambda)$ gemäss (25) aus der kalorimetrisch beim Vermischen der flüssigen Komponenten A und B beobachteten Gesamtenergie bestimmt werden kann.

7. Vergleich mit der Erfahrung.

a) Konzentrationsabhängigkeit des Energiebedarfs beim Vermischen.

Die Gesamtenergie beim Vermischen von a Molen einer ersten mit $(1 - a)$ Molen einer zweiten dipollosen Substanz soll nach Gl. (25) positiv und proportional a $(1 - a)$ sein.

Eine Prüfung dieser Beziehung lässt sich für die Systeme Benzol-Cyclohexan und Benzol-n-Hexan anhand von Literaturangaben¹⁾ durchführen:

Tabelle 1.

Energiebedarf der Mischung von a Mol der ersten mit $(1 - a)$ Mol der zweiten Substanz bei 15–20° C für die Systeme.

Benzol-Cyclohexan				Benzol - n-Hexan			
a	$U_{(a)}$	$\partial Q^* (1 + \lambda)$	$\Delta\%$	a	$U_{(a)}$	$\partial Q^* (1 + \lambda)$	$\Delta\%$
0,097	72	205	3,2	0,579	218	223	-3,3
0,670	170	193	-2,3	0,687	201	234	1,1
0,752	145	195	-1,6	0,844	123,7	235	1,5
0,859	96	195	-1,6	0,940	51,9	232	0,5
0,924	55,5	199	0,3				
		Mittelwert 198				Mittelwert 231	

a = Molenbruch der ersten Substanz.

$U_{(a)}$ = Wärmearaufwand beim Vermischen, in cal/Mol Gemisch.

$\partial Q^* (1 + \lambda) = U_{(a)} / 4a (1 - a)$ gemäss Gl. (25) in cal/Mol Gemisch.

$\Delta\%$ = Abweichung von $\partial Q^* (1 + \lambda)$ von dessen Mittelwert.

Man erkennt, dass die Abhängigkeit der integralen Energie der Vermischung $U_{(a)}$ vom Molenbruch a durch die Gleichung (25) befriedigend dargestellt wird und dass aus solchen kalorimetrischen Messungen zuverlässige Werte für $\partial Q^* (1 + \lambda)$ entnommen werden können.

Die Abhängigkeit von a gemäss Formel (25) lässt sich auch auf Grund der Angaben einer Arbeit von J. H. van der Waals & J. J. Hermans²⁾, in welcher der Energiebedarf der Mischung von n-Heptan mit

¹⁾ E. Baud, Bl. [4] 17, 329 (1915).

²⁾ J. H. van der Waals & J. J. Hermans, R. 68, 181 (1949).

n-Hexadecan festgestellt wird, bestätigen. Hier ist $\vartheta Q^* (1 + \lambda) = 25$ cal/Mol Gemisch, also rund 10mal kleiner als bei Benzol – n-Hexan oder Benzol-Cyclohexan.

Für den weiteren Vergleich mit der Erfahrung wurde bei einer Temperatur von 34°C die Grösse $\vartheta Q^* (1 + \lambda)$ durch kalorimetrische Messungen für 5 binäre Systeme, welche in Tab. 2 angegeben sind, gemessen. Ferner wurde bei derselben Temperatur von 34°C das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines azeotropen Gemisches und gegebenenfalls dessen Zusammensetzung und Dampfdruck bestimmt (vgl. Tab. 4 und 5). Auf Grund dieser Daten, sowie der Gleichungen (45) bzw. (46) wurde dann die Grösse ϑQ^* bestimmt. Wie erläutert, ist ϑ von Eins wenig verschieden; Q^* kann anderseits auf Grund der Gleichungen (47a) sowie der Gleichungen (9), (29), (30) und (31) aus Verdampfungswärme, Dichte und Molrefraktion der Komponenten berechnet werden. Die in solcher Weise für Q^* , ϑQ^* und für $\vartheta Q^* (1 + \lambda)$ erhaltenen Werte sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Gesamtenergie und *van der Waals'scher* Anteil der freien Energie der Vermischung.

	$\vartheta Q^* (1 + \lambda)$ aus beob. Mischwärme $U_{(a)}$ (gemäss Formel 25)	Q^* berechnet nach Theorie der Dispersions- wechsel- wirkung (Formel 47a)	ϑQ^* aus der Zusammen- setzung a_{az} azeotropen Gemisches (gemäss Formel 45)	ϑQ^* aus beob. Dampfdruck des azeotropen Gemisches (gemäss Formel 46)
Benzol-Cyclohexan	172	51	— ¹⁾	67,5
Benzol-Methylcyclopentan	150	76	62,5	74
Benzol – n-Hexan	193	198	75	90
Cyclohexan – n-Hexan . .	70	27,5	<67 ²⁾	—
Methylcyclopentan- n-Hexan	30	15	<20 ²⁾	—

$\vartheta Q^* (1 + \lambda)$ ist der für die Gesamtenergie der Mischung charakteristische Parameter [der Energiebedarf bei Vermischung eines halben Mols A mit einem halben Mol B], Q^* ist der charakteristische Parameter nach der Theorie der Dispersionswechselwirkung und bei Vernachlässigung der Wärmebewegung, ϑQ^* ist der für den *van der Waals'schen* Beitrag zur freien Energie der Mischung charakteristische Parameter [*van der Waals'scher* Anteil der freien Energie bei Vermischung eines halben Mols A mit einem halben Mol B]; ϑ ist von Eins wenig verschieden.

¹⁾ p_{10} und p_{20} bei 34°C liegen für Benzol und Cyclohexan so nahe beisammen (141,5 mm und 143 mm), dass a_{az} auf Grund von Gleichung (45) praktisch genommen unabhängig von ϑQ^* gleich 0,5 wird; aus dem beobachteten Wert $a_{az} = 0,5$ kann daher umgekehrt ϑQ^* nicht mit genügender Genauigkeit bestimmt werden.

²⁾ Bei Cyclohexan – n-Hexan und bei Methylcyclopentan – n-Hexan wurde keine Azeotropie festgestellt. Aus Gl. (45) folgt dann, dass $\vartheta Q^* < \frac{RT}{4} \ln \frac{p_{20}}{p_{10}}$ sein muss. Der Sachverhalt ist in der Tabelle durch die so bestimmten, mit einem Ungleichheitszeichen versehenen Zahlenwerte wiedergegeben.

Wir sehen, dass die aus der Zusammensetzung der azeotropen Gemische [a_{az} und Gleichung 45] und die aus dem beobachteten Dampfdruck des azeotropen Gemisches und dem Dampfdruck der Komponenten [nach Gleichung 46] berechneten Werte von ϑQ^* unter sich einigermassen übereinstimmen und dass diese Werte wiederum mit dem Q^* -Wert, der sich auf Grund der Theorie der Dispersionswechselwirkung und der Daten der Molrefraktion, Dichte und Verdampfungswärme ergibt, und für ϑ ungefähr gleich Eins, ziemlich gut übereinstimmen. Eine bessere Übereinstimmung der aus der Dispersionswechselwirkung berechneten Q^* -Werte mit der Erfahrung kann nicht erwartet werden, da für die Berechnung ein grobes Modell, in welchem die Molekeln durch Kugeln approximiert werden, verwendet wurde. Es kann umgekehrt aus der beobachteten Übereinstimmung der Schluss gezogen werden, dass das Auftreten azeotroper Gemische von benachbart siedenden nicht polaren Substanzen qualitativ und wohl auch quantitativ durch die aus der Theorie der Dispersionswechselwirkung folgende Gesetzmässigkeit gedeutet werden darf, wonach die Anziehungsenergie in *van der Waals'schen* Mischmolekeln stets kleiner ist als bei den aus den reinen Komponenten gebildeten Doppelmolekeln.

Auf Grund des Näherungscharakters der Formel (47a) ist es nicht angebracht, die aus dieser Formel folgenden Werte von Q^* (Spalte 3 von Tab. 2) mit $\vartheta Q^* (1 + \lambda)$ (Spalte 2 von Tab. 2) zu vergleichen. Dagegen ist es völlig berechtigt, $\vartheta Q^* (1 + \lambda)$ mit den aus der Zusammensetzung des azeotropen Gemisches und den aus den Dampfdruckdaten berechneten Werten von ϑQ^* zu vergleichen. Man erkennt sofort, dass $\vartheta Q^* (1 + \lambda)$ in allen Fällen ungefähr doppelt so gross wie ϑQ^* ist, und dass somit λ ungefähr gleich 1 gesetzt werden muss. Das bedeutet, dass bei allen diesen Beispielen ungefähr die Hälfte des experimentell festzustellenden Energiebedarfs der Vermischung eine mit der Lockerung der *van der Waals'schen* Bindungen einhergehende latente Wärme von $T \cdot \Delta S$ -artigem Charakter ist, während die andere Hälfte des Energiebedarfs den *van der Waals'schen* Beitrag zur freien Energie des Vermischungsvorgangs darstellt.

Mit dem Nachweis eines von der Lockerung der *van der Waals'schen* Bindungen herrührenden Anteils der Vermischungsentropie ist weiter gezeigt, dass auch bei regulären Systemen die Entropie der Vermischung nicht einfach aus der durch statistische Ansätze zu ermittelnden Wahrscheinlichkeit der Schwerpunktsverteilung (und Konstellationswahrscheinlichkeit) der Molekel zu bestimmen ist.

In einer bereits zitierten Arbeit von *J. H. van der Waals & J. J. Hermans* über die Mischwärme von n-Heptan mit n-Hexadecan (l.c.) wurde der gesamte Energiebedarf der Mischung als *van der Waals-*

scher Beitrag zur freien Energie der Mischung eingesetzt, ein *van der Waals'scher* Beitrag zur Entropie der Vermischung also nicht in Rechnung gestellt. Es ist wahrscheinlich, dass jene Betrachtung, sowie eine ähnliche Betrachtung von *H. Tompa*¹⁾ durch Einbeziehung eines zum Gesamtenergiebedarf der Vermischung proportionalen *van der Waals'schen* Beitrages zur Entropie der Vermischung ergänzt werden muss.

8. Experimenteller Teil.

a) Darstellung der Ausgangssubstanzen.

Cyclohexan, Methylcyclopentan und n-Hexan wurden aus Siedegrenzbenzin 80/110° durch fraktionierte Destillation in einer Röhrenkolonne²⁾ von etwa 100 effektiven Trennstufen erhalten. Die Hauptmenge des in den Destillaten infolge Azeotropismus von Benzol mit Hexan enthaltenen Benzols wurde durch Adsorption an Silicagel, die letzten Spuren durch mehrmaliges Schütteln mit Oleum bei 10° C entfernt.

Zur Reindarstellung von Benzol wurde käufliches Benzol über Natrium getrocknet und in der Röhrenkolonne der Rektifikation unterworfen. Die Eigenschaften der so gereinigten Körper sind in Tabelle 3 zusammengestellt. In der letzten Spalte ist zudem (auf Grund von Literaturangaben) der für die Berechnung von U_1 [Gl. 33] und γ [Gl. 9] benötigte Wert der molaren Verdampfungswärme Δ angegeben.

Tabelle 3.

	Mol.-Gew.	Smp.	n_D	d_4^{20}	Siedepkt. (p = 1 Atm.)	Δ in cal t = 34° C
Benzol	78,05	5,388	1,5009	0,878	80,07°	7930
Cyclohexan . . .	84,09	6,4	1,4265	0,778	80,79°	7750
Methylcyclopentan	84,09	—	1,4094	0,749	71,9°	7550
n-Hexan	86,10	—	1,3751	0,660	68,8°	7260

b) Azeotrope Gemische.

Zur Darstellung der azeotropen Gemische der untersuchten binären Systeme wurde ein ungefähr äquimolares Gemisch in der erwähnten Röhrenkolonne bei 34° fraktioniert. Bei den Systemen, die bei der Destillationstemperatur kein azeotropes Gemisch bilden, wird bei einer solchen Destillation unmittelbar die tiefer siedende Komponente rein erhalten. Bei Systemen, welche ein azeotropes Gemisch bilden, dessen Siedetemperatur tiefer als die der beiden Komponenten liegt, wird dagegen bei der Destillation in einer guten Fraktionierkolonne unmittelbar als erste übergelassene Fraktion das azeotrope Gemisch erhalten. Um sicher zu sein, dass die so erhaltenen, leicht siedende Fraktion wirklich das azeotrope Gemisch darstellt, bzw. dass die Trennung des Azeotropen von der im Ausgangsgemisch im Überschuss vorhandenen Komponente vollständig war, wurde ausser dem Ausgangsgemisch von jedem System noch ein weiteres Gemisch fraktioniert, und zwar ein Gemisch von solcher Zusammensetzung, dass die Komponente, welche im ersten Ausgangsgemisch im Überschuss vorhanden war, im zweiten Ausgangsgemisch in geringerer Menge als im azeotropen Gemisch vorlag. In solcher Weise wurde die Zusammen-

¹⁾ *H. Tompa*, Trans. Farad. Soc. **45**, 101 (1949).

²⁾ *W. Kuhn & K. Ryffel*, Helv. **26**, 1693 (1943).

setzung des azeotropen Gemisches von beiden Seiten her erreicht. Tabelle 4 enthält die Betriebsbedingungen und die Resultate der Fraktionierungen. Es bedeuten:

n' = jeweilige praktische Trennstufenzahl

R' = Rücklaufverhältnis

a_0 = Molenbruch der 1. Komponente im Ausgangsgemisch

a_e = Molenbruch im Destillat

a_{az} = Molenbruch im azeotropen Gemisch.

Das Mischungsverhältnis wurde mit Hilfe des Brechungsindex bestimmt. Von jedem System wurden einige Mischungen von bekannter Zusammensetzung hinsichtlich des Brechungsindex untersucht. Die Zusammensetzung einer vorgelegten Mischung konnte auf diese Weise durch graphische Interpolation aus dem Brechungsindex auf 0,5 Mol-% genau bestimmt werden.

Tabelle 4.

Zusammensetzung azeotroper Gemische (experimentelle Werte).

System	n'	R'	a_0	a_e	a_{az}	β gemäss Gl. (9) u. (30)	γ gemäss Gl. (9) u. (33)	δ gemäss Gl. (9) u. (32)
Benzol-Cyclohexan	120	275	0,535	0,50	0,50	0,059 ₀	0,290	0,067 ₈
	120	275	0,45	0,50				
Benzol-Methyl-cyclopentan	120	120	0,30	0,12	0,12	0,055 ₃	0,357	0,081 ₃
	340	140	0,08	0,11				
Benzol-n-Hexan	200	300	0,125	0,065	0,065	0,142 ₆	0,514	0,138
	200	600	0,060	0,065				
Cyclohexan-n-Hexan	240	450	0,107	0,01	—	0,077 ₈	0,175	0,065 ₈
Methyl-cyclopentan-n-Hexan	40	1100	0,22	0,01	—	0,081 ₇	0,116	0,053 ₄

Die in der 6. Kolonne dieser Tabelle enthaltenen Werte von a_{az} (fett gedruckt) wurden bei Berechnung von ϑQ^* in Tabelle 2, Spalte 4, mit Hilfe von Gleichung (45) benützt. Die drei letzten Kolonnen enthalten die für diese Gemische charakteristischen, aus Tabellenwerten berechneten, in Gl. (9) definierten Parameter β , γ und δ . Sie wurden für die Berechnung von Q^* (Tabelle 2, Spalten 3) nach Formel (47a) verwendet.

c) Dampfdruckmessungen.

Die Dampfdrucke von Benzol, Cyclohexan und n-Hexan wurden den *Landolt-Börnstein'schen* Tabellen entnommen. Der Dampfdruck von Methylcyclopentan und der des azeotropen Gemisches Benzol-Cyclohexan wurde mit einem Apparat aus Pyrexglas (Fig. 1) gemessen.

Die über P_2O_5 getrocknete Probe wird im Vakuum in das Röhrchen R eindestilliert. Während die Probe mit Aceton-Trockeneis gekühlt wird, wird der Apparat auf ca. 0,5 mm Hg evakuiert. Das Barometer B ist vorher in geneigter Lage vollständig evakuiert worden. Sein *Torricelli'scher* Raum ist durch eine mit Hg bedeckte Glasfritte abgeschlossen. Barometer- und Manometerrohr haben den gleichen Durchmesser.

Bei geschlossenen Hähnen 1 und 2 wird das Kältebad von R entfernt und der Äther-Siedethermostat Th über R gezogen; das Differentialmanometer und dessen Verbindung mit R wird durch eine Heizwicklung auf 40—45° C erwärmt. Durch Hahn 2 wird Luft eingelassen, bis der Dampfdruck der Probe in R in erster Näherung ausgeglichen ist.

Wenn sich der Druck in R eingestellt hat, werden die Niveaus a, b, c und d mit dem Kathetometer auf 0,05 mm abgelesen. Die Summe der Niveaudifferenzen $(a-b) + (b-d)$ ist gleich dem Sättigungsdruck der Probe bei der Temperatur des Ätherdampfes. Da der Siedepunkt des Äthers vom Barometerstand abhängt, müssen die gemessenen Drucke auf 34,0° reduziert werden.

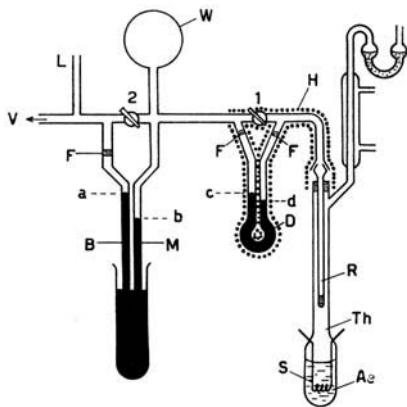


Fig. 1.

Dampfdruckmessung.

R = Proberöhrchen mit Schliff	S = Heizspirale
Th = Äther-Siedethermostat	H = Heizwicklung
D = Differentialmanometer	F = Glasfritte
M = Manometer	1, 2 = Hahn
B = Barometer	L = Lufteinlass
W = Windkessel	V = Vakuum

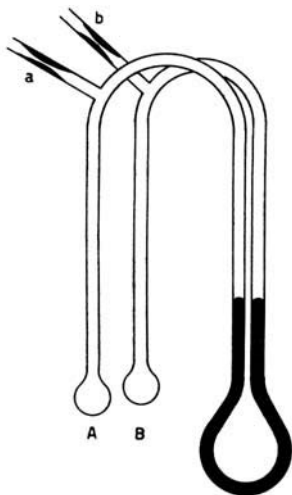


Fig. 2.

Differentialmanometer zur Messung der Dampfdruckunterschiede zwischen Komponenten und azeotropem Gemisch.

Der Fehler der Messungen betrug 0,5 mm Hg und ist wahrscheinlich auf Spuren von Feuchtigkeit zurückzuführen.

Die Dampfdrucke der azeotropen Gemische Benzol-Methylcyclopentan und Benzol-n-Hexan wurden in einem Differentialmanometer differentiell gegen die der aliphatischen Komponenten dieser Systeme gemessen (Fig. 2): Die Probe wird in die Kügelchen A und B eingefüllt und auf -80° abgekühlt. Das Manometer wird nun gleichzeitig durch a und b auf ca. 0,5 mm Hg evakuiert und beidseitig abgeschmolzen. Die Kügelchen werden in ein mit Wasser von 34° gefülltes *Dewar*-Gefäß gehängt und dieses mitsamt dem Manometer in einen auf 50° geheizter Kasten gebracht. Das Wasser wird mit einem Rührer von aussen durchmischt. Wenn sich die Temperatur in den beiden Kügelchen ausgeglichen hat, wird durch ein Glasfenster in der Wand des Kastens der Niveau-Unterschied der beiden Quecksilberkuppen mit dem Kathetometer abgelesen. Dies ist der Dampfdruckunterschied der beiden Substanzen bei der Temperatur des Wassers im Dewargefäß.

Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Die daraus mit Hilfe von Gleichung (45) bzw. (46) berechneten ϑQ^* -Werte sind in der 4. und 5. Spalte von Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 5.

	Dampfdruck bei $34,0^{\circ}$
Benzol	141,5 mm Hg
Cyclohexan	143
Methylcyclopentan	193
n-Hexan	218
Az. Gem. Benzol-Cyclohexan	158
Dampfdruck-Differenz bei $34,0^{\circ}$	
Az. Gem. Benzol-Methylcyclopentan/ Methylcyclopentan	3,5 mm Hg
Az. Gem. Benzol – n-Hexan/n-Hexan	1,65 mm Hg

d) Mischwärme.

Als Kalorimetergefäß dient ein mit einem Kork verschlossenes *Dewar*-Gefäß von 250 cm³ Inhalt (Fig. 3). Von der ersten Substanz werden 20 cm³ mit der Pipette abgemessen, von der zweiten 10–15 g in die Ampulle A (aus dünnwandigem Glas) eingewogen. Zur anfänglichen Aufheizung des Kalorimeters auf die Versuchstemperatur und zur Bestimmung des Wasserwertes (Gefäß, Flüssigkeit, Thermometer usw. zusammen) wurde ein kleiner Tauchsieder T von 21 Ω Widerstand in das Gefäß versenkt. Die durch den Tauchsieder aufgenommene Leistung wurde mit einem *Weston*-Präzisions-Ampèremeter gemessen. Die Durchmischung der Flüssigkeit geschieht durch Schütteln des ganzen Gefäßes von Hand.

Vor der Messung wird das auf ca. 37° aufgeheizte Kalorimeter solange geschüttelt, bis das Thermometer einen konstanten Temperaturgang anzeigt. Nun wird der Boden der Ampulle mit einer Stahlnadel durchstossen und unter fortwährendem gleichmässigem Schütteln der Nachgang der Temperatur aufgenommen. Durch Extrapolation der Temperaturablesungen während Vor- und Nachgang auf den Moment der Vermischung wird die durch diese hervorgerufene Temperatursenkung (1 – 2°) bestimmt.

In gleicher Weise wird der Wasserwert des Systems durch Messung der Temperaturerhöhung bei der Zuführung einer bestimmten Menge elektrischer Energie bestimmt. Die Wasserwertsbestimmung wurde für jede Mischung 3mal wiederholt. Der dabei auftretende durchschnittliche mittlere Fehler betrug 7%. Diese relativ grosse Abweichung ist darauf zurückzuführen, dass wegen der Ungleichmässigkeit des Schüttelns der Teil der Gefässwand, der miterwärmt wurde, nicht immer gleich gross war.

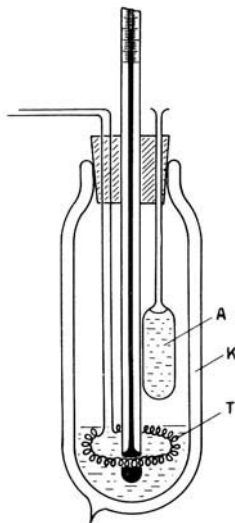


Fig. 3.

Apparat zur Bestimmung der Mischwärme.

K = Dewar-Gefäss, im untern Teil die erste der zu mischenden Komponenten enthaltend.

A = Glasampulle, die zweite der zu mischenden Komponenten enthaltend.

T = Heizwicklung.

Bei der Berechnung der Mischwärme muss noch berücksichtigt werden, dass bei der Vermischung der Gesamtdampfdruck im Kalorimetergefäss steigt und infolgedessen Verdampfungsenergie aufgewendet werden muss. Diese muss vom gemessenen Energiebedarf der Mischung abgezogen werden. Eine ähnliche Korrektur ist beim Kalorimeter-Eichungsversuch anzubringen. Die so erhaltene Mischwärme wird auf ein Mol Gemisch umgerechnet. Die daraus nach Gl. (25) berechneten Werte von $\theta Q^*(1+\lambda)$ sind in Tabelle 1, 3. und 7. Spalte, aufgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass auf Grund der Dispersionswechselwirkung die *van der Waals'sche* Bindungsenergie einer aus je einer Molekel A und einer Molekel B gebildeten *van der Waals'schen* Mischmolekel AB stets kleiner ist als der Mittelwert der *van der Waals'schen* Bindungsenergie der Doppelmolekeln A_2 und B_2 , so dass der Energiebedarf der Reaktion



für dipollose Molekeln stets positiv ist. Auf Grund hiervon ist auch der Energiebedarf bei der Vermischung dipolloser Flüssigkeiten stets positiv.

Als weitere Folge hiervon tritt bei Mischungen genügend benachbart siedender nicht polarer Flüssigkeiten stets Azeotropismus (ein konstant siedendes Gemisch) auf, wobei der Siedepunkt des Azeotropen tiefer liegt als der der leichtflüchtigen Komponente des Gemisches. Azeotropismus tritt dann auf, wenn die Siedepunktsdifferenz der Komponenten kleiner ist als $\vartheta Q^*/5,4$. Dabei ist ϑQ^* der von der Lockerung der *van der Waals'schen* Bindungen herrührende Bedarf an freier Energie bei Vermischung eines halben Moles der ersten mit einem halben Mol der zweiten Komponente; ϑ ist ungefähr gleich Eins. Q^* ist proportional zum Energiebedarf der Reaktion (7) und kann annähernd aus den Verdampfungswärmen, Dichten und Molrefraktionen der Komponenten berechnet werden.

Die Gesamtenergie bei der Vermischung ist etwa doppelt so gross als der *van der Waals'sche* Beitrag zum Bedarf an freier Energie; d. h. zu dem durch die Lockerung der *van der Waals'schen* Bindungen bedingten Bedarf an freier Energie kommt beim Vermischen dipolloser Flüssigkeiten ein etwa ebenso grosser, ebenfalls durch die Lockerung bewirkter Bedarf an latenter Energie hinzu. Bei der Entropie der Mischung wirkt sich das Letztere darin aus, dass auch bei regulären Systemen ausser dem athermischen Anteil (dem Permutationsanteil) der Entropie ein von der Lockerung der *van der Waals'schen* Bindungen herrührender Entropieanteil berücksichtigt werden muss.

Die Zusammensetzung und die Dampfdrucke azeotroper Gemische sowie der Energiebedarf beim Vermischen der Komponenten werden für eine Anzahl Systeme von benachbart siedenden, nicht polaren Substanzen [Benzol und Benzinkohlenwasserstoffe] gemessen, und es werden die theoretischen Aussagen mit den Beobachtungsergebnissen verglichen. Es wird eine befriedigende Übereinstimmung der auf Grund der Theorie der Dispersionswechselwirkung berechneten Parameter mit den experimentellen Beobachtungen festgestellt.

Basel, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

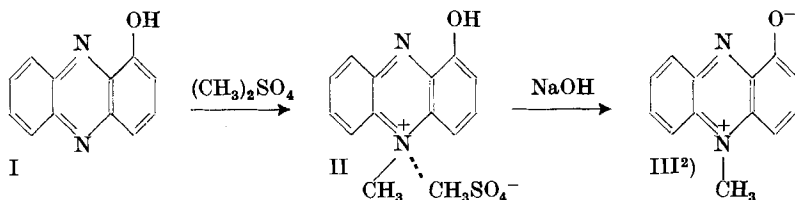
101. Über eine neue Synthese des 1-Oxy-phenazins

von B. Hegedüs.

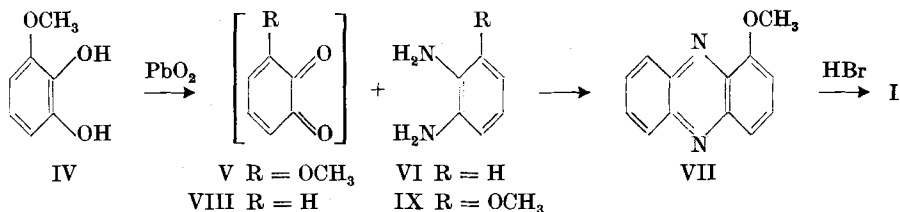
(23. III. 50.)

Theoretischer Teil.

1-Oxy-phenazin (I) dient als Ausgangsmaterial zur Herstellung des Bakterienfarbstoffes Pyocyanin (III). Man erhält letzteres durch Einwirkung von Dimethylsulfat und Alkali auf I (über das Methosulfat II)¹⁾:



Das 1-Oxy-phenazin (I) konnte bis jetzt nur nach der von Wrede & Strack im Jahre 1929 beschriebenen Methode hergestellt werden¹⁾. Darnach wird Pyrogallol-1-monomethyläther (IV) mit Bleidioxid in trockenem Benzol zu 1-Methoxy-o-chinon (V) oxydiert, das ohne Isolierung mit o-Phenylendiamin (VI) zu 1-Methoxy-phenazin (VII) kondensiert wird. Entmethylierung von VII mit Bromwasserstoffsäure führt zu 1-Oxy-phenazin (I):



Der grosse Nachteil dieser Synthese liegt darin, dass das Chinon V auf o-Phenylendiamin (VI) auch oxydierend wirkt, wobei neben viel Harz noch 2,3-Diamino-phenazin erhalten wird³⁾. Um diese Oxydationswirkung möglichst zurückzudrängen, muss die Kondensation von V mit VI in sehr verdünnter Lösung (10 g IV und 6 g VI in 3,2 Liter Benzol + 80 cm³ Eisessig⁴⁾) ausgeführt werden. Auch unter optimalen Bedingungen beträgt

¹⁾ Wrede & Strack, B. **62**, 2051 (1929); Z. physiol. Ch. **181**, 58 (1929); Org. Synth. **26**, 90 (1946). Zur Darstellung von Pyocyanin durch photochemische Oxydation von Phenazin-methosulfat: McIlwain, Soc. **1937**, 1708.

²⁾ Zum Problem der Konstitution des Pyocyanins vgl. Kuhn & Schön, B. **68**, 1537 (1935); McIlwain, Soc. **1937**, 1704; Hilleman, B. **71**, 34, 42, 46 (1938); Puschkarewa, Posztowski, C. **1939**, I, 4328.

³⁾ o-Phenylendiamin geht mit den verschiedensten Oxydationsmitteln in 2,3-Diamino-phenazin über (Beilstein, XXV, 390).

⁴⁾ Org. Synth. **26**, 90 (1946).

die Ausbeute nur 33% der Theorie an 1-Methoxy-phenazin (VII). Ist die Methoxygruppe in der stickstoffhaltigen Komponente (Kondensation von o-Chinon [VIII] mit 1-Methoxy-o-phenylendiamin [IX]), so tritt nur die Oxydationswirkung des Chinons in Erscheinung, und das Amin wird völlig zerstört¹⁾.

Im Gegensatz hiezu bereitet die Darstellung des 2-Oxy-phenazins aus 2-Oxy-1,4-benzochinon und o-Phenylendiamin keine besonderen Schwierigkeiten²⁾.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, bessere Synthesen zur Darstellung des 1-Oxy-phenazins auszuarbeiten. Besonders *Hilleman*³⁾ bemühte sich, durch Variation der Versuchsbedingungen und auf einem Umweg über geeignet substituierte Diphenylaminderivate die Synthese von *Wrede & Strack* zu verbessern. Doch waren seine Versuche nicht erfolgreich, und die Reaktionsfolge IV → VII → I blieb weiterhin der einzig gangbare Weg zur Darstellung des 1-Oxy-phenazins.

Im Jahre 1946 veröffentlichten *Elderfield, Gensler & Birstein*⁴⁾ eine neue Synthese zur Darstellung verschiedener Derivate des 1-Amino-phenazins. Die Synthese beruht auf Beobachtungen von *Eckert & Steiner*⁵⁾ sowie *Tomlinson*⁶⁾, gemäss welchen die Reduktionsprodukte von 2,2'-Dinitro-diphenylaminen bei der Einwirkung schwacher Oxydationsmittel (Bleidioxyd, H₂O₂ oder am besten Eisen(III)-chlorid) mit guter Ausbeute in Phenazin übergehen. Hierbei wird eine chinhydronartige Verbindung zwischen Phenazin und Dihydro-phenazin als Zwischenprodukt angenommen.

Elderfield und Mitarbeiter⁷⁾ stellten 1-Amino-3-methoxy-, 1-Amino-3-methoxy-7-chlor- und 1-Amino-3-chlor-phenazin dar, indem sie die entsprechenden 2,6,2'-Trinitro-diphenylamine katalytisch hydrierten und die entstandenen Triamine ohne zu isolieren der Oxydation mit Eisen(III)-chlorid unterwarfen.

Da der Übergang von 1-Amino-2-oxyphenazin in 1,2-Dioxyphenazin durch einfache Hydrolyse bekannt ist⁸⁾, war es denkbar, dass das nach der Synthese von *Elderfield* und Mitarbeitern erhältliche 1-Amino-phenazin (XVII)⁹⁾ durch Hydrolyse in 1-Oxy-phenazin (I) übergeht. Diese Reaktion liess sich, wie im folgenden gezeigt wird, tatsächlich verwirklichen.

¹⁾ *Hilleman*, B. **71**, 37 (1938).

²⁾ *Kehrmann & Cherpillod*, Helv. **7**, 973 (1924); *Hegedüs, E.-Barell-Festschrift 1946*, 394.

³⁾ Loc. cit.

⁴⁾ J. org. Chem. **11**, 812 (1946); dort auch weitere Literatur über bisherige Arbeiten zur Darstellung 1-substituierter Phenazine.

⁵⁾ M. **35**, 1153 (1914).

⁶⁾ Soc. **1939**, 158.

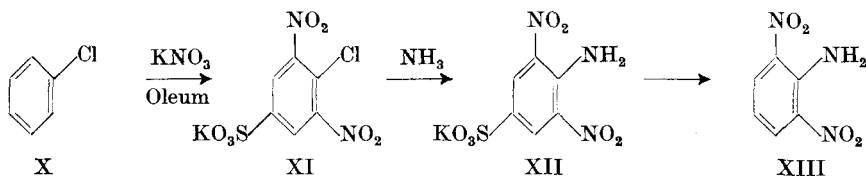
⁷⁾ Loc. cit.

⁸⁾ *Hegedüs, E.-Barell-Festschrift 1946*, 396; Chem. Abst. **41**, 6262^b (1947).

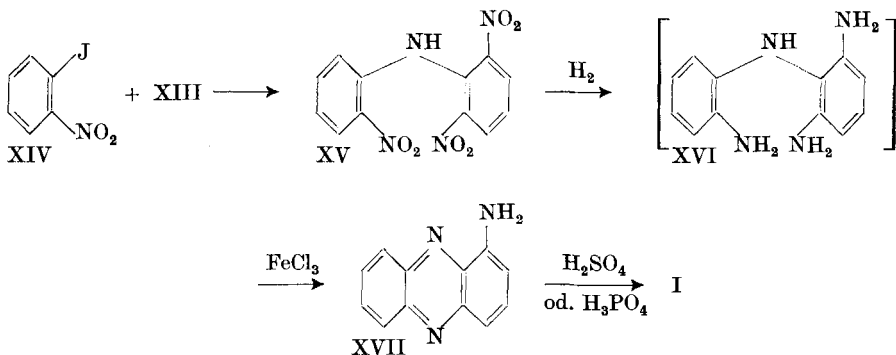
⁹⁾ Die erste von *Kehrmann & Prunier* (Helv. **7**, 984 [1924]) veröffentlichte Synthese des 1-Amino-phenazins hat im Hinblick auf die schwerere Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien keine präparative Bedeutung.

Das zur Darstellung des 1-Amino-phenazins (XVII) benötigte 2,6-Dinitranilin (XIII) wurde aus Chlorbenzol (X) wie folgt aufgebaut:

Durch Einwirkung von Oleum und Kaliumnitrat auf Chlorbenzol in konz. Schwefelsäure¹⁾ bei 90—100° erhält man nach *Ullmann*²⁾ und nach *Lindemann & Wessel*³⁾ das Kaliumsalz der 2,6-Dinitrochlorbenzol-4-sulfosäure (XI), welches durch Kochen mit wässrigem Ammoniak leicht in das gelbe Kaliumsalz der 2,6-Dinitranilin-4-sulfosäure (XII) übergeht⁴⁾. Letzteres gibt beim Kochen mit 60-proz. Schwefelsäure unter Abspaltung der 4-ständigen Sulfo-Gruppe leicht 2,6-Dinitranilin (XIII)⁴⁾. Die Gesamtausbeute an 2,6-Dinitranilin beträgt 20—21% der Theorie, auf Chlorbenzol (X) berechnet. Aus 10 g Chlorbenzol werden 3,3 g 2,6-Dinitranilin erhalten⁵⁾.



Durch Kondensation von 2,6-Dinitranilin (XIII) mit o-Nitrojodbenzol (XIV) in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupferpulver erhält man das 2,6,2'-Trinitro-diphenylamin (XV). o-Nitrochlorbenzol reagierte nicht und o-Nitro-brombenzol bedeutend schlechter. Die Arbeitsweise von *Elderfield* und Mitarbeitern (kurzes Erhitzen in siedendem Nitrobenzol unter starkem Rühren) bewährte sich hierbei sehr gut.



¹⁾ Verwendung von Monohydrat an Stelle der gewöhnlichen konz. Schwefelsäure verbesserte die Ausbeuten nicht.

²⁾ A. **366**, 106 (1909).

³⁾ B. **58**, 1223 (1925); s. a. *Welsh*, Am. Soc. **63**, 3277 (1941).

⁴⁾ *Ullmann*, A. **366**, 104 (1909).

⁵⁾ *Welsh* (loc. cit.) erhielt aus 10 g Chlorbenzol nur 1 g 2,6-Dinitranilin.

2,6,2'-Trinitro-diphenylamin (XV) wurde in alkoholischer Suspension mit Pd-Kohle zu 2,6,2'-Triamino-diphenylamin (XVI) hydriert, das ohne Isolierung in salzsaurer Lösung mit überschüssigem Eisen(III)-chlorid zu 1-Amino-phenazin (XVII) oxydiert wurde.

Die Hydrolyse von XVII zu 1-Oxy-phenazin (I) gelingt weniger leicht als beim 1-Amino-2-oxy-phenazin¹⁾, doch lässt sie sich durch längeres Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure oder noch besser mit verdünnter Phosphorsäure auf 150–160° unter Druck gut bewerkstelligen. Kochen am Rückfluss bleibt fast ohne Einwirkung.

Das so erhaltene 1-Oxy-phenazin weist alle Eigenschaften des von *Wrede & Strack*²⁾ erhaltenen Produktes auf. Seine Überführung in Pyocyanin (III) durch Erhitzen mit Dimethylsulfat und anschließende Behandlung mit Alkali gelingt ebenfalls ohne Schwierigkeiten.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

Kaliumsalz der 2,6-Dinitro-chlorbenzol-4-sulfosäure (XI)³⁾. Zu 300 g (275 cm³) Chlorbenzol lässt man unter Umrühren langsam 1,1 kg (550 cm³) Oleum (60-proz., 66° Bé) zutropfen, wobei man die Temperatur durch zeitweilige Wasserkühlung auf 40–70° hält⁴⁾ (Dauer ca. 1 Stunde). Dann gibt man auf einmal 901 g (490 cm³) konz. Schwefelsäure (d = 1,84) hinzu und trägt 1,35 kg Kaliumnitrat so rasch in kleineren Portionen ein, dass die Temperatur zwischen 60–90° bleibt (ca. 2–2½ Stunden). Der Kolben wird nun mit einem Steigrohr versehen und über Nacht in einem Ölbad auf 90 bis 100° erhitzt. Am nächsten Morgen lässt man auf 60° abkühlen und trägt die halbfeste Masse unter starkem Umschwenken in 8 Liter Eiswasser ein. Das ausfallende, weisse Produkt wird nach 2–3 Stunden abgesaugt und mit 300–400 cm³ gesättigter Kaliumchloridlösung ausgewaschen.

Zum Weiterarbeiten ist das so erhaltene Kaliumsalz noch viel zu unrein⁵⁾. Zur Reinigung wird das gut abgepresste Kaliumsalz noch feucht aus 2 Liter Wasser umkristallisiert, wobei ein Teil ungelöst zurückbleibt. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wird abgenußt und mit 200 cm³ Wasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt nach dem Trocknen bei 100° 399 g XI (51% der Theorie auf Chlorbenzol berechnet). Smp. 294–296°.

Kaliumsalz der 2,6-Dinitranilin-4-sulfosäure (XII): Obige 399 g XI werden mit einem Gemisch von 3,2 Liter Wasser und 1,6 Liter konz. Ammoniak 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wird abgekühlt, durch Kratzen die Kristallisation eingeleitet und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Man erhält so als erste Fraktion 217 g

¹⁾ *Hegedüs*, loc. cit. Durch Diazotieren und Verkochen gelingt die Darstellung von I aus XVII ebensowenig wie bei 1-Amino-2-oxy-phenazin. Es werden hierbei nur braune, amorphe, alkalilunlösliche Produkte erhalten.

²⁾ Loc. cit.

³⁾ *Lindemann & Wessel*, B. **58**, 1223 (1925); die dortige Angabe für die Verwendung von 300 cm³ Schwefelsäure-monohydrat ist offensichtlich ein Druckfehler. Es muss 30 cm³ heissen.

⁴⁾ Einhaltung der angegebenen Temperaturen ist wichtig, da bei tieferen Temperaturen Reaktionsverzögerungen eintreten, worauf beim Anheizen die Sulfurierung und Nitrierung mit so grosser Heftigkeit einsetzt, dass die Reaktion nicht mehr unter Kontrolle gehalten werden kann.

⁵⁾ Die „fast quantitative“ Ausbeute von *Lindemann & Wessel* (loc. cit.) bezieht sich wohl auf dieses Rohprodukt.

Kaliumsalz und durch Abdampfen der Mutterlauge im Vakuum auf ca. 2 Liter weitere 36 g; Totalausbeute: 253 g (71% der Theorie auf XI berechnet¹⁾).

2,6-Dinitranilin (XIII). 253 g Kaliumsalz der 2,6-Dinitranilin-4-sulfosäure werden mit einer Mischung von 1,23 Liter Wasser und 1,32 Liter (2,4 kg) konz. Schwefelsäure²⁾ 4 Stunden schwach am Rückfluss gekocht. Das gebildete 2,6-Dinitranilin sublimiert hierbei teilweise in den Kühler. Nach beendeter Entsulfonierung giesst man in 12 Liter Wasser, lässt über Nacht stehen, nutscht ab, wäscht mit Wasser schwefelsäurefrei und trocknet im Vakuum bei 40—50°. Man erhält so 99 g 2,6-Dinitranilin als grünlichbraunes Kristallpulver, das zum Weiterarbeiten genügend rein ist. Smp. 134—136°. Ausbeute: 64% auf XII und 20,5% auf Chlorbenzol (X) berechnet.

2,6,2'-Trinitro-diphenylamin (XV): Ein Gemisch von 9,13 g 2,6-Dinitranilin, 12,4 g o-Nitroiodbenzol³⁾, 10 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat, 0,5 g Naturkupfer C und 25 cm³ techn. Nitrobenzol⁴⁾ wird unter starkem Rühren auf 205—210° (Innentemperatur) erhitzt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten⁵⁾. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 200 cm³ absolutem Alkohol und stellt in Eis. Man nutscht ab und wäscht mit wenig absolutem Alkohol nach. Der in Alkohol unlösliche Rückstand wird mit 100 cm³ 3-n. Salzsäure verrieben, erneut abgenutscht und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Man erhält so 9,7 g noch kupferhaltiges Rohprodukt. Smp. 215—220°; zur Reinigung wird aus 350 cm³ Eisessig umkristallisiert. Ausbeute: 6,65 g XV (44% der Theorie). Smp. 220—222°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Eisessig umgelöst. Smp. 222°.

$C_{12}H_8O_6N_4$ (304) Ber. N 18,42% Gef. N 18,28%

1-Amino-phenazin (XVII): 18,75 g einmal aus Eisessig umgelöstes 2,6,2'-Trinitro-diphenylamin (XV) werden in 300 cm³ Alkohol suspendiert und mit Pd-Kohle (3-proz.) hydriert. Die für 9 H₂ berechnete Wasserstoffmenge (12,7 Liter) wird in ca. 5 Stunden aufgenommen, die Substanz geht hierbei in Lösung. Man gibt 30 cm³ 3-n. Salzsäure hinzu, filtriert vom Katalysator ab und dampft die Lösung unter Stickstoff im Vakuum auf ca. 100 cm³ ein. Man leert den Rückstand in eine filtrierte Lösung von 60 g techn. Eisen(III)-chlorid-hexahydrat in 300 cm³ Wasser und lässt die tief blaugrüne Lösung über Nacht stehen. Dann wird durch Zusatz von krist. Natriumacetat das rohe 1-Amino-phenazin (XVII) ausgefällt, abgenutscht und mit ca. 1 Liter Wasser ausgewaschen⁶⁾.

Rohausbeute: 11,5 g. Zur Reinigung wird im Hochvakuum bei 160—170° sublimiert. Man erhält 8,3 g (69% der Theorie, auf 2,6,2'-Trinitro-diphenylamin (XV) berechnet) reines 1-Amino-phenazin (XVII) in tief rotvioletten Kristallen. Smp. 179—181° (Lit. 170—172°).

1-Oxy-phenazin (I): 0,98 g 1-Amino-phenazin werden mit 20 cm³ 3-n. Phosphorsäure 36 Stunden im Rohr auf 150—160° erhitzt. Man stellt mit 3-n. Natronlauge stark

¹⁾ Bei der Anwendung von rohem Kaliumsalz XI beträgt die Ausbeute nur ca. 30—35% an XII.

²⁾ In den Angaben von *Ullmann* (A. **366**, 105) muss ebenfalls ein Druckfehler vorliegen. Es muss „30 Teilen Wasser“ und nicht „3 Teilen Wasser“ heissen, um zu einer ca. 60 Gew.-proz. Schwefelsäure zu gelangen.

³⁾ Darstellung aus o-Nitranilin: *Ullmann*, B. **29**, 1880 (1896). Kp₁₃ 135°, Smp. 49—52°. Ausbeute: 90% der Theorie.

⁴⁾ Ein Zusatz von kleinen Mengen Wasser, wie er von *Elderfield* und Mitarbeiter empfohlen wird, erwies sich als unnötig; doch widerspricht dieser Umstand dem katalytischen Einfluss geringer Wassermengen nicht, da technisches Nitrobenzol immer eine geringe Menge Wasser enthält.

⁵⁾ Längeres Erhitzen beeinträchtigt die Ausbeute.

⁶⁾ Das Auswaschen des Rohproduktes ist zwecks vollständiger Entfernung der Eisensalze unbedingt erforderlich, da sonst die Sublimation misslingt. Das Waschwasser muss zum Schluss fast farblos ablaufen.

alkalisch, filtriert von alkaliumlöslichen Verunreinigungen ab und fällt das 1-Oxy-phenazin aus der blauvioletten Lösung mit Essigsäure aus.

Rohausbeute: 0,65 g. Zur Reinigung wird im Hochvakuum bei 140° sublimiert. Ausbeute: 0,52 g reines 1-Oxy-phenazin (53% der Theorie). Smp. 156–157° (Lit. 156°).

$C_{12}H_8ON_2$ (196) Ber. N 14,28% Gef. N 14,49%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung: Dr. H. Waldmann) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird über eine neue Synthese des 1-Oxy-phenazins, ausgehend von Chlorbenzol, berichtet. Sie verläuft wie folgt: Chlorbenzol → Kaliumsalz der 2,6-Dinitrochlorbenzol-4-sulfosäure → Kaliumsalz der 2,6-Dinitroanilin-4-sulfosäure → 2,6-Dinitranilin. Letztere Verbindung wird mit o-Nitro-jodbenzol zu 2,6,2'-Trinitro-diphenylamin kondensiert. Durch katalytische Hydrierung und anschliessende milde Oxydation entsteht daraus 1-Aminophenazin, das durch energische Hydrolyse in 1-Oxy-phenazin übergeht.

Wissenschaftliche Laboratorien der
Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

102. Über die Wachstumswirkung von DL-Tryptophan, 3-Oxyanthranilsäure und DL-Kynurenin bei nikotinsäurefrei ernährten Ratten ¹⁾

von O. Wiss, G. Viollier und M. Müller ²⁾

(28. III. 50.)

Beadle und Mitarbeiter³⁾ haben festgestellt, dass Kynurenin im Wachstumsversuch bei einer Mutanten von *Neurospora crassa* die Nikotinsäure bzw. das Tryptophan ersetzen kann. Sie haben daraus geschlossen, dass diese Verbindung als Zwischenprodukt bei der Synthese der Nikotinsäure aus Tryptophan entsteht. Auf Grund dieser Tatsache lag es nahe, anzunehmen, dass dieser Substanz auch bei der Nikotinsäurebildung im tierischen Organismus die gleiche Bedeutung zukommt, denn es hatte sich gezeigt, dass eine weitgehende Überein-

¹⁾ Teilweise vorgetragen an der 35. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen (22./23. Oktober 1949 in Fribourg).

²⁾ Mit Unterstützung der *Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung*.

³⁾ G. W. Beadle, H. K. Mitchell & J. F. Nye, Proc. Nat. Acad. Sc. USA. **33**, 155 (1947).

alkalisch, filtriert von alkalienlöslichen Verunreinigungen ab und fällt das 1-Oxy-phenazin aus der blauvioletten Lösung mit Essigsäure aus.

Rohausbeute: 0,65 g. Zur Reinigung wird im Hochvakuum bei 140° sublimiert. Ausbeute: 0,52 g reines 1-Oxy-phenazin (53% der Theorie). Smp. 156–157° (Lit. 156°).

$C_{12}H_8ON_2$ (196) Ber. N 14,28% Gef. N 14,49%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung: Dr. H. Waldmann) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird über eine neue Synthese des 1-Oxy-phenazins, ausgehend von Chlorbenzol, berichtet. Sie verläuft wie folgt: Chlorbenzol → Kaliumsalz der 2,6-Dinitrochlorbenzol-4-sulfosäure → Kaliumsalz der 2,6-Dinitroanilin-4-sulfosäure → 2,6-Dinitranilin. Letztere Verbindung wird mit o-Nitro-jodbenzol zu 2,6,2'-Trinitro-diphenylamin kondensiert. Durch katalytische Hydrierung und anschliessende milde Oxydation entsteht daraus 1-Aminophenazin, das durch energische Hydrolyse in 1-Oxy-phenazin übergeht.

Wissenschaftliche Laboratorien der
Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

102. Über die Wachstumswirkung von DL-Tryptophan, 3-Oxyanthranilsäure und DL-Kynurenin bei nikotinsäurefrei ernährten Ratten ¹⁾

von O. Wiss, G. Viollier und M. Müller ²⁾

(28. III. 50.)

Beadle und Mitarbeiter³⁾ haben festgestellt, dass Kynurenin im Wachstumsversuch bei einer Mutanten von *Neurospora crassa* die Nikotinsäure bzw. das Tryptophan ersetzen kann. Sie haben daraus geschlossen, dass diese Verbindung als Zwischenprodukt bei der Synthese der Nikotinsäure aus Tryptophan entsteht. Auf Grund dieser Tatsache lag es nahe, anzunehmen, dass dieser Substanz auch bei der Nikotinsäurebildung im tierischen Organismus die gleiche Bedeutung zukommt, denn es hatte sich gezeigt, dass eine weitgehende Überein-

¹⁾ Teilweise vorgetragen an der 35. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen (22./23. Oktober 1949 in Fribourg).

²⁾ Mit Unterstützung der *Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung*.

³⁾ G. W. Beadle, H. K. Mitchell & J. F. Nye, Proc. Nat. Acad. Sc. USA. **33**, 155 (1947).

stimmung hinsichtlich des Tryptophan-Nikotinsäure-Stoffwechsels bei der erwähnten Neurospora-Mutanten und dem tierischen Organismus besteht. Untersuchungen von *Rosen* und Mitarbeitern¹⁾ sprechen jedoch gegen eine solche Annahme, denn es ist ihnen nicht gelungen, nach Verabreichung von Kynurenin im Harn eine vermehrte N-Methylnikotinsäure-Ausscheidung festzustellen, wie sie nach Zufuhr von Nikotinsäure oder Tryptophan zustande kommt. *Krehl & Bonner*²⁾ haben mit Kynurenin an nikotinsäurefrei ernährten Ratten keinen Wachstumseffekt erzielen können. Intraperitoneale Injektion von je 10 mg dieser Substanz während 6 Tagen erwies sich als wirkungslos, während Nikotinsäure und Tryptophan eine deutliche Wachstumswirkung zur Folge hatten. *Heidelberger* und Mitarbeiter³⁾ verfütterten mit ¹⁴C signiertes Tryptophan und bewiesen, dass Tryptophan einerseits in Kynurenin und Kynurensäure, anderseits in Nikotinsäure übergehen kann. Da kein signiertes Kynurenin verfüttert worden ist, können diese Versuche wohl als Hinweis, jedoch nicht als Beweis dafür betrachtet werden, dass Kynurenin als Zwischenprodukt bei der Nikotinsäuresynthese entsteht. In früheren Untersuchungen haben wir nachgewiesen, dass Kynurenin in Anthranilsäure und Alanin aufgespalten wird⁴⁾. Es ist leicht vorstellbar, dass 3-Oxyanthranilsäure (3-Oxy-2-aminobenzoesäure) in entsprechender Weise aus Oxykynurenin im tierischen Organismus gebildet wird⁵⁾. Da nachgewiesen wurde, dass 3-Oxyanthranilsäure in Nikotinsäure übergehen kann⁶⁾, ist auf Grund unserer Untersuchungen anzunehmen, dass auch das Kynurenin an der Nikotinsäuresynthese beteiligt ist.

Zur Abklärung dieser Frage haben wir Kynurenin an nikotinsäurefrei und tryptophanarm ernährten Ratten auf seine Wachstumswirkung geprüft und mit Nikotinsäure, Tryptophan und 3-Oxyanthranilsäure verglichen, von welchen bekannt ist, dass sie die Nikotinsäure im Wachstumsversuch ersetzen können. Bei der Verabreichung der zu untersuchenden Substanzen musste der Einfluss der Darmflora berücksichtigt werden. *Ellinger* und Mitarbeiter⁷⁾ haben nämlich nachgewiesen, dass diese imstande ist, Tryptophan in Nikotinsäure umzuwandeln. Das Kynurenin wurde deshalb subkutan verabreicht. Nach mehrwöchiger Versuchsdauer liess sich durch Kynurenin ähnlich wie durch Nikotinsäure, Tryptophan und 3-Oxyanthranil-

¹⁾ *F. Rosen, J. W. Huff & W. A. Perlzweig, J. Nutr.* **33**, 561 (1947).

²⁾ Zitiert nach *W. A. Krehl, Vit. a. Horm.* **7**, 140 (1949).

³⁾ *Ch. Heidelberger, M. E. Gullberg, A. F. Morgan & S. Lepkovsky, J. Biol. Chem.* **179**, 143 (1949); *Ch. Heidelberger, E. P. Abraham & S. Lepkovsky, ibid.* **179**, 151 (1949).

⁴⁾ *O. Wiss, Helv.* **32**, 1694 (1949).

⁵⁾ *A. Butenandt, W. Weidel & H. Schlossberger, Z. Naturforschg.* **4b**, 242 (1949); *O. Wiss & H. Fuchs, Helv.* **32**, 2553 (1949).

⁶⁾ *H. K. Mitchell, J. F. Nyc & R. D. Owen, J. Biol. Chem.* **175**, 433 (1948).

⁷⁾ *P. Ellinger & M. M. Abdel Kader, Biochem. J.* **44**, 285 (1949).

säure ein eindeutiger Wachstumseffekt erzielen. Nach Abschluss des Versuches wurde der Nikotinsäuregehalt in Blut und Leber der einzelnen Tiere bestimmt. Aus den Durchschnittswerten ist ersichtlich, dass Kynurenin wie Nikotinsäure, Tryptophan und 3-Oxyanthranilsäure eine Erhöhung des Nikotinsäuregehaltes im Blut zur Folge hat, während der Gehalt in der Leber nur nach Verabreichung von Nikotinsäure und Tryptophan signifikant ansteigt.

Experimenteller Teil.

a) Wachstumsversuche.

Aus Untersuchungen von *Krehl* und Mitarbeitern¹⁾ ist bekannt, dass Nikotinsäure-Mangelercheinungen bei der Ratte nur erzeugt werden können, wenn der Tryptophangehalt der Nahrung tief gehalten wird. Hoher Maisgehalt begünstigt Mangelercheinungen; sie treten zurück, wenn an Stelle von Mais andere Kohlehydrate, wie Glucose oder reine Stärke, verabreicht werden. Saccharose wirkt ähnlich, aber nicht so intensiv wie Mais. Zusatz eines tryptophanfreien Aminosäurengemisches befördert das Auftreten von Mangelsymptomen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die von uns verwendeten Grundfuttermischungen.

Tabelle 1.

Bestandteile in %	Futter R ₁₂	Futter G ₁₂	Futter M ₉	Futter M ₇
Rohrzucker	83,7	—	46,7	46,5
D-Glucose	—	83,7	—	—
Maismehl	—	—	40,0	40,0
Casein (<i>Wander</i> , für Vitaminversuche)	12,0	—	9,0	7,0
Casein (alkoholextrahiert)	—	12,0	—	—
Salzgemisch (<i>Salmon</i>) ²⁾	4,0	4,0	4,0	4,0
Aminosäurengemisch (<i>Roche</i> , tryptophanfrei)	—	—	—	2,0
L-Cystin	0,3	0,3	0,3	0,3
Glykokoll	—	—	—	0,2
Vitamine (pro Kilo Futter):				
Adermin 4 mg	Calciferol 0,125 mg	Lactoflavin	4 mg	
Aneurin 2 mg	Cholin 2,0 g	Pantothensäure	10 mg	
Carotin 5 mg	Inosit 200 mg	Tocopherol	50 mg	
Fett: 20 g Sonnenblumenöl pro Kilo Futter.				

Tabelle 2 zeigt den Einfluss der verschiedenen Futtermischungen auf die mittlere Wachstumszunahme junger, männlicher, weisser Glaxoratten während 8 Wochen, das heisst von der 4. bis zur 12. Lebenswoche. Es ist daraus ersichtlich, dass sich die von *Krehl* und Mitarbeitern (l. c.) erhobenen Befunde bestätigen lassen. Das Futter M₇, das einen niederen Eiweiss-, aber hohen Maisgehalt aufweist, gibt den geringsten Wachstumseffekt; Zusatz von 30 mg Nikotinsäure, 4 g DL-Tryptophan oder 400 mg 3-Oxyanthranilsäure pro Kilo Futter verhindern weitgehend die Wachstumshemmung.

¹⁾ W. A. *Krehl*, Vit. a. Horm. **7**, 118 (1949).

²⁾ W. D. *Salmon*, J. Nutr. **33**, 155 (1947).

Tabelle 2.

Futter- mischung	ohne Zusatz		30 mg Nikotin- säure pro Kilo Futter		4 g DL-Tryptophan pro Kilo Futter		400 mg 3-Oxy- anthranilsäure pro Kilo Futter	
	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g
R ₁₂	5	52	5	82	6	69	—	—
G ₁₂	4	63	4	105	4	103	4	84
M ₉	4	45	4	110	4	93	4	86
M ₇	5	22	5	116	5	111	5	78
M ₇	5	20	5	97	5	90	5*)	98

*) 600 mg 3-Oxy-anthranilsäure pro Kilo Futter.

Aus Tabelle 3 ist die wachstumsfördernde Wirkung des Kynurenins ersichtlich. Den auf Mangelkost gesetzten Tieren wurden täglich 20 mg DL-Kynurenin in ca. 1 cm³ Wasser subkutan verabreicht. Parallel dazu wurden Vergleichstieren in entsprechender Weise 0,5 mg Nikotinsäure bzw. 5 mg 3-Oxyanthranilsäure täglich gespritzt. Der Vergleich der mittleren Gewichtszunahme zeigt deutlich die wachstumsfördernde Wirkung sowohl von Nikotinsäure, 3-Oxyanthranilsäure als auch von DL-Kynurenin.

Tabelle 3.

Futter- mischung	ohne Zusatz		0,5 mg Nikotin- säure täglich		20 mg DL-Kynu- renin täglich		5 mg 3-Oxyan- thranilsäure täglich	
	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g	Tier- zahl	mittl. Gew.- Zunahme in g
M ₇	5	19	5	102	5	70	5	103

b) Nikotinsäuregehalt in Blut und Leber.

Die mit M₇-Futtermischung ernährten Ratten wurden nach Abschluss des Versuches dekapitiert, das Blut unter Zugabe einer Spatelspitze Natriumcitrat aufgefangen und enteiweißt: 1 Teil Blut wurde mit 5 Teilen Wasser hämolysiert und mit je 1 Teil 10-proz. Natriumwolframatlösung und ²/₃-n. Schwefelsäure versetzt. Nach ca. 30 Minuten wurde der Niederschlag durch Zentrifugieren abgetrennt und die überstehende Lösung zur Ausfällung der überschüssigen Wolfram- und Schwefelsäure mit 1 Spatelspitze festem, pulverisiertem Bariumhydroxyd versetzt (ca. pH = 10). Das Filtrat wurde mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure bis ca. pH = 6 neutralisiert, so dass eventuell im Überschuss vorhandene Bariumionen entfernt wurden. Den frisch getöteten Tieren wurde sofort die Leber entnommen, mit Seesand im Mörser vollständig homogenisiert, mit Wasser auf das 8fache Volumen verdünnt und wie oben beschrieben enteiweißt. Die Nikotinsäure wurde nach der Methode von *Snell & Wright*¹⁾ mikrobiologisch bestimmt.

¹⁾ E. E. Snell & L. D. Wright, J. Biol. Chem. **139**, 675 (1941), modifiziert nach E. C. Barton-Wright, Biochem. J. **38**, 314 (1944); Analyst **70**, 283 (1946).

Tabelle 4 zeigt die Durchschnittswerte von Nikotinsäure in Blut und Leber der verschiedenen Tiergruppen. Zudem ist aus der statistischen Auswertung (nach Fisher¹⁾) ersichtlich, ob ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe, welcher nur Futter M₇ ohne Zusatz verabreicht worden ist, besteht. Als Grenzwert wird $P = 0,01$ angenommen. Ein signifikanter Unterschied ist demnach vorhanden, wenn $P < 0,01$.

Tabelle 4.

	Futter M ₇ (Kontroll- gruppe)	Futter M ₇ + 30 mg Nikotin- säure pro Kilo	Futter M ₇ + 0,5 mg Nikotin- säure pro Tag subc.	Futter M ₇ + 4 g DL- Trypto- phan pro Kilo Futter	Futter M ₇ + 5 mg 3-Oxyan- thranil- säure pro Tag subc.	Futter M ₇ + 20 mg DL-Kynu- renin pro Tag subc.
Mittl. Nikotinsäure- gehalt des Blutes in mg%	0,4	0,8	0,75	0,975	0,7	0,52
P aus Vergleich mit Kontrollgruppe < . .		0,001	0,001	0,001	0,001	0,01
Mittl. Nikotinsäure- gehalt der Leber in mg%	9,6	20,0	18,6	17,7	11,7	11,2
P aus Vergleich mit Kontrollgruppe < . .		0,001	0,001	0,01	0,1	0,4

Zusammenfassung.

1. Die Ratte kann, wie aus den mitgeteilten Wachstumsversuchen hervorgeht, an Stelle der Nikotinsäure, des Tryptophans oder der 3-Oxyanthranilsäure das DL-Kynurenin verwerten.

2. Die Tatsache, dass subkutan verabreichtes Kynurenin wirksam ist, zeigt, dass die Darmflora für die Umwandlung von Kynurenin in Nikotinsäure nicht notwendig ist.

3. So wie Nikotinsäure, Tryptophan und 3-Oxyanthranilsäure hat auch DL-Kynurenin eine Erhöhung des Nikotinsäuregehaltes im Blut zur Folge.

4. Der Nikotinsäuregehalt der Leber ist erhöht nach Verabreichung von Nikotinsäure und Tryptophan; subkutan verabreichte 3-Oxyanthranilsäure und DL-Kynurenin haben keinen Einfluss.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität
und Eiweisslaboratorium der Medizinischen Universitätsklinik, Basel.

¹⁾ R. A. Fisher, Statistical Methods for Research Workers, 1946.

103. Über die Oxydation von 3-Oxyanthranilsäure durch Leberhomogenat¹⁾

von G. Viollier und H. Süllmann.

(27. III. 50.)

Die Umwandlung von Tryptophan in Nikotinsäure erfolgt im Organismus über mehrere Zwischenstufen²⁾. Das letzte bekannte Glied der Reihe ist 3-Oxyanthranilsäure (3-Oxy-2-aminobenzoessäure). Diese Verbindung kann sowohl von gewissen Mutanten von *Neurospora crassa*³⁾ als auch von weissen Ratten⁴⁾ zur Nikotinsäuresynthese verwendet werden.

In Ernährungsversuchen (vgl. die voranstehende Mitteilung von O. Wiss und Mitarbeitern⁵⁾) mussten, um einen annähernd gleichen Wachstumseffekt zu erzielen, von DL-Tryptophan 4 g, von 3-Oxyanthranilsäure 600 mg und von Nikotinsäure 30 mg pro Kilo Futter verabreicht werden. Ferner soll nach *Mitchell et al.*⁴⁾ 3-Oxyanthranilsäure bei subkutaner Verabreichung bedeutend weniger wirksam sein. In der voranstehenden Mitteilung wurde jedoch gezeigt, dass an Ratten 5 mg dieser Substanz bei täglicher subkutaner Injektion ungefähr den gleichen Gewichtszuwachs zur Folge hatten wie 0,5 mg Nikotinsäure. Das Verhältnis der Wachstumsdosis von 3-Oxyanthranilsäure zu derjenigen der Nikotinsäure ist also nach den mitgeteilten Versuchen bei oraler Verabreichung 20:1, bei subkutaner Verabreichung 10:1. Diese Zahlen deuten an, dass bei beiden Applikationsarten ein Teil der 3-Oxyanthranilsäure im Tierkörper abgebaut wird und für die Nikotinsäuresynthese verloren geht.

Um über diesen möglichen Abbau der 3-Oxyanthranilsäure im Organismus Aufschluss zu gewinnen, haben wir untersucht, ob durch Leberhomogenat eine Oxydation dieser Verbindung erzielt werden kann. Zum Vergleich wurden auch 3-Aminosalicylsäure (2-Oxy-3-aminobenzoessäure) und p-Aminosalicylsäure (2-Oxy-4-aminobenzoessäure) als Substrate verwendet. Über das Resultat dieser Untersuchungen wird im folgenden kurz berichtet.

¹⁾ Vorläufige Mitteilung dieser Versuche anlässlich der 35. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen, *Helv. physiol. acta* **7**, C 61 (1949).

²⁾ *W. S. Krehl*, *Vitam. und Horm.*, **7**, 111 (1949).

³⁾ *H. K. Mitchell & J. F. Nyc*, *Proc. Nat. Acad. of Sci.* **34**, 1 (1948); *D. Bonner*, *Proc. Nat. Acad. of Sci.* **34**, 5 (1948).

⁴⁾ *H. K. Mitchell, J. F. Nyc & R. D. Owen*, *J. Biol. Chem.* **175**, 433 (1948).

⁵⁾ *O. Wiss, G. Viollier & M. Müller*, *Helv.* **33**, 771 (1950).

Methodisches.

Die Leber von ausgewachsenen Ratten wurde in situ durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung in die Vena cava möglichst blutfrei gespült, fein zerschnitten und im Apparat von *Potter & Elvehjem*¹⁾ unter Eiswasserkühlung homogenisiert. Beim Homogenisieren wurde physiologische Kochsalzlösung, in der Regel die dreifache Menge des Lebergewichtes, zugesetzt („vollständiges Homogenat“). Zur Gewinnung der „Lebersuspension“ wurde das vollständige Homogenat 15 Minuten lang bei 3500 U/min. zentrifugiert und die „überstehende Lösung“ abgegossen. Der Rückstand wurde dreimal mit je 10 cm³ physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und dann in der zwei- bis fünffachen Menge physiologischer Kochsalzlösung, bezogen auf das Lebergewicht, suspendiert.

3-Oxyanthranilsäure wurde mit etwas weniger als der berechneten Menge Natronlauge neutralisiert. Die Lösungen wurden mit Wasser oder mit Phosphatpuffer auf das gewünschte Volumen gebracht.

Der Sauerstoffverbrauch wurde manometrisch bei 37,5° gemessen. Im Gasraum befand sich Luft, im Einsatz Natronlauge. In den Versuchen mit Cyanid wurde die Lauge fortgelassen.

Ergebnisse.

3-Oxyanthranilsäure ist autoxydabel, besonders leicht bei alkalischer Reaktion der Lösung. Bei schwach saurer Reaktion kommt die Sauerstoffaufnahme nur langsam in Gang (Induktionsperiode), bei schwach alkalischer Reaktion ist die Induktionsperiode weniger deutlich.

Die Oxydation der 3-Oxyanthranilsäure wird durch Enzymlösungen aus der Leber beschleunigt. Wirksam sind das vollständige Homogenat und der nach Zentrifugieren und Auswaschen aus dem Homogenat gewonnene Rückstand. Die überstehende Lösung ist praktisch wirkungslos; der mit ihr im vollständigen Versuch (überstehende Lösung + Substrat) gemessene Sauerstoffverbrauch ist nicht höher, sondern sogar geringer als die Summe des Sauerstoffverbrauches, die sich aus „Leeratmung“ (überstehende Lösung allein) und Autoxydation (Substrat allein) ergibt. 3-Oxyanthranilsäure hemmt offenbar also die Eigenatmung von Leberextrakten. Der gewaschene und suspendierte Rückstand besitzt — im Gegensatz zum vollständigen Homogenat und zur überstehenden Lösung — nur noch eine geringe Eigenatmung.

Tabelle I gibt einige mit dem vollständigen Homogenat, der überstehenden Lösung und mit der Suspension erhaltene Ergebnisse wieder. In dieser Versuchsreihe wurde der gewaschene Rückstand von 20 cm³ Homogenat in 10 cm³ physiologischer Kochsalzlösung suspendiert.

Berücksichtigt man die Leeratmung und die Autoxydation, so ist zu schliessen, dass 1) die Aktivität des Leberhomogenates sich im Rückstand vollständig wiederfindet und 2) 3-Oxyanthranilsäure die Eigenatmung des vollständigen Leberhomogenates und der überstehenden Lösung hemmt.

¹⁾ V. R. Potter & C. A. Elvehjem, J. Biol. Chem. **114**, 495 (1936).

Tabelle I.

Versuche mit vollständigem Homogenat, überstehender Lösung und Rückstand.

Ansätze: 1 cm³ Enzymlösung + 1 cm³ 0,02-m. 3-Oxyanthranilsäure + 0,8 cm³ 0,2-m. Phosphatpuffer (pH 6,9); Einsatz 0,2 cm³ NaOH.

Resultate: Sauerstoffverbrauch in mm³ O₂.

Minuten	Vollst. Homogenat		Übersteh. Lösung		Rückstand		Substrat allein
	allein	+ Substrat	allein	+ Substrat	allein	+ Substrat	
15	19	18	13	17	8	10	0
30	39	58	26	36	13	57	8
60	74	142	62	68	20	200	25
90	101	229	84	93	30	331	39
120	117	306	101	121	34	373	55
180	143	391	122	166	47	408	82

Die weiteren Versuche wurden mit dem in physiologischer Kochsalzlösung suspendierten Rückstand gemacht.

Tabelle II.

Oxydation von 3-Oxyanthranilsäure durch Lebersuspension bei pH 6,7 und 7,2.

Ansätze: 1 cm³ Lebersuspension (1:3), 1 cm³ 0,08-m. 3-Oxyanthranilsäure, 1 cm³ 0,2-m. Phosphatpuffer; im Einsatz 0,2 cm³ NaOH.

Resultate: Sauerstoffverbrauch in mm³ O₂.

Minuten	pH = 6,7			pH = 7,2		
	Substrat allein	Enzym allein	Enzym + Substrat	Substrat allein	Enzym allein	Enzym + Substrat
15	5	8	66	26	15	141
30	27	15	159	70	24	374
45	42	19	284	107	30	613
60	67	28	450	145	39	834
75	87	35	651	181	44	1041
90	104	42	848	218	49	1217
125	150	62	1190	297	62	1350

Die Geschwindigkeit, mit der 3-Oxyanthranilsäure von dem Leberenzym oxydiert wird, hängt vom pH der Lösung ab; sie ist — ebenso wie die Autoxydation — bei alkalischer Reaktion grösser als bei saurer. Tabellen II und III veranschaulichen den zeitlichen Ablauf der Oxydation bei verschiedenem pH. Die Substratkonzentration der Versuchsreihe von Tabelle II ist viermal grösser als jene der Versuchsreihe von Tabelle III. In den ersten Messzeiten nimmt die Oxydationsgeschwindigkeit zu, etwa nach der Art einer autokatalysierten Reaktion; sie verläuft dann annähernd gradlinig, bis sich eine Erschöpfung des Substrates bemerkbar macht.

Tabelle III.

Oxydation von 3-Oxyanthranilsäure durch Lebersuspension bei
pH 6,8, 7,3 und 7,8.

Ansätze: 1 cm³ Lebersuspension (1:3), 1 cm³ 0,02-m. 3-Oxyanthranilsäure, 1 cm³ 0,2-m. Phosphatpuffer; im Einsatz 0,1 cm³ NaOH.

Resultate: Sauerstoffverbrauch in mm³ O₂.

Minuten	pH = 6,8			pH = 7,3			pH = 7,8		
	Substrat allein	Enzym allein	Enzym + Substrat	Substrat allein	Enzym allein	Enzym + Substrat	Substrat allein	Enzym allein	Enzym + Substrat
15	0	0	7	14	2	29	32	9	78
30	2	3	26	21	2	78	58	12	184
60	7	7	71	28	6	222	90	11	353
90	12	13	146	38	13	342	124	14	368
120	16	16	216	48	15	365	153	16	376

Die Versuchslösungen waren in bezug auf das Substrat 0,003- bis 0,03-m. In diesem Bereiche nimmt die Oxydationsgeschwindigkeit mit der Substratkonzentration zu. Höhere Substratkonzentrationen wurden wegen der hohen Autoxydation nicht verwendet. Die Oxydationsgeschwindigkeit steigt bei einer Erhöhung der Enzymmenge an. Die Bedingungen, unter denen eine reproduzierbare Proportionalität zwischen Enzymmenge und Sauerstoffaufnahme erreicht wird, wurden noch nicht ermittelt.

Die sich in Gegenwart des Leberenzym vollziehende Oxydation der 3-Oxyanthranilsäure geht über die Aufnahme von 1 Atom Sauerstoff pro Molekel Substrat hinaus. In Versuchen mit 1 cm³ Suspension und 0,5 cm³ 0,01-m. Substratlösung wurden bei pH 6,8 in 3 Stunden nach Abzug des Leerwertes 90 mm³ O₂ aufgenommen. Das entspricht einem Verbrauch von 0,8 Molen Sauerstoff pro Mol Substrat. Nach 4 Stunden wurde nicht mehr Sauerstoff aufgenommen.

Die Lösung ist nach Abschluss des Versuches tief rot gefärbt. Der Farbstoff lässt sich nach Ausfällung der Proteine durch Trichloressigsäure mit Äther extrahieren. Ein wesentlicher Teil des roten Oxydationsproduktes findet sich in der Eiweissfällung.

Bei der enzymatischen Oxydation der 3-Oxyanthranilsäure entsteht kein Kohlendioxyd. Bei pH 6,8 gemachte Versuche mit und ohne Alkali im Einsatz der Atmungsgefässe ergaben gleich grosse Druckänderungen. Ferner konnte keine Abspaltung von Ammoniak nachgewiesen werden.

Kaliumcyanid hemmt die enzymatische Oxydation der 3-Oxyanthranilsäure. Mit 0,00033-m. Cyanid in der Versuchslösung (pH 7,3) ist die Hemmung meistens bereits vollständig, wenn man den durch die Autoxydation des Substrates bedingten Sauerstoffverbrauch berücksichtigt. Die Autoxydation wird selbst von der fünffachen Cyanidkonzentration nicht beeinflusst. In einigen Versuchen hemmten 0,001-m. KCN die in Gegenwart des Leberenzym erfolgende Oxydation nicht ganz vollständig.

Erhitzen zerstört die Aktivität der Suspension bis auf einen geringen Rest. Nach 20 Minuten langem Erwärmen bei 80° ist sie praktisch inaktiv.

Unter den Bedingungen, unter denen 3-Oxyanthranilsäure von dem Leberenzym oxydiert wird, werden ihre Isomeren, die 3-Aminosalicylsäure und die p-Aminosalicylsäure, nicht oxydiert. Sie zeigen unter diesen Bedingungen auch keine nennenswerte Autoxydation.

Diskussion.

Die enzymatische Oxydation der 3-Oxyanthranilsäure setzt vermutlich an der Oxy-Amino-Gruppierung ein. Dafür ist ausserdem die Nachbarschaft von Amino- und Carboxylgruppe von Bedeutung: 3-Aminosalicylsäure wird von unserem Leberpräparat nicht oxydiert. Die Reaktion besteht offenbar nicht nur in einer Dehydrierung zum o-Chinonimin. Jedoch lässt sich noch nicht entscheiden, ob der gesamte gemessene Sauerstoffverbrauch auf eine Enzymwirkung zurückzuführen ist, oder ob etwa enzymatisch gebildete Oxydationsprodukte ohne Beteiligung des Enzyms unter Sauerstoffverbrauch weiterreagieren.

Das die Oxydation der 3-Oxyanthranilsäure beschleunigende Enzym ist an feste Leberpartikelchen gebunden und ist cyanidempfindlich. Die Annahme ist naheliegend, dass die Oxydation durch das auch andere Phenole und aromatische Amine oxydierende Cytochromoxydase-Cytochromsystem der Leber bewirkt wird.

Über die Bedeutung der hier in vitro nachgewiesenen Oxydation von 3-Oxyanthranilsäure durch Leberenzym für den Stoffwechsel dieser Verbindung kann noch nichts Bestimmtes ausgesagt werden. Ob die Umwandlung von 3-Oxyanthranilsäure in Nikotinsäure mit diesem Oxydationsvorgang in Zusammenhang steht, wissen wir nicht. Immerhin ist erwähnenswert, dass 3-Aminosalicylsäure und p-Aminosalicylsäure, die im Wachstumsversuch keine Nikotinsäurewirkung haben, unter den gleichen Bedingungen von Leberhomogenat nicht oxydiert werden. Wir ziehen aber vor allen in Betracht, dass durch die Oxydation, wie sie mit Leberhomogenat in vitro zu beobachten ist, wenigstens ein Teil der 3-Oxyanthranilsäure der Umwandlung in Nikotinsäure entzogen wird. Darauf können die Versuchsergebnisse (vgl. vorhergehende Mitteilung¹⁾) beruhen, nach denen von 3-Oxyanthranilsäure eine wesentlich höhere Dosis als von Nikotinsäure verabreicht werden muss, um eine annähernd gleiche Gewichtszunahme von Ratten zu erzielen.

Zusammenfassung.

3-Oxyanthranilsäure, ein Zwischenprodukt bei der Bildung von Nikotinsäure aus Tryptophan, wird durch homogenisierte Rattenleber

¹⁾ O. Wiss, G. Viollier & M. Müller, *Helv.* **33**, 771 (1950).

oxydiert. Das wirksame Enzym findet sich im Rückstand des zentrifugierten Homogenats. Es ist hitze- und cyanidempfindlich. Die Oxydation führt zu einem tief rot gefärbten Produkt. Kohlendioxyd und Ammoniak entstehen bei dieser Oxydation nicht.

Die Versuche wurden aus Mitteln der *Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung* ausgeführt.

Eiweisslaboratorium der
Medizinischen Universitätsklinik Basel.

Errata.

Helv. **32**, 1303 (1949), Abhandlung Nr. 174 von *J. Jost*, 2. Untertitel, lies „trans-Hexahydro-homophthaloyl-tryptamin“ anstatt „trans-Hexahydro-homphtaloyl-tryptamin“.

Helv. **32**, 2017 (1949), Abhandlung Nr. 268 von *C. A. Grob* und *P. Ankli*, 2. Untertitel, lies „N-acetyl- α -carbäthoxyäthyl-aminomethyl-bernsteinsäure-diäthylester“ anstatt „N-acetyl-N-carbäthoxy...“.

Helv. **33**, 166 (1950), Abhandlung Nr. 24 von *W. J. Taylor*, Fig. 2, lies „360... 240 m μ “ anstatt „380... 260 m μ “.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939–1946. Für Deutschland bestimmte Ausgabe der FIAT Review of German Science. Band 23–28. Anorganische Chemie, herausgegeben von *Wilhelm Klemm*, Institut für anorganische Chemie der Universität Kiel. — Spezielle anorganische Chemie. Band 23, Teil I: Elemente, Kernchemie, Verbindungen der Nichtmetalle untereinander, Verbindungen der Halbmetalle mit Nichtmetallen; 278 Seiten. Band 24, Teil II: Metall-Halogenide und -Chalkogenide, weitere Metallverbindungen; 179 Seiten. Band 25, Teil III: Verbindungen höherer Ordnung, Intermetallische Systeme; 275 Seiten. — Untersuchungen allgemeinen Inhalts. Band 26, Teil IV: Aufbau organischer Stoffe, Beurteilung der Konstitution anorganischer Stoffe auf Grund physikalischer Messungen, Thermochemie, Elektrochemie; 260 Seiten. Band 27, Teil V: Gas-

oxydiert. Das wirksame Enzym findet sich im Rückstand des zentrifugierten Homogenats. Es ist hitze- und cyanidempfindlich. Die Oxydation führt zu einem tief rot gefärbten Produkt. Kohlendioxyd und Ammoniak entstehen bei dieser Oxydation nicht.

Die Versuche wurden aus Mitteln der *Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung* ausgeführt.

Eiweisslaboratorium der
Medizinischen Universitätsklinik Basel.

Errata.

Helv. **32**, 1303 (1949), Abhandlung Nr. 174 von *J. Jost*, 2. Untertitel, lies „trans-Hexahydro-homophthaloyl-tryptamin“ anstatt „trans-Hexahydro-homphthaloyl-tryptamin“.

Helv. **32**, 2017 (1949), Abhandlung Nr. 268 von *C. A. Grob* und *P. Ankli*, 2. Untertitel, lies „N-acetyl- α -carbäthoxyäthyl-aminomethyl-bernsteinsäure-diäthylester“ anstatt „N-acetyl-N-carbäthoxy...“.

Helv. **33**, 166 (1950), Abhandlung Nr. 24 von *W. J. Taylor*, Fig. 2, lies „360... 240 m μ “ anstatt „380... 260 m μ “.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939–1946. Für Deutschland bestimmte Ausgabe der FIAT Review of German Science. Band 23–28. Anorganische Chemie, herausgegeben von *Wilhelm Klemm*, Institut für anorganische Chemie der Universität Kiel. — Spezielle anorganische Chemie. Band 23, Teil I: Elemente, Kernchemie, Verbindungen der Nichtmetalle untereinander, Verbindungen der Halbmetalle mit Nichtmetallen; 278 Seiten. Band 24, Teil II: Metall-Halogenide und -Chalkogenide, weitere Metallverbindungen; 179 Seiten. Band 25, Teil III: Verbindungen höherer Ordnung, Intermetallische Systeme; 275 Seiten. — Untersuchungen allgemeinen Inhalts. Band 26, Teil IV: Aufbau organischer Stoffe, Beurteilung der Konstitution anorganischer Stoffe auf Grund physikalischer Messungen, Thermochemie, Elektrochemie; 260 Seiten. Band 27, Teil V: Gas-

gleichgewichte, Gleichgewichte fest (bzw. geschmolzen)/gasförmig, Löslichkeitsgleichgewichte von Salzen und Salzgemischen in wässriger Lösung, Thermische Analyse an nichtmetallischen Systemen, Systeme Alkalioxyd-CaO-Al₂O₃-SiO₂-CO₂; 315 Seiten. Band 28, Teil VI: Aktive Zustände, Reaktionen im festen Zustande und ähnliches, Chemische Konstitution und katalytische Wirkung, Chemie der Lösungen usw.; Autoren- und Sachregister für Teil I—VI; 434 Seiten.

Id. Band 29. Analytische Chemie, herausgegeben von *Wilhelm Klemm*, Institut für anorganische Chemie der Universität Kiel; 326 Seiten.

Id. Band 30. Physikalische Chemie, herausgegeben von *Klaus Clusius*, Institut für Physikalische Chemie, Universität Zürich; 270 Seiten.

Id. Band 31. Allgemeine Metallkunde, herausgegeben von *Max Hansen*; 295 Seiten.

Id. Band 32 und 33. Metallkunde der Nichteisenmetalle. Teil I; 207 Seiten. Teil II; 171 Seiten. Herausgegeben von *Max Hansen*.

Id. Band 36. Präparative organische Chemie, Teil I (Aliphatische Verbindungen, Terpene, Aromatische Zwischenprodukte, Heterocyclische Verbindungen, Chemie organischer Schwefelverbindungen, Autoren- und Sachregister für Teil I—III), herausgegeben von *Karl Ziegler*; 432 Seiten.

Id. Band 39. Biochemie, herausgegeben von *Richard Kuhn*, Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg; Teil I; Fette und Fettstoffwechsel, Invertseifen und Tetrazoliumsalze, Naturfarbstoffe I, Naturfarbstoffe II (Pyrrolsynthesen und Gallenfarbstoffe), Naturfarbstoffe III (Porphyrinsynthesen, Pentydypent), Naturfarbstoffe IV (Chlorophyll), Photochemische Dissoziation des Kohlenoxyd-Hämoglobins, Kohlensäureassimilation I (Der Quantenbedarf der photochemischen Reduktion der Kohlensäure), Kohlensäureassimilation II (Photochemische Reduktion des Chinons); 218 Seiten.

Id. Band 43. Chemotherapie, herausgegeben von *Fritz Schönhöfer*, 304 Seiten. — Sämtlich 14 1/2 × 21 1/2 cm. *Dieterich'sche Verlagsbuchhandlung, Inhaber W. Klemm*, Wiesbaden. Preis pro Band kart. DM 10.—.

Haventechniek, Voordrachten gehouden tijdens en studies ingezonden ter gelegenheid van het Eerste internationaal Congres over haventechniek, gehouden te Antwerpen van 16 tot 19 juni 1949 bij de viering van het vierde lustum van de Vlaamse Ingenieursvereniging 1928—1948. 375 p., 22 × 28 cm. *Vlaamse Ingenieursvereniging*, Torengedebou VIII, Schoenmarkt 31, Antwerpen. Preis bFr. 500.—.

Twelve Lectures on Theoretical Rheology by *Markus Reiner*, Dr. Techn., Professor at the Technical College, Haifa, Member of the Research Council of Israel, Sometime Research Professor, Lafayette College, Easton, Pa. 162 p., 54 ill., 15 × 21,5 cm. *North-Holland Publishing Company*, Amsterdam 1949. Price: bd. cloth h. Fl. 9.—.

Ergebnisse der Enzymforschung, bearbeitet von *H. v. Euler*, Stockholm, *W. Franke*, Würzburg, *H. Lettré*, Heidelberg, *K. Myrback*, Stockholm, *R. Rondoni*, Mailand, *P. Walden*, Tübingen-Gammertingen. Herausgegeben von *R. Weidenhagen*, Neuoffstein/Pfalz. 10. Band. IX + 368 S. 11 Fig., 16 × 24 cm. *Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G.*, Leipzig 1949. Preis DR. 27.—.

Werkstoffe und Korrosion, herausgegeben von Dr. *Erich Rabald*, Mannheim, und Oberingenieur *Walter Köhler*, Berlin. Zeitschrift für metallische und nichtmetallische Werkstoffe; monatliche Hefte von mindestens 48 Seiten, 21 × 30 cm; siehe Heft Januar 1950. Fortsetzung des „Archivs für Metallkunde“ (erschienen seit 1946) und der Zeitschrift „Korrosion und Metallschutz“ (erschienen 1925—1945). *Verlag Chemie GmbH.*, Weinheim/Bergstrasse. Preis: vierteljährlich DM 14.— plus Porto; Einzelheft DM 5.—.

Introduction to Chemical Engineering Thermodynamics by *J. M. Smith*, Professor of Chemical Engineering Purdue University. Chemical Engineering Series. 386 pages. 16 × 24 cm. *Mc-Graw-Hill Book Company, Inc.* London. Price: £ 32.—.

Las Industrias Derivadas de Los Aceites y las Grasas (Technologia Industrial Oleicola) por *Ramon Colom Virgili*, Ingeniero Industrial E. B., Director de la Escuela de

Oleicultura del Instituto Químico de Sarria. Miembro del Jurado de la Exposición Internacional de Barcelona de 1929, y *Fernando Blasi Mora*, Ingeniero químico, Profesor de la Escuela de Oleicultura del I.Q.S., con un prologo del Excmo. Sr. Dr. D. *Manuel Lora Tamayo*, Catedrático y Vicerrector de la Universidad de Madrid, Secretario del „Patronato Juan de La Cierva“ del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. 900 páginas + 96 páginas Bibliogr. y Índice alfab., 17 × 25 cm. Editorial „Tip“ Cat. Casals, Barcelona 1950. Precio: 240 ptas en rústica y 260 ptas en tela.

Grundriss der Allgemeinen und Physikalischen Chemie, von Dr. *Walter Feitknecht*, o. Professor der Chemie an der Universität Bern. 302 Seiten und 78 Figuren. 13 × 21 cm. *Ernst Reinhardt Verlag AG.*, Basel 1949. Preis kart. Fr. 6.40, Leinen Fr. 8.60.

La Nature de la liaison chimique et la structure des molécules et des cristaux, par *Linus Pauling*, Professeur de chimie à l'Institut de Technologie de Californie. Traduit de la seconde édition. Ouvrage publié sous le patronage du Centre National de la Recherche Scientifique. XVI et 430 pages. 25 × 15½ cm. *Presses Universitaires de France*, Paris 1949. Prix: fr.fr. 1900.

Nouveau périodique: Bulletin des stupéfiants (paraissant 4 fois par an). N° 1, octobre 1949, 59 p., 21½ × 28 cm. *Nations Unies*, Département des questions sociales, Lake Success, New York. Abonnement par an: \$ 2.— ou l'équivalent dans la monnaie nationale des pays respectifs.

Il mio modello d'atomo. Prof. Dott. *G. Calcagni*, Libero docente di chimica generale e incaricato all'Università di Genova. 36 pag., 17 × 24 cm. *Tip. Mario Arcese*, Viale Napoli, 5, Frosinone. 1949.

Il valore di certe teorie moderne. Prof. Dott. *G. Calcagni*, Libero docente di chimica generale e incaricato all'Università di Genova. 108 pag. 17 × 24 cm. *Tip. Mario Arcese*, Viale Napoli, 5, Frosinone. 1949.

Die Genfer Nomenklatur in Chiffren und Vorschläge für ihre Erweiterung auf Ringverbindungen. Ein neues Ordnungssystem für organische Verbindungen. Von Dr. *Wolfgang Gruber*, Chefchemiker der Dr.-Alexander-Wacker-GmbH., München, Werk Burghausen (Beihefte zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“, Nr. 58). 84 Seiten, 15½ × 23 cm. *Verlag Chemie, GmbH.*, Weinheim/Bergstrasse. 1950. Preis kart. DM 4.50.

Report on the Principles of theological nomenclature, by *J. M. Burgers & G. W. Scott Blair* (Joint committee on theology of the international Council of scientific unions). 80 pages. 18½ × 26½ cm. *North-Holland Publishing Company*, Amsterdam. 1949. Price paper h. Fl. 2.50.

Lo sperimentale (Archivio di biologia normale e patologica), Sezione di chimica biologica. Direttori: *Sergio Berlingozzi*, *Gino Simonelli*. Vol. 1, fasc. I, 87 pages, 18½ × 26½ m. Vallecchi editore Firenze. 1949. Prezzo L. 600 un fascicolo isolato; abbonamento Lit. 2000 un volume (6 fasc.).

Erscheint wieder: Archiv der Pharmazie und Berichte der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft. Schriftleitung: Prof. Dr. *Friedrich von Bruchhausen* unter Mitwirkung von Prof. Dr. *Robert Jaretsky* und Prof. Dr. *Hans Kaiser*. 283. Band des Archivs der Pharmazie, Heft 1, 1950. 76 Seiten. 15 × 23 cm. *Verlag Chemie, GmbH.*, Weinheim/Bergstrasse. Preis: Einzelheft DM. 6.40; je Band DM. 24.—.

Erscheint wieder: Chemiker-Zeitung, Fach- und Handelsblatt für Chemiker, Hüttenleute, Ingenieure, Fabrikanten, Pharmazeuten, Grosshändler. Herausgeber: Prof. Dr. *Eugen Müller*, 74. Jahrgang, Nr. 1. 32 Seiten. 24 × 34 cm. Erscheinungsweise: wöchentlich. Verlag: *Alfeld/Leine*, Postfach 28. Abonnementspreis: monatlich DM. 3.80.

Cahiers I.R.C.I., Vol. IV. Institut des Recherches sur le caoutchouc en Indochine. 33 pages, 22 × 27 cm. *Société d'Éditions techniques coloniales (SETCO)*, 3 Square Pétrarque, Paris XVI.

Aufruf für Bewerber um ein Stipendium aus der „Van 't Hoff-Stiftung“ zur Unterstützung von Forschern auf dem Gebiete der reinen oder angewandten Chemie.

Im Zusammenhang mit den Vorschriften der „Van 't Hoff-Stiftung“, gegründet am 28. Juni 1913, wird folgendes zur Kenntnis der Interessenten gebracht:

Die Stiftung, welche in Amsterdam ihren Sitz hat und deren Verwaltung bei der Königlich Niederländischen Akademie der Wissenschaften liegt, hat den Zweck, jedes Jahr vor dem 1. März aus den Zinsen des Kapitals an Forscher auf dem Gebiete der reinen oder angewandten Chemie Unterstützung zu gewähren. Reflektanten haben sich vor dem dem obenerwähnten Datum vorangehenden 1. November bei der mit der Festsetzung der Beträge beauftragten Kommission anzumelden.

Die Namen derjenigen, welchen eine Unterstützung gewährt worden ist, werden öffentlich bekanntgemacht. Die Betreffenden werden gebeten, einige Exemplare ihrer diesbezüglichen Arbeiten der Kommission zuzustellen. Sie sind übrigens völlig frei in der Wahl der Form oder des Organs, worin sie die Resultate ihrer Forschungen zu veröffentlichen wünschen, wenn nur dabei mitgeteilt wird, dass diese Untersuchungen mit Unterstützung der „Van 't Hoff-Stiftung“ ausgeführt worden sind.

Die für das nächste Jahr verfügbaren Gelder belaufen sich auf ungefähr 1500 holländische Gulden. Bewerbungen sind eingeschrieben per Post, mit detaillierter Angabe des Zweckes, zu welchem die Gelder (deren Betrag ausdrücklich anzugeben ist) benutzt werden sollen, und der Gründe, weshalb die Betreffenden eine Unterstützung beantragen, zu richten an: „*Het Bestuur der Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen, bestemd voor de Commissie van het „Van 't Hoff-Fonds“, Trippenhuis, Kloveniersburgwal 29, Amsterdam.*“ Die Bewerbungen müssen vor dem 1. November dieses Jahres eingelaufen und in lateinischen Buchstaben geschrieben sein. Anfragen für Lebensunterhalt oder für die Bezahlung von etwaigen Mitarbeitern können nicht berücksichtigt werden.

Die Kommission der „Van 't Hoff-Stiftung“,

J. P. Wibaut, Vorsitzender,

W. G. Burgers, Schriftführer.

Van 't Hoff-Stiftung 1950.

Die *Van 't Hoff-Stiftung* hat ein Stipendium zur Unterstützung von Forschern auf dem Gebiete der reinen oder angewandten Chemie an folgende Personen gewährt:

1. Dr. *P. Cagniant*, Strassburg (Frankreich).
2. Dr. *M. Pailer*, Wien (Österreich).
3. Dr. *W. Schöniger*, Graz (Österreich).
4. Dr. *A. J. Ultee*, Haag (Holland).
5. Dr. *A. Wassermann*, London (England).

oxydiert. Das wirksame Enzym findet sich im Rückstand des zentrifugierten Homogenats. Es ist hitze- und cyanidempfindlich. Die Oxydation führt zu einem tief rot gefärbten Produkt. Kohlendioxyd und Ammoniak entstehen bei dieser Oxydation nicht.

Die Versuche wurden aus Mitteln der *Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung* ausgeführt.

Eiweisslaboratorium der
Medizinischen Universitätsklinik Basel.

Errata.

Helv. **32**, 1303 (1949), Abhandlung Nr. 174 von *J. Jost*, 2. Untertitel, lies „trans-Hexahydro-homophthaloyl-tryptamin“ anstatt „trans-Hexahydro-homphthaloyl-tryptamin“.

Helv. **32**, 2017 (1949), Abhandlung Nr. 268 von *C. A. Grob* und *P. Ankli*, 2. Untertitel, lies „N-acetyl- α -carbäthoxyäthyl-aminomethyl-bernsteinsäure-diäthylester“ anstatt „N-acetyl-N-carbäthoxy...“.

Helv. **33**, 166 (1950), Abhandlung Nr. 24 von *W. J. Taylor*, Fig. 2, lies „360... 240 m μ “ anstatt „380... 260 m μ “.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939–1946. Für Deutschland bestimmte Ausgabe der FIAT Review of German Science. Band 23–28. Anorganische Chemie, herausgegeben von *Wilhelm Klemm*, Institut für anorganische Chemie der Universität Kiel. — Spezielle anorganische Chemie. Band 23, Teil I: Elemente, Kernchemie, Verbindungen der Nichtmetalle untereinander, Verbindungen der Halbmetalle mit Nichtmetallen; 278 Seiten. Band 24, Teil II: Metall-Halogenide und -Chalkogenide, weitere Metallverbindungen; 179 Seiten. Band 25, Teil III: Verbindungen höherer Ordnung, Intermetallische Systeme; 275 Seiten. — Untersuchungen allgemeinen Inhalts. Band 26, Teil IV: Aufbau organischer Stoffe, Beurteilung der Konstitution anorganischer Stoffe auf Grund physikalischer Messungen, Thermochemie, Elektrochemie; 260 Seiten. Band 27, Teil V: Gas-

E. CHERBULIEZ, Président
Laboratoire de Chimie pharmac. de
l'Université, Genève.

W. D. TREADWELL, Vize-Präsident
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

E. BRINER, Lab. de Chim. techn., théor. et
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de l'Uni-
versité, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1950 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.

104. Über den Mechanismus von Redox-Reaktionen mit Sauerstoffsäuren als Partner

von E. Abel¹⁾.

(23. I. 50.)

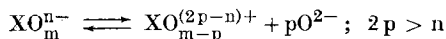
Die wohlbegründete Annahme, dass Oxydation und Reduktion in weitem Umfange im Wege von „electron transfer“ vor sich gehen, führt zu der Frage, auf welchem Wege Oxydation und Reduktion von Anionen der Sauerstoffsäuren im allgemeinen erfolgen mögen. Dass ein solches Anion an sich der Abgabe und Aufnahme von Elektronen unterworfen sei, ist von vorneherein in hohem Grade unwahrscheinlich und lässt sich, soweit ich sehe, in speziellen Fällen durchaus nicht aufrecht halten. Andererseits kann die immerhin mögliche Auffassung, dass Oxydation und Reduktion von Sauerstoffsäure-Anionen eben nicht in das Gebiet der „electron transfer“-Reaktionen fallen, gleichfalls nicht Bestand haben, denn gerade diese Anionen sind es, deren Partner in Oxydations- und Reduktionsvorgängen im allgemeinen zweifellos im Wege von Abgabe und Aufnahme von Elektronen reagieren, so dass das der Oxydation (Reduktion) anheimfallende Sauerstoffsäure-Anion seinerseits irgendwie hinwiederum der Abgabe (Aufnahme) von Elektronen fähig sein muss.

Zu diesem letzteren Argument, das mir besonders massgebend erscheint, tritt ein weiteres, vielleicht nicht in gleicher Weise entscheidend, aber jedenfalls in wesentlicher Richtung klärend: das empirische Ergebnis der Kinetik der in Rede stehenden Reaktionengruppe. Diese führt, soweit aus nicht allzu zahlreichen Beobachtungen allgemeine Schlüsse gezogen werden können, über H^+ -Ion-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit und zwar solcherart, dass, wird als Reaktionsträger das Anion in die kinetischen Beziehungen eingesetzt, die Geschwindigkeit einer geraden Potenz, dem Quadrate oder allgemein der 2p-ten Potenz, der H^+ -Ion-Konzentration proportional ist, ein Ergebnis, das bruttogemäss eine polymolare, also höchst unwahrscheinliche Kinetik offenbart oder — richtiger — vortäuscht.

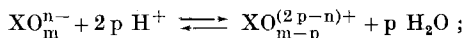
Dieser Sachverhalt lässt, scheint mir, kaum eine andere Deutung zu, als dass der geschwindigkeitbestimmenden Redox-Reaktion eine Gleichgewichts-Reaktion vorgeschaltet ist, in der das betreffende Anion, wenn auch in verschwindend geringem Ausmasse, zu sauerstoffhaltigem Kation und O^{2-} -Ion dissoziiert bzw. in der in Umsatz zwischen Anion und H^+ -Ion ein sauerstoffhaltiges Kation gebildet wird.

¹⁾ Vorgetragen in der Frühjahrsversammlung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft am 5. März in Basel; veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.

Dieses letztere, also das kationische Dissoziationsprodukt, ist es, das, vielfach in aufeinanderfolgenden Stufen, in bimolarer Reaktion dem „electron transfer“ unterliegt:

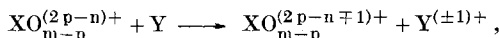


bzw.



$$[\text{XO}_{m-p}^{(2p-n)+}] = \text{prop.} \cdot \frac{[\text{XO}_m^{n-}]}{[\text{O}^{2-}]^p} = \text{prop.} \cdot [\text{XO}_m^{n-}] [\text{H}^+]^{2p}.$$

Geschwindigkeitbestimmende Reaktion:

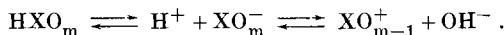


vielfach gefolgt von weiteren Schritten unter stufenweisem Abbau des gebildeten, schrittweise niedriger wertigen Kations.

Geschwindigkeitsgleichung:

$$\begin{aligned} -\frac{d(\text{XO}_m^{n-})}{dt} &= -\frac{d(\text{XO}_{m-p}^{(2p-n)+})}{dt} = \text{prop.}' \cdot [\text{XO}_{m-p}^{(2p-n)+}] [\text{Y}] \\ &= \text{prop.}' \cdot [\text{XO}_m^{n-}] [\text{H}^+]^{2p} [\text{Y}]. \end{aligned}$$

Gemäss dieser Auffassung ist es wohl nur eine Sache der Diktion, den betreffenden Sauerstoffsäuren gewissermassen amphoteren, also auch Basencharakter, wenn auch im allgemeinen minimalen Ausmasses, zuzuschreiben, etwa in der Schreibart, wenn $n = 1$, $p = 1$,



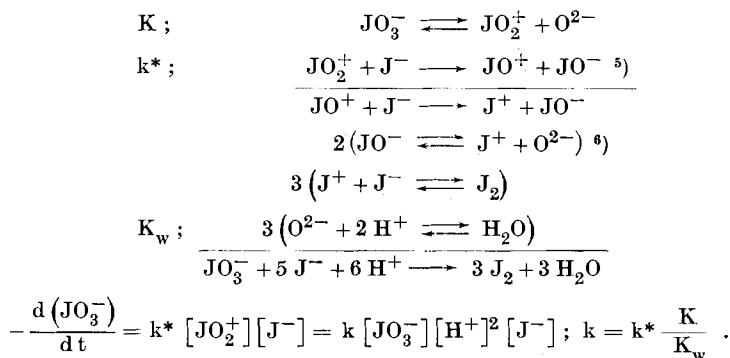
Die hier verzeichnete Annahme ist weniger auffällig, als es wohl zunächst scheinen mag. Sie wird im Rahmen eines speziellen Falles (HNO_3) durch Befunde von C. K. Ingold¹⁾ und seiner Schule, sowie durch die einer Reihe weiterer Forscher²⁾ gestützt, die allerdings lediglich in kondensierten und konzentrierten Systemen, insbesondere bei Nitrierung organischer Substanzen in Mischungen von Salpetersäure und hochkonzentrierten Schwefelsäuren, die Existenz des sogenannten „Nitroniumions“ NO_2^+ , des kationischen Bruchstückes des NO_3^- -Ions, gesichert nachweisen konnten. Weiterhin aber konnte ich in

¹⁾ E. D. Hughes, C. K. Ingold & R. I. Reed, *Nature* **158**, 448 (1946); E. S. Halberstadt, E. D. Hughes & C. K. Ingold, *ibid.* **158**, 514 (1946); R. I. Gillespie, J. Graham, E. D. Hughes, C. K. Ingold & E. R. A. Peeling, *ibid.* **158**, 480 (1946); D. G. Goddard, E. D. Hughes & C. K. Ingold, *ibid.* **158**, 480 (1946); C. K. Ingold, D. J. Millen & H. G. Poole, *ibid.* **158**, 480 (1946). Siehe auch G. A. Benford & C. K. Ingold, *Soc.* **1938**, 929; C. K. Ingold & E. Hilda Ingold, *Nature* **159**, 743 (1947).

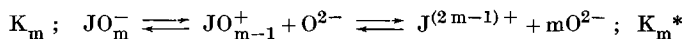
²⁾ E. H. Wertheimer & M. S. Kharasch, *Am. Soc.* **68**, 1871 (1946); G. M. Bennett, J. C. D. Brand & Gwyn Williams, *Soc.* **1946**, 869, 875; J. C. D. Brand, *ibid.* **1946**, 880; G. M. Bennett, J. C. D. Brand, J. C. Dine, D. Fysh, E. W. McClelland, D. M. James, T. G. Saunders, L. A. Wiseman & Gwyn Williams, *J. Soc. Chem. Ind.* **66**, 288 (1947); G. M. Bennett, J. C. D. Brand, D. M. James, T. G. Saunders & Gwyn Williams, *Soc.* **1947**, 474; G. M. Bennett, J. C. D. Brand, D. M. James, T. G. Saunders & Gwyn Williams, *ibid.* **1947**, 1185.

einer Reihe von Arbeiten¹⁾ zeigen, dass die Kinetik gewisser Redox-Reaktionen mit Sauerstoffsäure als Partner, die sich bisher allen Bemühungen zur Aufklärung entzog, unter der genannten Voraussetzung ihre Klärung findet.

Unter den Redox-Reaktionen mit Halogensauerstoffsäuren als Partner ist es bekanntlich insbesondere die Jodsäure-Jodid-Reaktion, die sich bisher allen Versuchen zur Aufhellung ihrer sei es tetramolaren, sei es pentamolaren²⁾ Brutto-Kinetik widersetzte³⁾. Es ist vor allem die Abhängigkeit der Geschwindigkeit vom Quadrate der H^+ -Ionen-Konzentration, die sich in befriedigender Weise nicht deuten liess. Im Sinne obiger Auffassung wären Mechanismus und Kinetik z. B. der tetramolaren Umsetzung⁴⁾ die folgenden:



In Reaktion mit Wasserstoffsuperoxyd⁷⁾ durchläuft Jodsäure ($JO_2 \cdot OH$, „Joddioxyhydroxyd“⁸⁾), sei es im Abbau bis zu Jod, sei es im Aufbau ausgehend von Jod, eine Reihe von Stufen, die durch die Dissoziationsgleichgewichte



$$K_m = \frac{[JO_{m-1}^+]}{[JO_m^-][H^+]^2}; \quad K_m^* = \frac{[J^{(2m-1)+}]}{[JO_m^-][H^+]^{2m}} \quad 9)$$

¹⁾ E. Abel, M. **79**, 178 (1948) (a); **80**, 122 (b), 379 (c), 449 (d), 455 (e), 585 (f) (1949); eine Reihe weiterer Publikationen, die in die gleiche Richtung weisen, ist im Erscheinen (M.) (g).

²⁾ Anm. ¹⁾ (a); daselbst Anm. 18.

³⁾ Anm. ¹⁾ (a); daselbst Anm. 19.

⁴⁾ Der Mechanismus der pentamolaren Umsetzung ist wesentlich der gleiche, aber infolge eines weiteren vorgeschalteten Gleichgewichtes etwas komplizierter; siehe Anm. ¹⁾ (a).

⁵⁾ Die geschwindigkeitbestimmende Reaktion ist unterstrichen.

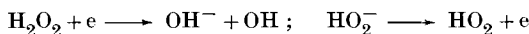
⁶⁾ Ein weiteres Beispiel des hier erörterten Dissoziationsgleichgewichtes. Der amphotere Charakter (siehe oben) ist bei HJO ($\rightleftharpoons H^+ + JO^- \rightleftharpoons J^+ + OH^-$) merklich ausgeprägt.

⁷⁾ Anm. ¹⁾, (b).

⁸⁾ Siehe weiter unten, sowie Anm. ¹⁾ (a).

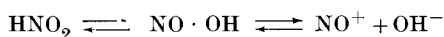
⁹⁾ In der unter Anm. ⁷⁾ genannten Arbeit (S. 124) sind infolge eines Versehens die beiden Konstanten K und K^* einander gleichgesetzt; irgendeine Folgerung ist daraus nicht gezogen worden.

charakterisiert sind. Die Zwischenschaltung dieser Jodsauerstoffkationen führt, soweit ich sehe, längs des einzigen Weges, der der Oxydations- und Reduktionsfunktion des H_2O_2

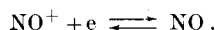


gerecht wird.

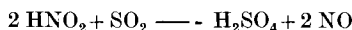
Wird bei einer schwachen Säure, wie etwa bei HJO_4 und HNO_2 , im kinetischen Ansatz anstatt der Konzentration des Anions die der undissoziierten Säure als Reaktionsträger eingesetzt, so nimmt das vorgelagerte Dissoziationsgleichgewicht eine leichtthin veränderte Form an, beispielsweise



Was speziell salpetrige Säure²⁾ betrifft, so hat sich die Auffassung, dass es vielfach das „Nitriniumion“ NO^+ ist, das, getarnt als HNO_2 , massgeblich in die Reaktionslinien eintritt, als besonders aufschlussreich erwiesen: Oxydativ, als Elektron-Akzeptor, führt NO^+ zu NO , Stickoxyd; letzteres hinwiederum reduziert unter Bildung von NO^+ :



Im Rahmen dieser Auffassung hat sich eine Reihe³⁾ bisher wenig durchsichtiger Reaktionen, an denen salpetrige Säure bzw. Nitrit beteiligt ist, kinetisch in neuem Lichte darstellen lassen, und unter diesen scheint nunmehr auch die wichtige Reaktion des Bleikammerprozesses⁴⁾, soweit sie sich in flüssiger Phase abspielt, geklärt zu sein. Soweit hier SO_2 ⁵⁾ Partner von HNO_2 ist, also die Brutto-Reaktionslinie



in Betracht zu ziehen ist, wird man kaum in der Annahme fehlgehen, dass deren Mechanismus — mit NO^+ als Reaktionsträger⁶⁾ — in einer Aufeinanderfolge besteht, deren wesentlicher Schritt „electron transfer“ zwischen NO^+ und SO_2 ist:

¹⁾ Anm. ¹⁾, S. 787, (a), (f).

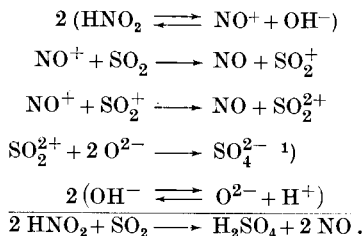
²⁾ Anm. ¹⁾, S. 787, (c), (d), (g).

³⁾ Über Nitriniumion und „Nitriniumhydroxyd“ ($\text{NO} \cdot \text{OH}$) führen Reaktionslinien bei Oxydation von Fe^{2+} -Ion durch HNO_2 ; siehe Anm. ¹⁾, S. 787, (c).

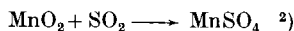
⁴⁾ Anm. ¹⁾, S. 787, (c).

⁵⁾ In der vorhin zitierten Arbeit wählte ich als Partner das Hydratationsprodukt von SO_2 , SO_3^{2-} -Ion; es dürften wohl beide Wege parallel laufen.

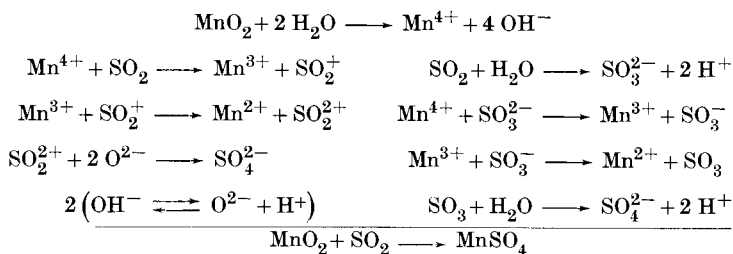
⁶⁾ Über das Netz der weiteren in Betracht zu ziehenden Reaktionslinien vgl. die ausführliche Publikation.



In diesem Zusammenhang sei der merkwürdigen Reaktion der scheinbaren „Anlagerung“



gedacht, die selbstverständlich nicht durch Anlagerung, sondern auf einem der beiden „electron transfer“-Wege³⁾



zustande kommt.

Schliesslich sei noch Permanganat⁴⁾ erwähnt, dessen Oxydationskinetik in vielfachen Reaktionen — mit H_2O_2 , Fe^{2+} , Mn^{2+} , $(\text{COOH})_2$ usw. — sich auf einheitliche Basis stellen lässt unter der Voraussetzung des Bestandes des dem ersten Schritt



nachgelagerten Dissoziationsgleichgewichtes



wobei das zweiwertige MnO_2^{2+} -Kation in stufenweiser Entladung den Weg weist zu MnO_2 bzw. vierwertigem Mn^{4+} -Ion, jenem Zwischenprodukt, das zweifellos auf dem Wege $\text{Mn}^{7+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$ gelegen ist.

Dieser Kinetik von Permanganat ordnet sich, wie ich kürzlich zeigen konnte⁵⁾, auch jene eigenartige Reaktion ein, die bruttogemäss in Permanganatkatalyse von Wasserstoffsuperoxyd zum

1) „Electron transfer“ zwischen diesem Kation und Cu dürfte wohl einer der Schritte sein bei der bekannten Oxydation von Cu zu CuSO_4 durch Schwefelsäure; siehe Anm. 1), S. 787, (g).

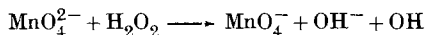
2) Bekanntlich begleitet von Bildung von Dithionat.

3) Der Weg über direkte Aufladung von SO_2 scheint mir der näherliegende zu sein. — Die $\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ -Bildung ist in den angegebenen Schritten nicht mit enthalten.

4) Anm. 1), S. 787, (e).

5) Anm. 1), S. 787, (g).

Ausdruck kommt. Da nach obigem Gleichgewicht $[\text{MnO}_2^{2+}]$ der vierten Potenz von $[\text{H}^+]$ proportional ist, so wird mit abnehmendem Säuregehalt der an MnO_2^{2+} gebundene, „normale“, zu Mn^{2+} führende Reaktionsweg so weitgehend gebremst, dass der mit diesem konkurrierende, „anormale“, an MnO_4^{2-} gebundene Reaktionsweg



soweit hervortritt, dass es — innerhalb eines engen H^+ -Konzentrationsbereiches niedrigen $[\text{H}^+]$ -Niveaus — unter Regenerierung von Permanganat zu Wasserstoffsuperoxydkatalyse kommt.

Zusammenfassung.

Es wird — in Zusammenfassung einiger aus letzter Zeit stammender Publikationen des Verfassers — der Mechanismus von Redox-Reaktionen mit Sauerstoffsäuren als Partner dargelegt und an Hand von Beispielen erörtert.

63, Hamilton Terrace, London N.W. 8.

105. Zur Bestimmung von Natrium-Amalgam-Potentialen mit Glaselektroden.

Neubestimmung des Normalpotentials des Natriums

von G. Trümpler, D. Schuler und N. Ibl.

(21. III. 50.)

In einer früheren Mitteilung über die Bestimmung von Natrium-Amalgam-Potentialen mit Hilfe von Glaselektroden¹⁾ haben wir vermutet, dass die bekannten Literaturwerte für das Normalpotential des Natriums etwas zu negativ seien. Zu diesem Ergebnis gelangten wir bei der Auswertung unserer eigenen Untersuchungen und beim Versuch eines Vergleiches mit älteren Messungen.

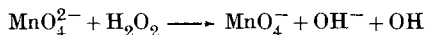
Für die Zwecke unserer eignen, oben erwähnten Arbeiten mit Natrium-Amalgamen war ein Anschluss an das Normalpotential des reinen Natriums erwünscht und daher haben wir eine Neubestimmung dieses Wertes durchgeführt.

Da das Natrium nicht im direkten Kontakt mit wässrigen Lösungen auf sein Potential untersucht werden kann, bestimmten seinerzeit *Lewis & Kraus*²⁾ das Natriumpotential in zwei Stufen. Mit einem

¹⁾ G. Trümpler & D. Schuler, *Helv.* **32**, 1940 (1949).

²⁾ G. N. Lewis & C. A. Kraus, *Am. Soc.* **32**, 1459 (1910).

Ausdruck kommt. Da nach obigem Gleichgewicht $[\text{MnO}_2^{2+}]$ der vierten Potenz von $[\text{H}^+]$ proportional ist, so wird mit abnehmendem Säuregehalt der an MnO_2^{2+} gebundene, „normale“, zu Mn^{2+} führende Reaktionsweg so weitgehend gebremst, dass der mit diesem konkurrierende, „anormale“, an MnO_4^{2-} gebundene Reaktionsweg



soweit hervortritt, dass es — innerhalb eines engen H^+ -Konzentrationsbereiches niedrigen $[\text{H}^+]$ -Niveaus — unter Regenerierung von Permanganat zu Wasserstoffsuperoxydkatalyse kommt.

Zusammenfassung.

Es wird — in Zusammenfassung einiger aus letzter Zeit stammender Publikationen des Verfassers — der Mechanismus von Redox-Reaktionen mit Sauerstoffsäuren als Partner dargelegt und an Hand von Beispielen erörtert.

63, Hamilton Terrace, London N.W. 8.

105. Zur Bestimmung von Natrium-Amalgam-Potentialen mit Glaselektroden.

Neubestimmung des Normalpotentials des Natriums

von G. Trümpler, D. Schuler und N. Ibl.

(21. III. 50.)

In einer früheren Mitteilung über die Bestimmung von Natrium-Amalgam-Potentialen mit Hilfe von Glaselektroden¹⁾ haben wir vermutet, dass die bekannten Literaturwerte für das Normalpotential des Natriums etwas zu negativ seien. Zu diesem Ergebnis gelangten wir bei der Auswertung unserer eigenen Untersuchungen und beim Versuch eines Vergleiches mit älteren Messungen.

Für die Zwecke unserer eignen, oben erwähnten Arbeiten mit Natrium-Amalgamen war ein Anschluss an das Normalpotential des reinen Natriums erwünscht und daher haben wir eine Neubestimmung dieses Wertes durchgeführt.

Da das Natrium nicht im direkten Kontakt mit wässrigen Lösungen auf sein Potential untersucht werden kann, bestimmten seinerzeit *Lewis & Kraus*²⁾ das Natriumpotential in zwei Stufen. Mit einem

¹⁾ G. Trümpler & D. Schuler, *Helv.* **32**, 1940 (1949).

²⁾ G. N. Lewis & C. A. Kraus, *Am. Soc.* **32**, 1459 (1910).

Amalgam von gegebener Konzentration wurde einerseits das Potential gegen eine wässrige Lösung, bezogen auf eine Kalomelelektrode, gemessen und andererseits, unter Verwendung eines genügend beständigen organischen Elektrolyten, eine Bestimmung der Potentialdifferenz Amalgam — reines Natrium durchgeführt. Nach Berücksichtigung der Aktivitäten und Diffusionspotentiale für die wässrige Phase resultierte das Normalpotential des Natriums als Summe der beiden Teilmessergebnisse.

In einer späteren Untersuchung von *Bent & Swift*¹⁾ wurden mit grosser Genauigkeit die Potentialdifferenzen von Natrium-Amalgamen gegen reines Natrium neu bestimmt, wobei sich die Messungen über einen erheblichen Konzentrationsbereich erstreckten. An Hand ihrer Ergebnisse wurde von diesen Autoren eine rechnerische Beziehung aufgestellt, nach welcher die Potentiale von Natrium-Amalgamen gegen reines Natrium mit hoher Genauigkeit berechnet werden können.

Lewis & Kraus (l. c.) bestimmten ein Potential von $-2,7146$ Volt. Bei einer späteren Nachrechnung von *Lewis & Randall*²⁾ wurde mit anderen Aktivitäten ein Potential von $-2,7126$ Volt gefunden. Mit den Untersuchungen von *Bent & Swift* (l. c.) war eine weitere Ermässigung von $0,5$ mV einzuführen.

Eine neuere Bestimmung von *Smith & Taylor*³⁾ wurde mit Silberchloridelektroden direkt an die Wasserstoffelektrode angeschlossen und lieferte ein Potential von $-2,71324$ Volt. Dieses Resultat ist nicht ohne weiteres mit den Messungen von *Lewis & Kraus* und unseren eigenen Messungen mit Glaselektroden zu vergleichen, die sich beide auf Kalomelelektroden bezogen.

Das Messverfahren.

Für die Neubestimmung des Na-Normalpotentials haben wir von der Aufspaltung des gesamten Potentials in analoger Weise wie *Lewis & Kraus* (l. c.) Gebrauch gemacht, konnten uns aber darauf beschränken, die Messung der Amalgame gegenüber der wässrigen Lösung durchzuführen, da wir die Potentialdifferenzen der Amalgame gegen das reine Natrium nach den Angaben von *Bent & Swift* (l. c.) mit grosser Genauigkeit berechnen konnten.

Bei *Lewis & Kraus* war der wässrige Elektrolyt Natriumhydroxyd-Lösung, die in Verbindung mit einer Kalomelelektrode zu grossen und daher schwer genügend genau zu berechnenden Diffusionspotentialen Anlass gibt. Wir bemühten uns, die Diffusionspotentiale auf ein Mindestmass zu reduzieren und verwendeten daher Natriumchlorid-Lösungen. In diesen ist jedoch die Zersetzlichkeit der Natrium-Amalgame erheblich grösser als in Hydroxyd-Lösungen. Um die sich hieraus ergebenden Nachteile zu vermeiden, haben wir mit einer Amalgam-Tropfelektrode gearbeitet, die sich bei Messungen von *Ulich & Spiegel*⁴⁾ sehr gut bewährt hatte.

1) *Bent & Swift*, Am. Soc. **58**, 2216 (1936).

2) *Lewis & Randall*, Thermodynamics, New York 1923, S. 416.

3) *Smith & Taylor*, J. Res. Nat. Bureau of Standards **25**, 730 (1940).

4) *Ulich & Spiegel*, Z. physikal. Ch. **177**, 103 (1936).

Die messtechnische Seite unserer Untersuchungen gestaltete sich relativ einfach. Es waren Spannungen zu messen, die sich zwischen 2,0 und etwa 2,2 Volt bewegten. Der Messzelle wurden zwei in Serie geschaltete Normalelemente (gegen Standardelemente geeicht) entgegengeschaltet und die verbleibende relativ kleine Spannung von ca. 50—150 mV nach dem Kompensationsverfahren bestimmt. Die kompensierende Spannung wurde an einem Normal-Widerstand (Genauigkeit 1/100 bis 1/1000 %) abgenommen, durch den ein mittels Präzisions-Milli-Ampèremeter auf passende Höhe eingestellter Strom floss. Genauigkeit des Strommessers 0,15 %. Für die kleineren Mess-Spannungen ergab diese Anordnung einen Fehler von ca. 0,1 Milli-Volt, für grössere Messspannungen von etwa 150 mV erhöhte sich der Messfehler auf ca. 0,2 mV.

Als Nullinstrument des Kompensationskreises diente ein Spiegel-Galvanometer mit einer Empfindlichkeit von $2,5 \times 10^{-9}$ Amp./mm/m.

Die Messtemperatur war 25°, durch einen Thermostaten innerhalb der Grenzen von $\pm 0,04^\circ$ gehalten.

Die Potentialmessungen wurden gegen eine 1-molare und eine 0,1-molare Lösung von Natriumchlorid durchgeführt. Bezugselektrode war eine gesättigte Kalomelelektrode.

Die mittleren Aktivitätskoeffizienten der beiden Natriumchlorid-Lösungen wurden dem Sammelwerk von *Harned-Owen*¹⁾ entnommen: 0,658 für die 1-molare und 0,7784 für die 0,1-molare Lösung von 25°. Die Diffusionspotentiale wurden nach *Henderson*²⁾ berechnet zu -1,69 mV bzw. +0,29 mV.

Für die Herstellung der Lösungen wurde mehrfach destilliertes Wasser verwendet. Die Salze waren beste analysenreine Präparate, die nicht weiter gereinigt wurden.

Das Quecksilber wurde sorgfältig gereinigt durch Waschen mit verdünnter Salpetersäure in Gegenwart von Quecksilberniträt, in fein versprühtem Zustande. Es folgte 2malige Destillation im Vakuum und hierauf mehrstündige anodische Behandlung in 5-proz. Salpetersäure. Nach dieser Vorbehandlung war das Quecksilber zur Herstellung der Amalgame und der Kalomelelektroden verwendbar.

Für die gesättigten Kalomelelektroden wurde das erforderliche Kalomel nach *Scatchard*³⁾ elektrolytisch dargestellt: Quecksilber und Salzsäure lebhaft gerührt, anodische Oxydation des Quecksilbers während 5 Stunden mit 0,005 Amp. pro cm², Weiter-rühren während 5 Stunden, Abdekantieren der Säure. Anschliessend wurden Kalomel und Quecksilber 7mal mit gesättigter Kaliumchloridlösung geschüttelt und jeweils durch Dekantation von der Waschlösung getrennt. In diesem Zustande wurden sie zusammen mit frischer gesättigter Kaliumchlorid-Lösung zur Füllung des Gefässes der Bezugselektrode verwendet.

Die Herstellung der Amalgame erfolgte in Anlehnung an das Verfahren von *Drucker & Riethof*⁴⁾: gereinigtes Quecksilber wurde durch eine Kapillare in eine ungefähr einnormale Lösung von Natriumchlorid eintropfen gelassen. Das tropfende Quecksilber wurde kathodisch belastet. Als Anode diente ein Platindraht. Die Elektrolyse wurde mit einer Stromstärke von ca. 3 Amp. durchgeführt und lieferte Amalgame mit bis 0,3% Natrium. Zur Trennung der wässrigen Lösung vom gebildeten Amalgam wurde letzteres mit Tetrachlorkohlenstoff überschichtet. Das Amalgam wurde in einen Tropftrichter abgelassen und sofort wieder mit Tetrachlorkohlenstoff bedeckt. Nach einigen Stunden wurde es in einen zweiten Scheidetrichter übergeführt und wieder mit Tetrachlorkohlenstoff bedeckt. Von hier aus gelangte es in das Vorratsgefäss der Tropfkapillare und wurde auch hier wieder mit Tetrachlorkohlenstoff überschichtet.

Bei der Potentialmessung wurde die Zuflussgeschwindigkeit zur Tropfkapillare, die mit dem Vorratsgefäss für das Amalgam durch ein kurzes Schlauchstück verbunden war,

¹⁾ *Harned-Owen*, Physical Chemistry of Electrolytic Solutions, New York 1943, S. 562.

²⁾ *Henderson*, Z. physikal. Ch. **63**, 325 (1908).

³⁾ *Scatchard*, Am. Soc. **47**, 696 (1925).

⁴⁾ *Drucker & Riethof*, Z. physikal. Ch. **111**, 1 (1924).

mit einem Quetschhahn geregelt. Ein durch diese Drosselstelle gezogener Platindraht sicherte die leitende Verbindung zur Tropfelektrode. In weiterer Anlehnung an die Arbeiten von *Ulich & Spiegel* (l. c.) wurde die Tropfkapillare unten umgebogen.

Mit einem Amalgam von gegebener Konzentration wurden unmittelbar nacheinander die Potentiale gegen die 1-molare und gegen die 0,1-molare Bezugslösung gemessen. Zwischen den wiederholten Potentialablesungen wurde durch die Tropfkapillare je eine Amalgamprobe von ca. 30 g entnommen, an der eine Natriumbestimmung durchgeführt wurde: Zersetzung mit Hilfe von Salzsäure; Rücktitration mit 0,1-n. NaOH (Genauigkeit 0,1—0,2% des anwesenden Na).

Messergebnisse.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

In Kolonne 2 sind die Konzentrationen der Amalgame in Gewichtsprozenten angegeben.

Die Kolonnen 3 und 4 umfassen die direkten Potentialablesungen gegen die 1-molare und die 0,1-molare Natriumchloridlösung.

Die Kolonne 5 gibt die Differenz dieser beiden Ablesungen. Dieser Potentialunterschied setzt sich rechnerisch aus den folgenden Beiträgen zusammen, die auch für die Auswertung der Messungen massgebend sind:

a) 1-molare Lösung:

Potentialverschiebung von der Na-ionenaktivität 0,658	
zur Aktivität 1,000 der Bezugslösung.	+ 10,75 mV
Diffusionspotential NaCl, 1-molar/KCl ges. berechnet	
nach <i>Henderson</i> (l. c.).	— 1,69
	<hr/>
	+ 9,06 mV

b) 0,1-molare Lösung:

Potentialverschiebung für die Aktivität 0,07784 zur	
Aktivität 1,000	+ 65,59 mV
Diffusionspotential NaCl 0,1-molar/KCl ges.	+ 0,29
	<hr/>
	+ 65,88 mV
Unterschied der beiden Potentiale	<hr/>
	56,82 mV

Die Kolonnen 6 und 7 enthalten die ausgewerteten Normalpotentiale der Amalgame gegen eine Natrium-ionenaktivität 1,000 und die gesättigte Kalomelektrode bei 25°.

In die Kolonne 8 sind die berechneten Potentiale der Amalgame gegen metallisches Natrium aufgenommen. Die Berechnungsgrundlage dazu wurde von *Bent & Swift* (l. c.) geschaffen, mit der folgenden für 25° anwendbaren Beziehung:

$$\log \frac{a_2}{N_2} = -12,81441 + 15,6130 N_2 + 7,530 N_2^2$$

(Es bedeuten darin a_2 die Aktivität und N_2 den Molenbruch des Natriums im Amalgam.)

Die letzte Kolonne der Tabelle enthält endlich die aus den einzelnen Messresultaten ermittelten Werte für das Normalpotential des Natriums.

Messung Nr.	% Na im Amal- gam	Potential		Diffe- renz mV	Amalgam- normal- potential		Poten- tial d. Amal- game gegen Na- trium mV	Normal- potential des Na- triums Volt
		1- molar mV	0,1- molar mV		1- molar mV	0,1- molar mV		
1	0,2579	2129,4	2186,1	56,7	2120,3	2120,2	835,4	2,9556
2	0,1460	2105,6	2162,4	56,8	2096,5	2096,5	858,6	2,9551
3	0,08645	2087,7	2144,4	56,7	2078,6	2078,5	876,7	2,9553
4	0,0563	2074,45	2131,10	56,65	2065,39	2065,22	890,1	2,9554
5	0,04525	2067,90	2124,60	56,70	2058,84	2058,72	896,6	2,9554
6	0,03516	2060,55	2117,00	56,45	2051,49	2051,12	903,8	2,9551
7	0,02395	2049,83	2106,50	56,67	2040,77	2040,62	914,6	2,9553
8	0,01375	2034,16	2091,05	56,89	2025,10	2025,17	929,6	2,9548
9	0,00913	2023,75	2080,35	56,60	2014,69	2014,47	940,5	2,9551

Der Mittelwert der Differenzen der direkt beobachteten Potentiale beträgt 56,69 mV. Der durch Berechnung vorausgesehene Wert von 56,82 mV steht in befriedigender Übereinstimmung mit dem experimentellen Ergebnis. Die vorhandene Abweichung von 0,13 mV ist auf Unsicherheiten der Messanordnung, Unvollkommenheiten der rechnerischen Erfassung der Diffusionspotentiale und auf Unsicherheiten bei den in diese Berechnung eingeführten Beweglichkeiten der beteiligten Ionen zurückzuführen. Auch Unsicherheiten der eingesetzten Aktivitätskoeffizienten gehen in dieses Resultat ein.

Aus dem Mittel der Ergebnisse dieser Messungen resultiert als Normalpotential des Natriums gegen eine Natriumionen-Aktivität 1,000 und eine gesättigte Kalomelektrode bei 25° ein Wert von:

$$-2,9552 \text{ Volt} \pm 0,0005.$$

Üblicherweise werden die Normalpotentiale auf die Normalwasserstoffelektrode bezogen. Wenn dazu für die gesättigte Kalomелеktrode nach *Dole*¹⁾ ein Potential von 244,3 mV eingesetzt wird, so berechnet sich das Normalpotential des Natriums gegen die Normal-Wasserstoffelektrode bei 25° zu:

$$-2,7109 \text{ Volt}$$

Vergleich mit älteren Messungen.

Mit den Ergebnissen von *Lewis & Kraus* (l. c.) wurde das Normalpotential des Natriums berechnet zu $-2,7146 \text{ Volt}$.

¹⁾ *M. Dole*, The Glass Electrode, New York 1941, S. 284, 293.

Bei der Auswertung ihrer Messungen haben diese Autoren den Aktivitätskoeffizienten einer 0,2-n. Natronlauge bei 25° mit 0,828 angenommen. Seitherige Bestimmungen lieferten nach *Harned-Owen*¹⁾ einen Wert von ca. 0,728. Die daraus resultierende Korrektur an obigem Potentialwert kann zu 3,30 mV berechnet werden. Ferner haben schon *Bent & Swift* (l. c.) darauf verwiesen, dass der von *Lewis & Kraus* angegebene Wert für das Potential des Natriumamalgams gegen reines Natrium um 0,5 mV zu hoch angenommen wurde. Bei der Berücksichtigung dieser beiden Korrekturen erfährt der alte Potentialwert eine Änderung um + 3,8 mV. Der Wert für das Normalpotential nach Messungen von *Lewis & Kraus* und *Bent & Swift* wird damit reduziert auf – 2,7108 Volt. Die Abweichung gegen unsere Neubestimmung beträgt dann noch 0,1 mV. Diese Übereinstimmung ist jedoch abhängig von den Potentialen, welche den verschiedenen Kalomelektroden zugemessen werden.

Eine weitere auswertbare Untersuchung führten *Allmand & Polack*²⁾ durch. Mit einer von Diffusionspotentialen freien Messkette wurden die Potentiale von Amalgamen gegen eine Lösung von Natriumchlorid und eine mit Natriumchlorid arbeitende Kalomelektrode bestimmt. Aus den Messresultaten mit Amalgamen mit 0,1389, 0,1657 und 0,2234 % Natrium gegen eine 0,1-n. Lösung von Natriumchlorid kann das Normalpotential für das Natrium berechnet werden. Der Potentialunterschied einer 0,1-n., mit Natriumchlorid betriebenen Kalomelektrode gegen eine übliche, mit Kaliumchloridlösung gefüllte, beträgt nach *Bjerrum*³⁾ – 0,1 mV.

Nach *Dole* (l. c.) ist das Potential der 0,1-n. Kalomelektrode um 91,5 mV edler als das der gesättigten Kalomelektrode. Mit Einschluss eines berechneten Diffusionspotentials von + 0,7 mV kann mit diesen Unterlagen aus den Messungen von *Allmand & Polack* (l. c.) das Normalpotential für das Natrium berechnet werden zu:

$$-2,7111, -2,7114 \text{ und } -2,7107 \text{ Volt.}$$

Auch mit diesem Ergebnis steht unsere Neubestimmung in befriedigender Übereinstimmung.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit dem Wert von *Smith & Taylor* (l. c.) wird ermöglicht, wenn für die gesättigte Kalomelektrode der von *Müller & Reuther*⁴⁾ vorgeschlagene „wahre“ Potentialwert gegen die Wasserstoffelektrode von 241,5 mV berücksichtigt wird. Wir erhalten dann als Normalpotential den Wert

$$-2,7137 \text{ Volt}$$

der sich mit dem Wert von *Smith & Taylor* noch befriedigend vergleichen lässt.

1) *Harned Owen*, l. c., S. 369.

2) *Allmand & Polack*, Soc. 115, 1020 (1919).

3) *N. Bjerrum*, Z. El. Ch. 17, 391 (1911).

4) *F. Müller & Reuther*, Z. El. Ch. 48, 288 (1942).

Mit dem Neubestimmten Wert für das Normalpotential des Natriums nähern sich unsere einleitend erwähnten Messungen der Potentiale von Natriumamalgalmen mit Glaselektroden¹⁾ bis auf ca. 6 mV den erwarteten Werten. Die verbleibende Abweichung liegt dann nicht mehr viel ausserhalb der Fehlergrenze, die wir den seinerzeitigen Messungen zuzuschreiben hatten.

Zusammenfassung.

Für das Normalpotential des Natriums wird eine Neubestimmung durchgeführt. Sie ergibt den Wert von $-2,7109$ Volt (Potential der ges. Kalomelektrode: $244,3$ mV gegen die Normalwasserstoffelektrode).

Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem Wert von $-2,7108$ V der sich aus den Messwerten von *Lewis & Kraus* und *Bent & Swift* unter Verwendung neuerer Aktivitätswerte berechnet.

Mit dem (von *Müller & Reuther* (l. c.) vorgeschlagenen) „wahren“ Potential der ges. Kalomelektrode ($241,5$ mV) wird das Normalpotential des Natriums $-2,7137$ Volt.

Die mit Glaselektroden bestimmten Potentiale der Natriumamalgame liegen noch ca. 6 mV positiver als die reversiblen Werte.

Laboratorium für physikalische Chemie und Elektrochemie,
Eidg. Technische Hochschule Zürich.

106. Über die Bestimmung der Ameisensäure in starken Formaldehydlösungen

von Fr. Müller.

(21. III. 50.)

Die Erzeugung von Formaldehyd hat wegen der zahlreichen Verwertungsmöglichkeiten eine erhebliche Ausweitung erfahren und macht eine systematischere Durchforschung der Formaldehydchemie notwendig. Neben einer älteren zusammenfassenden Darstellung²⁾ ist in neuerer Zeit eine Monographie der erzielten Fortschritte von *Walker*³⁾ veröffentlicht worden.

Handelsübliche Formaldehydlösungen enthalten im allgemeinen etwa 37—37,5 Gewichtsprozent CH_3O und etwa 6—16 Gewichtsprozent Methanol, welches stabilisierend gegen das Ausfallen von festen Polymeren wirkt. Weiterhin enthalten selbst die reinsten Formaldehydlösungen stets kleine Mengen von Ameisensäure — im Durchschnitt etwa

¹⁾ *G. Trümpler & D. Schuler*, l. c.

²⁾ *A. Menzel*, *Der Formaldehyd* (Wien und Leipzig 1927).

³⁾ *F. Walker*, *Formaldehyde* (New York 1944).

Mit dem Neubestimmten Wert für das Normalpotential des Natriums nähern sich unsere einleitend erwähnten Messungen der Potentiale von Natriumamalgalmen mit Glaselektroden¹⁾ bis auf ca. 6 mV den erwarteten Werten. Die verbleibende Abweichung liegt dann nicht mehr viel ausserhalb der Fehlergrenze, die wir den seinerzeitigen Messungen zuzuschreiben hatten.

Zusammenfassung.

Für das Normalpotential des Natriums wird eine Neubestimmung durchgeführt. Sie ergibt den Wert von $-2,7109$ Volt (Potential der ges. Kalomelektrode: $244,3$ mV gegen die Normalwasserstoffelektrode).

Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem Wert von $-2,7108$ V der sich aus den Messwerten von *Lewis & Kraus* und *Bent & Swift* unter Verwendung neuerer Aktivitätswerte berechnet.

Mit dem (von *Müller & Reuther* (l. c.) vorgeschlagenen) „wahren“ Potential der ges. Kalomelektrode ($241,5$ mV) wird das Normalpotential des Natriums $-2,7137$ Volt.

Die mit Glaselektroden bestimmten Potentiale der Natriumamalgame liegen noch ca. 6 mV positiver als die reversiblen Werte.

Laboratorium für physikalische Chemie und Elektrochemie,
Eidg. Technische Hochschule Zürich.

106. Über die Bestimmung der Ameisensäure in starken Formaldehydlösungen

von Fr. Müller.

(21. III. 50.)

Die Erzeugung von Formaldehyd hat wegen der zahlreichen Verwertungsmöglichkeiten eine erhebliche Ausweitung erfahren und macht eine systematischere Durchforschung der Formaldehydchemie notwendig. Neben einer älteren zusammenfassenden Darstellung²⁾ ist in neuerer Zeit eine Monographie der erzielten Fortschritte von *Walker*³⁾ veröffentlicht worden.

Handelsübliche Formaldehydlösungen enthalten im allgemeinen etwa 37—37,5 Gewichtsprozent CH_3O und etwa 6—16 Gewichtsprozent Methanol, welches stabilisierend gegen das Ausfallen von festen Polymeren wirkt. Weiterhin enthalten selbst die reinsten Formaldehydlösungen stets kleine Mengen von Ameisensäure — im Durchschnitt etwa

¹⁾ *G. Trümpler & D. Schuler*, l. c.

²⁾ *A. Menzel*, *Der Formaldehyd* (Wien und Leipzig 1927).

³⁾ *F. Walker*, *Formaldehyde* (New York 1944).

0,02 Gewichtsprozent. Mit modernen Ionenaustauschern kann man den Gehalt an Ameisensäure weiter verringern¹⁾ — bis zu etwa 0,002% —, jedoch nicht völlig beseitigen.

Dieser Ameisensäuregehalt wässriger Formaldehydlösungen ist nun von grosser Bedeutung, einmal weil sich für verschiedene grosse Verwendungsgebiete — z. B. in der Kunstharz- und Leimindustrie — Ameisensäurekonzentrationen von mehr als 0,02 Gewichtsprozent nachteilig auswirken, auch in bezug auf Korrosionsverhalten bei der Lagerung usw., andererseits weil von der den pH-Wert der Lösungen bestimmenden Säurekonzentration wichtige Reaktionen des Formaldehyds, seiner Hydrate und Polymeren entscheidend beeinflusst werden, vor allem Polymerisations-, Depolymerisations- und andere Vorgänge. Die Gleichgewichts- und kinetischen Verhältnisse solcher Reaktionen bedürfen — auch im Hinblick auf die qualitative und quantitative Verbesserung der Paraformaldehyd-Darstellung — noch eingehender Aufklärung. Beim Lagern der wässrigen Formaldehydlösungen steigt übrigens die Ameisensäurekonzentration unter gewissen Bedingungen auch in saurer Lösung an, besonders infolge der *Cannizaro*'schen Reaktion nach $2\text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{HCOOH}$, in sehr geringem Masse auch infolge von Oxydation durch gelösten Luftsauerstoff in Anwesenheit katalytisch wirkender, metallischer Verunreinigungen.

Der skizzierte Einfluss der Ameisensäure bereits in kleinen Konzentrationen lässt es äusserst wichtig erscheinen, die Ameisensäure im handelsüblichen Formaldehyd analytisch möglichst genau zu bestimmen. Im folgenden sollen dazu einige grundsätzliche Ausführungen auf Grund von orientierenden Vorversuchen, unabhängig von einer späteren systematischen Bearbeitung, gemacht werden.

Nach einer von schweizerischen Formaldehyd-Erzeugern- und Verbrauchern vielfach verwendeten Arbeitsmethode für die HCOOH-Bestimmung im Formaldehyd, werden 25–50 cm³ Formaldehyd mit dem gleichen Volumen ausgekochtem Wasser verdünnt und mit carbonatfreier 0,1-n. NaOH unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator titriert. Gewisse Diskrepanzen bei dieser Ameisensäure-Bestimmung in Betriebs-Formaldehydlösungen gaben Veranlassung zu einer Nachprüfung dieser Methode, insbesondere im Hinblick auf den verwendeten Farbindikator.

Der Verlauf einer Säure-Basentitration lässt sich bekanntlich am besten durch Aufnahme von Titrationskurven — hier „Neutralisationskurven“ — beurteilen, bei denen man den pH-Wert gegen die Anzahl Kubikzentimeter (oder Äquivalente) verbrauchter Titrierlösung aufträgt. Solche Kurven, die sich am exaktesten durch eine elektrometrische Titration an der Wasserstoff- oder Glaselektrode aufnehmen lassen, haben in vielen Fällen erst die einwandfreie Wahl des richtigen Farbindikators ermöglicht²⁾.

Zur Klärung der erwähnten Diskrepanzen bei der Ameisensäure-Bestimmung in konzentrierten Lösungen von Handelsformaldehyd wurden nun als Grundlage für spätere systematische Versuche einige elektrometrische Messungen an der Glaselektrode durchgeführt.

¹⁾ H. Zowader, Chem. Eng. Progr. **45**, 279 (1949).

²⁾ Siehe hierzu etwa M. Kolthoff & A. Stenger, Volumetric Analysis I (New York 1942); II (New York 1947); Fr. Müller, Z. angew. Ch. **39**, 1368 (1928); Z. El. Ch. **30**, 587 (1924).

Die EMK-Messungen an Ketten Glaselektrode gegen eine gesättigte Kalomelektrode erfolgten mittels eines von *Kubli* konstruierten Röhrenpotentiometers¹⁾, Type HK 35. Die von *Ingold* konstruierten Glaselektroden²⁾ wurden regelmässig in Standardpuffern vom pH 2,04, 4,00, 4,64, 6,86 und 9,23 (bei 20°) geeicht. Zur Kontrolle wurden weiterhin auch Titrationen von verdünnten Säuren an einer (*Hildebrand*'schen) Wasserstoffelektrode durchgeführt, deren Ergebnisse mit den Messungen an der Glaselektrode übereinstimmten. Der Titrierbecher war durch einen Stopfen mit Bohrungen zur Durchführung der Glas- und Kalomelektrode (bei manchen Titrationen wurde auch eine kombinierte Glas- und Kalomelektrode nach *Ingold* verwendet), des Bürettenzulaufes usw. luftdicht verschlossen. Die in 0,02 cm³ geteilte Titrierbürette wurde unter CO₂-Ausschluss mit CO₂-freier 0,1-n. NaOH gefüllt, die zu titrierende Lösung mit ausgekochtem, aus einer Quarzapparatur destilliertem Wasser verdünnt.

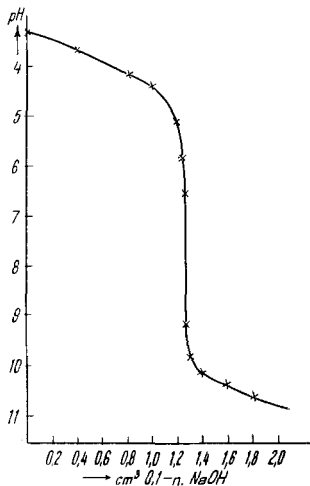


Fig. 1.

Titration 0,1-n. NaOH \rightarrow HCOOH \sim 0,01 % Glaselektrode, $t = 20^\circ$.

Titriert man eine reine wässrige, etwa 0,01-proz. Ameisensäurelösung an der Glaselektrode mit 0,1-n. NaOH, so erhält man als Beispiel von mehreren Bestimmungen die in Fig. 1 graphisch dargestellten Werte. In diesem Falle liegt der Titrierexponent p_T bei einem pH-Wert von etwa 7,8, der pH-Sprung im Titrationsendpunkt für eine Zugabe von 0,1-n. NaOH zwischen 1,26 und 1,28 cm³ reicht von etwa 6,5 bis 9,1. Man kann daher als Farbindikator für diese Titration sowohl Bromthymolblau wie auch Phenolphthalein verwenden, da die Indikatorexponenten beider Indikatoren innerhalb der pH-Änderung im Titrationsendpunkt liegen. Dies wurde durch mehrere Bestimmungen bestätigt. Die Farbe von Bromthymolblau schlägt im Endpunkt scharf von Gelb bzw. Gelbgrün nach Blau um.

¹⁾ *H. Kubli, H. Hepenstrick & W. D. Treadwell*, *Helv.* **32**, 723 (1949). Das Instrument und die Elektroden werden durch die *Polymetron AG.*, Zürich, geliefert.

²⁾ *W. Ingold*, *Helv.* **29**, 1929 (1946).

Der Kurvenverlauf entspricht etwa der Berechnung, wenn man berücksichtigt, dass es sich hier um keine Feintitration handelt. So ist hier und auch bei den weiteren Titrationen der Einfluss des Ablesefehlers und damit auch des Titrierfehlers infolge des kleinen Volumens der Titrierflüssigkeit relativ gross, musste jedoch vorläufig aus apparativen Rücksichten der Dimensionen von der Glaselektrode zum Titriergefäss in Kauf genommen werden. Doch ist dieser Mangel leicht abzustellen und ändert nichts am grundsätzlichen Ergebnis.

Geht man nun zu Titrationen der Ameisensäure in Konzentrationen gleicher Grössenordnung in handelsüblichen Formaldehydlösungen über, so erhält man Titrationskurven anderen Charakters.

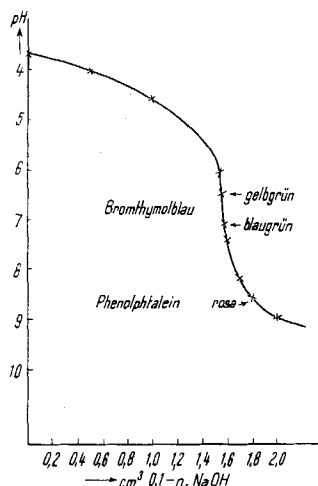


Fig. 2.

Titration 0,1-n. NaOH \rightarrow HCOOH
in 40-proz. CH₂O.

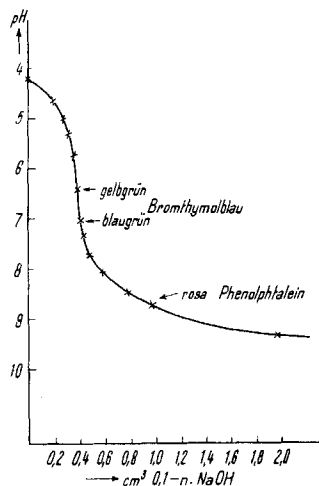


Fig. 3.

Titration 0,1-n. NaOH \rightarrow HCOOH
in 37,5-proz. CH₂O.

Als Beispiele zahlreicher Messungen geben die Figuren 2 und 3 Ergebnisse solcher elektrometrischer Titrationen an der Glaselektrode wieder. Es handelt sich dabei um Formaldehyd mit einem Gehalt von 40 bzw. 37,5 Gewichtsprozent, mit 8,5 bzw. 7,5 % Methanol, wobei der Ameisensäuregehalt der 40-proz. Formaldehydlösung über 0,02 %, der des 37,5-proz. noch unter 0,005 % liegt.

Man erkennt gegenüber der Titration reiner wässriger Ameisensäure aus den Kurven der Figur 2 und 3 als wesentliche Unterschiede die Verkleinerung des Potentialsprungs im Äquivalenzpunkt und seine Verlagerung nach saureren pH-Bereichen zu. Der Titrierexponent liegt bei einem pH-Wert < 7 , also noch im sauren Gebiet, eine im Hinblick auf die Ionisierungskonstanten ($K_{\text{HCOOH}} = 1,77 \times 10^{-4}$, $pK = 3,75$ bei 25°) zunächst befremdlich erscheinende Tatsache.

Die Beeinflussung durch den anwesenden Methylalkohol ist relativ gering. Titrationsversuche von reiner Ameisensäure in Methanol-Wassergemischen bis zu mehr als 20% Methanol zeigten wohl eine geringe Verschiebung des Titrierexponenten, doch wurde dadurch die Lage des Titrationsendpunktes nicht geändert.

So müssen die Änderungen in Titrierexponenten auf den Einfluss der hohen Formaldehydkonzentration zurückgeführt werden. Es ist ja durchaus verständlich, dass in einem so hoch konzentrierten Formaldehyd (die Dielektrizitätskonstante bei den üblichen anwesenden Methanolmengen beträgt etwa 45) die Natur des Lösungsmittels Wasser und damit auch die Ionisierungskonstante der Ameisensäure (und auch die der Farbindikatoren) verändert werden. Eine Berechnung darüber ist nicht möglich, weil der Grad der Verschiebung der Konstanten nicht bekannt ist. Interessanterweise wurde bereits 1934 von *Wadano*¹⁾ bei Untersuchungen von Depolymerisationsvorgängen in wässrigen, methanolfreien Formaldehydlösungen mit Hilfe von potentiometrischen Titrations an der Wasserstoffelektrode ebenfalls einwandfrei festgestellt, dass der Äquivalenzpunkt solcher Titrations bei pH-Werten < 7 , also im sauren Gebiet liegt.

Der kleinere und flachere Potentialsprung im Äquivalenzpunkt bei der Titration von Ameisensäure in Formaldehydlösungen gegenüber der Titration in rein wässrigen Lösungen führt zu wichtigen Konsequenzen bei der analytischen Bestimmung der Ameisensäure im Handelsformaldehyd, wenn man wie üblich mit Farbindikatoren arbeitet. Der Verlauf der Titrationskurven zeigt zunächst, dass Phenolphthalein als Indikator ganz ungeeignet ist, weil sich bei seiner Verwendung fälschlicherweise ein viel zu hoher Laugenverbrauch und damit eine zu hohe Konzentration an Ameisensäure ergibt. Übrigens lehrt der flache Kurvenverlauf in der Gegend des Indikatorexponenten des Phenolphthaleins, dass die Erkennung des Farbumschlages sehr unsicher ist. Dies wird durch die Erfahrung und eigene Versuche durchaus bestätigt, wobei sich noch gezeigt hat, dass der Laugenverbrauch bis zur Rosa-Färbung des Phenolphthaleins in ausserordentlich starkem Masse von der Menge Wasser abhängt, mit der man die zu analysierende Formaldehydlösung vor der Titration verdünnt. Im Gegensatz dazu ist die benötigte Laugenmenge bei der Verwendung von Bromthymolblau nach vorgenommenen Testversuchen davon unabhängig. Man muss nur beim Bromthymolblau, wie die Titrationskurve erkennen lässt, auf die blaugrüne Mischfarbe titrieren, die aber sehr leicht zu erkennen ist.

Genau genommen sind die Titrationskurven Überlagerungen von solchen der Ameisensäure mit derjenigen der äusserst schwachen Säure Formaldehyd (Ionisierungskonstante 10^{-11} ; nach Messungen

¹⁾ *M. Wadano*, B. **67**, 191 (1934).

von *Wadano*¹⁾, auch von *v. Euler & Lövgren*²⁾, wahrscheinlich sogar nur 10^{-13}). Massgebend für die analytische Bestimmung der Ameisensäure, auf deren Konzentration es aus den eingangs geschilderten Gründen allein ankommt, ist aber der Potentialsprung im Titrationsendpunkt; auch eventuell noch vorhandene, sehr geringe Mengen von gelöstem CO_2 sind hier ohne Bedeutung, weil diese weder für die Verbraucher des Formaldehyds (auch im Hinblick auf die durch höhere HCOOH -Konzentrationen verursachten Korrosionen der Behälter usw.), noch für die Beeinflussung der Polymerisations- und Depolymerisationsreaktionen interessant sind.

Übrigens wird in den USA. die Ameisensäure im Handelsformaldehyd nach den offiziellen Analysenvorschriften der U.S. Pharmacopeia³⁾ auch nicht unter Verwendung von Phenolphthalein, sondern von Bromthymolblau als Indikator bestimmt.

Nach dieser Vorschrift werden 20 cm^3 Handels-Formaldehyd mit der gleichen Menge destillierten Wassers verdünnt und 2 Tropfen Bromthymolblau zugefügt (hergestellt durch Auflösen von $0,1 \text{ g}$ Bromthymolblau in 100 cm^3 50-proz. Alkohol). Die Lösung wird dann mit 1-n. oder 0,1-n. kohlensäurefreier NaOH titriert. Der gesamte NaOH -Verbrauch wird auf Ameisensäure umgerechnet.

Die mitgeteilten pT-Werte usw. sind nur als Näherungswerte zu betrachten. Für eine Präzisionsbestimmung müssen die Reaktionszugaben noch besser und gleichmässiger dosiert werden, weil davon die genaue Ermittlung des Titrirexponenten beeinflusst wird⁴⁾. Es ist weiterhin beabsichtigt, analytische Bestimmungen mit Hilfe von lichtelektrischen Titrationen durchzuführen, welche in neuerer Zeit für exakte Messungen sehr bedeutungsvoll geworden sind⁵⁾. Orientierende Vorversuche an einem lichtelektrischen Kolorimeter von *Lange* lassen eine Bearbeitung lohnend erscheinen.

Eine Verfeinerung der Titration dürfte auch durch Verwendung von Mischindikatoren⁶⁾ möglich sein, worüber ebenfalls zu gegebener Zeit Versuche durchgeführt werden sollen. Für Säure-Basen-Titrationen in nichtwässrigen Lösungsmitteln sind neuerdings besondere Indikatoren vorgeschlagen worden⁷⁾, und schliesslich harrt noch das so bedeutungsvolle Gebiet der Säure-Basen-Bestimmung in nichtwässrigen Medien seiner dringend notwendigen systematischen Verarbeitung⁸⁾.

¹⁾ *M. Wadano*, B. **67**, 191 (1934).

²⁾ *H. von Euler & T. Lövgren*, Z. anorg. Ch. **147**, 123 (1925).

³⁾ Pharmacopeia of the United States of America U.S.P. XII, 267 (1942).

⁴⁾ Siehe z. B. *L. Hahn & M. Frommer*, Z. physikal. Ch. **127**, 1 (1927); *M. Kolthoff & A. Stenger*; *G. Hägg*, Die theoretischen Grundlagen der analyt. Chemie (Basel 1950); *K. McAlpine*, J. Chem. Education **25**, 694 (1948).

⁵⁾ Siehe etwa *Fr. Müller*, Die photoelektrischen Methoden der Analyse (Physikalische Methoden der Anal. Chemie, III, **349**, 352, Leipzig 1939; Neuauflage in Bearbeitung); Z. El. Ch. **40**, 46 (1934); *R. Sewig & Fr. Müller*, Chem. Fabr. **7**, 25 (1933); *A. Ringbom*, Z. anal. Ch. **115**, 332 (1938); *A. Ringbom & F. Sundman*, Z. anal. Ch. **115**, 402 (1938); **116**, 104 (1939); *G. Kortüm*, Kolorimetrie und Spektralphotometrie, S. 146 (Berlin 1948); *H. Weber*, Beih. Ver. D. Chem. **48**, 50 (1944); *R. Havemann*, Beih. Ver. D. Chem. **48**, 55 (1944); *H. Osborn*, *H. Elliot & T. Martin*, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **15**, 642 (1943).

⁶⁾ *I. M. Kolthoff*, Anal. Chem. **21**, 101 (1949).

⁷⁾ *M. Davis & J. Schuhmann*, J. Res. Natl. Bur. Stand. **39**, 221 (1947); *M. Davis, J. Schuhmann & E. Lovelace*, J. Res. Natl. Bur. Stand. **41**, 27 (1947).

⁸⁾ *L. Lykken, P. Porter, D. Ruliffson & D. Tuemmler*, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **16**, 219 (1944); *L. Lykken*, Lubrication Engineering, März und Juni **1946**; *L. Lykken*, Am. Soc. of Test. Materials, Symposium on pH-measurement.

Zusammenfassung.

Durch elektrometrische Titration an der Glaselektrode wurden analytische Bestimmungen des Ameisensäuregehalts in methanolhaltigen, wässrigen Formaldehydlösungen durchgeführt und die Titrationen zur Wahl eines geeigneten Farbindikators ausgewertet. Dabei zeigte sich erwartungsgemäss, dass die Verwendung von Phenolphthalein ungeeignet ist und der Titrationsendpunkt mit Bromthymolblau ermittelt werden muss, wobei bis zur blaugrünen Mischfarbe (pT etwa = 7) titriert wird.

Holzverzuckerungs AG., Domat/Ems,
Physikalisch-chemisches Laboratorium.

107. Untersuchung über Corynanthein II

von A. Chatterjee und P. Karrer.

(23. III. 50.)

Die bisherigen Arbeiten über Corynanthein¹⁾ haben zur Abklärung des Kohlenstoffskeletts dieses Alkaloids geführt. Für die Verbindung wurde hierauf eine Konstitutionsformel I diskutiert (l. c., S. 1395), in welcher indessen die Doppelbindung im Ring E willkürlich eingesetzt worden ist. Eine ebenfalls mögliche Lage für diese Doppelbindung ist diejenige, welche sich in der Formel II findet.

Die Aufklärung der Konstitution des Corynantheins konnte nun einen Schritt weitergeführt werden. Durch kürzere Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf die Substanz wurde nicht nur ihre Estergruppe zur primären Alkoholgruppe reduziert, sondern auch gleichzeitig die Methyläthergruppe verseift. Es bildete sich dabei (neben einem Nebenprodukt der Formel $C_{20}H_{24}ON_2$) ein Ketonalkohol, den wir Desmethyl-corynanthein-alkohol nennen. Die Ketongruppe liess sich durch Darstellung eines kristallisierten p-Nitrophenylhydrazons sicherstellen. Verseifende Wirkungen von $LiAlH_4$ auf Methyläther sind unseres Wissens bisher noch nicht beobachtet worden. Wir haben aber festgestellt, dass auch der O-Methyläther des Acetessigesters durch $LiAlH_4$ teilweise an der Enolgruppe hydrolysiert wird²⁾. Die Bildung dieses Ketons aus Corynanthein beweist, dass die in dem genannten Alkaloid vorhandene Methoxylgruppe eine Enol-

¹⁾ P. Karrer & P. Enslin, *Helv.* **32**, 1390 (1949).

²⁾ Dagegen erfolgte nach Versuchen von D. K. Patel keine Ätherspaltung bei der Einwirkung von $LiAlH_4$ auf Phenyl-benzyläther, Phenyl-trityläther, Naphtyl-allyläther, Cinnamyl-methyläther und Cinnamyl-trityläther.

Zusammenfassung.

Durch elektrometrische Titration an der Glaselektrode wurden analytische Bestimmungen des Ameisensäuregehalts in methanolhaltigen, wässrigen Formaldehydlösungen durchgeführt und die Titrationen zur Wahl eines geeigneten Farbindikators ausgewertet. Dabei zeigte sich erwartungsgemäss, dass die Verwendung von Phenolphthalein ungeeignet ist und der Titrationsendpunkt mit Bromthymolblau ermittelt werden muss, wobei bis zur blaugrünen Mischfarbe (pT etwa = 7) titriert wird.

Holzverzuckerungs AG., Domat/Ems,
Physikalisch-chemisches Laboratorium.

107. Untersuchung über Corynanthein II

von A. Chatterjee und P. Karrer.

(23. III. 50.)

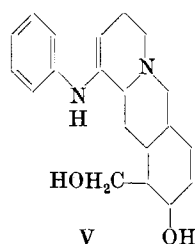
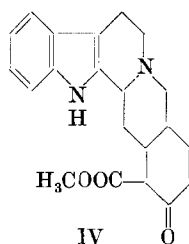
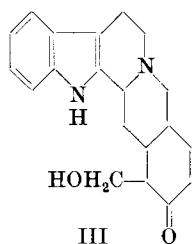
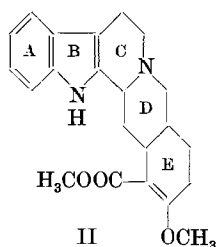
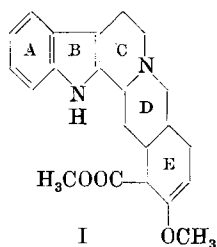
Die bisherigen Arbeiten über Corynanthein¹⁾ haben zur Abklärung des Kohlenstoffskeletts dieses Alkaloids geführt. Für die Verbindung wurde hierauf eine Konstitutionsformel I diskutiert (l. c., S. 1395), in welcher indessen die Doppelbindung im Ring E willkürlich eingesetzt worden ist. Eine ebenfalls mögliche Lage für diese Doppelbindung ist diejenige, welche sich in der Formel II findet.

Die Aufklärung der Konstitution des Corynantheins konnte nun einen Schritt weitergeführt werden. Durch kürzere Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf die Substanz wurde nicht nur ihre Estergruppe zur primären Alkoholgruppe reduziert, sondern auch gleichzeitig die Methyläthergruppe verseift. Es bildete sich dabei (neben einem Nebenprodukt der Formel $C_{20}H_{24}ON_2$) ein Ketonalkohol, den wir Desmethyl-corynanthein-alkohol nennen. Die Ketongruppe liess sich durch Darstellung eines kristallisierten p-Nitrophenylhydrazons sicherstellen. Verseifende Wirkungen von $LiAlH_4$ auf Methyläther sind unseres Wissens bisher noch nicht beobachtet worden. Wir haben aber festgestellt, dass auch der O-Methyläther des Acetessigesters durch $LiAlH_4$ teilweise an der Enolgruppe hydrolysiert wird²⁾. Die Bildung dieses Ketons aus Corynanthein beweist, dass die in dem genannten Alkaloid vorhandene Methoxylgruppe eine Enol-

¹⁾ P. Karrer & P. Enslin, *Helv.* **32**, 1390 (1949).

²⁾ Dagegen erfolgte nach Versuchen von D. K. Patel keine Ätherspaltung bei der Einwirkung von $LiAlH_4$ auf Phenyl-benzyläther, Phenyl-trityläther, Naphtyl-allyläther, Cinnamyl-methyläther und Cinnamyl-trityläther.

methyläthergruppe darstellt, wie sie z. B. in den Formeln I und II vorkommt. Für Desmethyl-corynanthein-alkohol kommt dann die Konstitutionsformel III in Frage.



Diese Schlussfolgerung liess sich durch weitere Beobachtungen stützen. Herr Dr. *Raymond-Hamet* (Paris) hatte uns freundlicherweise mitgeteilt, dass bei der Einwirkung von ätherischer Chlorwasserstofflösung auf eine Acetonlösung von Corynanthein eine Veränderung des Alkaloids stattfindet und hatte uns etwas von diesem veränderten Produkt zur Verfügung gestellt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen. Die Untersuchung dieses Produktes zeigte, dass es neben unverändertem Corynanthein-hydrochlorid das Hydrochlorid einer neuen Base enthielt, das sich vom Corynanthein-hydrochlorid durch Chloroform trennen lässt. Corynanthein-hydrochlorid kann aus wässriger Lösung durch Chloroform ausgezogen werden, das Hydrochlorid der durch Chlorwasserstoff-Einwirkung entstandenen neuen Verbindung dagegen nicht. (Über die verbesserte Darstellung der neuen Verbindung vgl. den experimentellen Teil.)

Die neue Base enthält eine Ketogruppe und die unveränderte Estergruppe des Corynantheins. Sie ist also aus Corynanthein durch Verseifung der Enoläthergruppe gebildet worden. Auch aus dieser Ketonbase ist ein p-Nitrophenylhydrazon darstellbar. Die neue Substanz, die wir Desmethyl-corynanthein nennen, zeigt mit Eisen-(III)-chlorid eine tiefe Braunrotfärbung und gibt sich damit als Ester einer β -Ketosäure zu erkennen. Man wird daher für sie das Formelbild IV in Betracht zu ziehen haben. Durch den Nachweis, dass es sich um eine β -Ketosäure handelt, sind die relativen Stellungen von Carboxylgruppe und Methoxylgruppe im Corynanthein festgelegt.

Als β -Ketocarbonsäure lässt sich Desmethyl-corynanthein verhältnismässig leicht decarboxylieren, was wir durch Erhitzen mit 3-proz. wässriger Chlorwasserstoffsäure ausgeführt haben. Dabei bildet sich eine Ketonbase, die wir Descarboxy-corynanthon nennen und die voraussichtlich Formel VI entsprechen wird. Die Substanz bildet ein kristallisiertes Pikrat und ein ebenfalls gut kristallisiertes p-Nitrophenylhydrazon. Sie ist indessen verschieden von Yohimbon, welchem die gleiche Konstitutionsformel zugeschrieben wird. Yohimbon schmilzt bei 307° , sein Pikrat bei 171° , während sich das Pikrat des Descarboxy-corynanthons oberhalb 200° ohne zu schmelzen zersetzt und auch sein p-Nitrophenylhydrazon über 200° in Zersetzung übergeht, ohne dabei flüssig zu werden. Diese Verschiedenheit von Yohimbon und Descarboxy-corynanthon kann auf verschiedener sterischer Konfiguration beruhen.

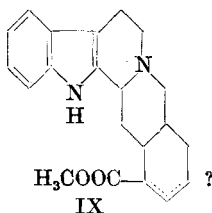
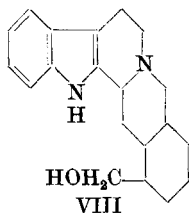
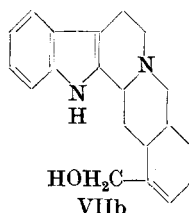
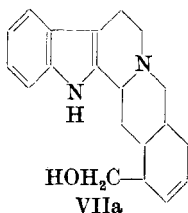
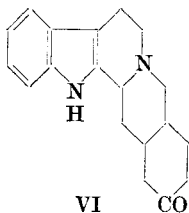
Weiter oben wurde schon ausgeführt, dass bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Corynanthein neben dem Desmethyl-corynanthein-alkohol (III) ein Nebenprodukt der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}ON_2$ entsteht. Lässt man Lithiumaluminiumhydrid im Überschuss auf Corynanthein längere Zeit, z. B. 4—6 Stunden, einwirken, so wird das erwähnte Nebenprodukt $C_{20}H_{24}ON_2$ zum Hauptprodukt der Reaktion und Desmethyl-corynanthein-alkohol fällt in entsprechend geringeren Mengen an. Die Verbindung $C_{20}H_{24}ON_2$ nennen wir Desmethoxy-corynanthein-alkohol, da sie sich vom Corynanthein durch den Ersatz der Methoxylgruppe durch Wasserstoff und Reduktion der Ester- zur Alkoholgruppe unterscheidet. Für die Verbindung stehen die Formeln VIIa und VIIb zur Auswahl. Sie ist nicht identisch mit einer Verbindung, welche man aus Apo-yohimbin $C_{21}H_{24}O_2N_2$ (IX?) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid darstellen kann; wir nennen letztere Substanz Apoyohimbin-alkohol. Die Verbindung zeigt den Smp. 232° .

Durch katalytische Reduktion des Desmethoxy-corynanthein-alkohols wird die in ihm vorhandene Doppelbindung durch Wasserstoff abgesättigt und der Dihydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol gebildet, dem die Formel VIII zuzuschreiben wäre. Die gut kristallisierte Substanz schmilzt bei 199° .

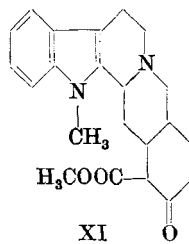
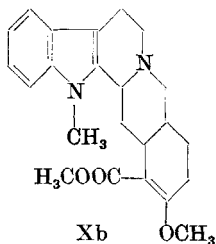
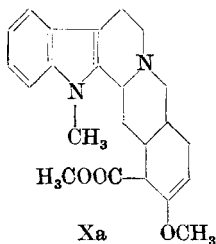
Die Lage der Doppelbindung im Ring E des Corynantheins ist noch nicht bestimmt; wie eingangs bemerkt, kommen für das Alkaloid in erster Linie die Formeln I und II in Frage. Wir hofften, durch folgende Versuche entscheiden zu können, ob sich die Doppelbindung in α, β -Stellung oder in β, γ -Stellung zur Carboxylgruppe befindet.

Die Einwirkung von Diazomethan auf Corynanthein führt zu einem gut kristallisierten N-Monomethylderivat der Formel Xa oder Xb (Smp. 165°). Lässt man auf Desmethyl-corynanthein (IV) Diazomethan in Äther kurze Zeit einwirken, so erhält man ein ebenfalls gut kristallisiertes N-Methylderivat vom Smp. 216° , für welches die For-

mel XI wahrscheinlich ist. Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid noch eine intensive Rotfärbung (β -Keto-ester) und einen positiven *Legal*-Test. Letzterer spricht für eine teilweise Enolisierung der Substanz. Corynanthein selbst verhält sich im *Legal*-Test negativ.



Lässt man nun auf das N-Methyldesoxy-corynanthein (XI) in methanolischer Lösung während längerer Zeit Diazomethan einwirken, so verschwindet nach einiger Zeit die rote Eisenchlorid-Reaktion vollständig. Das Reaktionsprodukt konnte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden und ist anscheinend von N-Methyl-corynanthein (Xa oder Xb) verschieden. Hätte die Weitermethylierung von XI zu N-Methyl-corynanthein geführt, so wäre für letzteres die Formel Xb allein in Betracht gekommen, da eine andersartige Enolisierung von XI nicht denkbar ist. Der negative Ausfall des Versuches spricht daher eher dafür, dass dem N-Methyl-corynanthein die Formel Xa und Corynanthein selbst die Formel I zufällt, wenn er auch diese Schlussfolgerung nicht beweist.



Die vorbeschriebenen Versuche haben die relativen Stellungen der Carboxylgruppe und Methoxylgruppe im Corynanthein einwandfrei bewiesen. Sie zeigen aber auch, dass sich Corynanthein von Yohimbin wahrscheinlich nicht lediglich darin unterscheiden kann, dass

die Hydroxylgruppe des Yohimbins methyliert und gleichzeitig eine zu ihr benachbarte Doppelbindung im Corynanthein vorhanden ist. Entweder besitzen Yohimbin und Corynanthein verschiedenen sterischen Bau, so dass die Verschiedenheit von Yohimbon und Descarboxy-corynanthon (VI) auf sterische Unterschiede zurückzuführen sind, oder aber die Carboxyl- und Methoxylgruppe im Ring E des Corynantheins besitzen eine andere Lage als die Carboxyl- und OH-Gruppe im Yohimbin. Diese letztere Unsicherheit soll durch weitere Versuche abgeklärt werden.

Im Zusammenhang mit den vorstehenden Versuchen wurde auch Yohimbin durch Lithiumaluminiumhydrid zu Yohimbyl-alkohol (V) reduziert. Die kristallisierte Verbindung schmilzt bei 210° unter Zersetzung, ihr Hydrochlorid bei 282° (Zersetzung).

Vergleichende Messungen der Absorptionsspektren von Corynanthein, Corynantheinsäure, Desmethoxy-corynanthein-alkohol und Yohimbin in Äthylalkohol haben folgende Absorptionsmaxima und -minima ergeben:

	Maxima	Minima
Corynanthein ¹⁾	227 280 290 m μ	250 288 m μ
Corynanthein-säure ¹⁾	227 280 290 m μ	250 288 m μ
Desmethoxy-corynanthein-alkohol . . .	229 282 290 m μ	246 288 m μ
Yohimbin ¹⁾	280 290 m μ	248 288 m μ

Alle diese Spektren sind somit sehr ähnlich.

Experimenteller Teil.

Reduktion von Corynanthein mit Lithiumaluminiumhydrid.

4,0 g gut getrocknetes Corynanthein wurden in 20 cm³ trockenem Äther gelöst und diese Flüssigkeit zu einer ätherischen Lösung von 1,0 g LiAlH₄ in 100 cm³ trockenem Äther unter Rühren eingetropf. Während der Reaktion wurde das Gemisch durch Kühlung bei -20° gehalten. Nach 2 Stunden zersetzten wir den Überschuss an LiAlH₄ durch tropfenweise Zugabe von 5 cm³ destilliertem Wasser und rührten das Gemisch noch während einer Stunde weiter. Hierauf wurde der gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, gründlich mit Äther ausgewaschen, die beiden Ätherextrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es blieb ein hellgelber Rückstand zurück, der 3,5 g wog. Dieser wurde in 50 cm³ Chloroform gelöst, die Lösung zweimal mit je 25 cm³ 0,1-proz. wässriger Salzsäure, hierauf zweimal mit je 50 cm³ 1-proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Diese Reinigung haben wir vorgenommen, um evtl. noch vorhandenes, unverändertes Corynanthein abzutrennen, welches als Hydrochlorid in der Chloroform-Schicht zurückgehalten worden wäre. Hierauf hat man die salzsauren wässrigen Extrakte unter Kühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht und die ausgefallene farblose Base mit 200 cm³ Äther extrahiert. Nach dem Trocknen dieser Ätherlösung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus verdünntem

¹⁾ Vgl. hierzu die Messungen der Absorptionsbanden durch R. Goutarel & A. Berton, C. r. 217, 71 (1943).

Alkohol umkristallisiert, aus dem der Desmethyl-corynanthein-Alkohol in farblosen Nadeln kristallisierte. Nach zwei weiteren Kristallisationen aus Äthylacetat lag der Schmelzpunkt des Desmethyl-corynanthein-alkohols (III) bei 115—116° (unter Zersetzung). Ausbeute 1,0 g. Weitere Kristallisationen änderten den Schmelzpunkt nicht. Wir haben die Verbindung bei 80° über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknet.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$	Ber. C 74,02	H 7,45	N 8,63	akt. H 0,305%
	Gef. „ 74,18	„ 7,58	„ 8,28	„ 0,308 (kalt)
				„ 0,43 (warm)

Die Verbindung enthielt kein Methoxyl.

Pikrat des Desmethyl-corynanthein-alkohols.

Die Lösung von 200 mg Pikrinsäure in 10 cm³ trockenem Äther wurde zu derjenigen von 200 mg Desmethyl-corynanthein-alkohol in 10 cm³ Äther gefügt, wobei das Pikrat der Base ausfiel. Es wurde abgentscht, mit Äther gewaschen und dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Braungelbe Nadeln vom Smp. 166° (unter Zersetzung). Die Verbindung wurde bei 120° während 6 Stunden im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$	Ber. C 56,39	H 4,91	N 12,65%
(553,2)	Gef. „ 56,88	„ 4,81	„ 12,48%

p-Nitrophenylhydrazon des Desmethyl-corynanthein-alkohols.

200 mg Desmethyl-corynanthein-alkohol wurden unter Erwärmen in 5 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst und dazu 100 mg p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid, gelöst in 5 cm³ 2-n. Salzsäure, gegeben; es schied sich sofort ein orangefarbener Niederschlag des chlorwasserstoffsauren Salzes des p-Nitrophenylhydrazons aus. Nach mehrstündigem Stehen wurde dieser abfiltriert, mit 2-n. wässriger Salzsäure gewaschen, getrocknet und dreimal aus Methanol, dem man einen Tropfen Salzsäure zugesetzt hatte, umkristallisiert. Das p-Nitrophenylhydrazon-hydrochlorid des Desmethyl-corynanthein-alkohols bildet braunrote Kristalle, die nicht schmelzen, sich aber oberhalb 200° zersetzen.

$C_{28}H_{30}O_3N_5Cl$	Ber. C 62,94	H 6,09	N 14,11	Cl 7,20%
(495,7)	Gef. „ 63,38	„ 6,63	„ 13,77	„ 7,64%

Isolierung des Desmethoxy-corynanthein-alkohols (VIIa oder VIIb) aus der Reduktion von Corynanthein mit Lithium-aluminiumhydrid.

Die alkoholischen Mutterlaugen, aus welchen der Desmethyl-corynanthein-alkohol auskristallisiert war, wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der kristallisierte Rückstand dreimal aus Äthylacetat umkristallisiert. Dabei erhielt man glitzernde Kristalle einer Verbindung vom Smp. 206°, die nach dem Trocknen bei 135—140° im Vakuum über P₂O₅ zu folgenden Analysenwerten führten:

$C_{20}H_{24}ON_2$	Ber. C 77,86	H 7,85	N 9,03%
(310,2)	Gef. „ 77,43	„ 8,31	„ 9,08%

Die Verbindung war methoxylfrei. In ihr liegt der Desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIIa oder VIIb) vor.

Yohimbyl-alkohol (V).

3,0 g gut getrocknetes Yohimbin wurden in einer Mischung von 15 cm³ Tetrahydrofuran und 15 cm³ trockenem Äther gelöst und diese Flüssigkeit langsam zu der Auflösung von 1,0 g LiAlH₄ in 50 cm³ trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Hierauf hat man das Gemisch während 6 Stunden in gelindem Sieden gehalten. Nach Zersetzung des überschüssigen LiAlH₄ durch 5 cm³ Wasser wurde die Reaktionsflüssigkeit während 1 Stunde am Rückflusskühler erhitzt, filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel be-

freit. Der Rückstand kristallisierte aus Alkohol in farblosen Nadeln, die bei 200° unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 3,0 g. Zur weiteren Reinigung haben wir die Verbindung in 100 cm³ Alkohol gelöst und dazu 100 cm³ mit Chlorwasserstoff gesättigten Alkohol hinzugegeben. Beim Eindampfen dieser klaren Lösung auf ca. 100 cm³ begannen sich glitzernde Kristalle von Yohimbyl-alkohol-hydrochlorid auszuscheiden, deren Menge sich beim Stehen während der Nacht vermehrte. Beim zweimaligen Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 282°. Das Hydrochlorid wurde bei 140° über P₂O₅ im Vakuum getrocknet.

C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₂ Cl	Ber. C 66,16	H 7,22	N 7,72	Cl 9,78%
(362,7)	Gef. „ 65,88	„ 7,15	„ 7,69	„ 9,62%

Die Substanz war methoxylfrei.

1,5 g dieses Yohimbyl-alkohol-hydrochlorids wurden in 500 cm³ sehr verdünnter Salzsäure aufgelöst und durch Zusatz von Ammoniak unter Kühlung die Base ausgefällt. Der Yohimbyl-alkohol kristallisierte aus Alkohol in farblosen Platten, die bei 210° unter Zersetzung schmolzen. Weitere Kristallisationen aus Alkohol und Äthylacetat änderten den Schmelzpunkt nicht.

Die bei 140—145° im Vakuum über P₂O₅ getrocknete Substanz ergab folgende Analysenwerte:

C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₂	Ber. C 73,57	H 8,03	N 8,58%
(326,2)	Gef. „ 73,62	„ 8,16	„ 8,38%

Reduktion von Apo-yohimbin zu Apo-yohimbin-alkohol.

Das Apo-yohimbin haben wir nach *G. Barger & E. Field*¹⁾ dargestellt. 1,0 g Apo-yohimbin wurden mit LiAlH₄ und Tetrahydrofuran in gewohnter Weise reduziert. Das Reduktionsprodukt, der Apo-yohimbin-alkohol kristallisierte aus Äthylalkohol in farblosen Nadeln vom Smp. 232° (unter Zersetzung). Die Substanz wurde bei 140—145° über P₂O₅ im Vakuum getrocknet.

C ₂₀ H ₂₄ ON ₂	Ber. C 77,86	H 7,85	N 9,09%
(308,2)	Gef. „ 77,62	„ 8,14	„ 9,26%

Die Verbindung war methoxylfrei.

Herstellung des Desmethyl-corynanthein-hydrochlorids (IV).

3,0 g Corynanthein wurden in 300 cm³ Aceton gelöst, die Flüssigkeit mit Eis gekühlt und mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Hierauf blieb das Reaktionsgemisch 12—15 Stunden bei 0° stehen, wobei es dunkelbraune Farbe annahm. Dann haben wir das Lösungsmittel im Vakuum bis auf 50 cm³ abdestilliert, den Rückstand mit 1 l Wasser verdünnt und diese Lösung zehnmal mit je 150 cm³ Chloroform ausgeschüttelt, um unverändertes Corynanthein-hydrochlorid, das in Chloroform löslich ist, zu entfernen. Die mit Chloroform extrahierte wässrige Schicht wurde hierauf unter Eiskühlung mit Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, wobei sich ein Niederschlag von Desmethyl-corynanthein-base bildete. Durch Ausschütteln mit viermal 500 cm³ Äther haben wir diese Base in Äther aufgenommen und hierauf das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in 4 cm³ Aceton aufgelöst und dazu 5 Tropfen einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff gefügt. Dabei schied sich das Hydrochlorid des Desmethyl-corynantheins zunächst amorph aus, wurde aber nach Zusatz von 6—10 Tropfen Alkohol kristallin; nach 2 Tagen wurde es abgenußt und mit einer Mischung von Aceton und Alkohol 9:1 gewaschen. Dieses Hydrochlorid ist ein farbloses Kristallpulver. Ausbeute 50% der Theorie. Es schmolz unter Zersetzung bei 263—265°. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 120° gab die Analyse:

C ₂₁ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl	Ber. C 64,83	H 6,48	N 7,20	Cl 9,13	OCH ₃ 7,98%
(388,7)	Gef. „ 64,76	„ 6,69	„ 6,98	„ 8,63	„ 8,04%

¹⁾ Soc. 1923, 1038.

Desmethyl-corynanthein ist der Ester einer β -Ketosäure, denn es liefert unter Einwirkung von p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid ein in Wasser unlösliches, gelbes p-Nitrophenyl-hydrazon, das bei 216° unter Zersetzung schmilzt, und die alkoholische Lösung des Desmethyl-corynantheins nimmt auf Zusatz von etwas Eisen(III)-chlorid eine intensiv braunrote Farbe an, woraus auf die β -Stellung der Ketogruppe zur Carboxylgruppe geschlossen werden muss.

Zur Herstellung des p-Nitrophenylhydrazons des Desmethyl-corynantheins haben wir 0,2 g Desmethyl-corynanthein-hydrochlorid in 10 cm³ Wasser, die 2 Tropfen konz. Salzsäure enthielten, gelöst und dazu die wässrige Lösung von 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid gefügt. Das ausgefallene gelbe p-Nitrophenylhydrazon wurde abfiltriert und nach dem Trocknen aus Methanol, dem einige Tropfen Salzsäure zugefügt waren, umkristallisiert. Die rotbraunen Nadeln schmolzen bei 216° unter Zersetzung.

Zur Analyse hat man das Präparat im Vakuum bei 120° über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₇ H ₃₀ O ₄ N ₅ Cl	Ber. C 61,86	H 5,78	N 13,36	Cl 6,78	OCH ₃ 5,92%
(523,7)	Gef. „ 61,46	„ 6,21	„ 12,87	„ 6,99	„ 6,15%

Verseifung und Decarboxylierung des Desmethyl-corynantheins zum Descarboxy-corynanthon (VI).

1,0 g Desmethyl-corynanthein-hydrochlorid wurde in 200 cm³ kochendem Wasser gelöst und dazu 20 cm³ 38-proz. wässrige Salzsäure gefügt. Die Mischung haben wir während 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht, wobei sich eine kleine Menge einer amorphen Verbindung ausschied. Von dieser wurde abfiltriert, das klare Filtrat in Eis gekühlt und durch Ammoniakzusatz alkalisch gemacht. Dabei schied sich das Descarboxy-corynanthon als Niederschlag aus. Durch viermaliges Ausschütteln mit Äther, wobei im ganzen 500 cm³ Äther Verwendung fanden, haben wir die neue Ketonbase in den Ätherextrakt übergeführt. Dieser wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und aus dem Rückstand zum Teil das Pikrat, zum andern Teil das p-Nitrophenylhydrazon hergestellt.

Pikrat des Descarboxy-corynanthons.

Ein Teil des erhaltenen rohen Descarboxy-corynanthons wurde in einer Mischung von Äther und Methanol (8:2) gelöst und mit einer solchen Menge von gesättigter ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt, bis die Fällung des Pikrates vollständig geworden war. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Äther gewaschen und dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Dieses Pikrat bildet braungelbe Nadeln, welche sich oberhalb 200° ohne zu schmelzen zersetzen.

C ₂₅ H ₂₅ O ₈ N ₅	Ber. C 57,33	H 4,81	N 13,36%
(523,2)	Gef. „ 57,79	„ 4,93	„ 13,12%

p-Nitrophenylhydrazon-hydrochlorid des Descarboxy-corynanthons.

Einen Teil des erhaltenen Descarboxy-corynanthons haben wir in 5 cm³ Methanol gelöst und dazu langsam die wässrige Lösung von p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid zugesetzt, bis die entstandene Fällung vollständig geworden war. Dieser Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol kristallisiert, aus dem sich p-Nitrophenylhydrazon-hydrochlorid des Descarboxy-corynanthons in kleinen gelben Nadeln ausschied. Die Verbindung zersetzt sich oberhalb 200° ohne zu schmelzen.

Nach dem Trocknen im Vakuum bei 120° während 3 Stunden ergab die Analyse:

C ₂₅ H ₂₈ O ₂ N ₅ Cl	Ber. C 64,42	H 6,05	N 15,01	Cl 7,61%
(465,7)	Gef. „ 64,46	„ 6,50	„ 14,69	„ 8,02%

Desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIIa oder VIIb).

3,5 g gut getrocknetes Corynanthein wurden in eine Lösung von 1,5 g LiAlH_4 in 200 cm^3 Äther eingetragen, wobei man das Reaktionsgemisch durch gute Kühlung bei 0° hielt. Nach 3stündigem Rühren der Flüssigkeit bei der genannten Temperatur haben wir den Überschuss von LiAlH_4 durch Zusatz von Wasser zersetzt, die ätherische Lösung durch Filtration vom Niederschlag getrennt und letzteren mit Äther gut gewaschen. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol und aus Äthylacetat umkristallisiert. So erhielt man in einer Ausbeute von 1,0 g den Desmethoxy-corynanthein-alkohol, der bei $205\text{--}206^\circ$ schmilzt. Aus den Mutterlaugen der Kristallisation des Desmethoxy-corynanthein-alkohols liessen sich nach langsamem Verdunsten 0,2 g Desmethyl-corynanthein-alkohol gewinnen.

Katalytische Hydrierung des Desmethoxy-corynanthein-alkohols zum Dihydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIII).

0,4 g Desmethoxy-corynanthein-alkohol wurden in 40 cm^3 10-proz. wässriger Essigsäure gelöst und mit Wasserstoff und 0,15 g Platinoxid reduziert. Die Aufnahme des Wasserstoffs ging schnell vor sich und war nach 2 Stunden beendet (Aufnahme 31 cm^3 , berechnet $28,9 \text{ cm}^3 \text{ H}_2$). Nach beendeter Reduktion haben wir den Katalysator abfiltriert, das Filtrat unter Eiskühlung mit Ammoniak versetzt und die ausgefallene Base durch Äther ausgezogen (200 cm^3 Äther in 4 Portionen). Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol und Äthylacetat kristallisiert, wobei sich der Dihydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol in farblosen Kristallen ausschied. Smp. 199° unter Zersetzung.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-0,43 \times 100}{1 \times 1,1} = -39^\circ \text{ (Lösungsmittel Methanol)}$$

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ON}_2$ (310,2) Ber. C 77,37 H 8,42% Gef. C 77,11 H 8,46%

Methylierung von Corynanthein mit Diazomethan.

N-Methyl-corynanthein (Xa oder Xb).

1 g Corynanthein wurde in 50 cm^3 trockenem Äther gelöst und mit 40 cm^3 einer ätherischen Lösung von Diazomethan, bereitet aus 4,0 g Nitrosomethylharnstoff, vereinigt. Die Mischung blieb 4 Tage in der Kälte stehen. Hierauf haben wir den Äther abdestilliert und den Rückstand aus 80-proz. Alkohol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle enthielten noch Lösungsmittel, welches beim Trocknen bei 75° entwich. Nach dem Trocknen schmolz das N-Methyl-corynanthein bei 165° .

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$ Ber. $\text{CH}_3(1 \text{ NCH}_3 + 1 \text{ OCH}_3)$ 7,90% Gef. CH_3 7,80%

Methylierung von Desmethyl-corynanthein mit Diazomethan.

N-Methyl-desmethyl-corynanthein (XI).

1 g Desmethyl-corynanthein-hydrochlorid wurde in 200 cm^3 Wasser gelöst, die Lösung in Eis gekühlt, durch Zusatz von Ammoniak die Base ausgefällt und letztere mit Äther ausgeschüttelt. Diese ätherische Lösung haben wir über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, hierauf auf 30 cm^3 eingengt und mit der ätherischen Lösung von Diazomethan, die aus 4,0 g Nitroso-methylharnstoff bereitet worden war, vereinigt. Nach kurzer Zeit schieden sich farblose Kristalle aus, die abgenutscht und mit Äther gewaschen wurden. Ausbeute 300 mg. Die Substanz schmolz bei 216° unter Zersetzung. Sie gab mit Eisen(III)-chlorid eine tiefrote Färbung.

Die aus den ätherischen Mutterlaugen des Kristallisates erhaltene Substanz konnte bisher nicht kristallisiert werden.

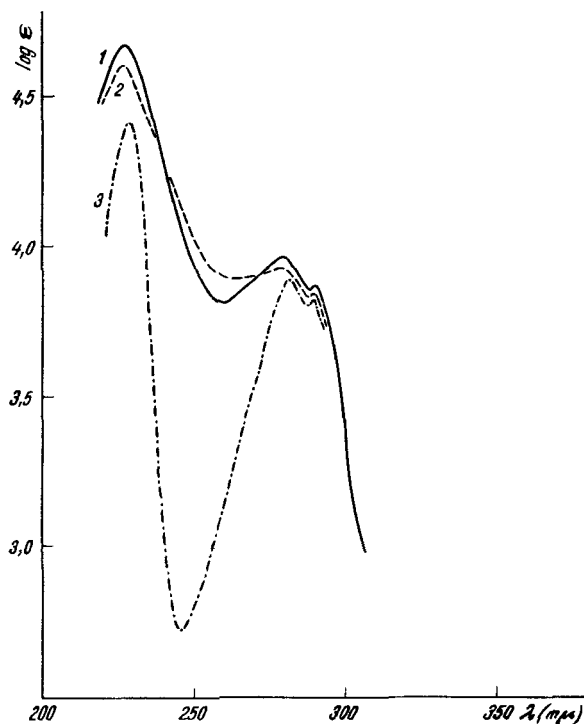


Fig 1.

1. Corynanthein-säure (in Alkohol).
2. Corynanthein (in Alkohol).
3. Reduktionsprodukt von Desmethyl-corynanthein-alkohol (in Alkohol).

Weitermethylierung des N-Methyl-desmethyl-corynantheins.

300 mg N-Methyl-desmethyl-corynanthein (XI) wurden in 30 cm³ Methanol gelöst. Dazu gab man eine ätherische Diazomethanolösung, die aus 4,0 g Nitrosomethylharnstoff hergestellt worden war. Nach 4stündigem Stehen des Reaktionsgemisches war dieses beinahe farblos geworden und die in der Lösung enthaltene Substanz gab keine positive Eisenchlorid-Reaktion mehr. Das Lösungsmittel wurde verdampft, jedoch ist es bisher noch nicht gelungen, den Rückstand in kristallisierter Form zu erhalten.

Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Corynanthein (I oder II) gelang es, zwei Reduktionsprodukte zu gewinnen: Desmethyl-corynanthein-alkohol (III) und Desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIIa oder VIIb), die durch Verseifung der Äthergruppe des Corynantheins und Reduktion der Estergruppe entstanden sind. Die

Weiterreduktion des Desmethoxy-corynanthein-alkohols ergab den Dihydro-desoxy-corynanthein-alkohol (VIII). Durch vorsichtige Verseifung des Corynantheins mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Aceton und Äther wurde das Desmethyl-corynanthein (IV) erhalten, welches sich durch die braunrote Eisenchlorid-Reaktion und leichte Decarboxylierbarkeit zum Descarboxy-corynanthon (VI) als β -Ketosäure zu erkennen gibt. Descarboxy-corynanthon ist mit Yohimbon nicht identisch. Ob der Unterschied auf sterische Verschiedenheit von Corynanthein und Yohimbin zurückzuführen ist, oder ob Carboxyl- und Methylgruppe im Ring E des Corynantheins eine andere Lage als die Carboxyl- und OH-Gruppe im Yohimbin besitzen, muss weiter abgeklärt werden.

Aus Corynanthein entstand durch Methylierung mit Diazomethan N-Methyl-corynanthein (Xa oder Xb), aus Desmethyl-corynanthein und Diazomethan N-Methyl-desmethyl-corynanthein (XI).

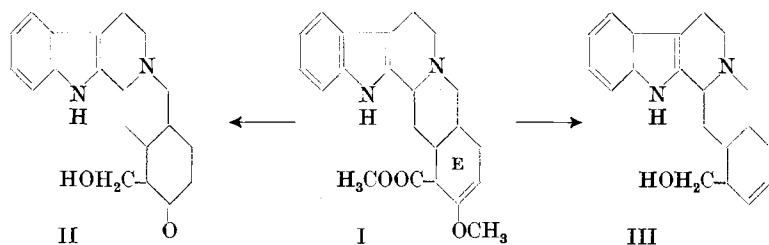
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

108. Äther-Spaltungen durch Lithiumaluminiumhydrid

von P. Karrer und O. Rüttner.

(23. III. 50.)

Bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Corynanthein (I) haben wir die erste Ätherspaltung durch dieses Reagens beobachtet¹⁾, und zwar erfolgt in diesem Fall Hydrolyse an beiden Kohlenstoff-Sauerstoffbindungen, so dass ein Gemisch der beiden möglichen Verseifungsprodukte, des Desmethyl-corynanthein-alkohols (II) und Desmethoxy-corynanthein-alkohols (III) entsteht. (Über die Unsicherheit bezüglich der Lage der Doppelbindung im Ring E vgl. die vorstehende Abhandlung¹⁾).



¹⁾ A. Chatterjee & P. Karrer, Helv. 33, 802 (1950).

Weiterreduktion des Desmethoxy-corynanthein-alkohols ergab den Dihydro-desoxy-corynanthein-alkohol (VIII). Durch vorsichtige Verseifung des Corynantheins mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Aceton und Äther wurde das Desmethyl-corynanthein (IV) erhalten, welches sich durch die braunrote Eisenchlorid-Reaktion und leichte Decarboxylierbarkeit zum Descarboxy-corynanthon (VI) als β -Ketosäure zu erkennen gibt. Descarboxy-corynanthon ist mit Yohimbon nicht identisch. Ob der Unterschied auf sterische Verschiedenheit von Corynanthein und Yohimbin zurückzuführen ist, oder ob Carboxyl- und Methylgruppe im Ring E des Corynantheins eine andere Lage als die Carboxyl- und OH-Gruppe im Yohimbin besitzen, muss weiter abgeklärt werden.

Aus Corynanthein entstand durch Methylierung mit Diazomethan N-Methyl-corynanthein (Xa oder Xb), aus Desmethyl-corynanthein und Diazomethan N-Methyl-desmethyl-corynanthein (XI).

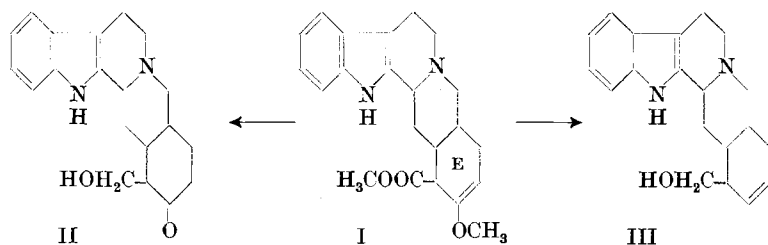
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

108. Äther-Spaltungen durch Lithiumaluminiumhydrid

von P. Karrer und O. Rüttner.

(23. III. 50.)

Bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Corynanthein (I) haben wir die erste Ätherspaltung durch dieses Reagens beobachtet¹⁾, und zwar erfolgt in diesem Fall Hydrolyse an beiden Kohlenstoff-Sauerstoffbindungen, so dass ein Gemisch der beiden möglichen Verseifungsprodukte, des Desmethyl-corynanthein-alkohols (II) und Desmethoxy-corynanthein-alkohols (III) entsteht. (Über die Unsicherheit bezüglich der Lage der Doppelbindung im Ring E vgl. die vorstehende Abhandlung¹⁾).



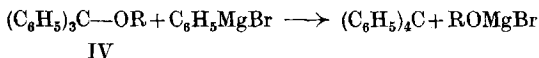
¹⁾ A. Chatterjee & P. Karrer, Helv. 33, 802 (1950).

Ein zweites Beispiel einer Ätherspaltung fanden wir¹⁾ bei der Behandlung eines anderen Alkaloids mit demselben Reagens, worüber in kurzem berichtet werden soll.

Daher wurden nun eine grössere Zahl verschiedener anderer Äther auf ihre Verseifbarkeit durch Lithiumaluminiumhydrid geprüft²⁾. Die meisten verhielten sich aber bei der Temperatur des siedenden Äthers völlig resistent; dies gilt z. B. für Phenyl-benzyläther, Phenyl-trityläther, α -Naphtyl-allyläther, Cinnamyl-methyläther und Cinnamyl-trityläther.

Dagegen konnte der Methyläther der Enolform des Acetessigesters durch Lithiumaluminiumhydrid teilweise verseift werden, wobei gleichzeitig Reduktion der Ester- zur Alkoholgruppe eintrat³⁾.

Lithiumaluminiumhydrid verhält sich, wie wir öfters betonten⁴⁾, in vielen Reaktionen wie ein Alkylmagnesiumsalz. Auch mit Alkylmagnesiumsalzen lassen sich Äther bei mittleren Temperaturen in der Regel nicht spalten. Eine Ausnahme ist z. B. die von *Gomberg & Kamm*⁵⁾ beobachtete Zerlegung der Triphenylcarbinoläther (IV) durch C_6H_5MgBr :



Nun haben *M. S. Kharasch & W. M. Urry*⁶⁾ festgestellt, dass bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden, Alkylbenzol und *Grignard*-Verbindungen bei Gegenwart von wenig Kobaltochlorid Ätherspaltungen als Nebenreaktionen beobachtet werden. Wir haben darum versucht, ob Kobalt(II)-chlorid auch Ätherverseifungen durch Lithiumaluminiumhydrid katalytisch begünstigt. Dies traf tatsächlich in einigen Fällen zu, während in anderen kein Einfluss festzustellen war.

Anisol wurde beim Erwärmen seiner ätherischen Lösung durch Lithiumaluminiumhydrid bei Gegenwart von $CoCl_2$ nicht verseift, wohl aber Phenyl-allyläther (bis zu ca. 25% innert einiger Stunden) und Phenylbenzyläther (ca. 10% in 8 Stunden). Ohne $CoCl_2$ -Zusatz sind sowohl $C_6H_5OCH_2CH=CH_2$ wie $C_6H_5OCH_2C_6H_5$ gegen Lithiumaluminiumhydrid praktisch stabil.

Zu der Frage der Wirkungsweise des Lithiumaluminiumhydrids auf Äther bei Gegenwart von Kobalt(II)-chlorid möchte wir uns erst nach Sammlung weiterer Erfahrungen auf diesem Gebiet äussern.

¹⁾ Zusammen mit *H. Schmid*.

²⁾ Zusammen mit *D. K. Patel*, vgl. *Helv.* **33**, 802 (1950).

³⁾ *A. Chatterjee & P. Karrer*, *Helv.* **33**, 802 (1950).

⁴⁾ Vgl. z. B. *Helv.* **32**, 960, 1371 (1949).

⁵⁾ *Am. Soc.* **39**, 2009 (1917).

⁶⁾ *J. Org. Chem.* **13**, 101 (1948).

Experimenteller Teil.

Spaltung des Allyl-phenyläthers.

5 g Allyl-phenyläther wurden in 100 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 30 mg wasserfreiem Kobaltchlorid versetzt. Zu dieser Lösung fügte man unter Rühren 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 cm³ absolutem Äther und erwärmte während 10 Stunden zum leichten Sieden. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wurde durch feuchten Äther zersetzt und das Gemisch mit Schwefelsäure (30-proz.) ausgeschüttelt, um die anorganischen Substanzen zu entfernen. Aus der ätherischen Lösung konnte durch Schütteln mit Natronlauge das Phenol abgetrennt werden. Den Alkaliauszug sättigte man mit Kochsalz, säuerte ihn mit Schwefelsäure an und extrahierte ihn mit Äther. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 0,92 g Phenol, was bedeutet, dass der Allylphenyläther zu 26% aufgespalten wurde. Bei weiteren Spaltungsversuchen an dieser Substanz wurde einerseits die Versuchsdauer verdoppelt und andererseits der Zusatz von Kobaltchlorid bis auf 200 mg erhöht, wodurch aber die Ausbeute an Phenol nicht wesentlich gesteigert werden konnte.

Das erhaltene Phenol haben wir zur Identifizierung in das kristallisierte Phenylurethan übergeführt. Smp. 126°.

Spaltung des Phenyl-benzyläthers.

5 g Phenyl-benzyläther wurden in entsprechender Weise wie der Allyl-phenyläther der reduktiven Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid und wasserfreiem Kobaltchlorid unterworfen. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte konnten 250 mg Phenol und 4,5 g unverändertes Ausgangsmaterial gefasst werden. Dies entspricht einer 10-proz. Spaltung des Phenyl-benzyläthers in Phenol und Toluol.

Es wurde auch versucht, Anisol unter den gleichen Bedingungen zu spalten. Diese Versuche verliefen jedoch ergebnislos.

Spaltungsversuche an den oben angeführten Äthern, bei denen der Zusatz von Kobaltchlorid unterblieb, verliefen ebenfalls negativ.

Zusammenfassung.

Allyl-phenyläther und Phenyl-benzyläther, die durch Lithiumaluminiumhydrid bei der Siedetemperatur des Äthyläthers nicht angegriffen werden, lassen sich in gewissem Umfange durch Lithiumaluminiumhydrid zu Phenol verseifen, wenn als Katalysator etwas Kobalt(II)-chlorid zugesetzt wird.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

109. Über eine vektorielle Methode zur Berechnung molekularer Trägheitsmomente

von R. Süess und Hs. H. Günthard.

(24. III. 50.)

Bei der Berechnung der thermodynamischen Funktionen aus spektroskopischen und molekularen Eigenschaften von Molekeln tritt die Aufgabe auf, das Produkt der Hauptträgheitsmomente zu ermitteln. Man hat dies bisher meistens in der Weise vorgenommen, dass eine masstäbliche Zeichnung eines Molekelmodells hergestellt wurde und aus diesem die für die Berechnung der Elemente des Trägheitstensors T benötigten geometrischen Grössen in bezug auf ein beliebiges kartesisches Koordinatensystem abgelesen wurden¹⁾. Diese geometrischen Grössen sind die folgenden in den Trägheits- und Deviationsmomenten auftretenden Koordinaten der eine Molekel aufbauenden Massenpunkte bzw. Atome:

$$T = \begin{pmatrix} J_{xx} - J_{xy} - J_{xz} \\ -J_{yx} & J_{yy} - J_{yz} \\ -J_{zx} - J_{yz} & J_{zz} \end{pmatrix}$$

$$J_{xx} = \sum m_k (y_k^2 + z_k^2)$$

$$J_{yx} = \sum m_k x_k y_k \quad \text{usw.}$$

Für die Berechnung der Hauptträgheitsmomente muss der Ursprung des Koordinatensystems in den Schwerpunkt gelegt werden, es kann jedoch beliebig orientiert sein. Dies folgt daraus, dass die Determinante des Trägheitstensors invariant gegen orthogonale Drehungen des Koordinatensystems ist und im Hauptachsensystem gerade $J_I J_{II} J_{III}$ beträgt, wo die Grössen J_I , J_{II} , J_{III} die Hauptträgheitsmomente sind. Der Übergang von einem beliebig gewählten Koordinatensystem zu einem parallel orientierten, im Schwerpunkt liegenden, ist eine einfache Translation, die wie folgt gefunden wird:

Sei OXYZ ein beliebig gewähltes Koordinatensystem (KS), in welchem die Massenpunkte (Atome) m_k die Ortsvektoren \mathbf{r}_k besitzen, dann besitzt der Ortsvektor \mathbf{R} des Schwerpunktes in bezug auf OXYZ die Grösse

$$\mathbf{R} = \frac{\sum_k m_k \mathbf{r}_k}{\sum_k m_k}$$

¹⁾ O. A. Hougen-Watson, Chemical Process Principales, New York 1948; G. Herzberg, Molecular Spectra and Molecular Structure, New York 1945.

und der Ortsvektor \mathbf{r}'_k des k ten Massenpunktes in bezug auf ein parallel orientiertes, im Schwerpunkt beginnendes KS, folgt aus der Gleichung

$$\mathbf{r}_k = \mathbf{R} + \mathbf{r}'_k$$

Statt die Komponente der Ortsvektoren \mathbf{r}_k aus einer Zeichnung zu entnehmen, kann man folgendermassen vorgehen:

Man ordne jeder Bindung, die zwei Atome μ und ν im Raume verknüpft, einen Einheitsvektor $\mathbf{e}_{\mu\nu}$ zu, der vom Atom μ zum Atom ν weist und die Richtung der Bindung im Raum hat. Dann ist der Ortsvektor des Atoms ν in bezug auf das Atom μ $l_{\mu\nu} \cdot \mathbf{e}_{\mu\nu}$. Legt man den Ursprung des beliebig wählbaren KS in eines der Atome der Molekel, so ist es offenbar möglich, die Ortsvektoren \mathbf{r}_k aller übrigen Atome durch Bildung der Summe $\mathbf{r}_k = \sum_{C_{0,k}} l_{\mu\nu} \mathbf{e}_{\mu\nu}$ zu erhalten, wobei als Weg $C_{0,k}$ ein beliebiger, über lauter Bindungen führender Weg vom Ursprung zum Atom k gewählt werden kann.

Bei der praktischen Berechnung solcher Ortsvektoren treten einige Grundaufgaben auf, die in der Stereochemie der Molekeln begründet sind.

1. Gegeben zwei Einheitsvektoren (EHV) \mathbf{e}_{12} , \mathbf{e}_{13} ; gesucht der EHV der gemeinsamen positiven Normalenrichtung \mathbf{N}^1). Dann sind ihre Richtungskosinus durch das Verhältnis der Unterdeterminanten 2. Grad der Matrix

$$\begin{pmatrix} \alpha_{12} & \beta_{12} & \gamma_{12} \\ \alpha_{13} & \beta_{13} & \gamma_{13} \end{pmatrix}$$

gegeben.

$$\alpha_N : \beta_N : \gamma_N = \begin{vmatrix} \beta_{12} & \gamma_{12} \\ \beta_{13} & \gamma_{13} \end{vmatrix} : - \begin{vmatrix} \alpha_{12} & \gamma_{12} \\ \alpha_{13} & \gamma_{13} \end{vmatrix} : \begin{vmatrix} \alpha_{12} & \beta_{12} \\ \alpha_{13} & \beta_{13} \end{vmatrix}$$

Dabei sind $\alpha_{\mu\nu}$, $\beta_{\mu\nu}$, $\gamma_{\mu\nu}$ bzw. der 1., 2. und 3. Richtungskosinus des EHV $\mathbf{e}_{\mu\nu}$, wobei $\alpha_{\mu\nu}^2 + \beta_{\mu\nu}^2 + \gamma_{\mu\nu}^2 = 1$.

2. Gegeben \mathbf{e}_{12} und \mathbf{e}_{13} und gesucht ist ein EHV \mathbf{e}_{14} mit der Eigenschaft, mit \mathbf{e}_{12} den Winkel φ_{214} , mit \mathbf{e}_{13} den Winkel φ_{314} einzuschliessen und in der Ebene von \mathbf{e}_{12} und \mathbf{e}_{13} zu liegen²⁾.

Dann ist

$$\begin{aligned} \mathbf{e}_{14} &= A \mathbf{e}_{12} + B \mathbf{e}_{13} \\ A &= \frac{\cos \varphi_{214} - \cos \varphi_{213} \cdot \cos \varphi_{314}}{\sin^2 \varphi_{213}} \\ B &= \frac{\cos \varphi_{314} - \cos^2 \varphi_{213}}{\sin^2 \varphi_{213}} \end{aligned}$$

¹⁾ Wir nehmen im folgenden immer als positive Normalenrichtung \mathbf{N} denjenigen EHV, der aus \mathbf{e}_{12} und \mathbf{e}_{13} in dieser Reihenfolge aus einer Rechtsschraube hervorgeht.

²⁾ Dabei werde vorausgesetzt, dass der positive Drehsinn in der Ebene von \mathbf{e}_{12} und \mathbf{e}_{13} bestimmt sei, so dass ausnahmslos die Gleichung

$$\varphi_{213} + \varphi_{314} + \varphi_{412} = 0$$

erfüllt sei.

3. Gegeben eine Richtung \mathbf{e}_{12} und die positive Normalenrichtung einer Ebene \mathbf{N} , und gesucht ist die Richtung \mathbf{e}_{13} , die in der gegebenen Ebene liegt und mit \mathbf{e}_{12} den Winkel φ_{213} einschliesst:

$$\mathbf{e}_{13} = A \mathbf{e}_{12} + B[\mathbf{e}_{12}, \mathbf{e}_N]$$

$$A = \cos \varphi_{213}, \quad B = \sqrt{1 - A^2} = \sin \varphi_{213}$$

4. Gegeben \mathbf{e}_{12} und \mathbf{e}_{13} , gesucht \mathbf{e}_{14} so, dass \mathbf{e}_{14} mit \mathbf{e}_{12} den Winkel φ_{214} und mit \mathbf{e}_{13} den Winkel φ_{314} einschliesst.

$$\mathbf{e}_{14} = A \cdot \mathbf{e}_{12} + B \cdot \mathbf{e}_{13} + C \frac{[\mathbf{e}_{12}, \mathbf{e}_{13}]}{\sin \varphi_{213}}$$

$$A = \frac{\cos \varphi_{214} - \cos \varphi_{213} \cdot \cos \varphi_{314}}{\sin^2 \varphi_{213}}$$

$$B = \frac{\cos \varphi_{314} - \cos \varphi_{213} \cdot \cos \varphi_{214}}{\sin^2 \varphi_{213}}$$

$$C = \pm \sqrt{1 - (A^2 + 2AB \cos \varphi_{213} + B^2)}$$

Im Spezialfall eines regulären Tetraeders mit dem Zentralatom 1, den Aussenatomen 2, 3 und 4 folgt hieraus

$$\mathbf{e}_{14} = -\frac{1}{2} \cdot (\mathbf{e}_{12} + \mathbf{e}_{13}) \pm \frac{[\mathbf{e}_{12}, \mathbf{e}_{13}]}{2 \cdot \cos \vartheta/2}$$

ϑ = Tetraederwinkel

Mit Hilfe dieser Formeln ist bei Kenntnis der Atomabstände und der Valenzwinkel die Berechnung der Ortsvektoren aller Atome und damit die Elemente des Trägheitstensors (in bezug auf den Schwerpunkt) möglich. Hat eine Molekel Symmetrie, so wird die Berechnung durch die Benützung der Darstellungen der Symmetriegruppe durch Matrizen vereinfacht¹⁾.

Man erhält auf diese Weise den Trägheitstensor einer ganz bestimmten Form einer Molekel. Viele der organischen Molekeln besitzen innere Freiheitsgrade der Drehung um gewisse Bindungen, so dass mehrere Formen möglich sind, die voneinander verschiedene Trägheitstensoren besitzen. Alle diese Formen lassen sich — Konstanz der Bindungslängen und Valenzwinkel vorausgesetzt — durch eine endliche Anzahl von Drehungen eines Teiles der Molekel um bestimmte Drehachsen und Drehwinkel ineinander überführen. Die Matrix, die eine Drehung eines Vektors des OXYZ-Raumes um eine gegebene Drehachse und mit einem gegebenen Drehwinkel φ bewirkt, ist die folgende:

$$\begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} \end{pmatrix}$$

¹⁾ Die durch einen Vektor des OXYZ-Raumes erzeugte (reduzible Darstellung der in Frage kommenden Punktsymmetriegruppen sind z. B. bei *Seitz*, Z. Kristallographie, A **88**, 433 (1934), zu finden.

Sind α , β , γ die Richtungskosinus, so sind Azimut H (gezählt von der positiven x -Achse aus) und die Poldistanz Δ der Drehachse zu finden aus:

$$\alpha = \sin \Delta \cos H$$

$$\beta = \sin \Delta \sin H$$

$$\gamma = \cos \Delta$$

Mit den Grössen H und Δ sind die *Euler*'schen Winkel der Drehung wie folgt verknüpft:

$$\psi = H + \pi/2$$

$$\varphi = \Phi$$

$$\delta = \Delta$$

Dann sind die Koeffizienten R_{ik} der Drehungsmatrix

$$R_{11} = \cos \Phi + \sin^2 \delta \sin^2 \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{21} = \cos \delta \sin \Phi - \sin^2 \delta \sin \psi \cos \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{31} = \sin \delta \sin \Phi \cos \psi + \sin \delta \cos \delta \sin \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{12} = -\cos \delta \sin \Phi - \sin^2 \delta \sin \psi \cos \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{22} = \cos \Phi + \sin^2 \delta \cos^2 \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{32} = \sin \delta \sin \Phi \sin \psi - \sin \delta \cos \delta \cos \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{13} = -\sin \delta \sin \Phi \cos \psi + \sin \delta \cos \delta \sin \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{23} = -\sin \delta \sin \Phi \sin \psi - \sin \delta \cos \delta \cos \psi (1 - \cos \Phi)$$

$$R_{33} = \cos \Phi \cos^2 \delta (1 - \cos \Phi)$$

Der Beweis folgt aus einer längeren aber einfachen Berechnung mittels der Darstellungstheorie der dreidimensionalen Drehungsgruppe¹⁾.

Die Brauchbarkeit obiger Berechnungsmethode wurde erprobt, indem die Trägheitsmomente von Aceton, Isopropylalkohol und trans-Dekalin bestimmt und weiter ihre Absolutentropien berechnet wurden. Von den beiden erstgenannten Substanzen sind die Entropien experimentell bestimmt worden²⁾. Ausserdem sind bereits statistisch errechnete Entropiewerte bekannt, die zum Vergleich mit den von uns ermittelten Daten hier angeführt sind²⁾.

Entropie (aus kalorimetrischen Messungen) beim Siedepunkt

von a) Aceton	72,7 ± 0,5 (cal)/(g-Mol)(°K)	(329,3° K)
---------------	------------------------------	------------

b) Isopropylalkohol	78,33 ± 0,7	„ (355,5° K)
---------------------	-------------	--------------

Für die Berechnung der Trägheitsmomente wurden folgende Atomabstände in *Angström*-Einheiten verwendet:

$$C-C \ 1,54; \ C-H \ 1,09; \ C=O \ 1,24; \ O-H \ 0,98.$$

¹⁾ Siehe z. B. *E. Wigner*, Gruppentheorie und ihre Anwendung auf die Atom-spektren, Bd. **85**, Die Wissenschaft.

²⁾ Vgl. *S. C. Schumann & J. G. Aston*, J. Chem. Phys. **6**, 485—88 (1938).

a) Entropie von Aceton bei 329,3°K (ideales Gas).

Eigene Werte		Werte von <i>Schumann & Aston</i>	
S_t^0	38,57 (cal)/(g-Mol) (°K)	$S_{t,r}^0$ 69,14 ¹⁾ (cal)/(g-Mol)(°K)	
S_r^0	23,07		
$S_{r'}^0$	7,26		
S_{vib}^0	4,65		
$2(S_f^0 - S_{r'}^0)$	0,65		
(CH ₃ , 1000 cal)		S_{vib}^0	3,99
Total	72,90	$2(S_f^0 - S_{r'}^0)$	0,48
Abweichung vom exp. Wert	0,20	(CH ₃ , 1000 cal)	
$I'_x I'_y I'_z = 3,160 \cdot 10^5$ atomare Einh.		Total	72,65
		Abweichung vom exp. Wert	0,0

Der Berechnung des vibratorischen Anteils wurden folgende Frequenzen zugrunde gelegt²⁾.

a) für das Skelett: 376, 489, 518, 787, 1068, 1707 cm⁻¹

b) C—H Frequenzen: 2690, 2846, 2922, 2965, 3006, 2922, 2 × 1346, 4 × 903, 4 × 1225 cm⁻¹

b) Entropie von Isopropylalkohol bei 355,5° K (ideales Gas).

Eigene Werte		Werte von <i>Schumann & Aston</i>	
S_t^0	39,05 (cal)/(g-Mol) (°K)	$S_{t,r}^0$ 64,10 (cal)/(g-Mol) (°K)	
S_r^0	24,98		
$S_{r'}^0$ (OH, 5000 cal)	2,72		
$2 S_{r'}^0$ (CH ₃ , 3300 cal)	5,23		
S_{vib}^0	5,53		
Total	77,51	$S_{r'}^0$ (OH, 5000 cal)	3,07
Abweichung vom exp. Wert	-0,79	$S_{r'}^0$ (CH ₃ , 3400 cal)	4,96
$I'_x I'_y I'_z = 4,295 \cdot 10^5$ atomare Einh.		S_{vib}^0	6,15
		Total	78,28
		Abweichung vom exp. Wert	0,0

1) Mit den Elementen des Trägheitstensors, die *Aston & Schumann* angeben, konnte von uns der Wert, den diese Autoren für den rotatorischen Entropieanteil fanden, nicht reproduziert werden.

2) Die Frequenzen wurden einem Ramanspektrum (siehe *K.W.F. Kohlrausch*, Raman-Spektren, p. 280 (Leipzig 1943)) sowie einem Infrarotspektrum (siehe American Petroleum Institute Research Project 44, National Bureau of Standards, Selected values of Properties of Hydrocarbons, Tables of I.R.-Spectra, Serial Nr. 428, contributed by the University of Oklahoma Research Institute, *Norman*, Oklahoma) entnommen.

Frequenzen für die Berechnung des vibratorischen Anteils¹⁾.

a) Skelett: 815, 875, 940, 370, 420, 490 cm^{-1} ;

b) C—H-Frequenzen: 2×2870 , 4×2920 , 2970, 2×1380 , 1470, 955, 4×1110 , 2×1135 , 1160, 1350, 1310, 3300 cm^{-1} .

Der Vibrationsanteil des Skeletts wurde unter Verwendung derselben Frequenzen, welche *Schumann & Aston* gebrauchten, berechnet. Dagegen unterscheidet sich die Zuordnung der Frequenzen für die C—H-Schwingungen, woraus sich die Differenz von 0,6 (cal)/(g-Mol) ($^{\circ}\text{K}$) zwischen unserem Wert und dem von den beiden vorgenannten Autoren erklärt.

c) Entropie von trans-Dekalin bei 298,1 $^{\circ}\text{K}$ (ideales Gas).

S_t^0	28,12 (cal)/(g-Mol) ($^{\circ}\text{K}$)
S_r^0	40,60
$S_{r'}^0$	0,00
S_{vib}^0	20,64
Total	89,36
$I'_x I'_y I'_z = 6,8574 \cdot 10^7$ atomare Einh.	

Die vibratorischen Anteile wurden nach der empirischen Methode von *Bennewitz & Rossner* ermittelt, welche jedem Bindungstyp zwei charakteristische Frequenzen zuweist²⁾.

Der eine von uns (*Hs. G.*) dankt der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

Es wurde eine vektorielle Methode zur Berechnung von molekularen Trägheitsmomenten angegeben, welche ermöglicht, das Trägheitsmoment jedes beliebigen Moleküls mit geringem Aufwand zu ermitteln.

Mit Hilfe der abgeleiteten Formeln wurden die Trägheitsmomente von Aceton, Isopropylalkohol und trans-Dekalin bzw. ihre Entropien berechnet.

¹⁾ *Dadiou, Pongratz & Kohlrausch*, M. **61**, 369 (1932).

²⁾ *Bennewitz & Rossner*, Z. physik. Chem. **39 B**, 126 (1938).

110. Über Phosphatasen II¹). Über eine neue Adenosintriphosphatase

von E. A. Zeller.

(24. III. 50.)

Bisse von Schlangen und anderen giftigen Tieren führen häufig zu schweren Schockzuständen. Nach einer neuern Auffassung wird der Schock mit einem Mangel an leicht verfügbarer Energie in Form von besondern Phosphatverbindungen, wie sie beispielsweise in der Adenosintriphosphorsäure (ATP) vorliegen, in Zusammenhang gebracht²). Es wurde deshalb geprüft, ob in tierischen Giften ein Prinzip vorhanden sei, das ATP zerstört, was in der Tat der Fall ist³). Bald stellte es sich heraus, dass es sich um ein Ferment handelt, das von den bisher bekannten Adenosintriphosphatasen (ATPase) verschieden ist. Es schien deshalb der Mühe wert zu sein, das verantwortliche Agens einer genauern Prüfung zu unterwerfen.

In der vorliegenden Mitteilung werden einige einfache, das Fermentsystem charakterisierende Reaktionen beschrieben, während die genauere Analyse des Vorgangs und das Verhalten desselben in Gegenwart von mehreren biologisch aktiven Stoffen⁴) in den folgenden Publikationen zur Diskussion gelangen werden.

Experimentelles.

Aktivitätsbestimmung: Das Volumen der Ansätze beträgt gewöhnlich 0,5 bis 1,0 ml. Die Fermentlösungen werden in 6×60 mm Reagensgläsern während 10–15 Minuten bei 37° inkubiert. Ausser den Giften und ATP werden alle Zusätze in Puffer gelöst. Wenn keine andern Angaben gemacht werden, so handelt es sich stets um 0,1-m. Glykoll-Puffer pH 8,3. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen. Die Reaktion wird mit dem gleichen Volumen eiskalter 10-proz. Trichloressigsäure gestoppt. Wenn Gifte als Fermentquelle benützt werden, erübrigt sich ein Abzentrifugieren des minimalen Präzipitats für die Phosphatbestimmung. Zur Lösung aller mit dem Ferment in Berührung gelangenden Substanzen wird aqua bidestillata (Glas) verwendet.

Phosphatbestimmung: Je nach der Menge des zu erwartenden anorganischen Phosphat werden 0,1–0,7 ml der obigen Versuchsansätze in die „units“ des in der vorangehenden Mitteilung⁵) beschriebenen Apparats eingefüllt. Die Bestimmung wird genau in der angegebenen Weise durchgeführt.

1) 1. Mitteilung: E. A. Zeller, *Helv.* **32**, 2512 (1949). Die vorliegende Mitteilung ist zugleich die siebente über die Biochemie tierischer Gifte (6. Mitteilung: E. A. Zeller & D. C. Utz, *Helv.* **32**, 338 (1949)).

2) G. A. LePage, *Am. J. Physiol.* **147**, 446 (1946).

3) E. A. Zeller, *Exper.* **4**, 194 (1948); id., *Am. J. Physiol.* **155**, 480 (1948).

4) E. A. Zeller, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **69**, 450 (1948); id., *Federation Proc.* **8**, 267 (1949).

5) 1. Mitteilung, I. c.

Bestimmung des Amino-Stickstoffs: Volumetrische Methode nach *van Slyke*, modifiziert nach *F. C. Koch*¹⁾.

Ammoniakbestimmung: Methode nach *Conway*; Titration mit 0,01-n. Natronlauge.

Absorptionsspektrum: *Beckman*-Spektrophotometer mit Ausrüstung für den ultravioletten Spektralbereich. Die Messungen werden in ähnlicher Weise durchgeführt, wie sie bei *H. M. Kalckar*²⁾ beschrieben wurden.

Aktivitätsbestimmung des Papains: Es wird eine Methode verwendet, die dem Milchgerinnungstest von *A. K. Balls & S. R. Hoover*³⁾ nachgebildet ist: an Stelle von Milchpulver, suspendiert in Acetat-Puffer, dient kondensierte Milch. 1 ml Kondensmilch wird mit 0,2 ml einer mit Schwefelwasserstoff aktivierten Papainlösung versetzt und bei 37° inkubiert. Der Zeitpunkt der Gerinnung lässt sich leicht durch Kippen der Reagensgläser erkennen.

Gifte: Es wurden dieselben rohen und getrockneten Schlangengifte benützt, die in früheren Mitteilungen beschrieben wurden⁴⁾. Das Gift des Skorpions *Euscorpio italicus* wurde in folgender Weise gewonnen: Das Endglied der äthernarkotisierten Tiere wird mit einer Pinzette, deren Enden mit einem dünnen Gummischlauch geschützt sind, ausgepresst und der Gifftropfen in ein gewogenes Stückchen Filterpapier aufgesaugt. Nach Zurückwägung des im Exsikkator getrockneten Papiers wird dasselbe mit Veronal-Puffer extrahiert.

Substrate: Das Bariumsalz der ATP (*Sigma*, St. Louis; *Armour*, Chicago) wird in Zentrifugengläser eingewogen, in Wasser suspendiert und mit Eiswasser gekühlt. Es werden $\frac{9}{10}$ der berechneten 0,1-n. Schwefelsäure tropfenweise zugefügt, die Suspension nach energischer Behandlung mit einem Glasstab zentrifugiert und der Niederschlag erneut in aqua dest. aufgewirbelt und mit dem Rest der Schwefelsäure versetzt. Die überstehenden Lösungen werden vereinigt und mit Hilfe von 0,1-n. Natronlauge und Potentiometer (Glaselektrode) auf das gewünschte pH von 8,3 gebracht. Anorganisches Phosphat, Gesamtphosphat und säurelabiles Phosphat dieser Lösung werden in üblicher Weise bestimmt⁵⁾. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf den Gehalt an säurelabilem Phosphat (2 Mol säurelabiles Phosphat per Mol ATP).

Die übrigen organischen Substrate stammen von der Firma *General Biochemicals*, Chagrin Falls.

Darstellung der Ergebnisse: Diese erfolgt in der Form von $Q_{\mu P}$ -Werten, die die Zahl der umgesetzten μ Mol Phosphorsäure pro mg Trockengift pro Stunde angeben. Diese Angaben stellen ausnahmslos die reinen, durch die Enzymwirkung freigesetzten Phosphatmengen dar, da das im Substrat und im Gift vorhandene anorganische Phosphat bei der Berechnung berücksichtigt werden.

Ergebnisse.

1. Fermentnatur.

Um entscheiden zu können, ob das dephosphorylierende Prinzip ein Enzym sei, wurden folgende Versuche durchgeführt:

a) Temperaturempfindlichkeit:

Die durch Schlangengifte bewirkte Dephosphorylierung von ATP wird durch vorangehendes viertelstündiges Erwärmen der Gifte bei 60° fast völlig zum Verschwinden

¹⁾ J. Biol. Chem. **84**, 601 (1929).

²⁾ J. Biol. Chem. **167**, 429 (1947).

³⁾ J. Biol. Chem. **121**, 737 (1937).

⁴⁾ *E. A. Zeller, B. Iselin & A. Maritz*, *Helv. physiol. pharmacol. acta* **4**, 233 (1946); *E. A. Zeller*, *Helv.* **32**, 94 (1949).

⁵⁾ *W. W. Umbreit, R. H. Burris & J. F. Stauffer*, *Manometric Techniques* (Minneapolis 1949).

gebracht. Wenn die Erwärmung in Gegenwart von 0,05-m. Glykokoll-Puffer, pH = 8,3, durchgeführt wird, dann tritt die Inaktivierung schon bei 55° ein (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Inaktivierung des ATP-dephosphorylierenden Prinzips durch Erwärmen. 1 mg Gift von *Bitis gabonica* wird in 1 ml 0,9-proz. Kochsalzlösung gelöst (a). Diese Lösung a wird mit dem gleichen Volumen 0,05-m. Glykokoll-Puffer, pH = 8,3, versetzt (b). Beide Lösungen werden nach viertelstündigem Erwärmen ausgewertet. Lösung a wird aufs 8fache, Lösung b aufs 4fache mit dem erwähnten Puffer verdünnt.

ATP 1,5-milli-m.; $MgCl_2$ 4-milli-m.; Giftmenge 12,5 γ ; Volumen 0,5 ml; Inkubation 15'.

Behandlung	Lösung	Gebildetes Phosphat	$Q_{\mu P}$	Zerstörung
unbehandelt	a	γ 13,1	110	% —
55°	a	8,9	92	16
60°	a	0,6	6	95
55°	b	1,3	13	88
60°	b	0	0	100

Eine merkliche Zerstörung tritt schon bei 50° und selbst bei 37° ein. Nach 16stündiger Inkubation von *B. gabonica*-Gift in physiologischer Kochsalzlösung bei 37° sinkt die Aktivität von $Q_{\mu P}$ 116 auf 23 ab. Es handelt sich hier nicht um eine allgemeine Zerstörung des Gifts, wie das Verhalten der 5-Nucleotidase des gleichen Gifts während desselben Versuchs beweist. Dieses Ferment erfährt eine Abnahme von $Q_{\mu P}$ 112 auf 83.

Die Myosin-ATPase ist allerdings noch bedeutend wärmelabiler als das Schlangengift-Ferment¹⁾.

b) Zerstörung durch Papain und Trypsin:

Die Versuche des voranstehenden Abschnitts deuten auf die Eiweissnatur des dephosphorylierenden Agens hin. Um diesen Hinweis weiter zu prüfen, wurde Papain dem Schlangengift zugefügt.

Das benützte Papainpräparat wurde am Milchgerinnungstest (vgl. Experimentelles) geprüft; 0,9 mg brachten 1 ml Kondensmilch in 7 Minuten (Durchschnittswert von 3 Bestimmungen) zur Gerinnung. 0,4 mg Papain, gelöst in 0,1 ml destilliertem Wasser und mit Schwefelwasserstoff gesättigt, wurden mit 0,013 mg Gift von *Bitis gabonica*, gelöst in 0,5 ml 0,9-proz. Kochsalzlösung, vermischt und eine Stunde lang bei 37° inkubiert. Als Kontrolle wurde ein im übrigen völlig gleichartiger Ansatz mitgeführt, in dem die Papainlösung durch eine solche ersetzt wurde, die durch Eintauchen in ein siedendes Wasserbad für 2—3 Minuten inaktiviert wurde. Die Auswertung der übriggebliebenen dephosphorylierenden Aktivität wurde in üblicher Weise vorgenommen (1-milli-m. ATP, 3-milli-m. Mg^{++}), nachdem der Schwefelwasserstoff durch einen Luftstrom entfernt worden war. $Q_{\mu P}$ des mit dem erhitzten Papain behandelten Gifts war 73, $Q_{\mu P}$ des andern Gifts 10. Das native Papainpräparat bewirkte somit einen Aktivitätsverlust von 86 Prozent. In einem ähnlichen Versuch betrug die Abnahme 94 Prozent.

¹⁾ Zusammenfassung bei V. A. Engelhardt, *Advances in Enzymology* **6**, 147 (1946).

Krystallisiertes Trypsin (*Armour*) bringt ebenfalls die Dephosphorylierungsfähigkeit zum Verschwinden.

0,5 mg Trypsin (dialysiert gegen physiologische Kochsalzlösung) und 20 γ B. gabonica-Gift wurden in 1 ml Glykokoll-Puffer pH 8,3 über Nacht inkubiert und am folgenden Morgen die übriggebliebene Aktivität bestimmt und mit derjenigen einer Kontrolle verglichen, die, unter Weglassung des Trypsins, in gleicher Weise behandelt wurde. Der Verlust betrug 69 Prozent.

Zweifellos übt Papain unter den angegebenen Bedingungen eine stärkere zerstörende Wirkung aus als Trypsin.

c) Dialysierbarkeit:

Wenn Schlangengifte während 5 Tagen unter Bedingungen dialysiert werden, die mikromolekulare Stoffe wohl vollständig eliminieren würden, so bleibt ihre Fähigkeit, ATP zu dephosphorylieren, zu einem erheblichen Anteil erhalten (Tabelle 2). Die Freisetzung von Phosphorsäure wird vor und nach der Dialyse durch Magnesiumionen erheblich beschleunigt (vgl. Abschnitt 3).

Tabelle 2.

Einfluss der Dialyse auf die ATP-dephosphorylierende Wirkung von Schlangengiften.

5 mg Schlangengift (*C. terrificus*, *N. melanoleuca*) bzw. 2,5 mg (*B. gabonica*) werden in 5 ml 0,9-proz. Kochsalzlösung gelöst und während 5 Tagen bei ungefähr 4° gegen die gleiche Kochsalzlösung dialysiert. Die Aussenflüssigkeit (ungefähr 50 ml) wird tagsüber mehrere Male gewechselt. 0,1 ml der dialysierten Lösungen werden mit 1-milli-m. ATP-Lösung und 4-milli-m. CaCl_2 bzw. MgCl_2 für 15 Minuten inkubiert. Das Volumen beträgt 0,5 ml.

Zusätze	$Q_{\mu P}$					
	<i>Naia melanoleuca</i>		<i>Crotalus horridus</i>		<i>Bitis gabonica</i>	
	vor Dialyse	nach Dialyse	vor Dialyse	nach Dialyse	vor Dialyse	nach Dialyse
—	6	2	15	8	16	15
Mg^{++}	10	6	18	19	116	55
Ca^{++}	7	4	16	10	19	16

d) Variationen von Pufferlösung und Wasserstoffionen-konzentration:

Die durch Schlangengift verursachte Dephosphorylierung findet in Gegenwart von 0,1-m. Borat-, Veronal- und Glykokoll-Puffer statt. Beim pH 8,3 ist in den beiden letztern Pufferlösungen die Reaktionsgeschwindigkeit nahezu dieselbe ($Q_{\mu P} = 52$ und 55) und etwas grösser als in Borat-Puffer ($Q_{\mu P} = 32$; B. gabonica-Gift, MgCl_2 3-milli-m.).

In einem gegebenen Puffer ist die Dephosphorylierungsgeschwindigkeit eine Funktion der Wasserstoffionenkonzentration. In dem in

Figur 1 wiedergegebenen Beispiel für Veronal-Puffer und Calciumchlorid liegt das Optimum beim pH 8,0–8,4.

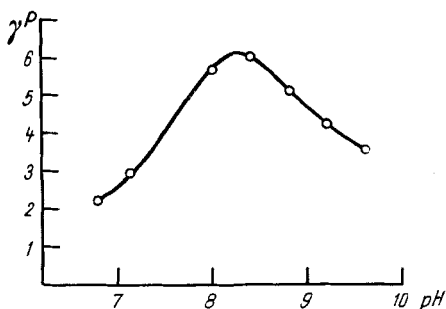


Fig. 1.

Dephosphorylierungsgeschwindigkeit als Funktion der Wasserstoffionenkonzentration.

Bitis gab.- Gift 50 γ ; ATP 1-milli-m.; Veronal-Puffer 0,1-m.; CaCl_2 4-milli-m.; Volumen 0,5 ml; Inkubation 20 Minuten. Abszisse: pH; Ordinate: freigesetzte Phosphorsäure, berechnet als Mikrogramm Phosphor (γP).

2. Desaminierung und Dephosphorylierung.

Obwohl eine enzymatische Desaminierung von ATP noch nicht bekannt geworden ist, besteht doch a priori die Möglichkeit, dass in einem in dieser Hinsicht nicht untersuchten Material ATP zuerst zu Inosintriphosphat desaminiert wird, und dass somit diese Verbindung und nicht ATP das Substrat des dephosphorylierenden Ferments ist. Um diese Frage abzuklären, wurden folgende Verfahren benützt:

a) Freisetzen von Ammoniak:

Es wurde ATP in Gegenwart von Bitis gabonica-Gift und 3-milli-m. Calciumchlorid für 45 Minuten inkubiert und 1,8 μMol Phosphorsäure pro Milliliter in Freiheit gesetzt. Eine Ammoniakbildung war nicht nachweisbar. Die Conway'sche Methode, wie sie hier gehandhabt wird, hätte das Vorhandensein von mindestens 0,2–0,3 μMol Ammoniak pro Milliliter angezeigt.

In einem andern Versuch wurde mit 6 verschiedenen Giften die Inkubation auf 16 Stunden ausgedehnt. Unter diesen Bedingungen traten kleine Mengen von Ammoniak auf. Für das Gift von Sepedon haemachates fanden sich 7,3 μMol Phosphorsäure und 1,2 μMol Ammoniak, für das Gift von Bitis arietans 6,8 μMol Phosphorsäure und 1,1 μMol Ammoniak.

Eine der Dephosphorylierung vorangehende Desaminierung ist somit ausgeschlossen.

b) Aminostickstoff:

Die Verdünnungen, wie sie für die vorliegenden Versuche benötigt werden, sind so gross, dass die Genauigkeit des *van Slyke*'schen Verfahrens nicht das übliche Mass erreicht. Trotzdem war es möglich, eindeutige Ergebnisse zu erhalten.

Ein Ansatz von 2 Milliliter (*Bitis gabonica*, 1-milli-m MgCl_2 , Veronal-Puffer pH 8,3) wies 9,0 μMol Aminostickstoff zu Beginn der Inkubation und 9,7 μMol nach der Inkubation von 45 Minuten auf, die 3,6 μMol Phosphorsäure lieferte.

Es findet somit keine Abnahme des Aminostickstoffs statt.

c) Absorptionsverlauf im Ultraviolett:

Die empfindlichste Methode, die gegenwärtig zur Verfügung steht, um die vorliegende Frage zu entscheiden, ist die Messung der Absorption im Ultraviolett. Derivate der Adeninreihe (Adenosin, Adenylsäure, ATP usw.) weisen ein Maximum bei 2600 Å auf, während die entsprechenden Verbindungen des Hypoxanthins (Inosin, Inosinsäure) eine Verschiebung des Maximums nach 2470—2500 Å erfahren¹⁾.

Es wurde eine Fermentlösung benützt (*B. gabonica*), die in 45 Minuten 1,6 μMol Phosphorsäure freisetzte. Ungefähr 80 Prozent des ATP (bei Annahme der Abspaltung von 1 Mol Phosphorsäure per Mol ATP) waren in diesem Zeitpunkt umgesetzt. Wie aus Figur 2 hervorgeht, weist die Absorption vor und nach der Inkubation dasselbe Maximum auf. Die Kurve, die dem Reaktionsprodukt entspricht, besitzt nicht die geringste Andeutung eines Maximums bei 2500 Å.

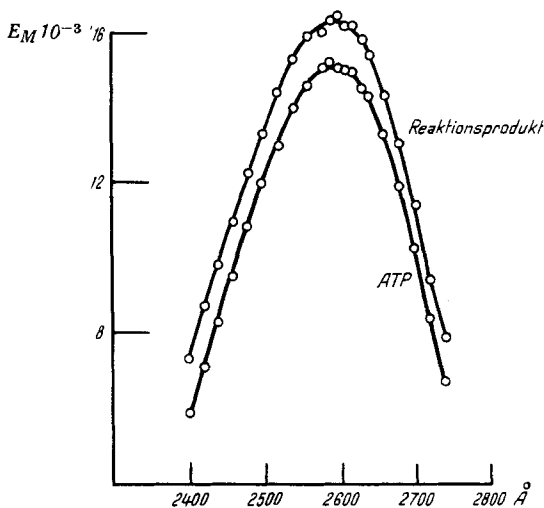


Fig. 2.

Absorption von ATP und Reaktionsprodukt.

Gift von *B. gabonica* 50 γ ; ATP 1,33-milli-m.; MgCl_2 3-milli-m.; Glykokoll-Puffer pH 8,3; Volumen 2,0 ml; Inkubation 45 Minuten. Abszisse: Wellenlänge in Å; Ordinate: molarer Extinktionskoeffizient (E_M).

Es führen somit alle drei Verfahren zu dem gleichen Ergebnis. Wenn überhaupt eine Desaminierung im Laufe des enzymatischen Abbaues von ATP eintritt, so findet diese sicher nicht vor der De-

¹⁾ H. M. Kalckar, l. c.; F. Schlenk, *Advances in Enzymology* **9**, 455 (1949).

phosphorylierung statt. Somit ist ATP wirklich das Substrat des dephosphorylierenden Agens.

d) Verlauf der Dephosphorylierung:

Der Verlauf der Dephosphorylierung wird in einer folgenden Mitteilung ausführlicher zur Darstellung gelangen. Hier sei nur so viel mitgeteilt als genügt, um das Ferment weiter charakterisieren zu können.

In kurzfristigen Versuchen von 15–60 Minuten mit kleinen Giftmengen wird anorganisches Phosphat von magnesium-aktiviertem Schlangengift anfänglich mit konstanter Geschwindigkeit freigesetzt, um fast völlig zum Stillstand zu gelangen, wenn 1 Mol Phosphorsäure pro Mol ATP gebildet wurde (Figur 3).

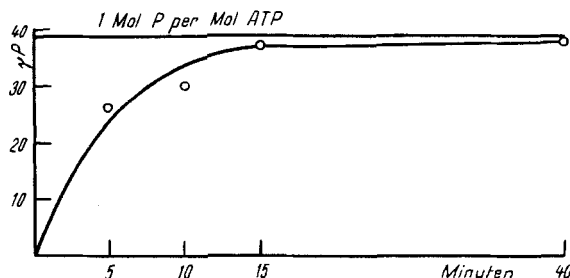


Fig. 3.

Verlauf der Dephosphorylierung von ATP.

Gift von *B. gabonica* 25 γ ; ATP 0,63-milli-m.; $MgCl_2$ 3-milli-m.; Volumen 2 ml. $Q_{\mu P}$ für den 5-Minuten-Wert 245, korrigiert entsprechend dem Kurvenverlauf 210. Abszisse: Minuten; Ordinate: freigesetzte Phosphorsäure, berechnet als Mikrogramm Phosphor (γ P).

Wenn um diesen Zeitpunkt die Reaktionslösung mit Säure erhitzt wird, so erscheint annähernd ein weiteres Mol Phosphorsäure (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3.

Anorganisches und säurelabiles Phosphat nach Inkubation.

B. gabonica-Gift 25 γ ; $MgCl_2$ 3-milli-m.; Volumen 2 ml. Nach 15' wird die Lösung mit dem doppelten Volumen n. H_2SO_4 20' im kochenden Wasserbad erhitzt.

Säurelabile Phosphorsäure vor Inkubation	39 γ
Anorganisches Phosphat nach 5' Inkubation	13 γ
Anorganisches Phosphat nach 10' Inkubation	17 γ
Anorganisches Phosphat nach 15' Inkubation	17 γ
Säurelabiles Phosphat nach 15' Inkubation	43 γ

3. Einfluss von Magnesium- und Calciumionen.

Für die Systematisierung der ATPasen ist ihr Verhalten gegenüber Magnesium- und Calciumionen von Interesse.

Magnesiumionen bewirken in allen Fällen eine Aktivierung der ATP-Dephosphorylierung in Schlangengiftlösungen (vgl. Tabelle 2), die vor allem für die beiden Bitis-Gifte sehr ausgeprägt ist. Während in Abwesenheit von Magnesium die Enzymaktivität

nicht wesentlich verschieden von der anderer Gifte ist, so bilden die magnesium-aktivierten Bitis-Gifte eine Klasse für sich (Tabelle 7). Die Aktivierung ist eine Funktion der Magnesiumkonzentration. Unter den Bedingungen des in Fig. 4 dargestellten Versuchs weist die Enzymaktivität ein Maximum bei einer 4-milli-m. Magnesiumchlorid-Lösung auf.

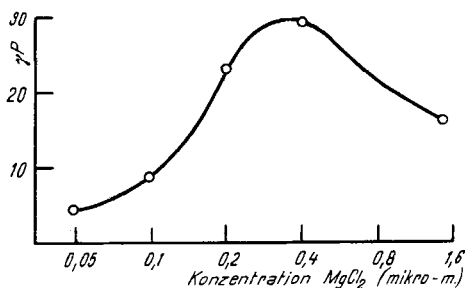


Fig. 4.

Dephosphorylierungsgeschwindigkeit von ATP als Funktion der Magnesiumchloridkonzentration.

Gift von *B. gabonica* 25 γ ; ATP 1,2-milli-m.; Volumen 1 ml; Inkubationszeit 20 Minuten. Abszisse: Logarithmus Konzentration von $MgCl_2$ (milli-m.); Ordinate: freigesetzte Phosphorsäure, berechnet als Mikrogramm Phosphor (γP).

Calciumionen üben in den meisten Fällen ebenfalls einen aktivierenden Einfluss aus, der aber wesentlich geringer als der der Magnesiumionen ist (vgl. Tabellen 2 und 7). Diese geringere Wirkung der Calciumionen ist nicht auf deren ungenügende Affinität für das Enzym zurückzuführen: wenn nämlich Calcium- und Magnesiumionen gleichzeitig zugefügt werden, dann liegt die resultierende Geschwindigkeit der Phosphatabspaltung regelmäßig näher beim Wert, der für den alleinigen Calciumzusatz gefunden wird (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Wirkung des gleichzeitigen Zusatzes von Calcium- und Magnesiumionen auf die Dephosphorylierungsgeschwindigkeit.

Gift von *B. gabonica* 20 γ ; Inkubation 15 Minuten; ATP 1-milli-m., Glykokoll-Puffer pH 8,3; Calcium- und Magnesiumchlorid je 3-milli-m.

Zusatz	—	Ca	Mg	Ca + Mg
$Q_{\mu P}$. . .	11	14	152	49

4. Spezifität.

Es ist bekannt, dass in einigen Schlangengiften Phosphomonoesterasen und Phosphodiesterasen vorhanden sind¹⁾. Um die Gewissheit zu erhalten, dass es sich bei dem vorliegenden Ferment nicht etwa um eine unspezifische Phosphatase handle, wurden parallele Versuche mit ATP und Glycerinphosphat und andern Phosphatestern durchgeführt.

¹⁾ J. M. Gulland & E. M. Jackson, *Biochem. J.* **32**, 590 (1938).

Aus den Zahlen der Tabelle 5 geht hervor, dass zwar tatsächlich einige Gifte eine mit Magnesium aktivierbare Phosphatase besitzen (*Naia melanoleuca* und *Sepedon haemachates*), dass aber kein Zusammenhang mit der ATP-Dephosphorylierung besteht. In *B. gabonica*-Gift, das die bei weitem stärkste Wirkung auf ATP aufweist, ist nicht die geringste Spur eines Abbaues von Glycerinphosphat zu entdecken, obwohl grössere Giftmengen und längere Inkubationszeiten als für ATP verwendet werden (insgesamt 64fache Steigerung der Reaktionsbedingungen).

Tabelle 5.

Dephosphorylierung von Glycerinphosphorsäure und ATP durch Schlangengifte.

Die angegebenen Reaktionsbedingungen gelten für den Abbau von 2-milli-m. β -Glycerinphosphorsäure. Die Werte für ATP-Abbau wurden der Tabelle 7 entnommen. Magnesiumkonzentration 4-milli-m.

Gift	Giftmenge pro ml γ	Dauer der Inkubation Stunden	$Q_{\mu P}$ β -GP	$Q_{\mu P}$ ATP
<i>Naia melanoleuca</i> . . .	200	2	0,2	16
<i>Sepedon haemachates</i> .	200	2	0,7	7
<i>Bungarus fasciatus</i> . . .	100	$\frac{1}{2}$	0	19
<i>Naia naia</i>	200	$\frac{1}{2}$	0	9
<i>Denisonia superba</i> . . .	200	2	0	5
<i>Crotalus terrificus</i> . . .	200	2	0	27
<i>Bitis gabonica</i>	50	2	0	116

Die Affinität der β -Glycerinphosphorsäure für die ATPase ist so gering, dass ein Zusatz derselben in einer 2-milli-molaren Konzentration zu 1-milli-molarer ATP die Abbaugeschwindigkeit der letzteren nicht beeinflusst (*N. melanoleuca*, 3-milli-m. Mg^{++}).

Da die Fähigkeit der Schlangengifte, Phosphatester und verwandte Verbindungen zu spalten, in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung für die hier interessierenden Fragen ist, wurden noch weitere Stoffe dieser Gruppe geprüft, nämlich 1-Glucosephosphorsäure, 6-Glucosephosphorsäure und Pyrophosphorsäure. Um deutliche Ausschläge zu erhalten, gelangten erhebliche Mengen von Schlangengift (0,4 mg pro ml) zur Anwendung, und die Inkubationsdauer wurde bis auf 4 Stunden ausgedehnt. Die 3 Viperidengifte waren vollkommen, oder nahezu vollkommen, frei von einer dephosphorylierenden Wirkung (Tabelle 6), während die beiden Colubridengifte einen deutlichen Abbau verursachten. Die in Tabelle 6 angeführten Ergebnisse sind mit der Annahme vereinbar, dass Pyrophosphat, β -Glycerophosphat, 1- und 6-Glucosephosphat durch ein und dasselbe Ferment angegriffen werden. Es besteht keine Parallelität zwischen diesem und dem ATP-abbauenden Ferment.

Tabelle 6.

Abbau von Phosphorsäurederivaten durch Schlangengifte.

0,4 mg Gift pro ml (Ausnahme *B. arietans* mit 0,2 mg pro ml); Inkubationsdauer 2—4 Stunden; $MgCl_2$ 4-milli-m., Substrate 2-milli-m. Die Werte für ATP-Abbau wurden der Tabelle 7 entnommen.

Gifte	$Q_{\mu P}$				
	ATP	β -GP	1-GP	6-GP	PyroP
<i>Bitis arietans</i>	29	0	0	0	0
<i>Bothrops atrox</i>	20	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,1
<i>Vipera Russellii</i>	13	0	0	0	0
<i>Naia melanoleuca</i>	10	0,2	0,3	0,2	0,5
<i>Sepedon haemachates</i>	7	0,5	1,2	0,4	1,8

Meines Wissens ist eine Spaltung von Pyrophosphat, 1- und 6-Glucosephosphorsäure durch Schlangengifte zum erstenmal hier beschrieben worden.

5. Vorkommen.

In allen bisher geprüften Schlangengiften fand sich ein durch Magnesiumionen aktivierbares Ferment, das ATP dephosphoryliert. Obwohl die in Tabelle 7 zusammengefassten Bestimmungen nicht unter identischen Bedingungen gemacht worden sind, zeigen sie doch, dass die ohne Zusätze gemessene Aktivität und die Aktivierbarkeit durch Magnesium- und Calciumionen von Art zu Art verschieden sind.

Eine der grössten Enzymwirkungen wurde im Gift des Skorpions (*Euscorpio italicus*) gefunden. In Abwesenheit eines Aktivators war $Q_{\mu P}$ 9, in Gegenwart von Magnesiumionen (2,5-milli-m., Veronal-Puffer pH 8,3) 30. Eine erhebliche ATP-Dephosphorylierung wurde auch in den Extrakten der Giftdrüsen von Wespen (Art und Gattung nicht identifiziert) gefunden.

Diskussion der Ergebnisse.

Alle Ergebnisse über Wärmeempfindlichkeit, Dialysierbarkeit, Zerstörbarkeit durch proteolytische Fermente und pH-Abhängigkeit führen zur Annahme einer Eiweissnatur des ATP-abbauenden Prinzips. Unter der Voraussetzung, dass dieses Protein ein Molekulargewicht von mindestens 20000 besitze, und dass das Gift von *Bitis gabonica* nur aus diesem bestünde, lässt sich eine Wechselzahl von 60 errechnen. Nun sind in diesem Gift mehrere Fermente, darunter eine Protease, Phospholipase, 5-Nucleotidase, ein Cozymase-spaltendes Enzym¹⁾ und eine L-Aminosäureoxydase²⁾ festgestellt worden, so dass das ATP-abbauende Prinzip nur einen Bruchteil des Rohgifts bildet. Die Wechselzahl dürfte daher das Mehrfache des angegebenen

¹⁾ Unveröffentlichte Versuche.

²⁾ E. A. Zeller, B. Iselin & A. Maritz, l. c.

Tabelle 7.

Dephosphorylierung von ATP durch Schlangengifte.

ATP 0,5- bis 1,5-milli-m.; $MgCl_2$ 2- bis 4-milli-m., $CaCl_2$ 3- bis 4-milli-m. Bei *Naia bungarus* wird Veronal-Puffer, bei den übrigen Glykokoll-Puffer verwendet.

Spezies	$Q_{\mu P}$		
	ohne Aktivator	Mg^{++}	Ca^{++}
Colubridae			
<i>Acanthophis antarcticus</i>	0	12	7
<i>Bungarus fasciatus</i>	4	19	
<i>Demansia textilis</i>	2	4	
<i>Dendraspis angusticeps</i>	0	6	
<i>Denisonia superba</i>	1	5	1
<i>Elaps corallinus</i>	1	2	2
<i>Naia bungarus</i>		8	
<i>Naia flava</i>	9	11	8
<i>Naia melanoleuca</i>	5	16	
<i>Naia naia</i>	5	9	8
<i>Naia nigricollis</i>	3	10	
<i>Notechis scutatus</i>	2	8	4
<i>Pseudechis australis</i>	10	21	17
<i>Sepedon haemachates</i>	2	7	5
Viperidae			
<i>Agkistrodon piscivorus</i>	5	7	
<i>Bitis arietans</i>	5	29	9
<i>Bitis gabonica</i>	16	116	19
<i>Bothrops atrox</i>	7	20	
<i>Bothrops jararaca</i>	9	12	12
<i>Bothrops Neuwiedii</i>	6	9	
<i>Crotalus cinereus</i> (atrox)	7	12	
<i>Crotalus horridus</i>	15	18	16
<i>Crotalus terrificus terrificus</i>	8	27	
<i>Crotalus terrificus basiliscus</i>	4	6	
<i>Echis carinatus</i>	4	12	
<i>Sistrurus catenatus</i>	6	8	7
<i>Trimeresurus gramineus</i>	3	8	5
<i>Vipera ammodytes</i>	9	21	10
<i>Vipera aspis</i>	5	17	5
<i>Vipera aspis</i> , weisses Gift	9	15	8
<i>Vipera Russellii</i>	5	13	

Wertes sein. Damit sind wohl alle Voraussetzungen erfüllt, um das neue Agens als ein katalytisch aktives Eiweiss, ein Enzym also, zu bezeichnen. Somit ist für eine weitere Komponente tierischer Gifte die Enzymnatur nachgewiesen worden¹⁾.

Das Verhalten der Schlangengifte gegenüber verschiedenen Phosphorsäureestern und Pyrophosphorsäure lässt mit Sicherheit darauf schliessen, dass es sich bei dem ATP-spaltenden Enzym nicht um eine unspezifische „alkalische“ Phosphatase oder um eine Pyrophosphatase handelt. Wenn fernerhin die Ergebnisse über die Desaminierung und über den Dephosphorylierungsverlauf in Erwägung gezogen werden, dann bleibt gegenwärtig keine andere Möglichkeit als die der Annahme des Vorhandenseins einer echten Adenosintriphosphatase in Schlangengiften übrig, ohne Rücksicht darauf, ob der Vorgang in einer oder in mehreren Stufen erfolgt.

Die bisher beschriebenen ATPasen weichen in mehrfacher Hinsicht von derjenigen der tierischen Gifte ab. Als Beispiel ist in Tabelle 8 das Verhalten dieser Fermente gegenüber Calcium- und Magnesiumionen zusammengefasst worden.

Tabelle 8.
Adenosintriphosphatasen²⁾.

Ferment	Calcium- ionen	Magnesium- ionen	Literatur
Myosin-ATPase	Aktivierung	Hemmung	³⁾
Myosinfreie ATPase des Muskels . .	Hemmung	Aktivierung	⁴⁾
ATPase des elektrischen Organs von Torpedo	Hemmung	Aktivierung	⁵⁾
Schlangengift-ATPase	geringe Aktivierung	starke Aktivierung	
Apyrase der Kartoffeln	starke Aktivierung		^{6) 7)}

Es muss daher das Enzym der Schlangengifte als von den übrigen ATPasen verschieden betrachtet werden, was, dem bisherigen Gebrauch folgend, durch die Bezeichnung Ophio-Adenosintriphosphatase (Ophio-ATPase) zum Ausdruck gebracht werden soll.

Die höchste bisher registrierte Aktivität für ATPasen, darunter die der kristallisierten Myosin-ATPase, beträgt nach der hier verwen-

¹⁾ Zusammenfassung über die Enzyme der Schlangengifte vgl. *E. A. Zeller*, *Advances in Enzymology*, **8**, 459 (1948).

²⁾ Die ausserhalb des Muskels vorkommenden ATPasen sind nicht angeführt, weil die Aktivierungsverhältnisse noch nicht völlig abgeklärt sind.

³⁾ Zusammenfassung bei *V. A. Engelhardt*, l. c.

⁴⁾ *W. W. Kjelley & O. Meyerhof*, *J. Biol. Chem.* **176**, 591 (1948).

⁵⁾ *G. D. Greville & H. Lehmann*, *Nature* **152**, 81 (1943).

⁶⁾ *H. M. Kalckar*, *J. Biol. Chem.* **154**, 267 (1944).

⁷⁾ *P. S. Krishnan*, *Arch. Biochem.* **20**, 261, 272 (1949).

deten Darstellung $Q_{\mu P}$ 175¹⁾). Dieser Wert wurde mehrfach mit dem rohen Gift von *Bitis gabonica* erreicht (vgl. Fig. 3). Wenn ausserdem berücksichtigt wird, dass die Ophio-ATPase nur einen Bruchteil des Rohgifts darstellt, dann wird es klar, dass wir es hier mit einem aussergewöhnlich aktiven Enzym zu tun haben.

Die weitere Verbreitung und die grosse Aktivität sprechen gegen eine zufällige Anwesenheit von Ophio-ATPase in den tierischen Giften. Neben einer Funktion, wie sie in der Einleitung angedeutet ist, könnte noch folgende Erwägung gemacht werden: Mehr und mehr stellt es sich heraus, dass ATP für die Synthese zahlreicher Verbindungen notwendig ist, u. a. für Acetylcholin (Cholinacetylase). Nun ist in allen Colubridengiften eine teilweise recht aktive Cholinesterase vorhanden³⁾. Die Ophio-ATPase unterstützt die Wirkung dieses Ferments, indem es verhindert, dass in dem von der Schlange gebissenen Tier das durch die Cholinesterase zerstörte Acetylcholin durch die Wirkung der Cholinacetylase und ATP ersetzt wird.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. In tierischen Giften findet sich ein Agens, das Adenosintriphosphorsäure (ATP) dephosphoryliert und Fermentnatur besitzt.

2. Die Dephosphorylierung ist nicht mit einer Desaminierung von ATP verknüpft.

3. Calcium- und vorallem Magnesiumionen üben einen aktivierenden Einfluss auf die Dephosphorylierung aus. In Gegenwart von Calciumionen und Veronal-Puffer liegt das Optimum im Bereich von pH 8,0–8,4.

4. Die Reaktion kommt nahezu zum Stillstand, wenn ein Molsäurelabile Phosphorsäure in Freiheit gesetzt worden ist.

5. Einzelne Gifte greifen β -Glycerinphosphorsäure, 1-Glucosephosphorsäure, 6-Glucosephosphorsäure und Pyrophosphorsäure an. Doch besteht keine Parallelität zwischen der enzymatischen Spaltbarkeit dieser Verbindungen und ATP.

6. Das Ferment findet sich in den Giften aller bisher untersuchten 21 Schlangenarten und eines Skorpions. Die Aktivität des Rohgifts von *Bitis gabonica* ist von derselben Grössenordnung wie die der kristallisierten Myosin-ATPase.

7. Das in den Schlangengiften vorkommende Enzym ist in mehrfacher Hinsicht verschieden von den bisher charakterisierten Adenosintriphosphatasen.

Ich danke Frl. *June Ann Scanlan* für die zuverlässige Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Department of Biochemistry, Mayo Foundation,
Rochester (Minnesota).

1) Zusammenfassung bei *V. A. Engelhardt*, l. c.

2) *W. W. Kielley & O. Meyerhof*, *J. Biol. Chem.* **176**, 591 (1948).

3) *E. A. Zeller*, *Helv.* **32**, 94 (1949).

III. Interaction de films d'antigène avec des anticorps homologues et des enzymes

par Alexandre Rothen.

(24 III 50)

Au cours de ces dernières années, nous avons publié le résultat d'une série d'études¹⁾²⁾ concernant l'interaction de couches de protéines, d'une épaisseur d'un ordre de grandeur moléculaire, avec des enzymes et des anticorps appropriés. Le but de cet article est de résumer d'une façon aussi concise que possible les données expérimentales déjà mentionnées dans plusieurs articles précédents, de présenter les nouvelles données acquises depuis lors, et de discuter les différentes interprétations qui s'offrent pour l'explication de l'ensemble des phénomènes observés.

Lorsqu'une goutte d'une solution diluée de protéine est déposée à la surface d'une eau propre, dépourvue de tout film superficiel, les molécules de protéine s'étalent rapidement en couche mince, et s'il n'y a pas excès de protéine par rapport à la surface aqueuse, la couche ainsi formée est d'une épaisseur moyenne de 6 à 8 Å, quel que soit en général le poids moléculaire de la protéine utilisée. Ceci démontre que lors de l'étalement des molécules, ces dernières subissent une transformation qui détruit l'architecture originale de la molécule native. Si l'on admet que les molécules de protéines sont constituées d'une série de feuillets déposés les uns sur les autres, il y a, lors de l'étalement, rupture des liens réunissant les feuillets. Les films superficiels ainsi obtenus ont des propriétés physiques entièrement différentes de celles des molécules natives. Ils sont insolubles dans l'eau, sont réversiblement compressibles et peuvent soutenir des pressions considérables avant de s'effondrer. Ils peuvent aussi être transférés de la surface liquide à une surface solide, lorsqu'on plonge le solide dans l'eau recouverte par le film qui doit être maintenu sous une compression de 2 à 8 dynes selon les conditions. Généralement il se dépose une première couche lors de l'immersion, et une seconde lors de l'émersion du solide. Une double couche ainsi déposée par immersion et émersion successives est appelée «couche aller et retour». On peut aussi déposer les couches par émersion seulement, ce que l'on accomplit en formant le film superficiel après avoir plongé dans la cuve le solide sur lequel la déposition se fera. Après émersion, la surface de l'eau est nettoyée, et l'opération est recommencée. Pour les détails de la technique il convient de consulter les articles précédemment parus. Certains auteurs nomment ces couches ainsi formées, couches monomoléculaires. Alors que ce terme est correct lorsqu'il s'agit de molécules qui ne sont qu'orientées par l'étalement, par exemple des acides gras à longue chaîne, il n'est pas correct dans le cas de molécules de protéines, car la couche a, comme nous venons de le dire, une épaisseur plus faible que la plus petite dimension de la molécule native.

Un problème d'importance fondamentale en immunologie est celui de la nature des forces de liaison entre molécules d'antigène et d'anticorps homologues. Ce problème est loin d'être entièrement élucidé malgré un nombre impressionnant de données expérimentales ac-

¹⁾ A. Rothen, J. Biol. Chem. **168**, 75 (1947).

²⁾ A. Rothen, Am. Soc. **70**, 2732 (1948).

cumulées au cours de ce siècle. Une question fondamentale a souvent été posée. Est-il nécessaire que la molécule native d'antigène conserve intacte son architecture originale pour réagir avec la molécule d'anticorps ? Autrement dit, les molécules de protéines, dénaturées par action de surface et d'une épaisseur moyenne de 6 à 8 Å, sont-elles encore capables de réagir spécifiquement avec des anticorps homologues ? A cette question il peut être répondu affirmativement sur la base des faits expérimentaux. Une molécule de protéine dénaturée par action de surface ne perd pas entièrement ses propriétés de réagir spécifiquement avec des anticorps.

L'expérience consiste à transférer une ou plusieurs couches d'une protéine antigénique, sur des plaques métalliques ou des plaques de verre métallisées par évaporation du métal dans un vide poussé. Une goutte d'immunsérum dilué est ensuite déposée sur les plaques. Après quelques minutes, les plaques sont lavées, séchées, et l'épaisseur de la couche adsorbée est mesurée par une méthode optique que nous allons brièvement décrire. L'expérience montre que lorsque l'immunsérum est homologue, il s'ensuit une augmentation d'épaisseur pouvant aller de 20 Å à 600 Å suivant les cas et les conditions, augmentation due à une adsorption spécifique d'anticorps. Si au contraire l'immunsérum est hétérologue, l'augmentation d'épaisseur n'est que de quelques unités d'Angström.

Les plaques métalliques servant de support sont polies, de façon à réfléchir un rayon lumineux sous une incidence déterminée. Le principe de l'appareil que nous avons construit¹⁾, communément appelé «ellipsomètre», est le suivant: un faisceau de lumière monochromatique, polarisé à 45° du plan d'incidence, est réfléchi par la plaque métallique dont la partie supérieure a été recouverte d'une couche, et la partie inférieure de trois couches d'un film de référence, tel que du stéarate de baryum, avec une ligne de démarcation nette entre les 2 plages. Du fait que les épaisseurs du film de référence déposé sur les 2 plages de la plaque diffèrent d'environ 49 Å, les deux ellipses, caractérisant la lumière réfléchie par les plages, sont d'orientation et d'excentricité différentes. Le faisceau lumineux traverse ensuite un mica quart d'onde orienté avec ses directions principales bissectant l'angle formé par les axes correspondants des deux ellipses. Le faisceau redevient polarisé à peu près rectilignement, mais les directions de vibration de la lumière réfléchie par chacune des plages forment un angle d'environ 3°. Finalement la lumière traverse un Nicol analyseur et l'observation est faite à l'aide d'un oculaire mis au point sur la plaque. La situation est analogue à celle d'un polarimètre à pénombre du type de *Lippich*. Pour une position déterminée de l'analyseur, les 2 plages apparaissent de la même intensité. Si un film d'épaisseur inconnue est alors déposé sur la ligne de démarcation des deux plages de la plaque (il suffit qu'il recouvre une surface de 1 mm²), les plages apparaissent d'intensité différente. L'analyseur doit être tourné d'un certain angle, proportionnel à l'épaisseur du film lorsque ce dernier est mince, pour rétablir l'égalité lumineuse. Les films de référence ne sont pas nécessairement des films de matière organique. Une très bonne jauge optique peut être formée en évaporant sur la partie inférieure et supérieure de la plaque respectivement 25 et 50 Å d'or. Ces épaisseurs sont suffisamment petites pour qu'il y ait réflexion aux deux interphases air-or et or-métal de la plaque. La sensibilité de la méthode est telle qu'on peut apprécier des différences d'épaisseur de l'ordre de $\pm 0,2$ Å. Il va de soi que ces épaisseurs sont des épaisseurs moyennes et que la mesure peut être comparée à celle que donnerait un microscope à une dimension seulement. Cette méthode optique ne donne aucun renseignement sur l'hétérogénéité ou, dirons-nous, la granulation du film. Il semble nécessaire d'insister sur ce point, car certaines critiques portées contre la méthode font grand cas de ce fait, qui nous avait paru évident.

¹⁾ *A. Rothen*, Rev. Scient. Instr. **16**, 26 (1945); *A. Rothen & M. Hanson*, *ibid.* **19**, 839 (1948); **20**, 66 (1949).

En général, l'épaisseur de la couche d'anticorps adsorbés est indépendante du nombre de couches d'antigène, excepté quand ce dernier est de l'albumine de sérum de bœuf. Dans ce cas, l'épaisseur de la couche d'anticorps est proportionnelle au nombre des couches d'albumine sous-jacentes et peut atteindre 60 à 70 Å par double couche d'albumine. Il est très remarquable que souvent la nature de la substance sur laquelle l'antigène est déposé, joue un rôle dans la quantité d'anticorps qui peut être adsorbée. Par exemple, une épaisseur de 3 à 4 Å du polysaccharide obtenu du pneumocoque du type III (polymère de l'acide gluco-glucuronique) peut être adsorbée, d'une solution aqueuse diluée, directement sur une plaque recouverte soit de stéarate de baryum soit d'octadécylamine. La plaque au stéarate pourra ensuite adsorber une épaisseur d'environ 100 Å d'un anticorps de sérum de lapin tandis que la plaque à l'octadécylamine, qui, elle aussi, n'a adsorbé que 3 à 4 Å de polysaccharide, pourra adsorber une épaisseur d'anticorps allant jusqu'à 600 Å.

Il fut aussi trouvé que les ferments protéolytiques, notamment la trypsine, agissent très rapidement sur des couches de protéines transférées sur plaques. Après un traitement de quelques secondes par une solution diluée de trypsine (0,01 %), l'épaisseur des couches d'antigène diminue, et ce qui reste des couches originales est devenu complètement incapable d'adsorber des anticorps homologues. Le film a été complètement inactivé au point de vue réaction immunologique.

Les films d'antigène une fois transférés sur les plaques, peuvent être recouverts d'écrans de nature assez différente. On peut, par exemple, les recouvrir de couches de stéarate de baryum ou d'amines à longue chaîne, d'après la méthode de *Blodgett & Langmuir*. On peut aussi les recouvrir d'écrans de plastiques, tel que du Formvar (polymère formalisé de vinyle, poids moléculaire 13000 à 15000), du polystyrène, etc. La déposition peut se faire directement sur la plaque recouverte des couches d'antigène, par évaporation d'une goutte d'une solution diluée du polymère dans un solvant approprié — du chlorure d'éthylène par exemple — qui n'a pas d'action sur les couches antigéniques. On peut aussi former les écrans sur des plaques de verre d'où ils sont détachés en plongeant les plaques dans l'eau, suivant la méthode courante utilisée dans la préparation des supports servant à la microscopie électronique. Les films flottant à la surface de l'eau sont ensuite transférés sur les plaques recouvertes d'antigène.

Si un écran est déposé sur une plaque recouverte de couches d'antigène, on constate que la plaque peut adsorber des anticorps spécifiques malgré l'écran, et qu'il est nécessaire que l'écran ait plusieurs centaines d'Angströms d'épaisseur pour empêcher toute réaction. D'une façon analogue, on peut démontrer une action de la trypsine à travers de tels écrans.

Une goutte d'une solution de trypsine dans un tampon de véronal (pH 7,5) est déposée sur l'écran protecteur. Au bout de quelques minutes la plaque est lavée, l'écran dissout, et l'on constate que les couches d'antigène, l'albumine de bœuf par exemple, ne sont plus capables d'adsorber des anticorps homologues, alors que des plaques de contrôle préparées d'une façon analogue mais traitées par une goutte de tampon sans trypsine, n'ont pas perdu leur propriété de réagir avec des anticorps. La déposition et la dissolution de l'écran n'ont pas d'action sur la quantité d'anticorps qui peut être adsorbée par un nombre donné de couches.

Ces expériences très simples soulèvent immédiatement une question d'intérêt fondamental. Est-ce que les molécules d'anticorps ou les molécules d'enzymes d'une part, entrent en contact immédiat d'autre part avec les antigènes déposés en couche mince, malgré les écrans protecteurs ? S'il n'y a pas contact, quel est le mécanisme qui entre en jeu, car les théories actuelles n'admettent pas une interaction spécifique à une distance de l'ordre de plusieurs centaines d'Angströms ? Dans des articles précédents, après avoir soumis les données expérimentales à un examen critique, nous avons proposé l'hypothèse d'une action à distance comme pouvant expliquer le mieux l'ensemble des faits connus jusqu'alors. Vu de nombreuses observations nouvelles, il semble opportun de présenter une réévaluation de la question.

Il convient de classer les différentes hypothèses et de les passer successivement en revue.

Première hypothèse: Les molécules d'anticorps et d'enzymes diffusent librement à travers les écrans et entrent en contact avec les couches d'antigène déposées sur les plaques.

Deuxième hypothèse: Les couches d'antigène sont détachées de la plaque et traversent l'écran par diffusion libre¹⁾ pour aller réagir soit avec les molécules d'anticorps soit avec les molécules d'enzyme déposées à la surface supérieure.

Troisième hypothèse: Les molécules d'antigène d'une part, et celles d'anticorps ou d'enzymes d'autre part, déposées en solution sur l'écran, subissent une interaction mutuelle à travers l'écran. Sous l'effet combiné de cette force à grande distance et d'une force de diffusion, soit les antigènes soit les anticorps ou enzymes traversent l'écran pour réagir à courte proximité.

Quatrième hypothèse: Les molécules réagissent par interaction à travers l'écran sans entrer en contact.

Première hypothèse.

Il semble être acquis que cette hypothèse est définitivement exclue. Parmi les données montrant le non fondé de la diffusion libre des anticorps et enzymes il faut citer les faits suivants.

a) Des molécules d'insuline peuvent être adsorbées en couches épaisses (200 Å) par des couches minces de protamine (10 Å) adsorbées sur des plaques. Un mince écran protecteur de stéarate de baryum ou de Formvar de 50 Å d'épaisseur empêche toute réaction.

¹⁾ Nous définissons par le terme «diffusion libre» tout processus de diffusion qui n'a lieu que sous l'influence d'un gradient de concentration.

Comme les molécules d'insuline sont plus petites que celles des anticorps il faut en conclure que si l'écran n'est pas perméable à l'insuline, à plus forte raison ne doit-il pas l'être aux anticorps.

b) Des couches d'albumine de bœuf déposées sur plaques peuvent être inactivées, en ce qui concerne leur propriété de réagir spécifiquement avec des anticorps, par bombardement par particules α^1). Si par exemple six couches d'albumine de bœuf déposées par émersion sont irradiées pendant 2 heures par les rayons α de 5 millicuries de polonium, ces couches ne sont plus capables d'adsorber que 100 Å d'anticorps alors qu'elles en adsorbent 180 Å lorsqu'elles ne sont pas irradiées. Suivant les conditions, environ 100 Å d'anticorps peuvent être adsorbés à travers un écran de Formvar de 80 Å protégeant six couches non irradiées, alors qu'il n'y a aucune adsorption s'il y a eu irradiation. Si donc les anticorps diffusaient librement à travers les écrans, on devrait observer une adsorption, quoique plus faible, par des couches irradiées et protégées d'un écran, ce qui n'est pas le cas.

c) L'épaisseur minimum nécessaire d'un écran pour empêcher l'inactivation de couches d'albumine de bœuf par une solution de trypsine, dépend du nombre de couches de cet antigène et du mode de déposition des couches. Plus il y a de couches, plus l'écran doit être épais. Un écran de 60 Å de Formvar protège complètement une couche «aller et retour» alors qu'il faut environ 160 Å pour protéger trois couches «aller et retour». Lorsque les couches sont déposées par émersion seulement, l'écran nécessaire pour empêcher l'inactivation est environ quatre fois plus épais que celui qui est suffisant pour protéger le même nombre de couches «aller et retour». Ceci indique que la trypsine ne pénètre pas par diffusion libre à travers l'écran, car si c'était le cas, l'inactivation devrait être indépendante du nombre et du mode de déposition des couches sous-jacentes d'albumine de bœuf. En effet, les couches déposées par émersion ou «aller et retour» sont inactivées sensiblement avec la même rapidité par la trypsine en l'absence d'écran. Les données plus récentes suivantes sont en bon accord avec cette notion de l'imperméabilité des écrans à la trypsine, pour autant qu'aucun champ de force supplémentaire n'est introduit. Des couches multiples d'albumine de bœuf deviennent partiellement inactivées par chauffage à 105° pendant 10 minutes. Six couches déposées par émersion et chauffées n'absorbent plus que 100 Å d'anticorps au lieu de 200 Å. La trypsine détruit leur activité résiduelle tout aussi rapidement que si elles n'avaient pas été chauffées, et cependant, un écran de Formvar de 130 Å d'épaisseur les protège mais n'offrirait aucune protection à des couches non chauffées.

d) Finalement on peut démontrer que les molécules de trypsine dissoutes dans de petites gouttes de tampon, déposées à la surface d'un écran de Formvar de 200 Å flottant sur une grosse goutte de tampon, ne diffusent pas à travers l'écran, dans un temps beaucoup plus long que celui qui serait nécessaire pour l'inactivation de couches d'albumine à travers le même écran. L'absence de diffusion se démontre aisément en prélevant le liquide de la grosse goutte dans lequel on ne trouve pas de trypsine.

Deuxième hypothèse.

Si les couches d'antigène, ou des fragments de celles-ci, parviennent à la surface extérieure de l'écran, il faut 1° qu'elles soient détachées, 2° qu'elles puissent diffuser.

L'eau par elle-même ne peut détacher aucun fragment de couches d'albumine déposées sur plaques. Par contre une solution-tampon de phosphate (0,02-m.; pH 7,5) est capable de détacher à 20° (mais pas à 4°) les couches d'albumine de bœuf déposées les unes sur les autres à l'exception des deux premières. Des couches multiples d'ovalbumine sont adsorbées plus fermement car elles ne sont pas détachées par la solution-tampon de phosphate. Remarquons que si un écran mince de Formvar ou de stéarate de baryum est déposé sur des couches multiples d'albumine de bœuf, on observe une perte d'albumine après un lavage de quelques minutes avec la solution de phosphate. Comme d'autre part, de

¹) A. Rothen, J. Biol. Chem. **172**, 841 (1948).

nombreuses expériences faites avec des antisérums dilués $\frac{1}{10}$ avec des tampons de phosphate ont démontré qu'il y a adsorption d'anticorps malgré la présence d'écrans de Formvar de plus de 200 Å d'épaisseur, déposés sur trois couches aller et retour d'albumine de bœuf, on peut se demander si, dans ce cas, les couches d'antigène n'ont pas diffusé et réagi en émergeant à la surface supérieure de l'écran. Des expériences analogues ont été faites avec des immunosérums dilués dans un tampon de véronal (pH 7,5; 0,05-m.) qui par lui-même ne détache pas les couches, comme nous l'avons mentionné plus haut. On peut déceler une adsorption spécifique d'anticorps avec des sérums dilués $\frac{1}{10}$ dans un tampon de véronal, malgré la présence d'écrans de Formvar allant jusqu'à 80 Å d'épaisseur. Il est donc naturel de penser que la grande épaisseur des écrans de Formvar (200 Å) nécessaire pour empêcher une adsorption spécifique d'anticorps, lorsque les sérums sont dilués dans une solution de phosphate, provient en partie du fait qu'il y a détachement partiel et diffusion de l'antigène à travers l'écran. Mais insistons bien sur le fait que cette explication n'est pas valable dans le cas d'une couche «aller et retour» qui reste solidement attachée à sa base, mais qui peut néanmoins adsorber spécifiquement des anticorps malgré un écran de 60 Å de Formvar ou deux doubles couches de stéarate de baryum, comme le montre le tableau 1.

Tableau 1.

Action d'écrans de stéarate de baryum déposés sur une couche «aller et retour» d'ovalbumine ou d'albumine de bœuf.

Ecran, nombre de couches de stéarate de Ba, 24,4 Å par couche	Accroissement en unités d'Angström			
	film d'ovalbumine, après traitement par un immunosérum antiovalbumine	film d'albumine de bœuf après traitement par un immunosérum antiovalbumine	film d'albumine de bœuf après traitement par un immunosérum antialbumine de bœuf	film d'ovalbumine après traitement par un immunosérum antialbumine de bœuf
0	26	0	65	0
1	21	0	39	0
2	21	5	33	0
3	21	7	25	0
4	17	11	23	6
6	16	15	10	10

Lorsque des expériences de contrôle sont faites avec des sérums normaux ou des immunosérums hétérologues on constate qu'il y a un facteur présent dans le sérum qui facilite le détachement ou l'inactivation des couches. En effet si trois couches «aller et retour» sont traitées par un sérum hétérologue dilué dans une solution de véronal, la quantité d'anticorps qui peut être ultérieurement adsorbée est très inférieure à celle que l'on trouverait si la plaque avait été traitée directement par le sérum homologue dilué (40 Å au lieu de 140 Å). Comme nous l'avons dit plus haut, un traitement préalable par une solution de véronal n'a pas d'action sur la quantité d'anticorps que peut adsorber la plaque. S'il n'y a qu'une couche «aller et retour», le traitement par un sérum hétérologue ne produit aucun effet.

En résumé, l'hypothèse d'une diffusion libre des couches antigéniques, sous l'influence des ions du tampon, est loin d'expliquer l'ensemble des faits observés; elle permet cependant d'expliquer pourquoi une adsorption spécifique d'anticorps, ainsi qu'une action de la trypsine, peuvent être décelées avec des écrans beaucoup plus épais, lorsque les antisérums ou la trypsine sont dilués dans une solution de phosphates.

Troisième hypothèse.

Les données expérimentales sont d'accord avec cette interprétation. Il semble nécessaire d'invoquer une force à grande distance se superposant à l'action des ions du tampon et aux forces de diffusion. Les expériences d'inactivation de couches d'albumine de bœuf par la trypsine sont particulièrement instructives. Une solution de véronal, ou une solution de véronal et d'une protéine telle que l'ovalbumine, n'a aucune action sur des couches d'albumine de bœuf protégées par un écran de Formvar. On peut donc supposer que, sous l'influence des ions du tampon, combinée avec une interaction à grande distance entre les molécules situées sous l'écran et les molécules de trypsine placées sur l'écran, la couche supérieure d'albumine est détachée, et les molécules diffusent à travers l'écran dans la direction des molécules de trypsine. On pourrait penser que chaque molécule d'antigène est inactivée lorsqu'elle émerge à la surface supérieure de l'écran. Si c'était

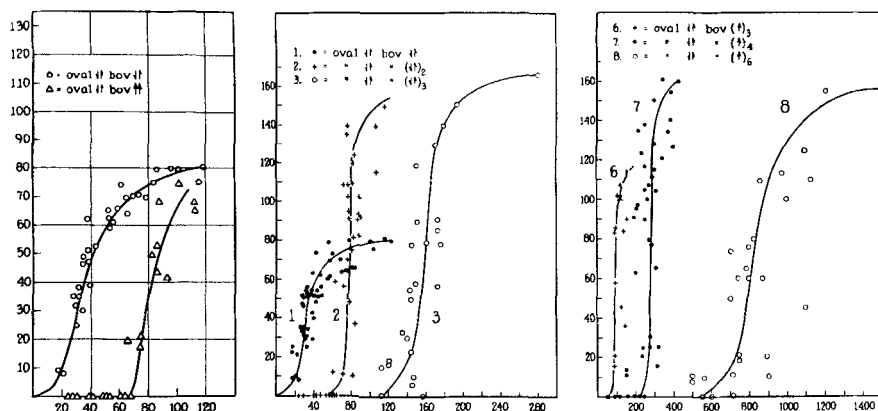


Fig. 1.

Inactivation de films d'albumine de bœuf par la trypsine à travers des écrans de Formvar. Les abscisses représentent en Å l'épaisseur des écrans de Formvar protégeant les couches antigéniques. Les ordonnées indiquent en Å l'épaisseur de la couche d'anticorps qui peut être adsorbée par les antigènes, après traitement par la trypsine et dissolution subséquente de l'écran.

le cas, une plaque couverte de quatre couches, après avoir eu ses deux couches supérieures inactivées à la sortie de l'écran, devrait se comporter pour l'inactivation des deux dernières couches comme une plaque recouverte au début de deux couches seulement. L'expérience montre qu'il n'en est rien. En effet, ainsi que l'indique la figure 1, les courbes d'inactivation sont très caractéristiques; il y a une épaisseur critique de l'écran au dessous de laquelle les couches sont entièrement inactivées et au dessus de laquelle elles sont entièrement protégées. La transition a lieu dans un intervalle très restreint d'épaisseurs. Il en

résulte qu'un écran de 90 Å par exemple, protège complètement deux couches déposées par émersion, car après lavage et dissolution de l'écran, la plaque peut adsorber 80 Å d'anticorps, tandis que si la plaque avait été recouverte de quatre couches, la trypsine aurait agi, et on ne pourrait déceler aucune adsorption d'anticorps après dissolution de l'écran et traitement par l'antisérum. On pourrait donc supposer que lors de l'inactivation des molécules les plus proches de la trypsine, il y aurait une distribution plus ou moins continue de molécules d'antigène dans l'épaisseur de l'écran, et que par une réaction en chaîne l'inactivation serait transmise à toutes les molécules y compris celles ancrées à la base. On pourrait aussi supposer que la trypsine hydrolyse la molécule la plus proche et crée ainsi un trou par lequel elle pénètre, et le procédé se répétant de proche en proche, la molécule de trypsine finirait par atteindre la première couche ancrée. Tout ceci n'est qu'hypothèse mais conforme aux faits. Dans le mécanisme, soit de l'adsorption des anticorps, soit de l'inactivation, il convient de séparer le travail nécessaire pour amener les molécules d'antigène près de la surface supérieure de l'écran, en deux parties, 1^o l'énergie de détachement, 2^o l'énergie de transport à travers l'écran. On devrait donc pouvoir modifier expérimentalement ces deux facteurs séparément, et les faits semblent indiquer qu'il en est bien ainsi. En effet, dans le cas de couches multiples d'albumine de bœuf, les couches supérieures ont une énergie d'adsorption plus faible que les couches inférieures. Par conséquent l'énergie d'interaction nécessaire pour détacher la couche supérieure est plus faible, et il s'ensuit que l'on devrait inactiver à travers des écrans d'autant plus épais qu'il y a davantage de couches, ce qui est conforme à l'expérience. On peut aussi remarquer que des couches déposées par émersion adhèrent avec moins d'énergie que les couches «aller et retour», et qu'il faut un écran plus épais pour protéger contre l'action de la trypsine les couches déposées par émersion. Il est également très remarquable que la présence d'une couche d'octadécylamine, déposée sur une jauge optique de stéarate de baryum avant le transfert des couches multiples d'albumine de bœuf, a pour effet d'accroître dans une très large mesure l'épaisseur de l'écran nécessaire pour empêcher l'inactivation par la trypsine. Nous avons aussi observé la grande importance du pH de l'eau à la surface de laquelle les films d'albumine de bœuf sont formés. Une eau qui a été en contact avec l'atmosphère pendant plusieurs heures, contient suffisamment de CO₂ pour que les films formés à sa surface se comportent très différemment vis-à-vis de la trypsine, après transfert sur plaque, de ceux formés sur une eau dépourvue de CO₂. Si cinq films sont transférés par émersion d'une eau «vieille», ils peuvent être inactivés par la trypsine à travers un écran de 400 Å de Formvar. Par contre si l'eau, sur laquelle les films ont été formés, est fraîche, un écran de 200 Å de Formvar les protège complètement. Il

semble que ce soit la condition du film au moment de la déposition de l'écran de Formvar qui est importante. En effet, puisque la trypsine est dissoute dans un milieu bien tamponné, le pH, durant l'inactivation, est le même quelles qu'aient été les conditions de formation du film. Il faut en conclure qu'il y a probablement interaction entre le Formvar et certains groupes basiques des molécules d'antigène.

Tous ces faits sont en harmonie avec l'hypothèse que dans ce cas la variable est peut-être l'énergie de détachement. Le fait que d'une part, les écrans de stéarate de baryum, d'octadécylamine, de Formvar, de chlorure de polyvinyle et de polystyrène ont des influences sensiblement égales, et que d'autre part des écrans de parlodion (nom commercial d'un certain collodion) sont très efficaces pour empêcher une action à distance, indique que ce serait l'énergie de transport à travers l'écran qui serait en cause ici. Nous avons aussi observé que des écrans de Formvar relativement minces empêchaient toute action à distance lorsqu'ils étaient recouverts d'une trentaine d'Angströms d'or. Il semble peu probable que l'énergie de transport à travers l'écran soit sensiblement modifiée par la très mince couche d'or et il est fort possible que dans ce cas ce soit l'interaction à grande distance qui soit arrêtée par l'écran métallisé.

On peut se demander quel est l'ordre de grandeur des pores d'un écran de Formvar. La comparaison d'un tel écran à un tamis à mailles rigides est probablement très mauvaise; en effet le passage d'une molécule d'une taille déterminée ne dépend pas uniquement de la grandeur moyenne des pores, mais aussi dans une très forte mesure, des champs de force s'exerçant à travers l'écran sur la molécule en question. Un écran peut-être parfaitement imperméable à une espèce moléculaire dans des conditions données, et devenir perméable à la même espèce moléculaire dans d'autres conditions. Nous avons fait une série d'expériences pour déterminer la résistance opposée par des écrans de Formvar d'épaisseur variée, à la diffusion des molécules relativement petites d'acide stéarique, animées de leur énergie thermique seulement.

Une couche d'acide stéarique d'environ 50 Å d'épaisseur, fut déposée sur des plaques métalliques recouvertes d'une jauge optique de stéarate de baryum ou d'or. Ces plaques, dont certaines avaient été recouvertes d'un écran de Formvar, furent ensuite chauffées à 32° dans un vide d'environ 10^{-5} mm Hg et l'on put constater que les plaques non protégées par un écran avaient perdu 44 Å d'acide stéarique en une heure, alors que celles recouvertes de 100 Å de Formvar n'en avaient perdu que 2 ou 3 Å. Par conséquent la maille d'un écran de Formvar est très serrée.

Des expériences d'un autre ordre ont aussi démontré la finesse du réseau d'écrans de Formvar ou de couches de protéine d'une épaisseur de 8 Å. En effet, la rapidité d'inactivation de couches d'albumine de bœuf par bombardement par particules α , diminue dans une très large mesure si la couche antigénique est recouverte d'un écran mince. Ce fait paraît surprenant à première vue, si l'on veut concevoir que l'in-

activation est produite par choc direct des particules α contre les molécules de protéine. Si c'était le cas, comme la perte d'énergie d'une particule α en traversant un écran de Formvar ou de protéine d'une épaisseur de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-5} cm, est tout à fait négligeable, un écran de cette épaisseur ou d'une épaisseur moindre ne devrait avoir aucun effet. Mais l'expérience montre que l'inactivation par bombardement α est produite par les ions formés dans l'atmosphère entourant la plaque. Ceci découle du fait qu'il n'y a pas d'inactivation si le bombardement est effectué dans un vide poussé. On pourrait penser que l'inactivation est d'ordre chimique, due à la formation d'ozone par exemple. Cela n'est pas le cas car l'inactivation est tout aussi rapide si l'on remplace l'oxygène par l'azote. Une série d'expériences a démontré clairement que le facteur influent était le diamètre des atomes ou molécules constituant l'atmosphère entourant la plaque soumise au bombardement. Toutes autres conditions étant égales, l'inactivation augmente en présence des gaz suivants, dans l'ordre: $H_2 < He < O_2 = N_2 < CO_2 = A$. Il fut aussi trouvé que les ions négatifs étaient l'agent principal de l'inactivation. En effet si la plaque est portée à un potentiel positif d'environ 300 volts par rapport à la source de polonium (distance plaque-source = 0,3 cm), une

Tableau 2.

Protection de couches d'albumine de bœuf par des couches d'ovalbumine contre l'inactivation par 3,8 millicuries de polonium.

Couches déposées	Ecran	Temps d'irradiation minutes	Augmentation d'épaisseur en Å après traitement par un antiserum contre l'albumine de bœuf
alb 0 ↓↑ alb B ↑	—	0	82
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↑	0	75
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↓	0	72
alb 0 ↓↑ alb B ↑	—	30	0
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↓	30	35
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↑	30	40
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	—	0	120
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	alb 0 ↓↑	0	92
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	—	30	29
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	alb 0 ↓↑	30	53

Les abréviations alb 0 et alb B signifient ovalbumine et albumine de bœuf, respectivement. Les symboles ↓ et ↑ représentent respectivement une couche déposée par immersion et par émersion, le symbole ↓↑ une double couche «aller et retour». Comme il l'est indiqué dans la première colonne, une double couche d'ovalbumine a été déposée directement sur la jauge optique avant la déposition des couches d'albumine de bœuf. La présence de l'ovalbumine a pour effet de doubler la quantité d'anticorps qui peut être fixée par l'albumine de bœuf.

augmentation de la rapidité d'inactivation s'ensuit. Si le potentiel est renversé, il n'y a pas sensiblement de différence avec une expérience faite sans champ accessoire. L'efficacité des écrans de Formvar provient de ce qu'ils retardent effectivement la diffusion des ions vers les couches antigéniques. Ils arrêtent la pénétration d'ions gazeux de petites dimensions, par conséquent leur porosité est certainement d'une dimension de même ordre ou moindre. Il est très remarquable d'observer l'efficacité extraordinaire d'un écran de protéine de 6 Å d'épaisseur pour empêcher l'inactivation de la couche sous-jacente d'une autre protéine, alors que le même écran n'offre qu'un faible obstacle à la réaction immunologique. Le tableau 2 résume ce contraste, étonnant surtout si l'on considère les dimensions d'un ion gazeux par rapport à la taille d'une molécule d'anticorps ($M \sim 180\,000$).

Quatrième hypothèse.

Cette hypothèse est étroitement liée à la précédente, si étroitement qu'il est très difficile pour le moment de décider définitivement en faveur de l'une ou de l'autre. La différence fondamentale réside dans le fait que dans la 3^e hypothèse, les forces à grande distance ne sont pas nécessairement spécifiques; en effet les forces spécifiques pourraient n'entrer en jeu que lorsque les molécules ne sont séparées plus que par de faibles distances. Dans la 4^e hypothèse, les forces à grande distance doivent au contraire être spécifiques. Pour la réaction immunologique aussi bien que pour la réaction enzymatique, il semble bien que des forces à grande distance entièrement non spécifiques ne soient pas suffisantes pour expliquer les résultats obtenus. Cela ressort de l'expérience qu'il y a interaction mutuelle entre antigène et trypsine à travers l'écran. Les faits cependant ne permettent pas de conclure que l'inactivation se produise pendant cette phase de l'interaction. Comme nous l'avons vu, sous l'influence d'un champ de force suffisant, les molécules d'antigène peuvent forcer leur passage à travers l'écran. A quel moment sont-elles inactivées? On a émis l'assertion qu'il était impossible que la trypsine pût agir sur la protéine à travers l'écran, vu l'énergie d'activation nécessaire. De telles objections ne sont pas valables tant qu'on ignore tout du mécanisme de l'inactivation. En outre, inactivation ne veut pas nécessairement dire hydrolyse de la protéine dans le cas particulier.

Il convient à cette place de passer brièvement en revue deux articles parus récemment et qui sont en désaccord avec notre interprétation. Dans le premier de ces articles, *Singer*¹⁾ conclut que toutes nos données peuvent s'expliquer sans l'hypothèse de forces à grande distance et qu'en outre ses propres résultats ne sauraient s'interpréter avec cette hypothèse. Nous sommes loin d'être d'accord avec cette

¹⁾ *S. J. Singer*, J. Biol. Chem. **182**, 189 (1950).

conclusion. En effet, parmi la masse des faits que nous avons cités comme évidence en faveur de forces à grande distance, *Singer* omet de mentionner ceux qui sont les plus difficiles à expliquer par tout autre hypothèse. Ce sont, en particulier, les résultats qui démontrent que l'épaisseur de l'écran nécessaire pour empêcher l'inactivation de couches d'albumine par la trypsine, varie, comme nous l'avons indiqué plus haut, par un facteur de 1 à 10 suivant, premièrement, la nature de la couche de base à laquelle la première couche d'albumine est ancrée; deuxièmement, le nombre et le mode de déposition des couches d'albumine; troisièmement, le traitement qu'elles ont subi: chaleur ou bombardement par particules α . Tous ces faits indiquent clairement que les molécules de trypsine ne peuvent pas pénétrer normalement par diffusion libre à travers l'écran, comme l'affirme *Singer* sans aucune donnée expérimentale pour justifier son hypothèse. Si les molécules de trypsine pénètrent, elles ne peuvent le faire que par suite d'une interaction à grande distance, comme nous l'avons indiqué dans notre troisième hypothèse. *Singer* se base sur les trois faits suivants, ressortant de ses propres expériences, qui selon lui, indiquent directement ou indirectement la présence de trous dans les écrans, qui permettent ainsi aux molécules réagissant d'entrer en contact par diffusion libre.

1. Certains écrans dérivés de la cellulose sont très efficaces, par contraste avec le Formvar, pour empêcher toute réaction.

Nous avons déjà trouvé antérieurement, comme nous l'avions mentionné à *Singer* au cours d'une conversation particulière en juin 1948, que le collodion est un écran efficace. Le fait qu'il n'y a pas d'adsorption d'anticorps par des couches d'antigène protégées par un écran de collodion, ne veut pas nécessairement dire qu'il n'y ait pas d'interaction à grande distance. Cela indique en conformité avec notre troisième hypothèse que les molécules ne peuvent pas pénétrer dans l'écran à une distance suffisamment proche pour qu'il y ait immobilisation de l'anticorps.

2. La présence de protubérances à la surface d'un écran de Formvar, après adsorption d'anticorps, indique que l'adsorption est localisée.

Cet argument, pour les mêmes raisons que le premier, n'est pas contradictoire avec notre troisième hypothèse. Il convient aussi de noter que *Singer* n'a pas trouvé d'hétérogénéité lorsque l'écran intermédiaire est en stéarate de baryum. Il interprète ce résultat comme indiquant que dans ce cas, les trous sont très petits et régulièrement distribués. Cette interprétation „ad hoc“ enlève beaucoup de sa valeur à son argument.

3. On observe une réaction à travers un écran entre anticorps et antigènes consistant d'un haptène conjugué à une protéine.

Nous avons nous-même indiqué¹⁾ l'intérêt que présenterait l'étude de tels antigènes. *Singer* pose axiomatiquement que dans ce cas les forces en jeu ne peuvent être que des forces à courte distance, et par conséquent que les anticorps et antigènes entrent en contact. On peut cependant parfaitement concevoir qu'il y ait interaction à grande distance, même lorsque l'antigène est un haptène conjugué à une protéine. D'autre part les conditions expérimentales de *Singer* sont dans ce cas entièrement différentes. Les immunsérums ne furent pas dilués, et les antigènes qui auraient dû être étalés en couches minces, furent directement adsorbés en couches épaisses sur les plaques (18 et 45 Å). Dans un des deux cas cités, un écran de Formvar de 40 Å suffit pour protéger une couche adsorbée d'antigène de 45 Å d'épaisseur. Il en résulte que l'expérience n'est pas concluante et peut être interprétée, suivant le désir de l'expérimentateur, comme indiquant soit la présence soit l'absence d'une interaction.

Dans le deuxième article, *Trurnit*²⁾ s'appuie sur le fait qu'une solution tampon de phosphate est capable de détacher de multicouches d'albumine de bœuf, des fragments suffisamment petits pour diffuser à travers de minces écrans de Formvar, et il en conclut que dans toutes les interactions antigène-anticorps à travers un écran de Formvar, il y a réaction par suite de la diffusion libre des antigènes. Nous avons déjà discuté le cas à propos de la deuxième hypothèse et montré que la diffusion libre est insuffisante pour expliquer la totalité des faits. Dans l'action de la trypsine à travers un écran, *Trurnit*, comme *Singer*, postule la diffusion libre de la trypsine. Cette explication est inacceptable comme nous venons de le voir.

Puisque des forces à grande distance doivent être invoquées pour expliquer l'ensemble des faits, on peut spéculer quant à leur origine. De toutes les théories proposées, il semble que la plus plausible soit celle des oscillateurs étendus de *London*. La condition requise est d'avoir une grande molécule, et la possibilité d'un transfert de charge étendu. Cette condition n'implique pas nécessairement un système de doubles liaisons conjuguées. On peut concevoir les forces résultant d'un tel oscillateur comme des forces de *van der Waals* dégénérées. Les mots suivants de *London*³⁾ s'appliquent spécialement bien au problème que nous avons traité ici.

«On peut se demander si à présent, nous pouvons envisager toutes les conséquences de la mécanique des quanta avec l'assurance que nous pouvons exclure l'existence de forces spécifiques entre grandes molécules, qui ne pourraient pas être obtenues à partir de forces élémentaires atomiques ou moléculaires, mais dépendraient plutôt des propriétés de la grande molécule considérée comme un tout. Dans beaucoup de cas, il semble que les forces chimiques ordinaires et celles de *van der Waals* soient inadéquates pour l'opération de mécanismes biologiques, car leur action ne s'étend pas spatialement et elles ne possèdent pas le caractère spécifique qui semble nécessaire pour les phénomènes biologiques.»

¹⁾ A. Rothen, J. Biol. Chem. **168**, 75 (1947).

²⁾ H. J. Trurnit, Science **1950**, 111.

³⁾ F. London, Surface Chemistry, monographie publiée par l'American Association for the Advancement of Science, p. 141 (1943).

*C. A. Coulson*¹⁾ et *P. L. Davies*, dans des études théoriques récentes, ont étendu les recherches de *London* et sont arrivés à calculer des forces de dispersion pouvant agir à grande distance. Leurs résultats très intéressants indiquent que lorsque la distance séparant deux oscillateurs étendus est de l'ordre de grandeur de l'oscillateur, les forces diminuent suivant la puissance inverse troisième ou quatrième de la distance, au lieu de la puissance septième comme dans le cas des forces ordinaires de *van der Waals*. On comprend donc que des interactions puissent avoir lieu à des distances de l'ordre de quelques centaines d'Ångströms. Le modèle de *Coulson* par contre ne prévoit aucune spécificité.

Avant de terminer il est une question fondamentale qui mérite d'être discutée, une question qui fut posée dès les premiers travaux d'immunologie et qui est loin d'être résolue complètement. La combinaison antigène-anticorps est-elle en proportions stœchiométriques ? Partant de l'analyse, dans le précipité de la réaction, des proportions d'antigène et d'anticorps de poids moléculaires connus, certains auteurs en déduisent la valence de l'antigène et de l'anticorps. Mais comme c'est si souvent le cas, la composition du précipité varie suivant les quantités initiales d'antigène et d'anticorps en présence, et on peut toujours expliquer les résultats en admettant que l'on a toute une série de composés tels que A_1B_1 , A_1B_2 , A_1B_3 , etc... A_2B_1 , A_2B_3 , etc...

L'immunologiste *Bordet* par contre a toujours insisté sur une combinaison en proportions variables.

Si une interaction spécifique a lieu à distance, la notion de valence perd aussitôt toute signification. On aurait un champ de force qui ne deviendrait pas saturé d'une façon discontinue. Même en refusant d'admettre une interaction spécifique à distance, il y a certains faits sur lesquels il faut insister. Nous avons cité plus haut le cas du polysaccharide de pneumocoque du type III qui, adsorbé en couche de 3 à 4 Å d'épaisseur (les plans des noyaux gluco-glucuroniques sont vraisemblablement orientés parallèlement à la surface adsorbante), est capable d'adsorber une couche de 500 à 600 Å d'anticorps. Une telle épaisseur est plus grande, et de beaucoup, que la plus grande dimension d'une molécule d'anticorps de sérum de lapin. Il faut en conclure que la majorité des molécules d'anticorps adsorbées ne sont pas en contact avec l'antigène. On pourrait supposer qu'il y a une réaction stœchiométrique entre l'antigène et la première couche de molécules d'anticorps mais que les molécules des couches supérieures adhèrent par polarisation induite. Quoi qu'il en soit, il faut renoncer à la notion de valence, soit des antigènes soit des anticorps, déduite de l'analyse d'un précipité antigène-anticorps puisqu'une molécule d'anticorps peut être apparemment adsorbée spécifiquement sans contact immédiat avec l'antigène.

¹⁾ Communication personnelle du Professeur *C. A. Coulson*, University of London, King's College.

On a suggéré cependant qu'il se pourrait qu'au moment de l'interaction, les molécules du polysaccharide se relèvent, et que leur longue chaîne de noyaux gluco-glucuroniques se trouve placée plus ou moins perpendiculairement à la surface de la plaque. Cette hypothèse n'est pas entièrement exclue mais elle semble peu probable. En effet, pour obtenir une épaisseur d'anticorps de cinq à six cents Å, il faut utiliser des immunsérums de lapin; des immunsérums de cheval ne donnent que des épaisseurs d'environ 60 Å. Il faut en conclure que les grandes épaisseurs obtenues avec des immunsérums de lapin ne peuvent s'expliquer uniquement par le fait que les molécules d'antigène se relèvent dans ce cas, mais que la structure même de l'anticorps a une grande importance. D'autre part, nous avons aussi montré¹⁾ que la partie antigénique de la molécule du polysaccharide qui entre en jeu est probablement plus longue dans l'interaction avec l'anticorps de lapin qu'avec l'anticorps de cheval. En effet, une couche adsorbée de polysaccharide peut être modifiée par un enzyme spécifique, dépolymérisant le polysaccharide. Après un tel traitement, le polysaccharide n'est plus capable d'adsorber qu'une couche de 30 Å d'anticorps de lapin alors que cette épaisseur est de plusieurs centaines d'Angströms, comme nous l'avons dit, si le polysaccharide n'a pas été soumis à l'action de l'enzyme.

Si la plaque, après traitement par l'enzyme, est recouverte d'une goutte d'un immunsérum de cheval, l'épaisseur de la couche d'anticorps adsorbés est d'environ 40 Å, du même ordre de grandeur que l'épaisseur obtenue sans traitement enzymatique. Comme l'action de l'enzyme a pour effet de diminuer la longueur des chaînes, on en conclut donc qu'un segment relativement long de l'antigène est nécessaire dans l'interaction avec l'anticorps de lapin. On en arrive tout naturellement à l'idée qu'une configuration étendue et déterminée de groupes puisse réagir comme un tout avec une molécule d'anticorps. Comme l'a remarqué, il y a déjà quelque années, *Landsteiner*²⁾, «il semble que les anticorps réagissant avec les glucosides disaccharidiques reflètent le schéma de l'antigène homologue considéré comme un tout». Si le nombre des groupes contribuant à la réaction est considérable, il semble qu'il serait indiqué de considérer l'interaction entre antigène et anticorps comme une interaction de modes de vibration caractéristiques d'une portion de chaque molécule³⁾, plutôt que d'un ajustement stérique de groupes, comme deux pièces d'un «jigsaw puzzle»⁴⁾.

¹⁾ *A. Rothen*, *Am. Soc.* **70**, 2732 (1948).

²⁾ *K. Landsteiner*, *The specificity of serological reactions*, p. 268 (Cambridge 1945).

³⁾ *I. Langmuir*, *Proc. Phys. Soc.* **51**, 591 (1939).

⁴⁾ Note ajoutée lors de la correction des épreuves: Un travail tout récent (*M. Hanig*, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* **73**, 381 (1950)) paru après l'envoi de cet article, montre qu'il peut y avoir interaction entre une solution d'hémoglobine et une solution de trypsine séparées l'une de l'autre par une mince membrane de collodion. On observe une libération de tyrosine. Les expériences montrent qu'il n'y a pas diffusion de la trypsine.

RÉSUMÉ.

Des couches minces d'antigène de quelques Angströms d'épaisseur sont capables d'adsorber spécifiquement des anticorps homologues en épaisseur variant de 20 Å à 600 Å. Les plus grandes de ces valeurs dépassent de beaucoup les dimensions d'une molécule d'anticorps de lapin. La trypsine peut inactiver complètement, du point de vue immunologique, des couches antigéniques de protéine. Certains écrans d'acides ou d'amines gras, ou de plastiques déposés sur les couches antigéniques n'empêchent pas une adsorption spécifique d'anticorps ou une inactivation par la trypsine.

Une explication basée uniquement sur la diffusion libre des molécules d'antigène, d'anticorps ou de trypsine est insuffisante pour l'interprétation de tous les faits expérimentaux. On arrive à la conclusion qu'une interaction à grande distance doit être invoquée pour expliquer les phénomènes observés. Cette interaction pourrait, selon les circonstances, rapprocher les molécules réagissant, à une distance plus faible que l'épaisseur de l'écran qui les sépare à l'origine.

Laboratories of *The Rockefeller Institute for Medical Research*, New York.

112. Sur une méthode de séparation par électrolyse à haute tension¹⁾

par Pierre Jolibois.

(30 III 50)

Avant d'aborder le sujet précis qui doit faire l'objet principal de ce mémoire, il convient d'abord de rappeler brièvement quelques résultats obtenus antérieurement²⁾. Cela montrera mieux les principes directeurs qui nous ont amenés à la réalisation pratique d'une méthode de fractionnement qui jusqu'ici semble ne jamais avoir été employée.

Cette méthode est fondée sur le transport par le courant électrique des ions au cours de l'électrolyse aqueuse. Lorsqu'on analyse de près ce transport on est amené aujourd'hui (et tous les physiciens sont d'accord sur ce point) à considérer les ions comme entourés d'un certain nombre de molécules d'eau qui leur font cortège pendant leur mouvement.

¹⁾ Communication présentée le 5 mars 1950 à l'assemblée de printemps de la Société Suisse de Chimie et publiée avec l'autorisation du Comité de rédaction.

²⁾ P. Jolibois, Bl. Soc. Philom. de Paris, 124 (1942).

RÉSUMÉ.

Des couches minces d'antigène de quelques Angströms d'épaisseur sont capables d'adsorber spécifiquement des anticorps homologues en épaisseur variant de 20 Å à 600 Å. Les plus grandes de ces valeurs dépassent de beaucoup les dimensions d'une molécule d'anticorps de lapin. La trypsine peut inactiver complètement, du point de vue immunologique, des couches antigéniques de protéine. Certains écrans d'acides ou d'amines gras, ou de plastiques déposés sur les couches antigéniques n'empêchent pas une adsorption spécifique d'anticorps ou une inactivation par la trypsine.

Une explication basée uniquement sur la diffusion libre des molécules d'antigène, d'anticorps ou de trypsine est insuffisante pour l'interprétation de tous les faits expérimentaux. On arrive à la conclusion qu'une interaction à grande distance doit être invoquée pour expliquer les phénomènes observés. Cette interaction pourrait, selon les circonstances, rapprocher les molécules réagissant, à une distance plus faible que l'épaisseur de l'écran qui les sépare à l'origine.

Laboratories of *The Rockefeller Institute for Medical Research*, New York.

112. Sur une méthode de séparation par électrolyse à haute tension¹⁾

par Pierre Jolibois.

(30 III 50)

Avant d'aborder le sujet précis qui doit faire l'objet principal de ce mémoire, il convient d'abord de rappeler brièvement quelques résultats obtenus antérieurement²⁾. Cela montrera mieux les principes directeurs qui nous ont amenés à la réalisation pratique d'une méthode de fractionnement qui jusqu'ici semble ne jamais avoir été employée.

Cette méthode est fondée sur le transport par le courant électrique des ions au cours de l'électrolyse aqueuse. Lorsqu'on analyse de près ce transport on est amené aujourd'hui (et tous les physiciens sont d'accord sur ce point) à considérer les ions comme entourés d'un certain nombre de molécules d'eau qui leur font cortège pendant leur mouvement.

¹⁾ Communication présentée le 5 mars 1950 à l'assemblée de printemps de la Société Suisse de Chimie et publiée avec l'autorisation du Comité de rédaction.

²⁾ P. Jolibois, Bl. Soc. Philom. de Paris, 124 (1942).

Considérons une solution très étendue: les ions y étant rares, on peut étudier au sein de celle-ci le comportement d'un ion isolé arrivant au contact d'une électrode; ceci en se plaçant sur le terrain de l'électrostatique classique.

Soit un cation (Ag^+ par exemple). Il est attiré par la cathode supposée reliée à la terre (fig. 1). Le champ au voisinage de l'ion est celui formé entre une charge supposée ponctuelle et son image négative par rapport à la cathode. Il est donc évident que ce champ devient considérable lorsque l'ion va atteindre la paroi. Dans ce champ très important les molécules d'eau qui sont des dipôles sont rigidement orientées, leur côté hydrogène dirigé vers l'électrode. L'ion ne peut atteindre la paroi; une couche double se forme, c'est une couche de molécules d'eau orientées. Lorsque l'électrolyse a lieu, elle porte uniquement sur cette couche de molécules d'eau qui subit la rupture H/OH . On imagine cette rupture donnant naissance au processus suivant:

1er état: H_2O 2ème état: ion H^+ ion OH^- 3ème état: atome H ion OH^-

On voit donc de cette manière qu'à chaque rupture de molécule d'eau un électron a quitté la cathode et a pénétré dans le liquide attaché à un ion OH^- ; c'est de cette manière qu'on peut expliquer la conduction du courant. Les ions OH^- se trouvant ainsi concentrés à la cathode, le milieu devient alcalin, ce qui en présence des ions métalliques Ag^+ amène souvent une précipitation d'oxyde (hydraté ou anhydre¹).

D'autre part cet alcali se trouve en présence d'hydrogène atomique de grande réactivité; lorsque les conditions chimiques sont favorables, l'oxyde est réduit à la forme métallique. On voit ainsi que cette façon de voir explique parfaitement le dépôt métallique à la cathode, mais lui donne l'allure d'un phénomène secondaire; c'est exactement l'inverse de ce qui était supposé dans les théories classiques.

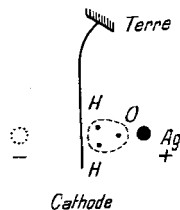


Fig. 1.

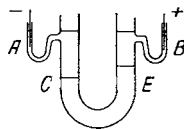


Fig. 2.

Nous désirons spécialement dans ce travail examiner les répercussions de cette manière de voir, sur la répartition des électrolytes à l'intérieur d'un récipient parcouru par le courant. Ce problème a été

¹) A. Nicol, Ann. Chim. [12] **2**, 2, 670 (1947); Mme Dominé-Bergès, Ann. Chim. [12] **5**, 106 (1950).

étudié par *Hittorf* qui lui a donné une solution grâce à laquelle la vitesse absolue des ions a pu être abordée. Nous allons examiner comment cette nouvelle théorie permet d'envisager le même problème.

Si nous considérons un acide RH dans lequel plonge une cathode, au voisinage de cette dernière les ions H^+ s'approchent et l'eau qui les entoure se décompose comme il a été dit précédemment. Il s'ensuit que l'hydrogène qui se dégage est emprunté à l'eau et non à l'acide. L'ion OH^- libéré par l'eau se combine à l'ion H^+ de l'acide pendant que l'ion R^- sollicité par le champ se dirige vers l'anode. Dans ces conditions une couche d'eau sans cesse grandissante s'accumule à la cathode. Dans un tube cylindrique où l'électrolyte n'est pas agité, une surface de séparation se crée entre de l'eau pure et de l'acide qui fuit vers l'anode avec la vitesse de l'ion R^- . Cette propriété a été mise à profit par mon élève *Clerin*¹⁾ pour mesurer la vitesse des ions. Un raisonnement identique règle le phénomène symétrique qui se produit en présence des bases. Il suffit de considérer alors ce qui se passe à l'anode au lieu de la cathode. On explique ainsi une propriété des bases et des acides que j'ai publiée antérieurement²⁾, à savoir qu'au bout d'un certain temps de passage du courant électrique à voltage constant l'électricité cesse pratiquement de passer dans l'électrolyte.

Le cas des sels est également facile à analyser. Considérons un sel placé dans un tube en U et supposons que les électrodes soient susceptibles d'absorber les acides et les bases qui viennent s'y concentrer; ceci est facile à réaliser expérimentalement, il suffit de disposer au sommet du tube deux petits tubes en U auxiliaires où plongent les électrodes et où s'accumulent les produits de l'électrolyse (fig. 2).

Plaçons dans ce tube un sel alcalin $R \cdot Na$ et supposons, ce qui est très fréquent, que l'acide RH ne soit pas oxydable. Le tube étant primitivement rempli de solution saline de conductibilité moléculaire A , Après un certain temps de passage du courant, du côté de la cathode il s'est créé entre la soude et le sel une surface de séparation C se mouvant vers l'anode avec la vitesse V de l'ion R^- . Du côté de l'anode une surface de séparation analogue E sépare l'acide du sel; elle se meut vers la cathode avec la vitesse U .

1° Si nous considérons la soude concentrée dans le petit tube A , c'est celle qui a disparu dans la portion BE .

2° La soude formée en AC est due à l'éloignement de la surface C .

La somme de ces deux quantités de soude représente la totalité de soude mise en liberté. D'après la loi de *Faraday* qui exclut toute con-

¹⁾ *Jacques Clerin*, Ann. Chim. [11] **20**, 244 (1945).

²⁾ *P. Jolibois*, C. r. **217**, 133 (1943).

ductibilité métallique, s'il passe F coulombs dans le liquide, une molécule de soude doit être libérée.

Or la 1ère partie est $\frac{UF}{A}$ exprimée en fraction de molécule-gramme:

La deuxième partie: $\frac{VF}{A}$.

La somme des deux doit être égale à 1 molécule, d'où une démonstration de la loi de Kohlrausch:

$$\frac{UF}{A} + \frac{VF}{A} = 1.$$

C'est ce phénomène que nous avons mis à profit dans la méthode de séparation qui fait l'objet de ce mémoire¹⁾.

On place dans un tube en U primitivement rempli d'eau distillée la substance à étudier. Elle y est introduite soit sous forme de solution à l'aide d'une pipette capillaire, soit à l'intérieur d'une branche de tube dans une cupule en papier filtre lorsqu'elle est à l'état solide.

Ensuite on coiffe les deux extrémités du tube en U au moyen de deux «tubes de concentration» A et B comprenant les électrodes. Ces «tubes de concentration» sont des tubes droits fermés à leur extrémité inférieure et munis d'un renflement extérieur destiné à les maintenir à une hauteur fixe pendant la durée de l'expérience. Un peu au dessous du niveau du liquide une ouverture d'environ 2 mm permet le passage du courant. Celui-ci est amené au moyen de fils de platine situés à l'intérieur de tubes fins descendant jusqu'au fond des «tubes de concentration». Cette manière d'enrober les électrodes permet aux bulles gazeuses qui se dégagent au cours de l'électrolyse de ne pas brasser le liquide des «tubes de concentration»; sinon il se créerait une convection du liquide empêchant la concentration de la substance formée par électrolyse, qui ainsi peut se concentrer au fond du tube laboratoire (fig. 3).

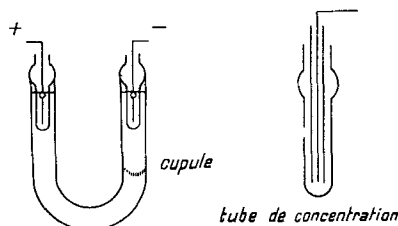


Fig. 3.

Au début de l'expérience il faut vaincre la résistance de l'eau distillée et appliquer aux électrodes une différence de potentiel continue, de l'ordre de plusieurs milliers de volts. Elle va en diminuant avec les progrès de l'électrolyse. Elle augmente de nouveau lorsque le produit à décomposer est épuisé. Afin d'éviter l'échauffement du liquide il convient de ne pas dépasser une intensité de quelques milliampères. Lorsque l'expérience est terminée il suffit de retirer les «tubes de concentration» afin d'en étudier le contenu.

On peut faire, grâce à cette technique, les opérations les plus variées. Je citerai quelques applications réalisées très facilement avec cet appareillage dans notre laboratoire²⁾. Nous avons pu extraire quantitativement la césine du sulfate de césium, qui se trouve ainsi décomposé en acide sulfurique et oxyde.

¹⁾ P. Jolibois, C. r. **225**, 609 et 653 (1947).

²⁾ P. Jolibois & M. Dominé-Bergès, C. r. **230**, 888 (1950).

Le picrate de phénanthrène est totalement séparé en ses constituants et l'acide picrique formé cristallise dans le tube anodique.

Le sulfate de baryum est décomposé et on forme dans le tube cathodique par 24 heures 15 mg de baryte hydratée qui vient y cristalliser.

Le fluorure de calcium très insoluble résiste à ce mode de fractionnement.

Les sels complexes sont isolés en leurs éléments ioniques. Ainsi le chloroplatinate de potassium placé dans une cupule est séparé en potasse et acide chloroplatinique. Une électrolyse ordinaire ne permet pas ce résultat car l'hydrogène qui se dégage à la cathode réagit sur le sel qui entoure cette dernière et par son pouvoir réducteur fait apparaître du platine métallique. L'électrolyse est ainsi partiellement masquée par la superposition avec une réaction chimique secondaire.

Certains minéraux sont susceptibles d'être étudiés de cette manière. Les phosphates naturels réagissent d'une manière très variable suivant leur provenance.

Voici les taux d'extraction totale de l'acide phosphorique suivant l'origine du minéral :

Phosphate de Kola	4%
Phosphate de La O Kay	43%
Phosphate d'Océanie	83%
Phosphate de Floride	82%
Phosphate de Gafsa	96%
Phosphate du Maroc	98%
Phosphate cendre d'os	99%
Phosphate bicalcique (hydraté ou anhydre)	100%

Il ne s'agit là que de simples exemples car nous restons persuadé que cette technique peut dans bien des cas permettre très simplement des séparations quelquefois difficiles par les moyens classiques et, cela sans le secours d'aucun réactif. Cette méthode est parfois longue quand les sels sont peu solubles, mais elle n'exige que peu de surveillance et qu'une dépense insignifiante de courant électrique.

RÉSUMÉ.

Après avoir rappelé les résultats que nous avons précédemment obtenus sur la répartition des substances au cours d'une électrolyse aqueuse, nous avons indiqué comment on peut dans un grand nombre de cas réaliser pratiquement les fractionnements qui en résultent.

L'appareil décrit permet, dans les cas envisagés, des fractionnements puissants qui s'appliquent même à des corps presque insolubles comme le sulfate de baryum.

Laboratoire de chimie de l'Ecole Nationale Supérieure
des Mines, Paris.

113. Das Lab und seine Wirkung auf das Casein der Milch. III¹⁾. Entstehen bei der Labgerinnung der Milch gerinnungsaktive Stoffe?

von Hs. Nitschmann und P. Zahler.

(30. III. 50.)

Die nachfolgenden Ausführungen befassen sich mit den experimentellen Grundlagen einer Arbeit von *E. Baur & E. Herzfeld*²⁾ „Über die Labgerinnung der Milch als Reizleitung“. Diese beiden Autoren hatten Versuche angestellt, in deren Ergebnis sie den Beweis dafür ersahen, dass die peptid- oder peptonartigen Abbauprodukte, welche unter der Wirkung des Labes, das als ein proteolytisches Ferment betrachtet wird, aus dem Casein entstehen, ihrerseits Labaktivität besitzen. Wenn dies richtig wäre, so würde es sich um eine für die Deutung der Vorgänge bei der Labung überaus wichtige Tatsache handeln. Da die These von *Baur & Herzfeld* aber mit anderen Beobachtungen in Widerspruch steht, nahmen wir uns die Mühe, die Versuche sorgfältig nachzuarbeiten.

Die Arbeit der beiden Autoren enthält zwei wichtige Versuche.

Beim ersten Versuch wurde Magermilch bei 37° gelabt und die zur Gerinnung erforderliche Zeit bestimmt. Die Schotte wurde im Verhältnis 1:10 zur Labung neuer Milch verwendet, und so fort, bis im letzten, d. h. vierten Ansatz das ursprüngliche Lab 1:1000 verdünnt war. Nach dem *Stroch-Segelcke*'schen Gesetz sollten die Labungszeiten im Verhältnis 1:10:100:1000 ansteigen. Aus der Tatsache, dass die Zeiten weniger anstiegen, ja vom dritten zum vierten Versuch wieder fielen, wurde von den Autoren auf die Anwesenheit gerinnungsaktiver Caseinspaltprodukte in der Schotte geschlossen.

Wir wollen zunächst unsere eigenen Versuche beschreiben und dann auf die von *Baur & Herzfeld* zurückkommen.

Die Gerinnungsversuche wurden in Reagenzgläsern im Thermostaten bei 35° ausgeführt. 10 cm³ Magermilch (täglich frische Mischmilch der *Berner Verbandsmolkerei*) wurden 5 Minuten vorgewärmt, dann mit 1 cm³ Lablösung bzw. Molke vom vorhergehenden Versuch versetzt und gut durchgemischt. Als Gerinnungszeit wurde diejenige Zeit genommen, die verstrich, bis beim Kippen des Reagenzglases an der Wand die ersten

¹⁾ Die ersten zwei Publikationen dieser Reihe sind: 1. *Hs. Nitschmann & W. Lehmann*, Zum Problem der Labwirkung auf Casein, *Helv.* **30**, 804 (1947), und 2. *Hs. Nitschmann & W. Lehmann*, Elektrophoretische Differenzierung von Säure- und Labcasein, *Exper.* **3**, 153 (1947).

²⁾ *Z. physikal. Ch.* **98**, 460 (1921).

Flöckchen sichtbar wurden. Von diesem Moment an wurde die Probe noch 15 Minuten¹⁾ im Thermostaten gelassen; dann wurde zentrifugiert und im Überstehenden das pH potentiometrisch gemessen. Die Molke wurde dann entweder sofort weiterverwendet oder bis zur Verwendung im nächsten Versuch im Eisschrank aufbewahrt. Jede der Versuchsreihen wurde innerhalb eines Tages durchgeführt. Parallel zu den Molkenverdünnungsreihen wurden mit der gleichen Milch Gerinnungsreihen ausgeführt, bei denen direkt verdünnte Lablösungen ($1/10$, $1/100$, $1/1000$) zugesetzt wurden. Diese entscheidend wichtige Kontrolle fehlt merkwürdigerweise bei den Versuchen von *Baur & Herzfeld*. Die Lablösung für die erste Labung enthielt 1 g Labpulver *Marschall* pro 1000 cm³.

Tabelle 1.

Milchprobe	Verdünnung des Lab	Gerinnung mit Lab		Gerinnung mit Molke	
		Zeit in Minuten	pH nach der Ger.	Zeit in Minuten	pH nach der Ger.
I roh	1	0,5	6,58		
	1:10	5,0	6,58	5,6	6,55
	1:100	53,2	6,56	57,8	6,54
	1:1000	321,0	5,98	390,0	6,04
II roh	1	0,48	6,54		
	1:10	4,25	6,54	4,5	6,52
	1:100	47,0	6,50	38,2	6,50
	1:1000	240,0	6,01	250,0	5,95
III roh	1	1,5	6,64		
	1:10	6,5	6,66	6,0	6,65
	1:100	56,5	6,60	58,0	6,61
	1:1000	412,0	6,01	363,0	6,06
IV roh	1	1,5	6,62		
	1:10	7,0	6,62	7,0	6,63
	1:100	56,0	6,60	74,0	6,58
	1:1000	493,0	6,09	524,0	5,88
III 10 Minuten bei 62° pasteurisiert	1	0,75	6,62		
	1:10	6,5	6,62	6,5	6,62
	1:100	74,0	6,58	74,0	6,59
	1:1000	429,0	6,23	416,0	6,24
IV 10 Minuten bei 80° pasteurisiert	1	2,0	6,62		
	1:10	9,0	6,61	8,15	6,62
	1:100	97,5	6,61	85,0	6,59
	1:1000	508,0	6,36	521,0	6,32

Die Ergebnisse von 6 Versuchsreihen (siehe Tabelle) lassen sich wie folgt zusammenfassen.

¹⁾ Eine längere Wartezeit verändert das Resultat nicht, sofern inzwischen das pH nicht sinkt.

1. Die Zeiten für die Labgerinnungen und für die Molkengerinnungen sind bei Verwendung derselben Milch für entsprechende Verdünnungen annähernd gleich. Bei 18 vergleichbaren Gerinnungszeiten finden wir die Molkengerinnung im Vergleich zur Labgerinnung in 9 Fällen bis um 10% und in 3 Fällen bis um 20% langsamer; in 4 Fällen bis um 10% und in 2 Fällen bis um 20% rascher. Im Durchschnitt ergibt somit die Molkengerinnung eher etwas längere Zeiten als die Labgerinnung. In den Molken befinden sich somit ausser dem entsprechend verdünnten Lab keine gerinnungsaktiven Stoffe.

2. Das Proportionalitätsgesetz ($\text{Zeit} \times \text{Konz.} = \text{Konst.}$) stimmt nur bis zur Verdünnung 1:100 leidlich. Bei 1:1000 sind die gemessenen Zeiten beträchtlich kürzer als die theoretisch zu erwartenden. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von *Baur & Herzfeld*. Die Deutung ist aber eine ganz andere als die von den beiden Autoren gegebene: es handelt sich einfach um einen pH-Effekt. Bei den Verdünnungen bis zu 1:100 haben wir bis zur Gerinnung nahezu pH-Konstanz. Die Verdünnung 1:1000 aber braucht zur Gerinnung durchschnittlich 5—6 Stunden, in welcher Zeit bereits ein deutlicher pH-Abfall durch die Milchsäuregärung eintritt. Dass durch sinkendes pH die Labgerinnungszeiten stark herabgesetzt werden, ist wohl bekannt. *Baur & Herzfeld* waren sich dieses Umstandes auch bewusst; sie hatten sich aber begnügt, festzustellen, dass mit Lakmuspapier nicht vor 4 Stunden eine Säuerung nachweisbar wird und glaubten deshalb, innerhalb dieser Zeit der pH-Verschiebung keine Bedeutung beimessen zu müssen. Ihre Zeiten gehen auch in der Tat nicht über diese Grenze hinaus.

3. Unterschiede in den Gerinnungszeiten der einzelnen Versuchsreihen sind auf eine verschiedene Gerinnungsfähigkeit der Milchproben zurückzuführen.

Der zweite Versuch, mit dem *Baur & Herzfeld* ihre Reizleitungstheorie bewiesen zu haben glaubten, ist ihr Kapillarversuch.

Zwei Reagenzgläser sind in ihrem unteren Teil durch ein einige Zentimeter langes Kapillarrohr, das durch einen Glashahn abgeschlossen werden kann, miteinander verbunden. Die beiden durch die Kapillare kommunizierenden Gläser werden mit Magermilch gefüllt. Nachdem der Glashahn geschlossen wurde, gibt man in eines der beiden Reagenzgläser Lab. Bei 35° tritt Gerinnung darin ein, und es bildet sich am Anfang der Kapillare eine Front, wo Milchgell an flüssige Milch grenzt. Nun wird eine eventuelle Wanderung dieser Grenzfläche, die dank der verschiedenen Lichtdurchlässigkeit der beiden Phasen leicht erkenntlich ist, beobachtet. *Baur & Herzfeld* berichten nun über ein erstaunlich rasches Vorrücken der Grenzfläche, das im Mittel bei verschiedenen Versuchen 0,8 cm pro Stunde betrug, was weit über der abschätzbaren Diffusionsgeschwindigkeit des Labes liegt. Daraus wurde wiederum geschlossen, dass die Abbauprodukte des Caseins selbst labaktiv sind. Basierend auf dieser Annahme wurden Betrachtungen über den Mechanismus des raschen Vorrückens der Gerinnungsfront angestellt.

Wir haben diesen Versuch mehrere Male mit Kapillaren von 0,2, 0,4 und 0,6 mm Durchmesser wiederholt. Wir konnten aber nie ein merkliches Vorrücken der Gerinnungs-

front feststellen. Nach einigen Stunden tritt natürlich auf der ganzen Länge der Kapillare Milchsäuregerinnung ein, welcher gewöhnlich das Auftreten kleiner Bläschen vorausgeht. Durch Verwendung pasteurisierter Milch können diese Vorgänge hinausgezögert werden. Wir haben auch Versuche gemacht, wo eine Kapillare in senkrechter Stellung gerade in die Milch eintauchte. Es wurde Milch hochgesogen, die Kapillare verschlossen und nun unten im Gefäß Lab zugesetzt. Hier hätte die Koagulationsfront nach oben wandern müssen, aber auch das wurde nie beobachtet.

Es lässt sich natürlich nicht mit Sicherheit ermitteln, weshalb *Baur & Herzfeld* einen Effekt fanden, den wir nie reproduzieren konnten. Wir nehmen an, dass sie eine viel weitere Kapillare hatten (Angaben fehlen!) und dass Konvektionsströme, bedingt durch das Absinken kleiner Flöckchen geronnener Milch, für den Transport des Labes in der Kapillare verantwortlich waren.

Unsere Versuche schliessen also die Möglichkeit aus, dass bei der Labung labaktive Abbauprodukte des Caseins entstehen, die sich der Koagulation entziehen und in die Schotte übergehen. Sie schliessen aber nicht aus, dass die Labgerinnung als Ganzes betrachtet autokatalytisch verläuft. Dies ist sogar sicher der Fall, wenn man als Kriterium für das Fortschreiten der Reaktion die Teilchenvergrößerung nimmt, die der groben Flockung vorausgeht und die optisch leicht registriert werden kann. Streulichtmessungen¹⁾ z. B. an geeignet verdünnter Magermilch nach Labzusatz ergeben S-Kurven, wenn Lichtintensität gegen Zeit aufgetragen wird. Es ist aber nicht die Primärreaktion (enzymatischer Abbau), welche, wie *Baur & Herzfeld* meinten, autokatalytisch verläuft, sondern die Sekundärreaktion der Koagulation. Über diese Streulichtmessungen, die weitergeführt werden, wird später ausführlicher zu berichten sein.

Zusammenfassung.

Es wurden die experimentellen Grundlagen einer Arbeit von *E. Baur & E. Herzfeld* über die Labgerinnung der Milch als Reizleitung nachgeprüft. Es wurde festgestellt, dass nach der Labgerinnung keine labaktiven Abbauprodukte des Caseins in der Molke zu finden sind. Die beiden Autoren gelangten zu ihrem Fehlschluss, weil sie der Milchsäuregärung zu wenig Aufmerksamkeit schenkten.

Institut für organische Chemie der Universität Bern.

¹⁾ Mit *R. Varin*.

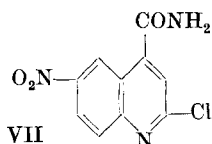
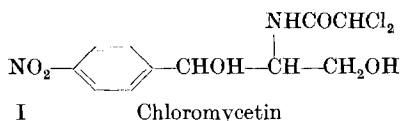
114. Die tuberkulostatische Wirksamkeit von heterocyclischen Nitro-Verbindungen

von J. Büchi, H. Hurni und R. Lieberherr.

(15. IV. 50.)

A. Einleitung.

Mit der Entdeckung des Chloromycetins (I) ist zum ersten Male eine natürliche Nitro-Verbindung in die Chemotherapie eingeführt worden¹⁾. Die relativ geringe Toxizität und die gute Verträglichkeit dieses wirksamen Antibiotikums lenkten die Aufmerksamkeit wieder vermehrt den Nitro-Verbindungen zu. Die bisher untersuchten Nitro-Körper zeigten trotz guter Wirkung schlechte Verträglichkeiten, was ihrer Einführung in die Therapie hindernd im Wege stand. *Dann & Möller*²⁾ versuchten, die chemotherapeutische Wirkungsweise von Nitro-Verbindungen mit ihrem Redox-Potential in Verbindung zu bringen. Wenn es zutreffen sollte, dass die Reduktion der Nitrogruppe durch die Mikroorganismen eine Voraussetzung für ihre spezifisch wachstumshemmende Wirkung darstellt, dann könnte die Messung des Redox-Potentials für die Bestimmung der Hemmwirkung herangezogen werden.



2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid

In einer früheren Arbeit³⁾ haben wir bereits die tuberkulostatische Wirksamkeit von Chinolin-Derivaten beschrieben. In Anlehnung an die chemische Konstitution des Chloromycetins⁴⁾ stellten wir nun eine Reihe von Nitrochinolin-Verbindungen her, die in 2-Stellung ein Chloratom und in 4-Stellung eine Säureamidgruppe besitzen. Dabei zeigte das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid (VII) ebenso starke Hemmwirkung auf das Wachstum der Tuberkelbakterien in vitro wie sie von *Youmans*⁵⁾ beim Chloromycetin festgestellt werden konnte. Die Einführung von Alkyl-Resten in die

¹⁾ Ehrlich, Bartz, Smith & Joslyn, Science **106**, 417 (1947).

²⁾ Dann & Möller, B. **82**, 76 (1949).

³⁾ Büchi, Hurni & Lieberherr, Helv. **32**, 1806 (1949).

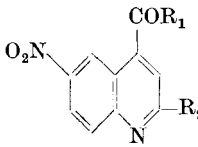
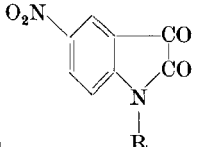
⁴⁾ Controulis, Rebstock & Crooks, Am. Soc. **71**, 2463 (1949).

⁵⁾ Youmans, Youmans & Osborne, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **67**, 426 (1948).

Säureamid-Gruppe der obigen Chinolin-Verbindung bewirkte dagegen eine starke Erniedrigung der Hemmwirkung. Beim Ersatz der Chlorgruppe durch eine Monoalkylaminogruppe bei gleichzeitiger Alkylierung der Säureamid-Gruppe wurde die Hemmwirkung ebenfalls stark erniedrigt. Überraschenderweise zeigte dann das 2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid (XI) wieder eine stärkere Hemmwirkung. Die zur Synthese dieser Nitrochinoline benötigten nitrierten Zwischenprodukte (die 5-Nitro-isatine II und III) wurden ebenfalls auf ihre tuberkulostatische Wirkung untersucht, waren aber nur schwach wirksam. Alle erwähnten Verbindungen sind von *H. Hurni* in vitro in der Nährlösung von *Dubos*¹⁾ mit Zusatz von Tween 80 geprüft worden²⁾.

Tabelle.

Tuberkulostatische Wirksamkeit von heterocyclischen Nitro-Verbindungen in vitro; Mittelwerte gegen 4 verschiedene Stämme vom Typus humanus des *Mycobacterium tuberculosis*.

Verbindung	Mol.-Gewicht	Grenzkonzentration der Wirkung in W = neg. Log. der molaren Konzentration	
Chloromycetin ³⁾	I ⁴⁾	322	4,4
	$\left\{ \begin{array}{ll} R_1 = -NH_2; & R_2 = -Cl \text{ VII} \\ R_1 = -NHCH_3; & R_2 = -Cl \text{ VIII} \\ R_1 = -NHC_2H_5; & R_2 = -Cl \text{ IX} \\ R_1 = -NHC_4H_9; & R_2 = -NHC_4H_9 \text{ X} \\ R_1 = -N(C_2H_5)_2; & R_2 = -N(C_2H_5)_2 \text{ XI} \\ R_1 = -OH; & R_2 = -OH \text{ IV} \end{array} \right.$	251	4,6
		265	3,0
		279	3,0
		355	3,0
		355	4,1
		234	3,3
	$\left\{ \begin{array}{ll} R = -H & \text{II} \\ R = -COCH_3 & \text{III} \end{array} \right.$	192	3,0
		234	3,3

B. Synthese der heterocyclischen Nitro-Verbindungen.

Wir stellten zunächst die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) nach dem von *Camps*⁵⁾ zur Synthese der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure aus N-Acetyl-isatin benutzten Verfahren dar. 5-Nitro-N-

¹⁾ *Dubos*, Exper. 3, 45 (1947).

²⁾ Genaue Bedingungen siehe *Hirt & Hurni*, Helv. 32, 378 (1949).

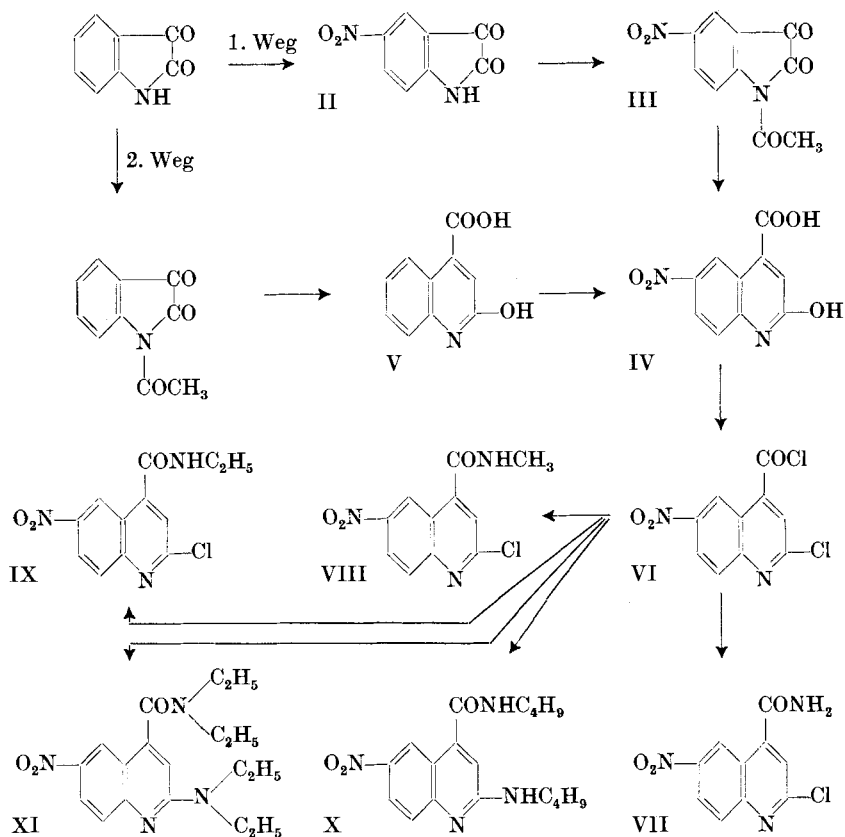
³⁾ *Youmans, Youmans & Osborne*, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 67, 426 (1948).

⁴⁾ Die römischen Ziffern beziehen sich auf die Bezeichnungen im Reaktions-Schema.

⁵⁾ *Camps*, Arch. Pharm. 237, 687 (1899).

acetyl-isatin (III)¹⁾²⁾ kochten wir mit verdünnter Natronlauge, um den heterocyclischen 5-Ring in einen 6-Ring zu erweitern. Auf diese Weise erhielten wir aber nur sehr wenig der gewünschten Säure (IV).

Reaktions-Schema.



*Tschitschibabin*³⁾ und später *Jensch*⁴⁾ haben nachgewiesen, dass bei der Nitrierung von Chinolinverbindungen, die in 2- und 4-Stellung substituiert sind, nur 6-Nitro-chinolin-Derivate entstehen. Entsprechend gelang es uns, die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) durch Nitrierung von 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure (V)⁵⁾ in guter Ausbeute herzustellen. Zur Bestätigung der Stellung der Nitrogruppe am Chinolin-Kern oxydierten wir die so erhaltene Säure (IV) mit Kaliumpermanganat zu der die 6-Stellung beweisenden 2-Amino-5-

¹⁾ *Baeyer*, B. **12**, 1312 (1879).

²⁾ *Schunck & Marchlewski*, B. **28**, 546 (1895).

³⁾ *Tschitschibabin*, *Witkowsky & Lapschin*, B. **58**, 803 (1925).

⁴⁾ *Jensch*, DRP. 591 480.

⁵⁾ *Camps*, Arch. Pharm. **237**, 687 (1899).

nitro-benzoesäure. Durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) entstand das Säurechlorid (VI), das mit konz. Ammoniak sehr leicht in das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid (VII) übergeführt werden konnte. Die entsprechende Umsetzung mit Methylamin bzw. Äthylamin, welche nur kurze Zeit beanspruchte, führte zum 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-methylamid (VIII) resp. -äthylamid (IX). Sobald wir aber die Alkylamine während längerer Zeit auf das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid (VI) einwirken liessen, wurde auch das 2-Chloratom durch die Alkylaminogruppe ersetzt. Auf diese Weise gelang uns die Herstellung von 2-Butylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-butylamid (X) und von 2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid (XI).

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind im Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *Aebi* im Organisch-technischen Mikrolaboratorium der ETH. Zürich ausgeführt.

I. Herstellung der 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure auf dem 1. Weg.

2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure. 15 g 5-Nitro-N-acetyl-isatin trugen wir langsam in eine heisse Lösung von 7,5 g Natronlauge in 450 cm³ Wasser ein und kochten 1 Stunde. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei ein orange-roter Niederschlag entstand. Zur Trennung der Säure von 5-Nitro-isatin lösten wir das rohe Produkt in 2-n. Sodalösung, extrahierten die Lösung mit Äther und fällten die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure mit Salzsäure wieder aus. Aus der Ätherlösung konnte dann eine grosse Menge 5-Nitro-isatin zurückgewonnen werden. Diese Operation wiederholten wir noch zweimal und reinigten die Säure durch Umkristallisation aus Eisessig. Erhalten: 1,05 g. F. 330—335° (Zers.). Ausbeute = 6,1%.

22,02 mg Subst. gaben 2,42 cm³ N₂ (20°, 733 mm)

C₁₀H₆O₅N₂ Ber. N 11,98% Gef. N 12,26%

II. Herstellung der 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure auf dem 2. Weg.

2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure. 20 g reinste, aus Eisessig umkristallisierte 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure wurden unter guter Kühlung in 200 cm³ konz. Schwefelsäure durch Zerreiben mit Hilfe eines Pistills gelöst. Nach Kühlung auf –5° trugen wir 10 g fein verriebenes Kaliumnitrat ein und liessen die Mischung 1 Stunde in der Eis-Kochsalz-Kühlung stehen. Dann wurde auf Eis gegossen und das ausgeschiedene Nitroprodukt abfiltriert. Umkristallisation aus Eisessig ergab gelbe Kristalle. F. 339—344° (Zers.). Erhalten: 19 g, Ausbeute = 79%.

17,82 mg Subst. gaben 1,85 cm³ N₂ (20°, 736 mm)

C₁₀H₆O₅N₂ Ber. N 11,98% Gef. N 11,70%

III. Konstitutionsbeweis durch oxydativen Abbau.

2-Amino-5-nitro-benzoesäure. 1 g 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure lösten wir in 500 cm³ kochendem Wasser und trugen portionenweise festes Kaliumpermanganat ein bis zur bleibenden Rotfärbung. Die Lösung wurde 2 Stunden gekocht, das überschüssige Permanganat mit Methanol zerstört und filtriert. Am Vakuum dampften wir die klare

Lösung auf ca. 40 cm³ ein und fällten die Säure mit verdünnter HCl. Nach dem Erkalten entstanden gelbe Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert den Schmelzpunkt der 2-Amino-5-nitro-benzoesäure¹⁾ zeigten. F. 263—265° (Literatur: 265°).

9,25 mg Subst. gaben 1,27 cm³ N₂ (24°, 734 mm)

C₇H₆O₄N₂ Ber. N 15,39% Gef. 15,24%

IV. Herstellung der Säureamide.

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid. 16 g 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure wurden mit 40 g Phosphorpentachlorid 1 Stunde am Rückfluss auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch destillierten wir in einem Wurstkolben am Vakuum. Es entstand ein gelbes Öl, das bald erstarrte. Kp_{11 mm} = 226—228°. Erhalten: 17 g, Ausbeute = 92,5%. Das frisch destillierte Säurechlorid lösten wir in 200 cm³ absolutem Toluol und verwendeten diese Lösung für die folgenden Umsetzungen.

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäureamid. Die wasserfreie Toluol-Lösung von 6 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid gossen wir portionenweise und unter guter Kühlung in 100 cm³ konz. Ammoniak, wobei sofort ein weisser, voluminöser Niederschlag entstand. Dieser wurde nach 15 Minuten Stehen abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol entstanden weisse Nadeln, F. 273—275°. Erhalten: 4,4 g, Ausbeute = 79%.

20,03 mg Subst. gaben 35,07 mg CO₂ und 4,51 mg H₂O

6,12 mg Subst. gaben 0,92 cm³ N₂ (26°, 734 mm)

C₁₀H₆O₃N₃Cl Ber. C 47,72 H 2,41 N 16,70%

Gef. „ 47,78 „ 2,52 „ 16,58%

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-methylamid. 3 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid wurden in Toluol-Lösung mit 50 cm³ einer 33-proz. wässrigen Methylamin-Lösung versetzt und 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das ausgeschiedene Säureamid filtrierten wir ab, wuschen mit Toluol und kristallisierten aus Alkohol um. Erhalten: 2,1 g gelbe Nadeln. F. 268—269°. Ausbeute = 71%.

11,82 mg Subst. gaben 1,75 cm³ N₂ (27°, 724 mm)

C₁₁H₈O₃N₃Cl Ber. N 15,81% Gef. N 16,06%

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-äthylamid. 3 g des oben erwähnten Säurechlorids in Toluol-Lösung liessen wir mit 50 cm³ 33-proz. wässriger Äthylamin-Lösung während 15 Minuten bei Zimmertemperatur reagieren. Das ausgeschiedene Säureamid wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Erhalten: 1,9 g gelbe Nadeln, F. 257—258°. Ausbeute = 61%.

8,48 mg Subst. gaben 1,17 cm³ N₂ (29°, 727 mm)

C₁₂H₁₀O₃N₃Cl Ber. N 15,02% Gef. N 14,92%

2-n-Butylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-n-butylamid. Eine wasserfreie Toluol-Lösung von 2,5 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid wurde mit 15 g n-Butylamin während 5 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das ausgeschiedene Säureamid wurde abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Aus der ursprünglichen Toluol-Lösung konnte durch Einengen noch mehr Säureamid gewonnen werden. Erhalten: 1,8 g gelbe Nadelchen aus Alkohol, F. 195—196°. Ausbeute = 64%. Die Substanz war erst nach 5maligem Umkristallisieren analysenrein.

9,12 mg Subst. gaben 1,35 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C₁₈H₂₄O₃N₄ Ber. N 16,28% Gef. N 16,55%

2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid. 2,5 g des beschriebenen Säurechlorids wurden in Toluol-Lösung mit 15 g reinem Diäthylamin während 5 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es war nur wenig Säureamid aus-

¹⁾ Griess, B. 11, 1730 (1878).

gefallen. Dieses wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Durch Einengen der Toluol-Lösung konnten wir noch mehr des gleichen Produktes gewinnen. Erhalten: 1,4 g gelbe Nadeln, F. 103–104°. Ausbeute = 50%.

19,71 mg Subst. gaben 45,18 mg CO₂ und 12,54 mg H₂O

10,40 mg Subst. gaben 1,56 cm³ N₂ (26°, 728 mm)

C₁₈H₂₄O₃N₄ Ber. C 62,68 H 7,02 N 16,28%

Gef. „ 62,56 „ 7,12 „ 16,40%

Zusammenfassung.

Es wurde auf die tuberkulostatische Wirksamkeit einiger Nitro-Verbindungen aufmerksam gemacht. Wir stellten das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäureamid her, das wie das Antibiotikum Chloromycetin, Chlor-, Nitro- und Säureamid-Gruppen trägt. Sowohl die Einführung von Alkylresten in die Säureamid-Gruppe als auch der Ersatz der Chlorgruppe durch alkylierte Amine erniedrigt die tuberkulostatische Wirksamkeit der obigen Chinolin-Verbindung erheblich.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich;
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der Dr. A. Wander AG., Bern.

115. Über das β -Dihydro-thebain

von H. Schmid und P. Karrer.

(18. IV. 50.)

Im Jahr 1905 liess *M. Freund*¹⁾ auf Thebain (I) Phenylmagnesiumbromid einwirken und erhielt dabei eine phenolische Base, die sich von I durch den Mehrgehalt von C₆H₅ · H unterscheidet, das Phenyl-dihydro-thebain. *L. Small* und Mitarbeiter²⁾ haben beim sorgfältigen Studium dieser Reaktion sowie derjenigen mit Methylmagnesiumjodid, gefunden, dass dabei 2 Isomere ((+) α und (+) δ) entstehen, die durch Hitze in (–) δ und (–) α Phenyl- bzw. Methyl-dihydro-thebain umgelagert werden. Nach *R. Robinson*³⁾ kommt dem Phenyl-dihydro-thebain die Formel II zu, in der das Auftreten von vier Isomeren einerseits durch das asymmetrische C-Atom 10 und andererseits durch den atropisomeren Diphenylkern seine Erklärung findet. Es war nun in diesem Zusammenhang reizvoll, die Einwirkung des dem *Grignard*-Reagens ähnlichen Lithiumaluminiumhydrids auf Thebain (I) zu untersuchen, wobei bei analoger Reaktion III hätte entstehen müssen.

¹⁾ *M. Freund*, B. **38**, 3234 (1905), *M. Freund & E. Speyer*, B. **49**, 1287 (1916).

²⁾ *L. Small & E. M. Fry*, J. Org. Chem. **3**, 509 (1938); *L. Small, L. J. Sargent & J. A. Bralley*, J. Org. Chem. **12**, 839 (1947).

³⁾ *Nature* **160**, 815 (1947).

gefallen. Dieses wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Durch Einengen der Toluol-Lösung konnten wir noch mehr des gleichen Produktes gewinnen. Erhalten: 1,4 g gelbe Nadeln, F. 103–104°. Ausbeute = 50%.

19,71 mg Subst. gaben 45,18 mg CO₂ und 12,54 mg H₂O

10,40 mg Subst. gaben 1,56 cm³ N₂ (26°, 728 mm)

C₁₈H₂₄O₃N₄ Ber. C 62,68 H 7,02 N 16,28%

Gef. „ 62,56 „ 7,12 „ 16,40%

Zusammenfassung.

Es wurde auf die tuberkulostatische Wirksamkeit einiger Nitro-Verbindungen aufmerksam gemacht. Wir stellten das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäureamid her, das wie das Antibiotikum Chloromycetin, Chlor-, Nitro- und Säureamid-Gruppen trägt. Sowohl die Einführung von Alkylresten in die Säureamid-Gruppe als auch der Ersatz der Chlorgruppe durch alkylierte Amine erniedrigt die tuberkulostatische Wirksamkeit der obigen Chinolin-Verbindung erheblich.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich;
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der Dr. A. Wander AG., Bern.

115. Über das β -Dihydro-thebain

von H. Schmid und P. Karrer.

(18. IV. 50.)

Im Jahr 1905 liess *M. Freund*¹⁾ auf Thebain (I) Phenylmagnesiumbromid einwirken und erhielt dabei eine phenolische Base, die sich von I durch den Mehrgehalt von C₆H₅ · H unterscheidet, das Phenyl-dihydro-thebain. *L. Small* und Mitarbeiter²⁾ haben beim sorgfältigen Studium dieser Reaktion sowie derjenigen mit Methylmagnesiumjodid, gefunden, dass dabei 2 Isomere ((+) α und (+) δ) entstehen, die durch Hitze in (–) δ und (–) α Phenyl- bzw. Methyl-dihydro-thebain umgelagert werden. Nach *R. Robinson*³⁾ kommt dem Phenyl-dihydro-thebain die Formel II zu, in der das Auftreten von vier Isomeren einerseits durch das asymmetrische C-Atom 10 und andererseits durch den atropisomeren Diphenylkern seine Erklärung findet. Es war nun in diesem Zusammenhang reizvoll, die Einwirkung des dem *Grignard*-Reagens ähnlichen Lithiumaluminiumhydrids auf Thebain (I) zu untersuchen, wobei bei analoger Reaktion III hätte entstehen müssen.

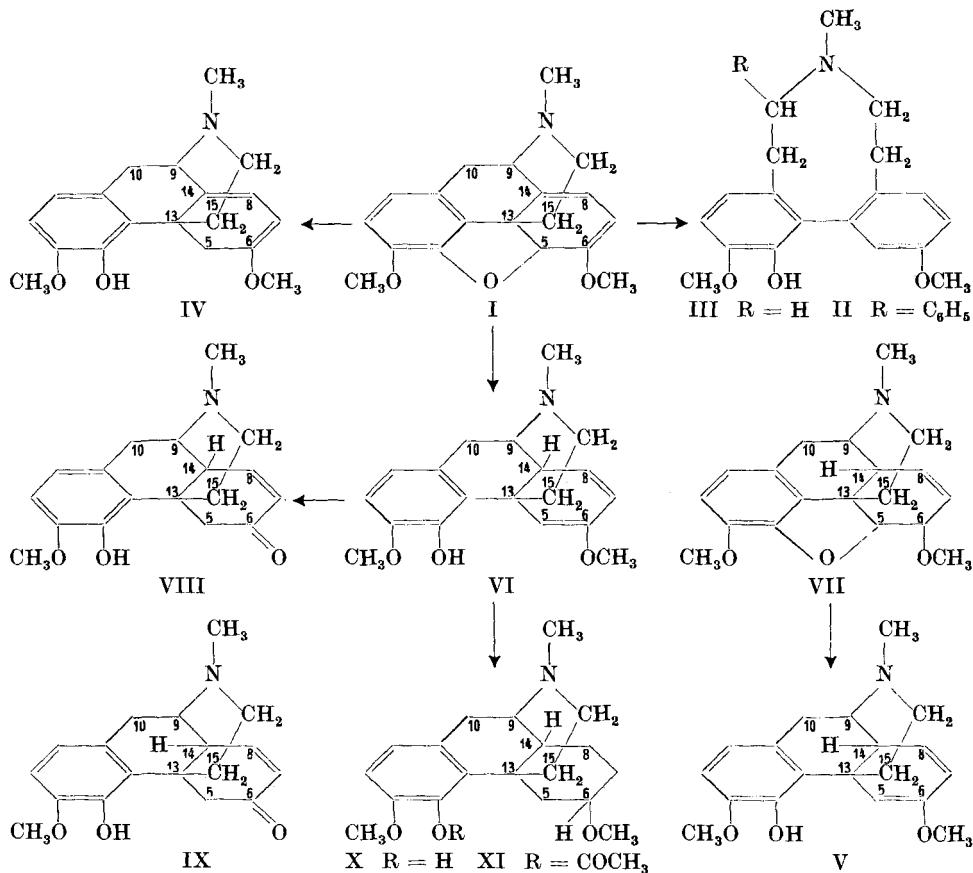
¹⁾ *M. Freund*, B. **38**, 3234 (1905), *M. Freund & E. Speyer*, B. **49**, 1287 (1916).

²⁾ *L. Small & E. M. Fry*, J. Org. Chem. **3**, 509 (1938); *L. Small, L. J. Sargent & J. A. Bralley*, J. Org. Chem. **12**, 839 (1947).

³⁾ Nature **160**, 815 (1947).

Bei der Ausführung dieser Reaktion in siedendem Benzol-Äther-Gemisch erhielten wir in etwa 30-proz. Ausbeute ein Dihydro-thebain $C_{19}H_{23}O_3N$ vom Smp. 171—172°, für das wir die Bezeichnung β -Dihydro-thebain vorschlagen. Die Verbindung ist stark rechtsdrehend, $[\alpha]_D = +307^\circ$ (in Alkohol) und enthält ein nach *Zerewitinoff* nachweisbares aktives H-Atom. Dieses gehört einem schwach sauren Phenolhydroxyl an. Man kann das neue Dihydro-thebain aus seiner ätherischen Lösung mit 40-proz. Kalilauge ausziehen, wobei ein festes Kaliumsalz ausfällt. Die Farbreaktion mit Dichlorchinon-chlorimid ist intensiv blau, die Eisen(III)-chlorid-Reaktion grün. Es gelang aber wegen der Zersetzlichkeit des Dihydro-thebains nicht, ein definiertes Acylderivat zu erhalten. Bemerkenswert ist ferner seine Reduktionswirkung gegenüber ammoniakalischer Silbernitratlösung. Zur Charakterisierung stellten wir ferner das kristallisierte Pikrat sowie das Jodmethylat dar, letzteres kristallisiert mit 1 Mol. Pyridin.

Für ein Dihydro-thebain mit phenolischer Hydroxylgruppe sind in erster Linie die folgenden Strukturformeln III–VI in Betracht zu ziehen.



Für das β -Dihydro-thebain fällt III als mögliche Formel sicher weg. Zwar besitzt jenes wie Phenyl- und Methyl-dihydro-thebain¹⁾ (II) im UV. ein Maximum bei $283\text{ m}\mu$ (Fig. 1), doch sind seine grosse Säureempfindlichkeit, seine leichte Reduzierbarkeit und seine reduzierenden Eigenschaften unvereinbar mit Formel III. Phenyl- und Methyl-

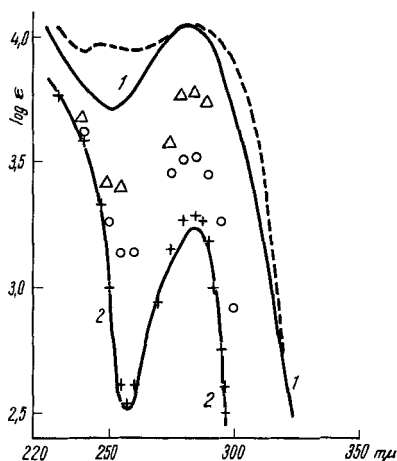


Fig. 1.

1 β -Dihydro-thebain in Alkohol--- β -Dihydro-thebain in 0,1-n. NaOH + 10% Alkohol2 Tetrahydro- β -dihydro-thebain (Alkohol) β -Dihydro-thebain in 0,1-n. HCl + 10% Alkohol

Δ nach ~6 Minuten seit Lösung ○ nach ~19 Minuten seit Lösung + Endwert

dihydro-thebain lassen sich nämlich nur schwer katalytisch hydrieren und sind gegenüber heisser konz. Salzsäure stabil. Das Maximum bei $283\text{ m}\mu$ im Spektrum dieser Verbindungen ist allein auf den Guajakolteil der Molekel zurückzuführen, da es bei derselben Wellenlänge, erwartungsgemäss weniger intensiv, auch bei hydrierten Verbindungen wie X auftritt.

Die Basen IV, das phenolische Dihydro-thebain, und V, Thebainon-enol-methyläther, sind bereits bekannt. Ersteres bildet sich aus Thebain (I) durch Reduktion mit Natrium und Alkohol²⁾), letzteres aus Codeinmethyläther (VII) durch Erhitzen mit Natriumäthylat³⁾. Beide unterscheiden sich deutlich, namentlich in der spez. Drehung ($+25,5^0$ bzw. $9,6^0$ gegenüber $+307^0$) von β -Dihydro-thebain und sind daher von letzterem verschieden.

Bemerkenswert am β -Dihydro-thebain ist die Leichtigkeit, mit der verdünnte Mineralsäure seine enolische Methoxylgruppe hy-

¹⁾ L. Small, L. J. Sargent & J. A. Bralley, J. Org. Chem. **12**, 839 (1947).

²⁾ M. Freund & C. Holthof, B. **32**, 175 (1899).

³⁾ L. Small & G. L. Browning, J. Org. Chem. **3**, 618 (1938).

drolysiert. Das Fortschreiten der Reaktion lässt sich in der Veränderung des Absorptionsspektrums (Fig. 1) und im Absinken der spez. Drehung verfolgen. Eine 0,3-proz. Lösung von β -Dihydro-thebain in 0,1-n. Salzsäure erlitt bei 14° innerhalb einer Stunde einen Drehungsabfall von $\sim 300^\circ$ auf den konstanten Endwert $+47^\circ$ (siehe experimenteller Teil). Selbst Eisessig veränderte die Verbindung. Präparativ haben wir die Spaltung mit KHSO_4 -Lösung¹⁾ ausgeführt und dabei eine Base $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$, H_2O vom Smp. 97—99°, $[\alpha]_{\text{D}} = +114^\circ$ (Alkohol), isolieren können, die in diesen Eigenschaften mit dem bekannten β -Thebainon (VIII) übereinstimmt. VIII bildet sich, neben α -Thebainon und Thebainon (IX) aus dem phenolischen Dihydro-thebain (IV) mit Kaliumhydrogensulfatlösung¹⁾. Vom Thebainon (IX) unterscheidet sie sich einzig durch entgegengesetzte (unnatürliche) Konfiguration am C-Atom 14¹⁾. Dem β -Dihydro-thebain muss daher die Formel VI zukommen. Auch VI besitzt am C-14 die unnatürliche Konfiguration und unterscheidet sich darin von dem sonst gleich gebauten Thebainonmethyl-enolat (V).

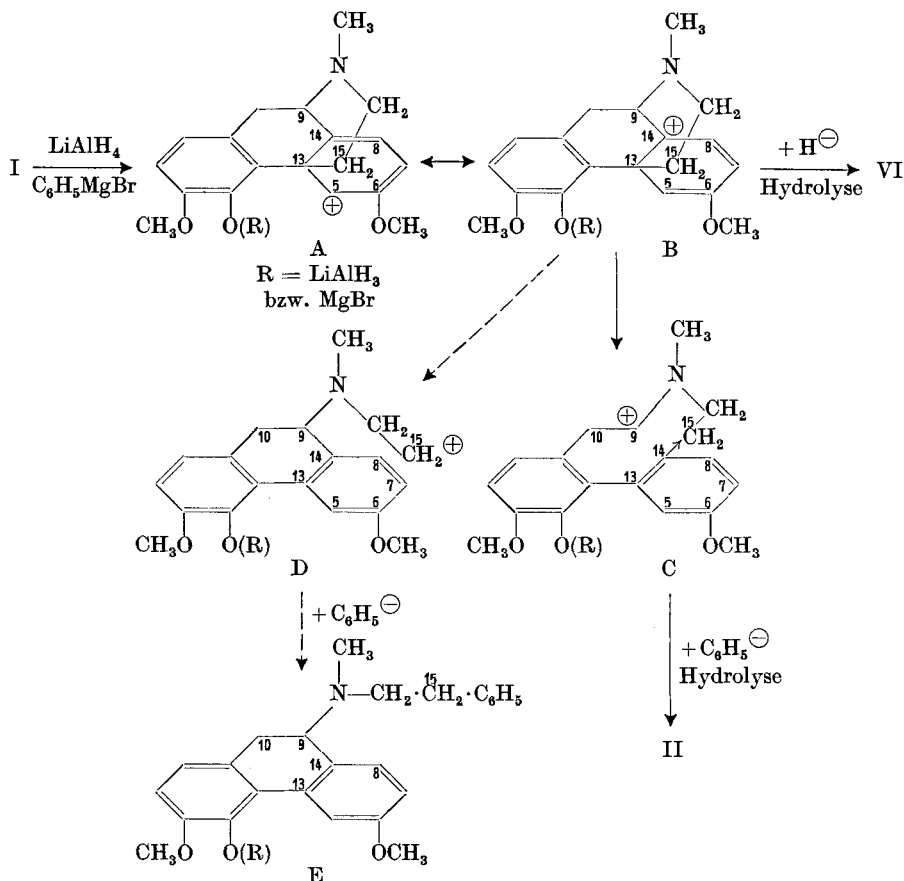
Schliesslich sei noch betont, dass eine Vertauschung der Formeln IV und VI für das phenolische Dihydro-thebain *Small's* und β -Dihydro-thebain ausgeschlossen ist. *L. Small*¹⁾ konnte nämlich zeigen, dass phenolisches Dihydro-thebain katalytisch zum Dihydro-thebainon- $\Delta^{6,7}$ -methyl-enolat reduzierbar ist, welches dann durch Hydrolyse in Dihydro-thebainon überging. Dihydro-thebainon entstand auf dem gleichen Weg auch aus Thebainonmethyl-enolat (V) über Dihydro-thebainon- $\Delta^{5,6}$ -methyl-enolat. Die Ähnlichkeit von IV, V und VI kommt im übrigen in der gemeinsamen, gegenüber Thebain (I) stark gesteigerten Säureempfindlichkeit zum Ausdruck. VI nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig ziemlich rasch 2 Mole Wasserstoff auf. Als Hauptprodukt isolierte man eine kristallisierte Tetrahydroverbindung X. Sie bildet ein Acetat XI, besitzt Phenolcharakter und wird durch 1-n. Salzsäure nicht verändert. Auch der für das Hydrochlorid des Acetates XI gefundene pK-Wert von 9,31 (in 0,1-n. KCl) ist mit der Formel XI im Einklang.

Über den Mechanismus der durch Lithiumaluminiumhydrid bewirkten Umwandlung von Thebain (I) in β -Dihydro-thebain (VI) lassen sich die folgenden Vorstellungen vertreten: Untersuchungen der letzten Zeit haben gezeigt, dass Lithiumaluminiumhydrid grundsätzlich befähigt ist, Äther, namentlich Allyläther, zu spalten²⁾. Auch bei der Thebainreduktion ist der primäre Angriffspunkt des Hydrids der Äther-Sauerstoff, der als einer Allyläther-Gruppe angehörig auf-

1) *L. Small & G. L. Browning*, J. Org. Chem. **3**, 618 (1938).

2) *A. Chatterjee & P. Karrer*, Helv. **33**, 802 (1950); *P. Karrer & O. Rüttner*, Helv. **33**, 812 (1950).

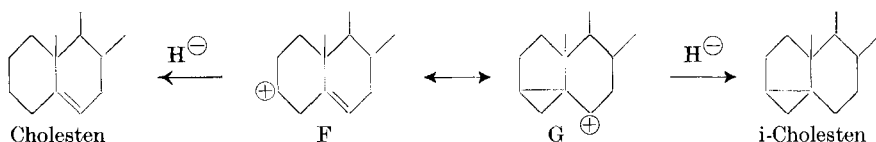
gefasst werden kann¹⁾. Unter Ringaufsprengung entsteht zunächst das Kation A. Dieses ist mesomer zu B und erfährt dadurch eine gewisse Stabilisierung. In die Elektronenlücke am C₁₄ springt nun das H[⊖] aus Lithiumaluminiumhydrid, womit die Reaktion ihren Abschluss findet. Hydrolyse der Gruppe —O—(LiAlH₃) führt dann zu VI.



Es erscheint möglich, dass in geringem Umfang auch die Grenzform A mit dem Wasserstoffanion reagiert, wobei das phenolische Dihydrothebain IV entstehen müsste. Bei unseren Versuchen haben wir IV zwar nicht angetroffen, seine Anwesenheit in geringer Menge im Reaktionsprodukt ist aber damit nicht ausgeschlossen.

¹⁾ Nach den Befunden von *L. Small* und Mitarbeitern reagieren nur solche Morphinalkaloide mit *Grignard*-Verbindungen, die sich vom Pseudocodein mit einer Doppelbindung zwischen C₆ und C₇ (Allylätber-Typen) ableiten. *R. E. Lutz & L. Small*, *Am. Soc.* **57**, 2651 (1935); *L. Small & K. C. Yuen*, *Am. Soc.* **58**, 192 (1936); *L. Small, H. M. Fitch & W. E. Smith*, *Am. Soc.* **58**, 1457 (1936); *L. Small, S. G. Turnbull & H. M. Fitch*, *J. Org. Chem.* **3**, 204 (1938).

Der oben geschilderte Reaktionsverlauf findet eine Parallele in der von uns untersuchten reduktiven Spaltung von Cholesterintosylat¹⁾. Auch in diesem Falle tritt ein mesomeres Kation $F \longleftrightarrow G$ auf, das mit H^{\ominus} in beiden Richtungen unter Bildung von Cholesten einerseits und i-Cholesten andererseits reagiert.



Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre zeigten das weitgehend ähnliche Verhalten von Lithiumaluminiumhydrid und *Grignard*-Verbindungen auf²⁾. Es ist daher wahrscheinlich, dass auch für den zum Phenyl-dihydro-thebain (II) führenden Reaktionsweg das Kation B Zwischenstufe sein wird. Während aber im Fall der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid B durch Anlagerung eines H^{\ominus} seine endgültige Stabilisierung findet, ist dieselbe Reaktion mit $C_6H_5^{\ominus}$ (aus dem *Grignard*-Reagens) aus sterischen Gründen vermöglicht. Wir sehen in der räumlichen Abschirmung des C_{14}^{\oplus} in B den Grund dafür, dass die Reaktion mit dem wenig Raum beanspruchenden H^{\ominus} mit VI abbricht, mit dem grösseren $C_6H_5^{\ominus}$ dagegen bis zu II weiterschreitet. Das Kation B, im Bestreben, sich durch Einfangen von $C_6H_5^{\ominus}$ zu stabilisieren, muss sich zuerst so umlagern, dass die Anlagerung von $C_6H_5^{\ominus}$ sterisch möglich ist. Dies kann nur auf dem folgenden Weg geschehen: Die Methyl-äthyl-amin-Seitenkette löst sich kationid ab, das am C_{13} zurückbleibende Elektronenpaar reagiert mit C_{14}^{\oplus} unter Bildung einer Doppelbindung, womit der aromatische Kern gebildet ist. D wäre damit Zwischenprodukt. Die oben geschilderte Umlagerung erfolgt aber unter gleichzeitiger Heterolyse der Bindung $C_{14}-C_9$, wobei C_{14} anionid, C_9 kationid wird. Durch Reaktion von C_{14}^{\ominus} mit C_{15}^{\oplus} kommt dann die $C_{14}-C_{15}$ -Bindung zustande. Das gebildete Kation C stabilisiert sich jetzt durch Anlagerung des $C_6H_5^{\ominus}$ unter Bildung des metallorganischen Komplexes von II, dessen Hydrolyse unter Bindung eines Protons an das phenolische Sauerstoffatom das Phenyl-dihydro-thebain (II) liefert. Der Ablauf dieser Reaktion wird durch die Erzeugung des zweiten Benzolkernes gefördert. Die Ursache, weshalb die Grenzform D, die sich ohne weiteres mit $C_6H_5^{\ominus}$ zu E um-

¹⁾ H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 1371 (1949).

²⁾ Zum Beispiel: Carbonylgruppen: R. F. Nystrom & W. G. Brown, *Am. Soc.* **69**, 1197, 2548 (1947). Epoxyde: Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, *Helv.* **31**, 1885 (1948). Toluolsulfosäureester: H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 1371 (1949). Ungesättigte quartäre Ammoniumsalze: H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 960 (1949).

setzen könnte, nicht auftritt, ist offensichtlich auch sterischer Natur. *R. Robinson*¹⁾ hat gezeigt, dass im Phenyl-dihydro-thebain (II) die beiden Phenylkerne des Diphenyls nicht co-planar, sondern in einem Winkel zueinander angeordnet sind. Die dadurch hervorgerufene Atropisomerie, zusammen mit dem asymmetrischen C-Atom 9 (in II) bedingen das Auftreten von vier stereoisomeren Formen von II. Es muss somit bei der Reaktion von Thebain (I) zu Phenyl-dihydro-thebain (II) eine co-planare Einstellung der beiden Phenylkerne verunmöglicht sein. Würde aber D als Zwischenstufe auftreten, so müssten in ihm die beiden Phenylkerne in einer Ebene liegen. Das Experiment zeigt, dass eine solche co-planare Anordnung nicht eintritt. Folglich erfolgt in dem Moment, in dem durch Ablösung der Methyl-äthylamin-Seitenkette die Aromatisierung des Cyclohexadienstückes stattfindet, gleichzeitig Heterolyse der C₉-C₁₄-Bindung unter Entstehen von C. Damit führt die Reaktion von C₆H₅[⊖] mit B zu II.

*R. Robinson*¹⁾ hat bei der Formulierung des Reaktionsablaufes auf elektronentheoretischer Grundlage die Frage offengelassen, ob die Umlagerung durch den Angriff von C₆H₅[⊖] gegen C₉ ausgelöst wird oder vom Äthersauerstoff ausgeht. Wir glauben durch die vorstehenden Ausführungen gezeigt zu haben, dass die Umlagerungsreaktion sehr wahrscheinlich durch die Aufspaltung der Ätherbrücke eingeleitet wird und dass der Unterschied im reaktiven Verhalten von Lithiumaluminiumhydrid und C₆H₅MgBr im wesentlichen auf sterische Momente zurückzuführen ist.

Im Nachtrag zu unserer Abhandlung²⁾, in welcher N-Methyl-1,2-dihydro-papaverin aus Papaverin-jodmethylat und LiAlH₄ dargestellt worden war, möchten wir darauf hinweisen, dass diese Verbindung identisch ist mit der von *C. Schöpf & K. Tierfelder*³⁾ früher auf anderem Wege hergestellten Substanz. Die früher für letztere angenommene Formulierung wurde in einer neuen, gleichzeitig mit unserer Mitteilung publizierten Abhandlung von *C. Schöpf* berichtigt⁴⁾. Unsere Base liess sich wie diejenige von *C. Schöpf* nach dessen Vorschrift (l. c.) in N-Methylpavin überführen.

Experimenteller Teil.

β-Dihydro-thebain.

Man löste 3,0 g reines Thebain in 48 cm³ trockenem Benzol, destillierte davon 20 cm³ ab, fügte 60 cm³ absoluten Äther und 500 mg Lithiumaluminiumhydrid hinzu und hielt unter Stickstoff- (oder Wasserstoff-)atmosphäre 48 Stunden im Sieden. Nachher wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Essigester zerstört, das Reaktionsgemisch

¹⁾ Nature **160**, 815 (1947).

²⁾ Helv. **32**, 960 (1949).

³⁾ A. **497**, 22 (1932).

⁴⁾ Exper. **5**, 201 (1949).

auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniak versetzt und über Hyflo-Supercel filtriert. Den Rückstand hat man mit fester Soda verrieben und mit Äther-Chloroform öfters ausgekocht; das Filtrat wurde mit Kaliumchlorid gesättigt und mit Äther-Chloroform gut ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge haben wir mit 2-proz. Kalilauge, die etwas Natriumhydrogensulfit enthielt, dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Soda getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser-Gemisch erhielt man 1,12 g fast farbloser Kristalle; 0,09 g liessen sich aus der eingeengten Mutterlauge gewinnen. Die durchschnittliche Ausbeute an einmal umkristallisiertem β -Dihydrothebain betrug 42%. Zur weiteren Reinigung wurde es noch mehrmals aus Äther und Alkohol umkristallisiert. Smp. 171—172°.

$$[\alpha]_D^{18} = +307^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,638; \text{absoluter Alkohol})$$

$C_{19}H_{23}O_3N$	Ber. C 72,80	H 7,40	N 4,47	2 OCH ₃ 19,82	1 akt. H 0,32% ¹⁾
(313,20)	Gef. „ 72,98	„ 7,39	„ 4,73	„ 19,94	„ „ 0,31; 0,30%

Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung zuerst eine braune, flockige Fällung, die auf Zugabe von mehr Reagens in eine schmutzigrüne, trübe Lösung übergeht; konz. Salpetersäure löst sie unter schwacher Gelbfärbung. Mit konz. Schwefelsäure werden die Kristalle gelb angefärbt; ihre Lösung in Schwefelsäure ist schwach gelb. Kaliumpermanganat in saurer Lösung wird von β -Dihydrothebain momentan entfärbt. Dessen alkoholische Lösung reduziert ammoniakalische Silbernitrat-Lösung langsam schon in der Kälte, rasch beim Erwärmen²⁾. Die Acetonlösung gibt bei Gegenwart von etwas verdünnter Lauge mit Dichlorchinonchlorimid eine intensive blaue Farbreaktion.

Pikrat: Man löste 70 mg Substanz in möglichst wenig Alkohol und versetzte mit überschüssiger, gesättigter wässriger Pikrinsäurelösung. Nach 1 Stunde wurde das Pikrat abgesaugt (109 mg) und aus Aceton-Alkohol umkristallisiert. Es färbte sich ab 160° dunkel und schmolz unter Zersetzung bei 173°.

$C_{25}H_{26}O_{10}N_4$	Ber. C 55,33	H 4,83	N 10,33	2 OCH ₃ 11,45%
(542,24)	Gef. „ 55,46	„ 4,57	„ 10,45	„ 11,41%

Jodmethylat: Man löste 60 mg β -Dihydrothebain in 1 cm³ absolutem Tetrahydrofuran, kühlte auf -15 bis -20° ab und tropfte 0,4 cm³ frisch destilliertes Methyljodid zu. Nach einigen Minuten trat Trübung und Ausscheidung eines farblosen Öles ein. Man hielt das Reaktionsgemisch noch einige Minuten in der Kältemischung, hierauf 15 Minuten bei 18° und dampfte es dann im Vakuum bei tiefer Temperatur ein. Nach dem Verreiben mit trockenem Äther erhielt man ein farbloses Pulver, das aus trockenem Aceton-Äther-Gemisch umgefällt und dann 3mal aus Pyridin-Äther umkristallisiert wurde. Fast farblose Nadeln, die sich beim Erhitzen über 120° allmählich zersetzen; sie enthalten Kristallpyridin. Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_3NJ$, C_5H_5N	Ber. C 56,16	H 5,85	N 5,25	2 OCH ₃ 11,62	2 CH ₃ an N geb. 5,63%
(534,19)	Gef. „ 56,63	„ 6,08	„ 5,49	„ 11,69	„ an N geb. 5,02%

$$[\alpha]_D^{16} = +54^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,931; \text{absoluter Alkohol})$$

Das obige pyridinhaltige Jodmethylat wurde 4mal mit je 2 cm³ reinstem Chloroform abgedampft und dann aus Chloroform-Äther umgefällt, wobei es nach längerem Reiben als fast farbloses, amorphes Pulver herauskam. Zur Analyse wurde es bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_3NJ$, H_2O	Ber. C 50,83	H 5,98	N 2,97	2 OCH ₃ 13,15%
(472,16)	Gef. „ 50,54	„ 5,85	„ 3,04	„ 13,58%

¹⁾ Für Thebain fand man nur Spuren (0,06%) aktiven Wasserstoff.

²⁾ Die feste Substanz kann durch oftmaliges Verreiben mit 0,5-n. Kalilauge in Lösung gebracht werden; sie fällt aus der Laugelösung auf Zusatz von Ammoniumchlorid wieder aus. Beim Ausschütteln der ätherischen Lösung mit 40-proz. Kalilauge fällt ein festes Kaliumsalz aus.

Die wässrige Lösung des Jodmethyldes zeigte auf Zusatz von Hydrogencarbonat keine Trübung und es liess sich aus der alkalischen Lösung mit Äther nichts ausschütteln; sie gab mit verdünntem Wasserstoffsuperoxyd eine trübe, orange Färbung.

Acylierungsversuche: Beim Versuch, β -Dihydro-thebain mit Pyridin und Essigsäureanhydrid zu acetylieren, beobachtete man auch beim Arbeiten unter mildesten Bedingungen Dunkelfärbung und Verharzung. Als man β -Dihydro-thebain in Chloroform-Äther-Lösung bei Gegenwart von 2-n. Kalilauge mit Essigsäureanhydrid im Vakuum zuerst bei 0°, dann bei 20° zwei Stunden schüttelte, isolierte man nur unverändertes Ausgangsmaterial. Mit Benzoylchlorid trat unter ähnlichen Bedingungen starke Verharzung ein. Erwähnt sei noch, dass β -Dihydro-thebain beim Erwärmen mit Phenylhydrazin in Essigsäure gleichfalls verharzte.

β -Dihydro-thebain reagierte nicht mit Phenylsenfölen. Nach 14-tägiger Einwirkung des Senföles bei 30° im Vakuum konnte man nur unverändertes Ausgangsmaterial isolieren.

Einwirkung von Säure auf β -Dihydro-thebain: Durch Säureeinwirkung veränderte sich β -Dihydro-thebain rasch, was aus der Abnahme der Drehung und der Veränderung des UV.-Absorptionsspektrums (siehe theoretischer Teil) hervorgeht. Es wurde dabei u. a. eine Methoxylgruppe abgespalten.

a) 30 mg reinstes β -Dihydro-thebain hat man in 10 cm³ 0,1-n. Salzsäure gelöst und in Zeitabständen die Drehung gemessen.

Zeit in Minuten seit Lösung	$[\alpha]_D^{13,5}$	Zeit in Minuten seit Lösung	$\alpha_D^{13,5}$
0	$\approx +300^\circ$ (extrapol. Wert)	28	+ 77°
7	+ 190°	39	+ 70°
9	+ 160°	69	+ 50°
12	+ 130°	85	+ 46,7°
17	+ 100°	105	+ 46,7 \pm 3° (Endwert)

b) 18,7 mg reinstes β -Dihydro-thebain hat man in 3 cm³ Eisessig gelöst und wie oben die Drehung bestimmt.

Zeit seit Lösung	$[\alpha]_D^{18}$
17 Minuten	+ 313°
36 Minuten	+ 292°
19 Stunden	+ 12,8° \pm 3° (Endwert)

c) Präparativer Ansatz: 353 mg β -Dihydro-thebain liess man in 8 cm³ Wasser mit 310 mg Kaliumhydrogensulfat 15 Stunden¹⁾ bei 18° stehen. Dann wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und die Base durch tropfenweise Zugabe von Sodalösung ausgefällt. Man ätherte aus und arbeitete in üblicher Weise auf. Da sich das Reaktionsprodukt nicht kristallisieren liess, haben wir es an Aluminiumoxyd (Brockmann) (Säule 10 \times 1,6 cm) chromatographiert. Benzol sowie Benzol-Äthergemische eluierten nur Spuren öligter Substanz. Nachher hat man mit Äther eluiert. Die ersten neun Fraktionen, welche beim Anreiben mit sehr wenig feuchtem Essigester kristallisierten, wurden vereinigt, getrocknet, in Essigester gelöst und mit Äther etwas Harz ausgefällt. Aus dem Filtrat erhielt man nach

¹⁾ Bei 5-stündiger Einwirkungsdauer konnte die Ausbeute an β -Thebain beträchtlich erhöht werden.

der Zugabe von wenig Wasser in geringer Menge farblose Nadeln, die nochmals aus Essigester-Äther-Wasser umkristallisiert wurden. Zur Analyse gelangte ein lufttrockenes Präparat. Smp. 97—99° nach vorgängigem Sintern.

$C_{18}H_{21}O_3N, H_2O$	Ber. C 68,10	H 7,31	N 4,42	OCH_3 9,79%
(317,20)	Gef. „ 68,20	„ 6,98	„ 4,74	„ 10,42%

$$[\alpha]_D^{18} = +114,3^\circ (\pm 2^\circ) (c = 1,067, \text{Alkohol})$$

Die späteren Äthereluatate aus dem Chromatogramm sowie Äther-Chloroform-Alkohol-Eluatate gaben nur Öle, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

Die obige Verbindung ist offensichtlich identisch mit dem β -Thebainon von *L. Small & G. L. Browning*¹⁾. Dieser Körper kristallisiert gleichfalls als Hydrat, schmilzt bei 98—99° und besitzt $[\alpha]_D^{27} = +114,9^\circ (c = 0,496; \text{Alkohol})$.

Katalytische Hydrierung von β -Dihydro-thebain.

a) 34,356 mg Substanz, in 5 cm³ Eisessig mit 40 mg PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt, nahmen bei 21,3° und 728 mm Druck innerhalb einer Stunde 5,75 cm³ Wasserstoff, entsprechend 1,99 Mol., auf.

b) 121,0 mg Substanz in 6 cm³ Eisessig mit 100 mg PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt, absorbierten bei 18° und 733 mm Druck innerhalb einer Stunde, wonach die Hydrierung zum Stillstand kam, 20,05 cm³ Wasserstoff. Dies entspricht 2,10 Mol.

c) Zur präparativen Hydrierung löste man 630 mg frisch umgelöstes β -Dihydro-thebain in 6 cm³ absolutem Alkohol und hydrierte bei Gegenwart von 400 mg in 15 cm³ Eisessig aushydriertem PtO₂. In knapp einer Stunde kam die Hydrierung nach der Aufnahme von 2,05 Mol. H₂ zum Stillstand. Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte die Lösung im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Wasser auf und setzte die Base mit Ammoniak in Freiheit. Nach dem Extrahieren mit Äther wurde die ätherische Lösung 3mal mit 1-n. Kalilauge ausgeschüttelt, wobei eine geringe Menge Substanz in die Lauge ging. Nach der üblichen Aufarbeitung nahm man den teilweise kristallinen Rückstand in Benzol auf und chromatographierte an Aluminiumoxyd (*Brockmann*). Benzol-Petroläther-Gemisch und Benzol eluierten nur Spuren Substanz. Benzol-Äther-Gemisch 10:0,5 eluierte in geringer Menge eine kristalline Verbindung, die wir nicht weiter untersucht haben. Die Hauptmenge wurde mit Benzol-Äther-Gemisch 10:2 ausgewaschen. Das Tetrahydro- β -dihydro-thebain stellte nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther, Äther und Alkohol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 143,5—144,5° dar²⁾.

$C_{18}H_{27}O_3N$	Ber. C 71,87	H 8,58	OCH_3 19,57	aktiv. H 0,32%
(317,23)	Gef. „ 71,81	„ 8,15	„ 19,50	„ „ 0,34%

$$[\alpha]_D^{20} = -17,5^\circ (\pm 2^\circ) (c = 0,986; \text{absoluter Alkohol})$$

Die Farbreaktion mit dem *Gibb*'schen Reagens ist intensiv blauviolett. Die alkoholische Lösung gab mit Eisen(III)-chlorid zuerst eine braune Fällung, dann eine grüne Lösung.

50 mg Tetrahydrobase wurden mit 2 cm³ 1-n. Salzsäure 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Durch vorsichtige Ammoniakzugabe fällte man die Base kristallin aus. Ihr Schmelzpunkt lag nach der Sublimation bei 130° (Badtemperatur) unter 0,02 mm und nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 140—141°. Sie zeigte in der Mischung mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktniedrigung.

$C_{19}H_{27}O_3N$	Ber. C 71,87	H 8,58	N 4,42	OCH_3 19,57%
(317,23)	Gef. „ 72,02	„ 8,49	„ 4,37	„ 19,43%

Acetat: Das Acetat der Tetrahydrobase bereitete man in üblicher Weise entweder durch 1 ½ständiges Erwärmen mit Natriumacetat-Essigsäureanhydrid oder mit Pyridin-

¹⁾ J. Org. Chem. **3**, 618 (1938).

²⁾ Die Verbindung ist vermutlich identisch mit Dihydro-thebainol-6-methyläther, für den der Smp. 140,5—142°, $[\alpha]_D^{21} = -23,4$ und eine emeraldgrüne Eisen(III)-chloridreaktion angegeben wird; *L. Small & G. L. Browning*, J. Org. Chem. **3**, 618 (1938).

Essigsäureanhydrid bei 30° während 24 Stunden. Nach dem Abdampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Eiswasser gelöst, die Flüssigkeit mit Soda vorsichtig auf alkalische Reaktion gebracht und ausgeäthert. Der Äther wurde über Natriumhydrogencarbonat getrocknet, abdestilliert und der Rückstand bei 160° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm destilliert. Man erhielt ein farbloses Glas, das beim Anreiben mit Petroläther kristallisierte. Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Petroläther und Alkohol-Wasser-Gemisch bei 110–111°.

$C_{21}H_{29}O_4N$	Ber. C 70,15	H 8,20	2 OCH_3 17,28%
(359,25)	Gef. „ 70,15; 70,55	„ 8,14; 8,35	„ 17,22%

Die Substanz zeigte bei der potentiometrischen Titration als Hydrochlorid in 0,1-n. KCl-Lösung bei einer Konzentration von $9,03 \cdot 10^{-4}$ den pK-Wert 9,31. Es muss sich demnach bei dem oben beschriebenen Acetat um eine O-Acetylverbindung handeln.

Zusammenfassung.

Thebain wird durch $LiAlH_4$ in ein Dihydro-thebain (β -Dihydro-thebain, VI) übergeführt, dessen Konstitution ermittelt worden ist. Die Verbindung ist stereoisomer mit dem schon bekannten „Thebainon-enol-methyläther“ (V) und unterscheidet sich von diesem durch Konfigurationsänderung am C-Atom 14. Die primäre Reaktion bei der Einwirkung von $LiAlH_4$ auf Thebain ist eine Spaltung der Äthergruppe des Alkaloids.

Es wird eine Erklärung zu geben versucht, warum bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumchlorid auf Thebain die Bildung des Phenyl-dihydro-thebains mit einer tiefgreifenden Umlagerung in der Molekel verbunden ist, während beim Umsatz mit $LiAlH_4$ die Reaktion in einer frühen Stufe abbricht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

116. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

3. Mitteilung¹⁾.

Über die Alkaloide M und N aus der Fraktion der „schwachen Basen“

von W. Friedrich²⁾ und E. Schlittler.

(19. IV. 50.)

In der ersten Mitteilung³⁾ über die Alkaloide aus *Buxus sempervirens* L. haben wir gezeigt, wie die alkaloidischen Gesamtinhaltsstoffe in zwei Rohfraktionen zerlegt werden können. Ausschütteln der wässrigen Alkaloidlösungen beim Neutralpunkt lieferte die „schwachen

¹⁾ 2. Mitt. K. Heusler & E. Schlittler, Helv. **32**, 2226 (1949).

²⁾ Diese Arbeit bildet den zweiten Teil der Dissertation Werner Friedrich, Basel 1949.

³⁾ E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich, Helv. **32**, 2209 (1949).

Essigsäureanhydrid bei 30° während 24 Stunden. Nach dem Abdampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Eiswasser gelöst, die Flüssigkeit mit Soda vorsichtig auf alkalische Reaktion gebracht und ausgeäthert. Der Äther wurde über Natriumhydrogencarbonat getrocknet, abdestilliert und der Rückstand bei 160° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm destilliert. Man erhielt ein farbloses Glas, das beim Anreiben mit Petroläther kristallisierte. Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Petroläther und Alkohol-Wasser-Gemisch bei 110–111°.

$C_{21}H_{29}O_4N$	Ber. C 70,15	H 8,20	2 OCH_3 17,28%
(359,25)	Gef. „ 70,15; 70,55	„ 8,14; 8,35	„ 17,22%

Die Substanz zeigte bei der potentiometrischen Titration als Hydrochlorid in 0,1-n. KCl-Lösung bei einer Konzentration von $9,03 \cdot 10^{-4}$ den pK-Wert 9,31. Es muss sich demnach bei dem oben beschriebenen Acetat um eine O-Acetylverbindung handeln.

Zusammenfassung.

Thebain wird durch $LiAlH_4$ in ein Dihydro-thebain (β -Dihydro-thebain, VI) übergeführt, dessen Konstitution ermittelt worden ist. Die Verbindung ist stereoisomer mit dem schon bekannten „Thebainon-enol-methyläther“ (V) und unterscheidet sich von diesem durch Konfigurationsänderung am C-Atom 14. Die primäre Reaktion bei der Einwirkung von $LiAlH_4$ auf Thebain ist eine Spaltung der Äthergruppe des Alkaloids.

Es wird eine Erklärung zu geben versucht, warum bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumchlorid auf Thebain die Bildung des Phenyl-dihydro-thebains mit einer tiefgreifenden Umlagerung in der Molekel verbunden ist, während beim Umsatz mit $LiAlH_4$ die Reaktion in einer frühen Stufe abbricht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

116. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

3. Mitteilung¹⁾.

Über die Alkaloide M und N aus der Fraktion der „schwachen Basen“

von W. Friedrich²⁾ und E. Schlittler.

(19. IV. 50.)

In der ersten Mitteilung³⁾ über die Alkaloide aus *Buxus sempervirens* L. haben wir gezeigt, wie die alkaloidischen Gesamtinhaltsstoffe in zwei Rohfraktionen zerlegt werden können. Ausschütteln der wässrigen Alkaloidlösungen beim Neutralpunkt lieferte die „schwachen

¹⁾ 2. Mitt. K. Heusler & E. Schlittler, Helv. **32**, 2226 (1949).

²⁾ Diese Arbeit bildet den zweiten Teil der Dissertation Werner Friedrich, Basel 1949.

³⁾ E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich, Helv. **32**, 2209 (1949).

Basen“, wogegen die „starken Basen“ erst bei stark ammoniakalischer Reaktion vom Chloroform aufgenommen wurden.

In unserer ersten Arbeit haben wir dann für die Auftrennung der „starken Basenfraktion“ und für die Isolierung einzelner Alkaloid-individuen ein Verfahren ausgearbeitet, bei welchem die Trennung über äthanol-lösliche und äthanol-unlösliche Oxalate eine wichtige Rolle spielt. In der vorliegenden Mitteilung haben wir dieses Verfahren auf die „schwachen Basen“ übertragen, die bis jetzt überhaupt noch nicht bearbeitet worden sind.

Die äthanolische Lösung der „schwachen Basen“ wird mit 10-proz. äthanolischer Oxalsäure genau auf Lackmus neutralisiert. Im Gegensatz zu den „starken Basen“ liefern die „schwachen Basen“ nur geringe Mengen von schwerlöslichen, dunkelgefärbten Oxalaten, die verworfen wurden. Die abfiltrierte Lösung hinterlässt nach dem Eindampfen die rohen, schaumigen, äthanol-löslichen Oxalate, die nach Schema IV (Schema I—III siehe 1. und 2. Mitteilung) aufgearbeitet werden. Die Ausbeuten sind wie früher auf eine Menge von 10 kg getrockneter Buchsblätter umgerechnet. Für die Einzelheiten verweisen wir auf den experimentellen Teil.

Aus dem Schema ist ersichtlich, dass es uns gelang, zwei neue Alkaloide M ($C_{27}H_{46}ON_2$) und N ($C_{22}H_{35}O_2N$) zu isolieren. Die Ausbeuten an kristallisierten Individuen sind auch hier sehr klein und betragen, berechnet auf getrocknete Blätter, etwa ein bis zweihundertstel Promille.

Alkaloid M.

Das Alkaloid M kristallisiert aus Aceton in glänzenden Schuppen und schmilzt bei 203—205°. Es besitzt als bisher einziges Buchsalkaloid einen negativen Drehwert ($[\alpha]_D^{26} = -80^\circ$, in Chloroform). Die Analysen stimmen ausgezeichnet auf die Bruttoformel $C_{27}H_{46}ON_2$, eine Molekulargewichtsbestimmung in Campher ergab aber einen um ca. 20% zu tiefen Wert. C-Methylbestimmungen nach *Kuhn-Roth* lieferten 1,98 und 2,16 Mol Essigsäure. Die *Zerewitinoff*-Bestimmung zeigte zwei aktive Wasserstoffatome an und die N-Methylbestimmung eine einzige N-Methylgruppe. Auf Grund dieser analytischen Resultate und der bei den Buchsalkaloiden A¹⁾ und L²⁾ gesammelten Erfahrungen erscheint es naheliegend anzunehmen, dass das eine N-Atom sekundär gebunden als $-NH-CH_3$ -Gruppe vorliegt, während das andere an einer Ringbildung beteiligt ist. Das zweite aktive Wasserstoffatom dürfte von einer Hydroxylgruppe herrühren.

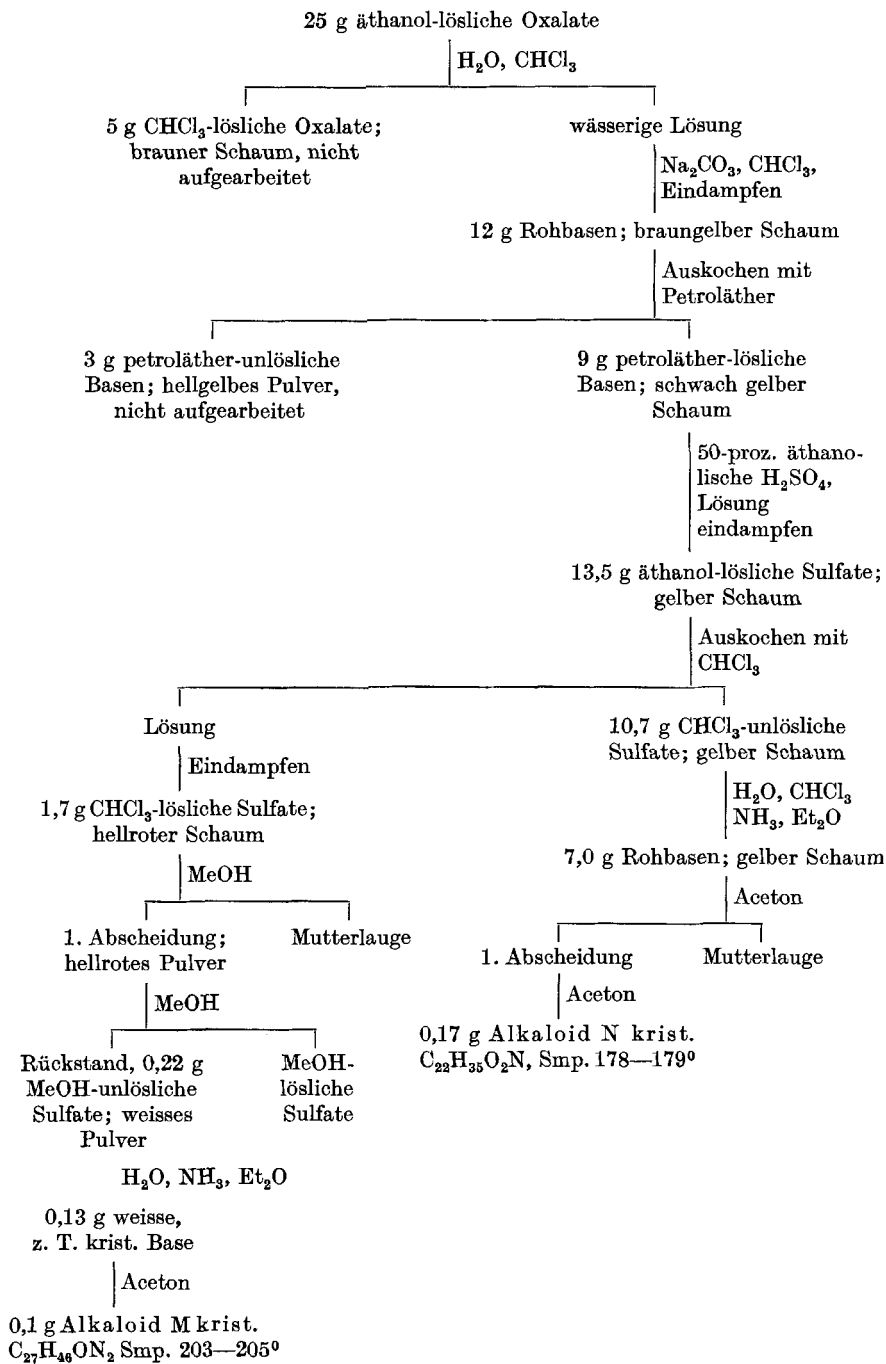
Alkaloid N.

Die länglichen, sechseckigen und farblosen Kristalle des Alkaloids N werden auf dem *Kofler*-Block bei 120° undurchsichtig und schmel-

¹⁾ Vgl. 2. Mitteilung, *Helv.* **32**, 2209 (1949).

²⁾ Vgl. 4. Mitteilung, siehe folgende Arbeit S. 878.

Schema IV.



zen dann scharf bei 178—179°. Bei der quantitativen Trocknung ergibt sich eine totale Gewichtsabnahme von 9,18%. Alle Analysen wurden mit einem quantitativ getrockneten Präparat durchgeführt. Sie stimmen auf die Bruttoformel $C_{22}H_{35}O_2N$. Völlig überraschend ist die Tatsache, dass das Alkaloid N, im Gegensatz zu allen anderen Buchsbasen, nur ein einziges Stickstoffatom, dagegen zwei Sauerstoffatome enthält. Zwei *Zerewitinoff*-Bestimmungen gaben kalt 0,83 und 0,78% und heiss 0,87 und 0,90% aktiven Wasserstoff. Für drei aktive Wasserstoffatome berechnet sich 0,88%. Die N-Methylbestimmung zeigte eine N-Methyl-Gruppe an. Die Vermutung liegt nahe, dem Alkaloid zwei Hydroxylgruppen und eine sekundäre Aminogruppe zuzuschreiben.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1. Herstellung der Oxalate aus den „schwachen Basen“.

35 g „schwache Basen“ werden in 170 cm³ Äthanol gelöst und mit 60 cm³ frisch zubereiteter 10-proz. äthanolischer Oxalsäure auf Lackmus neutralisiert. Dabei entsteht ein dunkler Niederschlag (etwa 1 g), der verworfen wird. Die alkoholische Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Sie hinterlässt 50 g braune, schaumige alkohol-lösliche Oxalate.

2. Aufarbeitung der äthanol-leichtlöslichen Oxalate (Schema IV).

a) Trennung mit Chloroform. 50 g äthanol-lösliche Oxalate werden in 250 cm³ Wasser gelöst, filtriert und je einmal mit 100 und 50 cm³ und sechsmal mit 25 cm³ Chloroform ausgezogen. Die Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft. Sie hinterlässt 10 g schaumige, rotbraune chloroform-lösliche Oxalate.

Die wässrige Lösung mit den chloroform-unlöslichen Oxalaten wird anschliessend mit 50 cm³ Chloroform unterschichtet, mit 50 cm³ gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht und noch zweimal mit je 50 cm³ und sechsmal mit je 25 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden im Vakuum zur Trockene eingedampft. Sie liefern 24 g braune, schaumige Rohbasen.

b) Auskochen der Rohbasen mit Petroläther. 24 g Rohbasen werden 15 Minuten im Wasserbad unter Rückfluss mit 250 cm³ Petroläther ausgekocht und dann wird vom Ungelösten abfiltriert. Diese Operation wird etwa 10mal mit je 200 cm³ Petroläther wiederholt, sodass die letzte Petrolätherfraktion nur noch etwa 0,1 g Base enthält. Die vereinigten Petrolätherauszüge liefern nach dem Eindampfen 18 g schwachgelben Schaum, während als petroläther-unlösliche Basen 6 g eines hellbraunen Pulvers zurückbleiben.

c) Herstellung des Sulfats aus den petroläther-löslichen Basen. 15 g petroläther-lösliche Basen werden in 90 cm³ Äthanol gelöst und mit äthanolischer Schwefelsäure (1:1) genau auf Lackmus neutralisiert. 15 g Basen verbrauchen etwa 3,5 cm³ 50-proz. Schwefelsäure. Es fallen keine schwerlöslichen Sulfate aus. Man dampft im Vakuum ein; der gelbe Schaum der äthanol-löslichen Sulfate wiegt 22,6 g.

d) Auskochen des Sulfats mit Chloroform. 22,6 g äthanol-lösliche Sulfate werden 10 Minuten unter Rückfluss mit 100 cm³ Chloroform ausgekocht. Dann wird die Chloroformlösung sorgfältig vom gebildeten zähen Öl abgetrennt. Man wiederholt diese Operation fünfmal mit je 100 cm³ Chloroform. Die vereinigten Chloroformfraktionen hinterlassen nach dem Eindampfen 2,8 g schaumige, hellrote, chloroform-lösliche Sulfate.

Das chloroform-schwerlösliche Öl verwandelt sich im Vakuum in einen gelben Schaum. Diese chloroform-schwerlöslichen Sulfate (18 g) werden unter f) weiter behandelt.

e) Isolierung des Alkaloids M. 2,8 g chloroform-lösliche Sulfate werden in Methanol gelöst. Diese Lösung engt man auf etwa 3 cm³ ein, nutschts vom ausgefallenen, schwer filtrierbaren, hellroten Pulver ab, wäscht mit Methanol nach und verreibt den Rückstand mit 80 cm³ Methanol. Es verbleiben 360 mg eines weissen Pulvers ungelöst. Dieses ist in Methanol und in Wasser schwer löslich, leichtlöslich dagegen in verdünnten Säuren. Dieses Sulfat wird in Wasser suspendiert, die Suspension mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die farblose Ätherlösung hinterlässt 210 mg teilweise kristallisierte, weisse Base M, die in Methanol und Äther löslich ist.

Zur Analyse wurde 4mal aus Aceton umkristallisiert. Die glänzenden Schuppen (85 mg) schmolzen dann bei 203–205°, mit Alkaloid L¹) ergaben sie eine deutliche Schmelzpunktniedrigung (Smp. 170–183°). Sie wurden 10 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,5 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,02 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet.

C₂₇H₄₆ON₂ Ber. C 78,20 H 11,18 N 6,76%
(414,66) Gef. „ 78,38; 78,16 „ 11,01; 11,19 „ 6,92; 6,70%

Molekulargewicht: Gef. 325 und 322 (in Campher)

Spez. Drehung: 10,10 mg Subst. in 1 cm³ CHCl₃, *l* = 1 dm; [α]_D²⁶ = –80° ± 4°.

6,054 mg Subst. verbrauchten 4,023 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (N-Methyl)

4,630 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* in Anisol bei 20° 0,47 cm³ CH₄ (27°, 738 mm) und bei 100° 0,50 cm³ CH₄ (27°, 738 mm)

5,252; 13,99 mg Subst. verbrauchten nach *Kuhn-Roth* 2,51; 7,26 cm³ 0,01-n. KOH (C-Methyl)

C₂₇H₄₆ON₂

Ber. 1 >N-CH₃ 3,62 2 akt. H 0,49 2 >C-CH₃ 7,25%
Gef. „ „ 3,33 „ „ 0,40 (kalt); 0,43 (heiss) „ „ 7,18; 7,80%

f) Isolierung des Alkaloids N. 18 g chloroform-schwerlösliche Sulfate von d) werden in 180 cm³ Wasser gelöst. Die saure Lösung schüttelt man 4mal mit 20 cm³ Chloroform aus. Die beiden ersten Chloroformauszüge sind stark gefärbt, die nachfolgenden zwei farblos. Vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, hinterlassen sie 160 mg braunen Schaum, der verworfen wird.

Die wässrige Lösung wird nun mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit total 200 cm³ Äther ausgeschüttelt, bis die wässrige Lösung keine *Mayer*-Reaktion mehr gibt. Nach dem Eindampfen der Ätherlösung bleiben 11,46 g eines gelben Schaums zurück. 5,1 g dieses Schaums werden in 50 cm³ Aceton gelöst und man engt dann ein (auf ca. 8 cm³), bis sich eine feste Base ausscheidet. Man dekantiert von dem festen Körper ab und kristallisiert diesen aus Aceton um; Ausbeute 130 mg. Zur weiteren Reinigung wird noch zweimal aus Aceton und viermal aus Methanol umkristallisiert. Die in der Lösung völlig durchsichtigen, länglichen, sechseckigen Blättchen werden auf dem *Kofler*-Block bei 120° trübe, so dass das Vorhandensein von Kristalllösungsmittel wahrscheinlich ist. Die Kristalle sublimieren teilweise ab 160° in Tröpfchen und schmelzen dann scharf bei 178–179°. Alkaloid N ist löslich in Äther und Aceton und leicht löslich in Methanol.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,4 mm und dann quantitativ viermal je 2 Stunden bei 0,02 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet. 1. Abnahme bei 90°: 3,93%; 2.—4. Abnahme bei 100°: 3,46; 1,79; 0,00%. Die totale Abnahme beträgt 9,18% (entspr. 2 Mol Kristallwasser). Sämtliche Analysen wurden mit einem quantitativ getrockneten Präparat durchgeführt.

C₂₂H₃₅O₂N Ber. C 76,46 H 10,21 N 4,05%
(345,51) Gef. „ 76,43; 76,07 „ 10,35; 10,10 „ 3,95; 4,03%

¹) Vgl. 1. Mitteil., *Helv.* **32**, 2209 (1949).

Spez. Drehung: 10,05 mg Subst. in 1 cm³ CHCl₃, $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{25} = +150^\circ \pm 4^\circ$
 2,510 mg Subst. verbrauchten 2,041 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (N-Methyl)
 7,650; 7,065 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* in Anisol bei 20° 1,60; 1,38 cm³
 CH₄ (25°, 743 mm) und bei 100° 1,67; 1,61 cm³ CH₄ (25°, 743 mm)
 C₂₂H₃₅O₂N Ber. 1 >N-CH_3 4,34 3 akt. H 0,88%
 Gef. „ „ 4,07 „ „ 0,83; 0,78 (kalt); 0,87; 0,90 (heiss) %

Die Methylierung der aus den chloroform-schwerlöslichen Sulfaten gewonnenen Rohbasen mit Formaldehyd und Ameisensäure lieferte geringe Mengen an kristallisierten Produkten.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Leitung Dr. H. Gysel) und dem Mikrolaboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung E. Thommen).

Zusammenfassung.

Aus den äthanol-leichtlöslichen Oxalaten der „schwachen Basen-fractionen“ von *Buxus sempervirens* L. werden die beiden neuen Alkaloide M und N isoliert. Die beiden Basen besitzen folgende Charakteristika:

Alkaloid M: C₂₇H₄₆ON₂, Smp. 203—205°, $[\alpha]_D^{26} = -80^\circ$ (in CHCl₃),

Alkaloid N: C₂₂H₃₅O₂N, Smp. 178—179°, $[\alpha]_D^{25} +150^\circ$ (in CHCl₃).

Base N unterscheidet sich von allen bisher bekannten Buchs-alkaloiden dadurch, dass sie nur ein einziges Stickstoffatom besitzt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

117. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

4. Mitteilung¹⁾.

Alkaloid L und kristallisiertes „Alkaloidgemisch“

von E. Schlittler und W. Friedrich²⁾.

(25. IV. 50.)

Bereits in der ersten Mitteilung³⁾ über die Alkaloide von *Buxus sempervirens* haben wir über das Alkaloid L und ein kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ berichtet. In der vorliegenden Arbeit sollen nun das Alkaloid L weiter untersucht und Versuche wiedergegeben werden, in welchen sowohl Alkaloid L als auch das kristallisierte „Alkaloidgemisch“ mit Selen dehydriert werden.

¹⁾ 3. Mitteilung: W. Friedrich & E. Schlittler, *Helv.* **33**, 873 (1950).

²⁾ Diese Arbeit bildet den dritten Teil der Dissertation *Werner Friedrich*, Basel 1949.

³⁾ E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich, *Helv.* **32**, 2209 (1949).

Spez. Drehung: 10,05 mg Subst. in 1 cm³ CHCl₃, $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{25} = +150^\circ \pm 4^\circ$
 2,510 mg Subst. verbrauchten 2,041 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (N-Methyl)
 7,650; 7,065 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* in Anisol bei 20° 1,60; 1,38 cm³
 CH₄ (25°, 743 mm) und bei 100° 1,67; 1,61 cm³ CH₄ (25°, 743 mm)
 C₂₂H₃₅O₂N Ber. 1 >N-CH_3 4,34 3 akt. H 0,88%
 Gef. „ „ 4,07 „ „ 0,83; 0,78 (kalt); 0,87; 0,90 (heiss) %

Die Methylierung der aus den chloroform-schwerlöslichen Sulfaten gewonnenen Rohbasen mit Formaldehyd und Ameisensäure lieferte geringe Mengen an kristallisierten Produkten.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Leitung Dr. H. Gysel) und dem Mikrolaboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung E. Thommen).

Zusammenfassung.

Aus den äthanol-leichtlöslichen Oxalaten der „schwachen Basen-fractionen“ von *Buxus sempervirens* L. werden die beiden neuen Alkaloide M und N isoliert. Die beiden Basen besitzen folgende Charakteristika:

Alkaloid M: C₂₇H₄₆ON₂, Smp. 203—205°, $[\alpha]_D^{26} = -80^\circ$ (in CHCl₃),

Alkaloid N: C₂₂H₃₅O₂N, Smp. 178—179°, $[\alpha]_D^{25} +150^\circ$ (in CHCl₃).

Base N unterscheidet sich von allen bisher bekannten Buchs-alkaloiden dadurch, dass sie nur ein einziges Stickstoffatom besitzt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

117. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

4. Mitteilung¹⁾.

Alkaloid L und kristallisiertes „Alkaloidgemisch“

von E. Schlittler und W. Friedrich²⁾.

(25. IV. 50.)

Bereits in der ersten Mitteilung³⁾ über die Alkaloide von *Buxus sempervirens* haben wir über das Alkaloid L und ein kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ berichtet. In der vorliegenden Arbeit sollen nun das Alkaloid L weiter untersucht und Versuche wiedergegeben werden, in welchen sowohl Alkaloid L als auch das kristallisierte „Alkaloidgemisch“ mit Selen dehydriert werden.

¹⁾ 3. Mitteilung: W. Friedrich & E. Schlittler, *Helv.* **33**, 873 (1950).

²⁾ Diese Arbeit bildet den dritten Teil der Dissertation *Werner Friedrich*, Basel 1949.

³⁾ E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich, *Helv.* **32**, 2209 (1949).

A) Alkaloid L und seine Derivate.

Das Alkaloid L von der Formel $C_{27}H_{48}N_2$ und dem Smp. 198 bis 203° besitzt in Chloroform die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ ¹⁾. Die C-Methylbestimmung nach *Kuhn-Roth* lieferte 1,36 Mol Essigsäure, woraus auf 2 C-Methylgruppen geschlossen werden kann. Die N-Methylbestimmung ergab zwei N-Methylgruppen. Durch Methylieren mit Formaldehyd und Ameisensäure konnte eine dritte Methylgruppe eingeführt werden. Die Analysen dieses Methylierungsprodukts stimmen auf die Formel $C_{28}H_{50}N_2$. Eine *Zerewitinoff*-Bestimmung zeigte, dass das Alkaloid L ein aktives H-Atom besitzt. Es darf somit angenommen werden, dass das eine Stickstoffatom aliphatisch gebunden ist und das zweite Stickstoffatom einem Heteroring angehört. Dass beiden Stickstoffatomen basischer Charakter zukommt, beweist die Bildung eines Dihydrochlorids, das als Monohydrat $C_{27}H_{48}N_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ gute Analysen lieferte. Acetylierungs- und Benzoylierungsversuche ergaben keine Neutralprodukte. Die Analysen zeigten eindeutig Monoacylderivate an. Es müssen also je ein sekundäres und ein tertiäres Stickstoffatom vorliegen.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig nimmt das Alkaloid L ein Mol Wasserstoff auf. Die Analysen des Hydrierungsproduktes lassen die Formeln $C_{27}H_{48}N_2$ oder $C_{27}H_{50}N_2$ als möglich erscheinen.

Die Schmelzpunkte des Alkaloids L und seiner Derivate sind unscharf. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass vielleicht Spuren anderer Basen das prächtig kristallisierende Alkaloid L begleiten, die sich aber nicht abtrennen lassen. Im Gegensatz dazu hat das Monojodmethylat des methylierten Alkaloids L einen scharfen Schmelzpunkt (262—263°). Seine Analyse stimmt auf die erwartete Summenformel $C_{29}H_{53}N_2J$.

Das UV.-Absorptionsspektrum von L zeigt keinerlei Maximum, was bei der starken Sättigung der Molekel und beim Fehlen einer eigentlichen chromophoren Gruppe vorauszusehen war. Hingegen erfolgt ein gradliniger Anstieg der „Absorptionskurve“ gegen 210 m μ .

B) Der *Hofmann*'sche Abbau des Alkaloids L.

*K. Heusler & E. Schlittler*²⁾ gelang es, beim Alkaloid A beide Stickstoffatome, die dort aliphatisch gebunden sind, zu entfernen und, ausgehend vom Alkaloid $C_{25}H_{42}ON_2$, mit sehr geringen Ausbeuten einen ungesättigten Alkohol $C_{23}H_{36}O$ zu erhalten. Bei diesem Abbau wurde beobachtet, dass die beiden Stickstoffatome gegenüber Methyljodid keineswegs gleich reaktionsfähig sind. Infolgedessen kann zuerst das eine und anschliessend das zweite Stickstoffatom entfernt werden.

¹⁾ *E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich*, *Helv.* **32**, 2209 (1949).

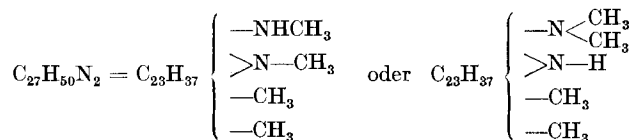
²⁾ *K. Heusler & E. Schlittler*, *Helv.* **32**, 2226 (1949).

Für unsern Abbau diente als Ausgangsmaterial *methyliertes Alkaloid L* $C_{28}H_{50}N_2$, das durch viertägiges Stehen mit Methyljodid bei Zimmertemperatur in guter Ausbeute in das entsprechende Monojodmethylat $C_{29}H_{53}N_2J$ übergeführt werden konnte. Als noch einfacher erwies sich eine Methode, bei welcher die für die Chromatogramme zur Gewinnung von Alkaloid L verwendeten Rohbasen mit Formaldehyd und Ameisensäure methyliert wurden. Die so erhaltene kristallisierte Base mit einem Schmelzpunktsintervall von 10—20° führten wir anschliessend wie oben mit Methyljodid in das Jodmethylat über. Die nach den beiden Methoden hergestellten Jodmethylate waren identisch.

Beim Erhitzen des Monojodmethylats mit Alkali in Äthylen-glykol auf ca. 150° erhielten wir eine Trimethylaminabspaltung, was darauf hindeutet, dass zuerst das aliphatisch gebundene Stickstoffatom abgespalten wird. Allerdings entwickelte sich nur ungefähr 40% des theoretisch berechneten Trimethylamins und in entsprechender Ausbeute isolierten wir die doppelt ungesättigte Des-N-Base $C_{26}H_{43}N$ vom Smp. 122—123°. Gleichzeitig entstanden bei dieser ersten Stufe des *Hofmann'schen* Abbaus Nebenprodukte, die immer noch zwei Stickstoffatome enthalten und die in Äther löslich, also nicht mehr quaternär sind. Zum Teil sind diese Verbindungen auch sauerstoffhaltig. Bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig nahm die oben erhaltene Des-N-Base 2 Mol Wasserstoff auf und lieferte die Tetrahydro-des-N-Base $C_{26}H_{47}N$ vom Smp. 109—111°.

Zur Herstellung des Jodmethylats der Des-N-Base musste diese mit Methyljodid im Bombenrohr auf 75° erhitzt werden. Dieses Des-N-Basen-jodmethylat $C_{27}H_{46}NJ$ konnte in schlechter Ausbeute analysenrein erhalten werden und schmolz dann bei 243°. Für die zweite Stufe des *Hofmann'schen* Abbaus wurde aber ein rohes Jodmethylat verwendet. Leider standen nur 300 mg zur Verfügung. Titrimetrisch wurde festgestellt, dass bei dieser Reaktion nur 11% der berechneten Trimethylamin-Abspaltung eintrat. Beim Aufarbeiten des Reaktionsansatzes konnte überhaupt keine stickstofffreie Neutralsubstanz isoliert werden. Hingegen erhielten wir 160 mg einer reinen Base, die mit der Des-N-Base keine Schmelzpunktserniedrigung ergab. Es hatte also zur Hauptsache Methanol-Abspaltung stattgefunden.

Für das Dihydroalkaloid L kommen infolgedessen folgende zwei Partialformeln in Betracht.



Daraus leitet sich ein Kohlenwasserstoff der Bruttoformel $C_{24}H_{42}$ ab. Wie dem Alkaloid A, so liegt auch dem Alkaloid L ein hochhydriertes, mehrcyclisches System zugrunde.

C) Selendehydrierung des Alkaloids L und des kristallisierten „Alkaloidgemischs“.

K. Heusler und E. Schlittler¹⁾ haben durch Selendehydrierung des Alkaloids A einen Kohlenwasserstoff isoliert, dem sie die Bruttoformel $C_{19}H_{24}$ zuerteilen.

Wir haben sowohl unser kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ als auch das methylierte Alkaloid L mit Selen im Einschlussrohr dehydriert. In beiden Fällen wurde das rote Dehydrierungsöl durch Chromatographieren in eine farblose Hauptfraktion und eine gelbe Nebenfraktion aufgeteilt. Fraktionierte Destillation der Hauptfraktion im HV. lieferte ein farbloses Öl, das im Molekularkolben bei 95–100° Badtemperatur und 0,01 mm Druck überging. Auch in Kohlensäureschnee erstarrte das Öl nicht, mit Tetranitromethan gab es eine rotbraune Färbung. Die Analysen stimmen auf die Summenformel $C_{19}H_{26}$, die Molekulargewichtsbestimmung ergab den Wert von 282 (ber. 254,6).

Der erhaltene Kohlenwasserstoff lässt sich mit Selen nicht weiter dehydrieren. Er erwies sich als optisch aktiv ($[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$, Hexan). Die C-Methylbestimmung nach Kuhn-Roth lieferte 2,13 Mol Essigsäure, so dass mindestens 2 C-Methylgruppen vorhanden sind. Mit Pikrinsäure gibt der Kohlenwasserstoff in gesättigter alkoholischer Lösung keine Fällung.

Bei der Hydrierung des Kohlenwasserstoffs $C_{19}H_{26}$ mit Platin in Hexan-Eisessig nimmt er rasch ein Mol Wasserstoff auf. Auch das Dihydroprodukt ist ein farbloses Öl. Es gibt mit Tetranitromethan immer noch eine starke Färbung und besitzt die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{26} = +36^\circ$ (Hexan). Seine Analysen stimmen auf die Formel $C_{19}H_{28}$.

100 mg des Kohlenwasserstoffs $C_{19}H_{26}$ haben wir mit $KMnO_4$ oxydiert. Auch bei Anwendung von energischen Bedingungen konnten nur geringe Mengen saurer Anteile gefasst werden. Zur Hauptsache entstand ein neutrales Oxydationsprodukt, dem vielleicht die Formel $C_{19}H_{22}O$ zukommt.

Das Absorptionsspektrum des Kohlenwasserstoffs $C_{19}H_{26}$ weist sechs Maxima auf, von denen diejenigen von 260 $m\mu$ und 350 $m\mu$ nach dem Hydrieren verschwunden sind.

Wir haben uns auch mit der Frage befasst, ob unsere Dehydrierungsprodukte einheitlich sind oder nicht, können sie aber noch nicht mit Sicherheit beantworten. Für die Einheitlichkeit sprechen die

¹⁾ Helv. 32, 2226 (1949).

Analysen der chromatographischen Fraktionen von mehreren Aufarbeitungen und die konstanten Hydrierwerte. Ferner stimmen vier Absorptionsmaxima der beiden Kohlenwasserstoffe $C_{19}H_{26}$ und $C_{19}H_{28}$ überein. Gegen die Einheitlichkeit könnte die Tatsache sprechen, dass weder die beiden Kohlenwasserstoffe noch deren Derivate kristallisiert erhalten werden konnten.

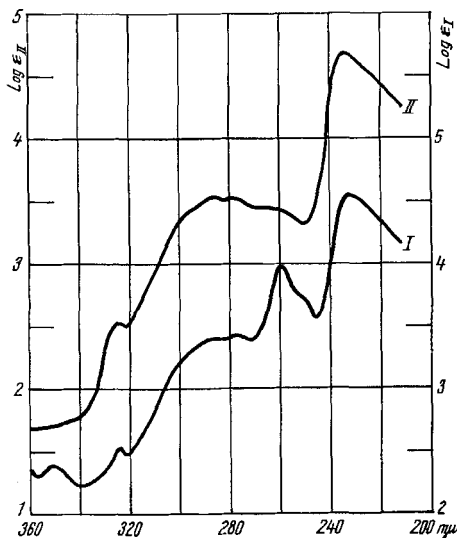


Fig. 1.

UV -Spektren von $C_{19}H_{26}$ und von dessen Dihydroprodukt (Feinsprit).

Kurve I: Dehydrierungsprodukt $C_{19}H_{26}$

Kurve II: Dihydro-Dehydrierungsprodukt $C_{19}H_{28}$

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 250° : $\pm 2^\circ$, über 250° : $\pm 3^\circ$.

A) Alkaloid L und seine Derivate.

Weitere analytische Bestimmungen¹⁾. Für alle Bestimmungen wurde eine 4mal aus Aceton umkristallisierte Base vom Smp. $198-203^\circ$ verwendet, die 7 Stunden bei 25° und 0,02 mm über P_2O_5 getrocknet wurde.

5,135 mg Subst. verbrauchten $7,831 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ ($>N-CH_3$)

4,63; 4,06 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* in Anisol bei 250° 0,09; 0,06 cm^3 CH_4 , bei 100° 0,25; 0,17 cm^3 CH_4

6,674 mg Subst. verbrauchten $2,26 \text{ cm}^3$ 0,01-n. KOH ($>C-CH_3$ nach *Kuhn-Roth*)

$C_{27}H_{48}N_2$ Ber. 2	$>N-CH_3$	7,50	1 akt. H	0,25	1	$>C-CH_3$	3,75	2	$>C-CH_3$	7,50%
(400,68) Gef.	„	7,64	„	0,08; 0,07 (kalt)		$>C-CH_3$	5,09%			
			„	0,22; 0,17 (heiss)%						

¹⁾ CH- und N-Analysen sowie spez. Drehung siehe *Helv.* **32**, 2225 (1949).

Hydrochlorid. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L (Smp. 182–202°) werden in 2 cm³ absolutem Äthanol gelöst und mit vier Tropfen alkoholischer Salzsäure (3:1) versetzt. Die ausgeschiedenen hygroscopischen, weissen Nadeln werden 2mal aus absolutem Äthanol-Äther umkristallisiert. Sie sublimieren ab 240° in Nadeln, verfärben sich ab 280°, ohne bei 320° geschmolzen zu sein.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm und 2 Stunden bei 105° und 0,01 mm getrocknet.

$C_{27}H_{48}N_2$, 2 HCl, H ₂ O	Ber. C 65,96	H 10,66	N 5,70	Cl 14,42%
(491,61)	Gef. „ 65,83	„ 10,78	„ 5,91	„ 14,41%

Dihydro-alkaloid L. 45 mg Alkaloid L vom Smp. 198–203° werden mit 15 mg Platin in 10 cm³ Eisessig hydriert. Nach 30 Minuten kommt die Hydrierung zum Stillstand. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 1,04 Mol (3,00 cm³ bei 23° und 729 mm; ber. für 1 Mol: 2,93 cm³). Man filtriert vom Katalysator ab, verdünnt mit Wasser, macht mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit 50 cm³ Äther aus. Dieser hinterlässt 45 mg weisse, feste Base, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton glitzernde Blättchen bildet, welche teilweise ab 192° in Tröpfchen sublimieren und bei 198–200° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigt keine ausgesprochene Depression (192–196°).

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,02 mm und 2 Stunden bei 70° und 0,01 mm über P₂O₅ getrocknet.

$C_{27}H_{50}N_2$ (402,69)	Ber. C 80,53	H 12,51	N 6,96%
$C_{27}H_{48}N_2$ (400,67)	Ber. „ 80,93	„ 12,08	„ 6,99%
	Gef. „ 80,78; 81,27	„ 11,94; 11,94	„ 6,88; 7,36%
	Gef. „ 80,90; 80,69	„ 12,28; 12,20%	

Molekulargewicht: Gef. 415–440 (in Campher).

Mono-methyl-alkaloid L. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L (Smp. 182–202°) werden mit 40 mg 35-proz. Formaldehyd und 65 mg 100-proz. Ameisensäure versetzt und auf dem Dampfbad unter Rückfluss 8 Stunden erhitzt. Bereits nach 15 Minuten ist die anfangs starke Gasentwicklung fast völlig beendet. Man verdünnt mit 5 cm³ Wasser und schüttelt nach Zusatz von 1 cm³ 2-n. Salzsäure 3mal mit 5 cm³ Äther aus. Dieser wird mit 5 cm³ Wasser gewaschen, das Waschwasser zur sauren Lösung gegeben, diese mit Ammoniak alkalisch gemacht und 3mal mit 15 cm³ Äther ausgezogen. Er hinterlässt 55 mg Rohprodukt, das in Aceton schwerer löslich ist als das Ausgangsmaterial.

Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton und 3mal aus Petroläther umkristallisiert. Die länglichen, glänzenden, regelmässigen Blättchen schmolzen dann bei 201–210°. Sie wurden 8 Stunden bei 25° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,01 mm über P₂O₅ getrocknet.

$C_{28}H_{50}N_2$	Ber. C 81,09	H 12,15	N 6,76%
(414,70)	Gef. „ 80,98	„ 12,09	„ 6,83%

Mono-acetyl-alkaloid L. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L vom Smp. 190–198° werden in 5 cm³ Äther gelöst und zusammen mit 0,25 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Essigsäureanhydrid 60 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wird Äther zugesetzt und die Lösung mit 25 cm³ Wasser ausgeschüttelt. Man macht die wässrige Lösung alkalisch und zieht mit Äther aus. Die Ätherlösung wird 6mal mit 2 cm³ Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 45 mg feste, weisse Base, welche, 1mal aus Aceton und 2mal aus Aceton-Petroläther umkristallisiert, ein anscheinend uneinheitliches Kristallgemisch lieferte. Einzelne Kristalle schmolzen scharf bei 222°, während andere erst bei 235° völlig geschmolzen sind.

Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 25° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 60° und 0,02 mm über P₂O₅ getrocknet.

$C_{29}H_{50}ON_2$	Ber. C 78,67	H 11,38	N 6,33%
(442,71)	Gef. „ 78,30	„ 11,22	„ 6,64; 6,51%

Mono-benzoyl-alkaloid L. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L (Smp. 182—202°) werden in 2 cm³ Äther gelöst und mit 0,5 cm³ Pyridin und 70 mg Benzoylchlorid versetzt. Nach kurzem Stehen (30 Minuten) wird mit 5 cm³ Wasser verdünnt, ammoniakalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung (50 cm³) wäscht man mit Wasser. Dann setzt man 10 cm³ 2-n. Salzsäure zu. Dabei fällt ein schwerlösliches Hydrochlorid aus, das abgetrennt wird. Nach Zusatz von Ammoniak zur wässrigen Suspension nimmt man die Base in Äther auf. Dieser hinterlässt 50 mg feste, weisse Base, die, 1mal aus Äther und 2mal aus Aceton umkristallisiert, feine Nadelchen vom Smp. 220—229° liefert.

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 25° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 60° und 0,02 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₃₄ H ₅₂ ON ₂	Ber. C 80,89	H 10,38	N 5,55%
(504,77)	Gef. „ 81,06	„ 10,75	„ 5,42; 5,92%

B) Der Hofmann'sche Abbau des Alkaloids L.

1. Mono-methyl-alkaloid-L-monojodmethylat.

a) Aus Mono-methyl-alkaloid L: 60 mg Mono-methyl-alkaloid L vom Smp. 198—205° werden in 2 cm³ Methyljodid gelöst. Nach einigen Minuten tritt Trübung ein, die sich allmählich verstärkt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird nochmals 1 cm³ Methyljodid zugegeben und das Gemisch weitere 48 Stunden stehen gelassen. Dann filtriert man ab und wäscht den Rückstand mit absolutem Äther gut nach. Die Ausbeute ist quantitativ (80 mg). Das Jodmethylat kristallisiert aus Aceton in feinen, farblosen Nadeln und schmilzt scharf bei 262—263° unter Zersetzung und Trimethylamin-entwicklung.

Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton umkristallisiert, 14 Stunden bei 20° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,01 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₉ H ₅₃ N ₂ J	Ber. C 62,57	H 9,60	N 5,03	J 22,80%
(556,65)	Gef. „ 62,76	„ 9,52	„ 5,01	„ 22,83; 23,23%

b) Aus den Rohbasen des Alkaloids L: Die für die Gewinnung von Alkaloid L verwendeten Rohbasen werden in üblicher Weise methyliert. 900 mg auf diese Art erhaltenes, kristallisiertes Methylprodukt vom Smp. 198—207° werden in 30 cm³ Methyljodid gelöst. Es bildet sich allmählich ein gallertiger Niederschlag, den man nach 50 Stunden abfiltriert. Das Filtrat hinterlässt nach dem Eindampfen 90 mg Substanz, die man verwirft. Das auf dem Filter zurückbleibende Jodmethylat wird mit 30 cm³ Äther verrieben. Ungelöst bleiben 1,14 g (Ausbeute 95%), die in 300 cm³ Aceton aufgenommen werden. Nach dem Abfiltrieren von 40 mg Unlöslichem engt man die Lösung auf 70 cm³ ein, worauf sich 710 mg feine Nadeln vom Smp. 259—261° abscheiden. Nochmals umkristallisiert, zeigen sie mit den aus Mono-methyl-alkaloid L erhaltenen Nadeln (siehe unter a)) keine Schmelzpunktsdepression.

2. Hofmann'scher Abbau des Mono-methyl-alkaloid-L-mono-jodmethylats.

Dieser wurde nach einer von Julian et al.¹⁾ angegebenen Vorschrift mit 225 mg Jodmethylat in Äthylenglykol vorgenommen, wobei die Reaktion in analoger Weise durchgeführt wurde, wie sie früher beschrieben worden ist²⁾. Die Trimethylaminausbeute schwankte zwischen 22 und 40%. Bei einer Badtemperatur von 200° ist die Abspaltung nach 40 Minuten beendet. Immer entstanden Nebenprodukte, deren Ausbeuten grösser sind als die Ausbeuten der erwarteten Des-N-Base.

Aufarbeitung: Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit 40 cm³ Wasser versetzt, 2mal mit 20 cm³ Chloroform ausgezogen und die Chloroformlösung 4mal mit 15 cm³ 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Die Aufarbeitung der salzsauren Lösung wird weiter unten beschrieben. Sie enthält die Nebenprodukte als wasserlösliche Dihydrochloride.

¹⁾ P. L. Julian, E. W. Meyer & H. C. Printy, Am. Soc. **70**, 1887 (1948).

²⁾ K. Heusler & E. Schlittler, Helv. **32**, 2236 (1949).

Die Chloroformlösung wird noch 2mal mit 5 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Sie hinterlässt 80 mg festes, meist hellgelbes Hydrochloridgemisch, das in Chloroform gut löslich, in Wasser dagegen schwer löslich ist. Es wird 3mal mit 5 cm³ absolutem Äther ausgekocht, wobei 5 mg Verunreinigungen entfernt werden und dann in 30 cm³ Wasser suspendiert. Die Suspension wird mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und die frei gewordene Base mit 200 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterlässt 60 mg halb feste Base, die, einmal aus Aceton-Methanol umkristallisiert, bei 110–119° schmilzt.

Zur Analyse wurde noch 4mal aus Aceton umkristallisiert. Das reine Produkt schmolz dann bei 122–123° und wurde 4 Stunden bei 0,01 mm und Zimmertemperatur über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₈ H ₄₃ N	Ber. C 84,48	H 11,73	N 3,79%
(369,61)	Gef. „ 84,39; 84,29	„ 11,86; 11,65	„ 4,00; 4,09%

Diese Base entspricht in ihrer Zusammensetzung der erwarteten Des-N-Base.

Die salzsaure, mit Chloroform gewaschene Lösung der Aufarbeitung des *Hofmann*'schen Abbaus wird jetzt mit Ammoniak stark alkalisch gemacht, 4mal mit 20 cm³ Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung eingedampft. Der feste, weisse Rückstand (90 mg) wird 4mal aus Aceton umkristallisiert und schmilzt dann bei 229–230°.

Zur Analyse wurden die kleinen Blättchen 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm und 2 Stunden bei 80° und 0,02 mm getrocknet.

C ₂₆ H ₅₄ ON ₂	Ber. C 77,96	H 12,18	N 6,27%
(446,74)	Gef. „ 78,45; 77,98	„ 12,06; 12,11	„ 6,24; 6,36%

3. Hydrierung der Des-N-Base.

85 mg kristallisierte Des-N-Base werden mit 20 mg Platin in 10 cm³ Eisessig hydriert. Nach 4 Stunden kommt die Hydrierung zum Stillstand. Es werden 2,11 Mol. Wasserstoff aufgenommen (12,3 cm³ bei 19° und 738 mm; ber.: 11,6 cm³). Man filtriert vom Katalysator ab, die farblose Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit total 60 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterlässt 80 mg farbloses Öl, aus Aceton erhält man daraus 20 mg Tetrahydro-des-N-Base vom Smp. 101–111°.

Zur Analyse wurde noch 4mal aus Äther-Methanol umkristallisiert. Die Nadelbüschel schmolzen dann bei 109–111° und wurden 14 Stunden bei 25° und 0,01 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₆ H ₄₇ N	Ber. C 83,57	H 12,67	N 3,75%
(373,64)	Gef. „ 83,64	„ 12,28	„ 4,02%

4. Des-N-Basen-jodmethylat.

270 mg Des-N-Base werden in 5 cm³ Methyljodid gelöst und 4 Stunden im Einschlussrohr bei einer Temperatur von 75° gehalten. Dann filtriert man das ausgeschiedene Produkt vom überschüssigen Methyljodid ab und wäscht den Rückstand mit absolutem Äther. Ungelöst bleiben 360 mg (Ausbeute 96%) eines schwach gelben Pulvers, das bei 239° unter teilweiser Zersetzung schmilzt.

Aus 60 mg wurden zur Analyse durch 3maliges Umkristallisieren aus Methanol-Äther ca. 5 mg farblose Nadeln gewonnen, die bei 243° unter Braunwerden und teilweiser Zersetzung schmolzen. Dabei bildeten sich auf dem *Kofler*-Block aus den Zersetzungsprodukten einige Kristalle, die erst über 300° sinterten.

Zur Analyse wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,2 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,003 mm getrocknet.

C ₂₇ H ₄₆ NJ (511,56)	Ber. C 63,39	H 9,06%	Gef. C 62,84	H 8,76%
---	--------------	---------	--------------	---------

5. Hofmann'scher Abbau des Des-N-Basen-jodmethylats.

Der Abbau des Jodmethylats der Des-N-Base (300 mg) wurde wie früher beschrieben durchgeführt und der Reaktionsansatz wie folgt aufgearbeitet:

Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 20 cm³ Wasser versetzt und mit total 80 cm³ Chloroform ausgezogen. Die Chloroformlösung wird mit 15 cm³ Wasser, dann 3mal mit je 15 cm³ 2-n. Salzsäure und 2mal mit 10 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 215 mg festen, weissen Rückstand, der halogen- und stickstoffhaltig ist.

Der salzsaure Auszug gibt mit *Mayer's* Reagens und mit Ammoniak keine Trübung.

Die 215 mg werden in 40 cm³ Wasser suspendiert, die Suspension wird alkalisch gemacht und mit 50 cm³ Äther ausgeschüttelt. Der Ätherlösung setzt man 2-n. Salzsäure zu. Wie zu erwarten war, fällt dabei ein in Wasser unlösliches Hydrochlorid aus. Man trennt von diesem ab, schüttelt den Äther noch 5mal mit 10 cm³ 2-n. Salzsäure und schliesslich mit total 20 cm³ Wasser, trocknet ihn und dampft ein. Er enthält kein Neutralprodukt.

Die vereinigten Salzsäureauszüge mit dem suspendierten Hydrochlorid werden alkalisch gemacht. Dann wird mit Äther ausgeschüttelt. Er hinterlässt 160 mg weisse, feste Base, die aus Aceton kristallisiert; Smp. 119—120°, keine Schmelzpunktsdepression mit der Des-N-Base. Ausbeute, berechnet für Des-N-Base aus dem Jodmethylat, 73%.

C) Selen-Dehydrierungen.

1. Dehydrierung des kristallisierten „Alkaloidgemischs“.

Die Isolierung des kristallisierten „Alkaloidgemisches“ wurde in der ersten Mitteilung beschrieben. Bei einer Aufarbeitung nach jenen Vorschriften lag der Smp. bei 118—175°. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Aceton schmolzen die unregelmässigen Blättchen bei 130—185°.

Zur Analyse wurde 7 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₆ H ₄₄ N ₂ (?)	Ber. C 81,18	H 11,53	N 7,28%
(384,63)	Gef. „ 81,32; 81,16	„ 11,19; 11,25	„ 7,22%

Das kristallisierte „Alkaloidgemisch“ besteht mit grosser Wahrscheinlichkeit ebenfalls aus sauerstofffreien und zwei Stickstoffatome enthaltenden, hochhydrierten Basen. Das Gemisch löst sich sehr leicht in Benzol, Äthanol und Methanol und leicht in Aceton. Die übliche Methylierung führte zu keinen einheitlichen Produkten. Bei der Acetylierung entstanden 34% neutrale und 63% basische Produkte. Beide Fraktionen kristallisierten schlechter als das Ausgangsmaterial.

Da uns auch durch Chromatographieren eine Auftrennung des Gemisches in Individuen nicht gelang, setzten wir dieses Material für Selendehydrierungen ein.

500 mg kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ vom Smp. 110—162° werden mit 2 g Selen verrieben und im Einschussrohr 20 Stunden auf 330° erhitzt. Der Bombeninhalt wird mit 50 cm³ Äther ausgezogen, dann im Mörser zermahlen und anschliessend mit 50 cm³ Äther ausgekocht. Die filtrierte, rotbraune Ätherlösung wird 2mal mit 10 cm³ 2-n. Natronlauge, 4mal mit 10 cm³ 2-n. Salzsäure und 2mal mit Wasser gewaschen, wobei die ausfallenden selenhaltigen, roten Flocken abgetrennt werden. Die in der Aufsicht grün fluoreszierende Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rotbraune Rückstand von 200 mg wird in 5 cm³ Petroläther gelöst und durch eine Säule von 15 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten 40 cm³ Petroläther eluieren 100 mg farbloses Öl und weitere 90 cm³ 15 mg gelbes Öl als zweite Fraktion. Fraktion 2 und die auf der Säule zurückbleibenden selenhaltigen Produkte werden verworfen.

Fraktion 1 fluoresziert blauviolett und ist sehr leicht löslich in Äther, Chloroform, Pentan und Hexan, leicht löslich in Aceton und löslich in Alkohol. Gesättigte alkoholische Lösungen von Fraktion 1 und Pikrinsäure ergeben keine Fällung.

50 mg der Fraktion 1 werden im Molekularkolben bei 0,01 mm destilliert:

Dauer	Badtemperatur	Destillat	Fraktion
5'	95°	5 mg	1
30'	95–100°	30 mg	2
30'	100–110°	5 mg	3
30'	140°	5 mg	4

Die Fraktionen 2 und 3 wurden vereinigt und nochmals bei 0,01 mm und 100° Badtemperatur destilliert. Man erhielt so 30 mg eines fast farblosen, zähflüssigen Öls, das 36 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm über P_2O_5 getrocknet wurde.

$C_{19}H_{26}$ Ber. C 89,70 H 10,30% Gef. C 89,82; 89,80 H 10,15; 10,07%
Mol. Gew. Ber. 254,4 Gef. 282 und 282 (in Campher)

2. Dehydrierung des kristallisierten methylierten Alkaloids L.

1,5 g aus der Mutterlauge des kristallisierten methylierten Alkaloids L gewonnene Kristalle vom Smp. 117–160° werden mit 4,5 g Selen vermisch und im Einschlussrohr 22 Stunden auf 325–330° erhitzt. Die Aufarbeitung geschieht wie unter 1. und liefert 690 mg rotbraunes Öl, das in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 30 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert wird. Die ersten 100 cm³ Petroläther eluieren 320 mg als erste Fraktion und die weiteren 400 cm³ als zweite Fraktion 55 mg gelbes Öl.

160 mg der Fraktion 1 werden im Kugelrohr bei 0,01 mm und einer Blocktemperatur von 180° destilliert, wobei 120 mg in Kugel 1 und 2 übergehen. Diese werden bei 0,2 mm auf 150° erwärmt, wobei 100 mg in Kugel 3 destillieren, und diese liefert schliesslich unter den gleichen Bedingungen in Kugel 4 ein fast farbloses Öl, das im Molekularkolben noch einmal bei 0,8 mm und 150° Badtemperatur und ein zweites Mal bei 0,15 mm und 100 bis 130° Badtemperatur destilliert wird.

Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur und 5 mm getrocknet.

$C_{19}H_{26}$ (254,4) Ber. C 89,70 H 10,30% Gef. C 89,55 H 10,25%

Spez. Drehung: 6,36 mg in 2 cm³ Hexan, $l = 1$ dm

$\alpha_D^{25} = +0,13^\circ; +0,12^\circ$ Gef. $[\alpha]_D^{25} = +41 \pm 5^\circ; +38 \pm 5^\circ$

5,090 mg Subst. verbrauchten 4,25 cm³ 0,01-n. KOH (>C-CH_3 nach Kuhn-Roth)

$C_{19}H_{26}$ (254,4) Ber. 2 >C-CH_3 11,81% Gef. >C-CH_3 12,57%

3. Wiederholung der Dehydrierung mit chromatographiertem Dehydrierungsprodukt.

260 mg mit Petroläther aus Chromatogrammen eluiertes Dehydrierungsprodukt werden mit 800 mg Selen verrieben und im Einschlussrohr 28 Stunden auf 325–340° und 20 Stunden auf 335–350° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe entweicht noch etwas Selenwasserstoff. Die übliche Aufarbeitung ergibt 230 mg rotgelbes Öl, das durch eine Säule von 23 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert wird. Die ersten 50 cm³ Pentan liefern 120 mg farbloses Öl als erste Fraktion, während die folgenden Pentanfraktionen mit total 65 mg gelb gefärbt sind.

Zur Analyse wurden 40 mg der ersten Fraktion im Molekularkolben bei 0,4 mm und 110° und ein zweites Mal bei 100° Badtemperatur destilliert. Das völlig farblose Öl wurde 12 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,03 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{26}$ (254,4) Ber. C 89,70 H 10,30% Gef. C 89,45 H 10,51%

4. Hydrierung des Kohlenwasserstoffs $C_{19}H_{26}$.

40 mg des Kohlenwasserstoffs $C_{19}H_{26}$, in 15 cm³ Hexan-Eisessig (2:1) mit 20 mg Platin hydriert, nehmen in 20 Minuten 1,01 Mol. H_2 (4,2 cm³ bei 27°, 741 mm; ber. 4,10 cm³) auf; in den nächsten 10 Minuten erfolgt keine Wasserstoffaufnahme mehr. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft die Lösung im Vakuum ein.

Zur Analyse wurde das erhaltene, farblose Öl (40 mg) im Molekularkolben bei 0,4 mm und 110–120° und nochmals bei 0,6 mm und 120–130° Badtemperatur destilliert und 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{28}$	Ber. C 89,00	H 11,01%
(256,4)	Gef. „ 88,80; 89,02	„ 10,81; 10,85%

Spez. Drehung: 7,93 mg in 1 cm³ Hexan, $l = 1$ dm

$\alpha_D^{26} = +0,28^\circ; +0,29^\circ$ Gef. $[\alpha]_D^{26} = +35 \pm 4^\circ; +37 \pm 4^\circ$

Das Destillat gibt mit Tetranitromethan eine blutrote Färbung.

Bei einer anderen Hydrierung nahmen 50 mg $C_{19}H_{26}$ mit 50 mg Platinoxyd rasch 1 Mol. Wasserstoff (5,00 cm³ bei 27°, 740 mm; ber. 5,15 cm³) auf; in den nächsten 8 Stunden erfolgte keine Wasserstoffaufnahme mehr.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel (Leitung Dr. H. Gysel), dem Mikrolaboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung E. Thommen) und dem mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser). Die Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Quarz-Spektrophotometer (Modell DU) der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel aufgenommen.

Zusammenfassung.

Das aus den äthanol-leichtlöslichen Oxalaten der „starken Basenfraktionen“ aus *Buxus sempervirens* L. isolierte, sauerstofffreie Alkaloid L enthält eine Doppelbindung, ein sekundäres und ein tertiäres Stickstoffatom. Das eine ist aliphatisch gebunden, während das andere sich in einem Ring befinden dürfte.

Die Selen-Dehydrierungen des Alkaloids L und des kristallisierten „Alkaloidgemisches“ führten zu einem öligen Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{26}$, der eine leicht hydrierbare Doppelbindung enthält.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

118. Zur Kenntnis der Triterpene.150. Mitteilung¹⁾.**Abbau von α -Amyrin bis zum
1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin**

von R. Rüegg, J. Dreiding, O. Jeger und L. Ruzicka.

(26. IV. 50.)

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über die Pyrolyse der tetracyclischen Oxy-diketosäure II²⁾³⁾, die durch oxydativen Abbau von α -Amyrin (I) erhalten worden war⁴⁾. Bereits beim Erhitzen auf 290° zersetzte sich die Säure II und lieferte dabei die ungesättigte Säure C₁₁H₁₈O₂ (IV) sowie ein stark enolisiertes, amorphes Oxy-diketon C₁₉H₂₈O₃. Das letztere Spaltstück, enthaltend die Ringe A, B und C von α -Amyrin, wurde früher nicht weiter untersucht und nur durch Methylieren mit Diazomethan in die isomeren Methyläther VI und VIII übergeführt. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir nun den Abbau des Acetoxy-diketons VII zum 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin (XXI).

Wir haben zuerst die Oxy-diketosäure II durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Diazomethan und Acetanhydrid-Pyridin in den entsprechenden Acetyl-methylester III übergeführt und diese Verbindung in Anlehnung an die frühere Vorschrift⁵⁾ thermisch zersetzt. Bei der Pyrolyse erhielten wir saure und neutrale Anteile, deren Trennung sich bedeutend einfacher gestaltete als die Aufarbeitung der Pyrolyseprodukte von unverestertem II. In den leichtflüchtigen neutralen Pyrolyseprodukten lag der Methylester V vor, welcher bereits früher durch Veresterung der Säure IV mit Diazomethan hergestellt worden war⁵⁾. Aus den laugelöslichen Anteilen liess sich ein stark enolisiertes Acetoxy-diketon C₂₁H₃₀O₄ gewinnen, das im UV. eine breite Absorptionsbande bei ca. 318 m μ , log ϵ = 3,78 aufwies (Figur A, Kurve 1)⁶⁾. An Hand der Lage dieser Bande kann man annehmen, dass von den zwei möglichen isomeren Enolformen des Acetoxy-diketons (VII und IX) die erstere Form überwiegt. Für IX wäre nämlich ein Maximum bei ca. 250–260 m μ zu erwarten gewesen.

1) 149. Mitteilung, *Helv.* **33**, 711 (1950).

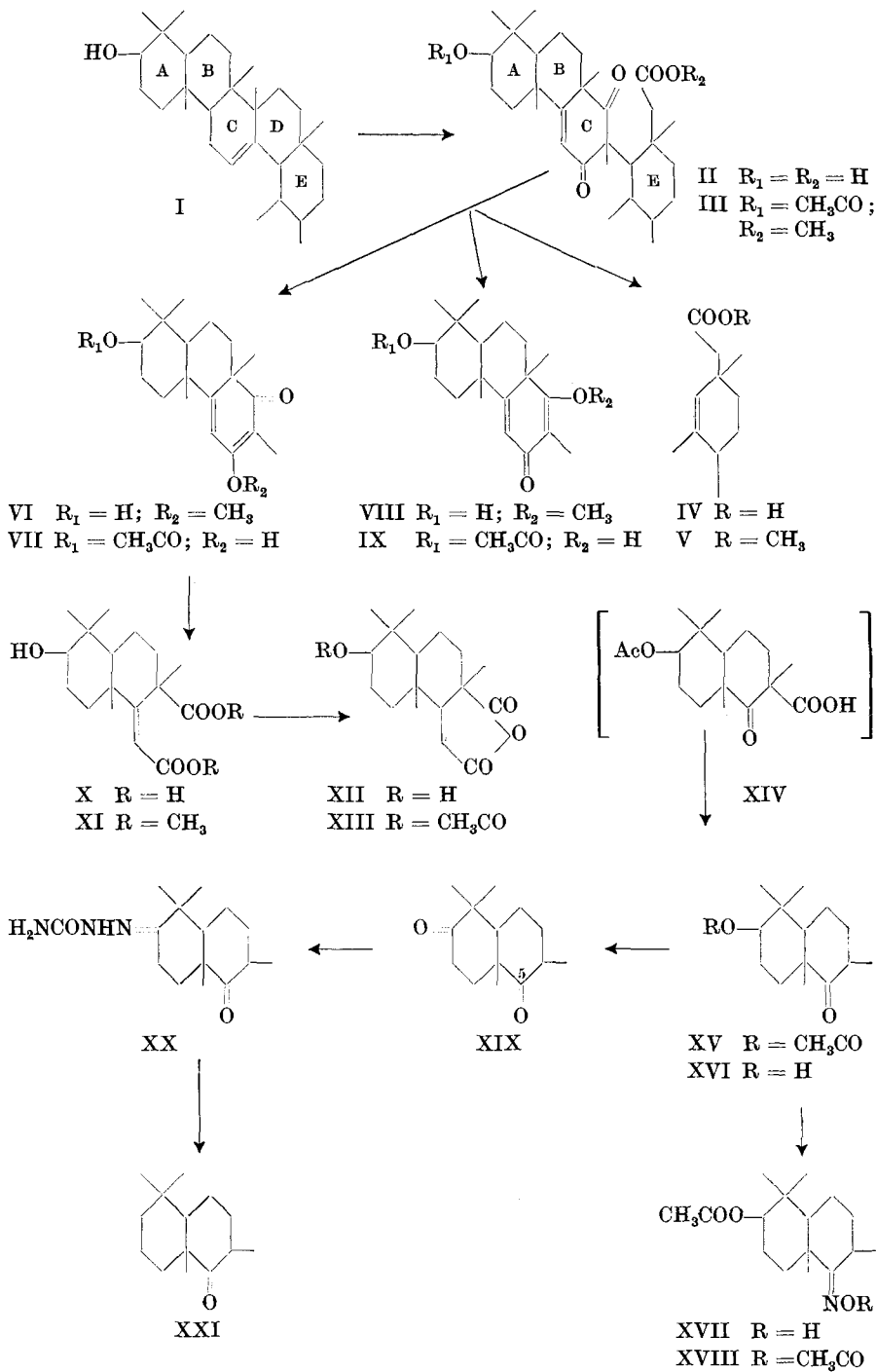
2) O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1294 (1947).

3) Zur Konstitution der Verbindung II vgl. A. Meisels, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **33**, 700 (1950).

4) L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, *Helv.* **30**, 140 (1947).

5) O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1294 (1947).

6) Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.



Beim Abbau der Verbindung VII mit Bromlauge entstand unter Verlust von 2 Ringkohlenstoffatomen und gleichzeitiger Verseifung des Acetoxyrestes die ungesättigte Oxy-dicarbonsäure X, die sich nicht in freier Form isolieren liess, sondern spontan 1 Mol Wasser abspaltete und in das Oxy-anhydrid XII überging. Durch Methylierung von XII mit Dimethylsulfat und Natronlauge erhielten wir den Oxy-dimethylester XI und durch Umsetzung mit Acetanhydrid-Pyridin das Acetoxy-anhydrid XIII, wodurch alle vier Sauerstofffunktionen von XII genügend charakterisiert wurden. Da zudem die Abbauprodukte XI, XII und XIII im UV. eine identische Absorptionskurve mit einem Maximum bei $225\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,2$ (Figur A, Kurve 2) aufweisen, ist die für das Oxy-anhydrid XII angenommene Konstitution eindeutig bewiesen.

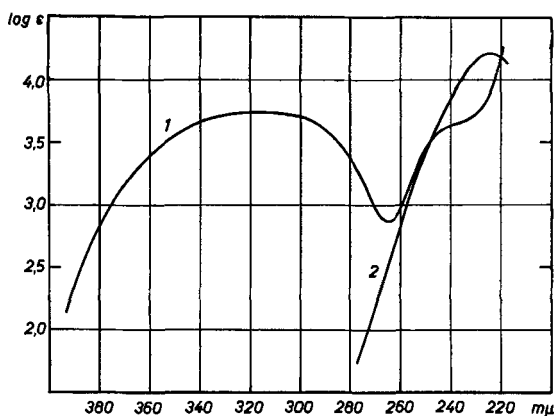


Fig. A.

Kurve 1: Acetoxy-diketon VII

Kurve 2: Oxy-anhydrid XII

Für den weiteren Abbau wurde das Acetat XIII gewählt und in Tetrachlorkohlenstofflösung ozonisiert. Unter Verlust von weiteren 2 Kohlenstoffatomen entstand dabei die in reiner Form nicht isolierte β -Ketosäure XIV, welche 1 Mol Kohlendioxyd abspaltete und in das bicyclische Acetoxy-keton XV überging. Das letztere wurde mit methanolischer Kalilauge zum Oxy-keton XVI verseift. Die Carbonylgruppe von XVI ist, wohl infolge der sterischen Hinderung, ziemlich reaktionsträge und konnte erst unter energischen Bedingungen mit Ketonreagenzien umgesetzt werden. So gelang die Herstellung eines Oxims erst bei längerem Kochen von XV mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridinlösung. Das so gewonnene amorphe Derivat XVII wurde mit Acetanhydrid-Pyridin nachbehandelt und das kristalline Oxim-diacetat XVIII analysiert.

Zur Überführung des Oxy-ketons XVI in das 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin (XXI) musste die Hydroxylgruppe von XVI auf einem Wege eliminiert werden, der Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts eindeutig ausschliesst. Von den in Betracht kommenden Reaktionsvarianten wählten wir die nachfolgende, welche sich auf die bemerkenswerte Reaktionsträgheit des Carbonyls in Stellung 5 stützt. Durch vorsichtige Oxydation von XVI mit Chromsäure stellten wir zuerst das Diketon XIX her, das bei der Umsetzung mit Semicarbazid und Natriumacetat in Methanollösung bei 20° quantitativ das Monosemicarbazon XX lieferte. Das letztere wurde schliesslich nach *Wolff-Kishner* durch Erhitzen mit 10-proz. Natriumäthylat auf 190° in die gesuchte Verbindung XXI übergeführt.

Das optisch aktive trans-Tetramethyldekalin XXI, $[\alpha]_D = -32^\circ$, besitzt die gleiche Anordnung der Ringverknüpfungsstellen wie die Ringe A und B des α -Amyrins und zahlreicher Di- und Tri-terpenverbindungen, die in bezug auf diese Ringe mit dem α -Amyrin verknüpft werden konnten. Wir sind zur Zeit mit der Synthese des Racemates dieses für die Systematik der höheren Terpenverbindungen interessanten Abbauproduktes beschäftigt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Acetyl-methylester III der tetracyclischen Oxy-diketosäure
 $C_{30}H_{46}O_5$ (II)²⁾.

35 g Säure wurden in Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis eine bleibende Gelbfärbung entstand. Nach 10 Minuten wurden einige Tropfen Eisessig zugegeben und das Lösungsmittel am Vakuum abdestilliert. Der so erhaltene Methylester konnte nicht kristallisiert werden und wurde zur Acetylierung in 100 cm³ Pyridin gelöst, mit 100 cm³ Acetanhydrid versetzt und die Lösung 12 Stunden bei 20° gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 38 g Substanz erhalten, die aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert feine Nadeln vom Smp. 167—169° lieferten. Das Analysenpräparat wurde am Hochvakuum 24 Stunden bei 100° getrocknet.

3,632 mg Subst. gaben 9,696 mg CO₂ und 2,941 mg H₂O
 $C_{33}H_{50}O_6$ Ber. C 73,03 H 9,29% Gef. C 72,85 H 9,06%
 $[\alpha]_D = -66^\circ$ (c = 1,00)

Es liegt die Verbindung III vor.

Thermische Spaltung des tetracyclischen Acetyl-methylesters
 $C_{33}H_{50}O_6$ (III)³⁾.

Je 700 mg Substanz wurden in einem am Hochvakuum zugeschmolzenen Glasrohr 20 Minuten auf 290° erhitzt. Das honigartige Produkt wurde in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit verdünnter Natronlauge unter Eiskühlung ausgeschüttelt. Man er-

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ *L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, Helv. 30, 140 (1947).*

³⁾ Vgl. *O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, Helv. 30, 1294 (1947).*

hielt aus 38 g Ausgangsmaterial 16 g neutrale und 22 g saure Pyrolyseprodukte. Der neutrale Teil wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert; Sdp. 100° (11 mm). Zur Analyse wurde eine kleine Probe nochmals destilliert.

3,618; 3,619 mg Subst. gaben 9,730; 9,731 mg CO₂ und 3,335; 3,304 mg H₂O

4,165 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Brecher & Vieböck 6,365 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃.

C ₁₂ H ₂₀ O ₂	Ber. C 73,42	H 10,27	1 OCH ₃ 15,81%
	Gef. „ 73,39; 73,38	„ 10,31; 10,22	„ 15,80%
[α] _D = +38° (c = 1,48)			

Es liegt der Methylester V vor¹⁾.

Der saure Teil der Pyrolyseprodukte kristallisierte aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch. Nach fünfmaligem Umkristallisieren schmolz die Substanz konstant bei 217–222°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden am Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,786 mg Subst. gaben 10,095 mg CO₂ und 2,984 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₀ O ₄	Ber. C 72,80	H 8,73%	Gef. H 72,76	H 8,81%
[α] _D = +68° (c = 0,88)				

Es liegt das tricyclische Acetoxy-diketon VII vor.

Oxydation des Acetoxy-diketons C₂₁H₃₀O₄ (VII) mit Bromlauge.

1 g Substanz wurde in 10 cm³ 2-n. Natronlauge gelöst und mit einer Lösung von 1,68 g Brom in der notwendigen Menge 2-n. Natronlauge versetzt. Nach ½stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Oxydationsmischung mit Äther und Wasser versetzt und in üblicher Weise in neutrale und saure Produkte aufgetrennt. Im Äther verblieben 150 mg harzige Neutralteile, welche nicht näher untersucht wurden. Die wässrig-alkalische Lösung wurde mit überschüssigem Natriumsulfit versetzt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Hierauf wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat- und Sodalösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurden 430 mg einer farblosen, kristallinen Substanz erhalten, die viermal aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert wurde; feine Nadeln vom Smp. 131–132°. Das Analysenpräparat trocknete man 96 Stunden am Hochvakuum bei 60°.

3,882 mg Subst. gaben 9,786 mg CO₂ und 2,820 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₄ O ₄	Ber. C 69,83	H 8,27%	Gef. C 69,87	H 8,26%
[α] _D = +99° (c = 0,71)				

Es liegt das Anhydrid XII der Oxy-dicarbonsäure X vor.

Acetat XIII. Das mit Pyridin-Acetanhydrid wie üblich hergestellte Acetat bildet Blättchen vom Smp. 160–162°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden am Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,820 mg Subst. gaben 9,556 mg CO₂ und 2,700 mg H₂O

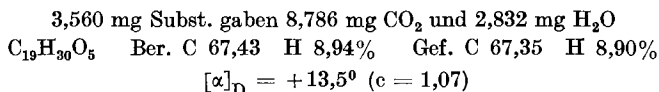
C ₁₉ H ₂₆ O ₅	Ber. C 68,24	H 7,84%	Gef. C 68,27	H 7,91%
[α] _D = +110° (c = 0,76)				

Oxy-dicarbonsäure-dimethylester XI.

150 mg Oxy-anhydrid XII wurden mit 30 cm³ Methanol, 200 mg Kaliumhydroxyd und 0,2 cm³ Wasser 4 Stunden am Rückfluss gekocht; sodann gab man 2 cm³ Dimethylsulfat zu und erhitzte die Lösung weitere 3 Stunden zum Sieden. Nach der üblichen Auf-

¹⁾ Vgl. O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, Helv. 30, 1294 (1947).

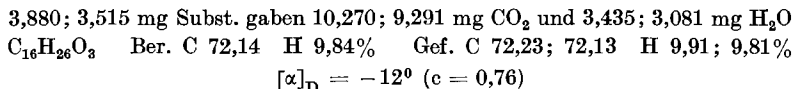
arbeitung wurden 75 mg eines neutralen, kristallinen Produktes erhalten, das man aus Äther-Petroläther umkristallisierte; Smp. 108—109°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur sublimiert.



Durch Ansäuern des Laugeauszuges und Extraktion mit Äther wurden 75 mg Ausgangsmaterial (XII) zurückgewonnen.

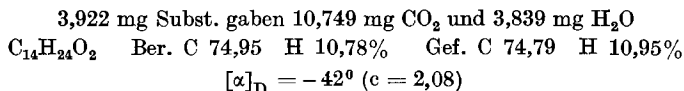
Ozonisation des Acetoxy-anhydrids XIII.

230 mg Substanz wurden in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und bei 0° 30 Minuten mit einem Ozonstrom behandelt. Hierauf wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur das Lösungsmittel verdampft und der ölige Rückstand mit 30 cm³ Wasser 1 Stunde am Rückfluss gekocht, wobei ein Teil der Substanz kristallisierte. Nach der Aufarbeitung erhielt man 180 mg neutrale Ozonisationsprodukte, die im Hochvakuum bei 80° sublimiert wurden. Sodann löste man das Sublimat in Petroläther-Benzol (10:1) und filtrierte durch eine Säule aus 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 128—129°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 80° Blocktemperatur sublimiert.



Es liegt das Acetoxy-keton XV vor.

Alkalische Verseifung. 250 mg Acetoxy-keton XV wurden 3 Stunden mit 50 cm³ 10-proz. äthanolischer Kalilauge verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Verseifungsprodukt zweimal im Hochvakuum destilliert. Sdp. 110—120° (0,02 mm). Das Analysenpräparat kristallisierte nach längerem Aufbewahren; Smp. 50°.



Es liegt die Verbindung XVI vor.

Bei der Acetylierung von XVI mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur wurden Kristalle vom Smp. 127° gewonnen, welche nach der Mischprobe mit dem Acetoxy-keton XV identisch sind.

Oxim-diacetat XVIII. 250 mg Acetoxy-keton XV wurden in 30 cm³ Pyridin gelöst, die Lösung mit 250 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung erhielt man 0,3 g ölige Reaktionsprodukte, die in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert wurden.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	100 cm ³ Benzol	0,01 g Öl
2—5	400 cm ³ Benzol	0,07 g Kristalle, Smp. 126°
6	250 cm ³ Benzol	0,02 g Kristalle, Smp. 124°
7	150 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,14 g Öl
8—11	400 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	0,06 g Öl

Fractionen 2–6 wurden als Ausgangsmaterial XV identifiziert. Die öligen Fractionen 7–11 wurden vereinigt, in 1 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit je 1 cm³ Acetanhydrid und Pyridin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Darnach wurde am Vakuum zur Trockene eingedampft, mit etwas Wasser kurz am Rückfluss gekocht und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das ölige Acetylierungsprodukt wurde nun im Hochvakuum bei 130–150° sublimiert, wonach es in kleinen Nadeln kristallisierte. Nach fünfnaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 120° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° Blocktemperatur sublimiert.

3,784 mg Subst. gaben 9,274 mg CO₂ und 3,043 mg H₂O

5,172 mg Subst. gaben 0,204 cm³ N₂ (17°, 738 mm)

C₁₈H₂₈O₄N Ber. C 66,84 H 9,04 N 4,33%

Gef. „ 66,88 „ 9,00 „ 4,51%

[α]_D = +15° (c = 1,50)

Oxydation des Oxy-ketons XVI mit Chromsäure zum Diketon

C₁₄H₂₂O₂ (XIX).

940 mg Substanz wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst und unter Rühren während 2 Stunden mit einer Lösung von 420 mg Chromtrioxyd in 4,5 cm³ 90-proz. Essigsäure (1,5 Atome O) versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man über Nacht bei 0° stehen, zerstörte hierauf das überschüssige Oxydationsmittel mit Methanol und arbeitete in üblicher Weise auf. Man erhielt so 880 mg neutrale Oxydationsprodukte, welche in Petroläther-Benzol (10:1) gelöst und durch eine Säule aus 27 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1–4	1000 cm ³ Petroläther-Benzol (10:1)	500 mg Kristalle, Smp. 46°
5–7	750 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	160 mg Kristalle, Smp. 46°
8–9	500 cm ³ Benzol	30 mg Kristalle, Smp. 46°
10–11	500 cm ³ Äther	80 mg Öl

Fractionen 1–9 des Chromatogramms wurden vereinigt und zur Analyse im Hochvakuum bei 90–100° Badtemperatur destilliert.

3,660 mg Subst. gaben 10,124 mg CO₂ und 3,204 mg H₂O

C₁₄H₂₂O₂ Ber. C 75,63 H 9,98% Gef. C 75,47 H 9,80%

[α]_D = –73° (c = 1,24)

Es liegt das Diketon XIX vor.

Semicarbazon XX. 650 mg Diketon XIX in 10 cm³ Methanol versetzte man mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazidacetat und liess über Nacht bei 20° stehen. Nach der Aufarbeitung erhielt man aus Methylenchlorid-Methanol Kristalle vom Smp. 207–208°. Das Analysenpräparat trocknete man im Hochvakuum über Nacht bei 80°.

3,747 mg Subst. gaben 8,850 mg CO₂ und 2,985 mg H₂O

3,267 mg Subst. gaben 0,440 cm³ N₂ (21°, 722 mm)

C₁₅H₂₅O₂N₃ Ber. C 64,48 H 9,02 N 15,04%

Gef. „ 64,46 „ 8,91 „ 14,85%

Überführung des Semicarbazons XX in 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin (XXI)¹⁾.

440 mg Substanz wurden mit Natriumäthylat, hergestellt aus 2 g Natrium und 20 cm³ absolutem Feinsprit, über Nacht im Bombenrohr auf 190° erhitzt. Nach der üblichen

¹⁾ Bearbeitet von Herrn Dr. Armin Meyer.

Aufarbeitung dampfte man die ätherische Lösung vorsichtig ein und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Zwischen 120—150° (0,04 mm) gingen 338 mg eines farblosen, glasigen Destillates über. Dieses wurde in 2 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 160 mg Chromtrioxyd in 3,1 cm³ 90-proz. Essigsäure behandelt. Nach 2 Stunden wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit wenig Methanol zerstört und die nach der Aufarbeitung gewonnenen Oxydationsprodukte mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazidacetat versetzt. Nach 2 Tagen bei Zimmertemperatur wurde aufgearbeitet, das Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen und die Lösung durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. 200 cm³ Benzol eluierten 121 mg Öl, welches in einem Kragenkolben bei 150—170° Badtemperatur (12 mm) destillierte. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Hochvakuum destilliert; Sdp. 75—77° (0,01 mm).

3,402 mg Subst. gaben 10,046 mg CO₂ und 3,582 mg H₂O
 C₁₄H₂₄O Ber. C 80,71 H 11,61% Gef. C 80,59 H 11,78%
 $[\alpha]_D = -32^\circ$ (c = 0,65)

Es liegt die Verbindung XXI vor.

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Gewinnung des 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalins (XXI) aus α -Amyrin (I) beschrieben.

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

119. Zur Kenntnis der Triterpene.

151. Mitteilung¹⁾.

Überführung der Chinovasäure in Chinoven-triol und Chinoven-diol

von *H. Diener, O. Jeger* und *L. Ruzicka*.

(26. IV. 50.)

Von den zwei Carboxyl-Gruppen der Oxy-triterpensäure Chinovasäure (I) konnte die eine mühelos in eine Aldehyd-²⁾ bzw. Oxy-methyl-Gruppe³⁾ umgewandelt werden. Dagegen war es bisher nicht möglich, das zweite Carboxyl zu reduzieren, da es sich leicht abspaltete²⁾. In dieser Arbeit berichten wir über die Reduktion der Chinovasäure zu Chinoven-triol (III), sowie der 2-Desoxy-chinovasäure [Chinoven-disäure (VI)] zu Chinoven-diol (XI).

Wir haben zuerst das bereits von *H. Wieland & H. Schlenk*⁴⁾ beschriebene Benzoyl-chinovasäure-dichlorid (II) mit Lithiumalumi-

¹⁾ 150. Mitteilung, *Helv.* **33**, 889 (1950).

²⁾ *L. Ruzicka & A. Marzer*, *Helv.* **25**, 1561 (1942).

³⁾ *L. Ruzicka, S. Szpilfogel & O. Jeger*, *Helv.* **29**, 1520 (1946).

⁴⁾ *A.* **539**, 254 (1939).

Aufarbeitung dampfte man die ätherische Lösung vorsichtig ein und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Zwischen 120—150° (0,04 mm) gingen 338 mg eines farblosen, glasigen Destillates über. Dieses wurde in 2 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 160 mg Chromtrioxyd in 3,1 cm³ 90-proz. Essigsäure behandelt. Nach 2 Stunden wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit wenig Methanol zerstört und die nach der Aufarbeitung gewonnenen Oxydationsprodukte mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazidacetat versetzt. Nach 2 Tagen bei Zimmertemperatur wurde aufgearbeitet, das Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen und die Lösung durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. 200 cm³ Benzol eluierten 121 mg Öl, welches in einem Kragenkolben bei 150—170° Badtemperatur (12 mm) destillierte. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Hochvakuum destilliert; Sdp. 75—77° (0,01 mm).

3,402 mg Subst. gaben 10,046 mg CO₂ und 3,582 mg H₂O
 C₁₄H₂₄O Ber. C 80,71 H 11,61% Gef. C 80,59 H 11,78%
 $[\alpha]_D = -32^\circ$ (c = 0,65)

Es liegt die Verbindung XXI vor.

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Gewinnung des 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalins (XXI) aus α -Amyrin (I) beschrieben.

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

119. Zur Kenntnis der Triterpene.

151. Mitteilung¹⁾.

Überführung der Chinovasäure in Chinoven-triol und Chinoven-diol

von *H. Diener, O. Jeger* und *L. Ruzicka*.

(26. IV. 50.)

Von den zwei Carboxyl-Gruppen der Oxy-triterpensäure Chinovasäure (I) konnte die eine mühelos in eine Aldehyd-²⁾ bzw. Oxy-methyl-Gruppe³⁾ umgewandelt werden. Dagegen war es bisher nicht möglich, das zweite Carboxyl zu reduzieren, da es sich leicht abspaltete²⁾. In dieser Arbeit berichten wir über die Reduktion der Chinovasäure zu Chinoven-triol (III), sowie der 2-Desoxy-chinovasäure [Chinoven-disäure (VI)] zu Chinoven-diol (XI).

Wir haben zuerst das bereits von *H. Wieland & H. Schlenk*⁴⁾ beschriebene Benzoyl-chinovasäure-dichlorid (II) mit Lithiumalumi-

¹⁾ 150. Mitteilung, *Helv.* **33**, 889 (1950).

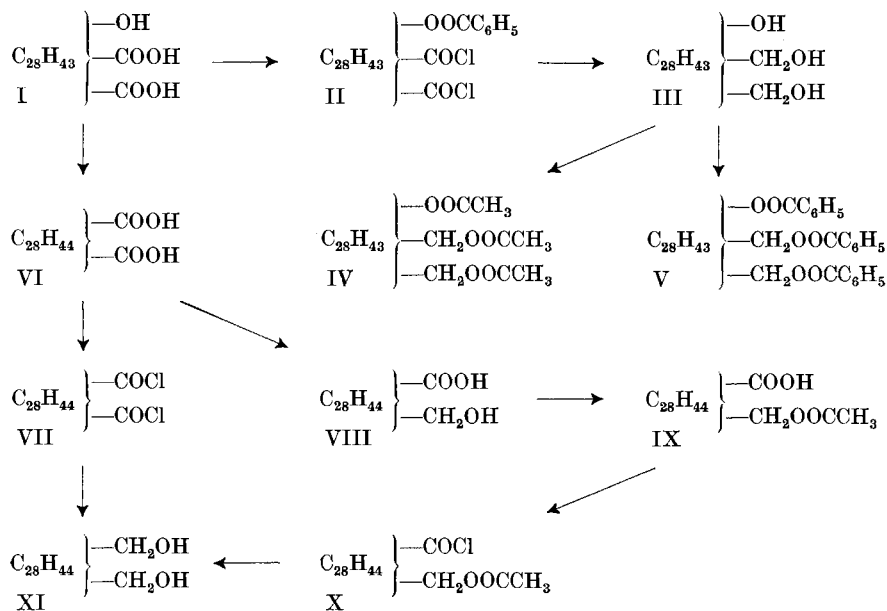
²⁾ *L. Ruzicka & A. Marzer*, *Helv.* **25**, 1561 (1942).

³⁾ *L. Ruzicka, S. Szpilfogel & O. Jeger*, *Helv.* **29**, 1520 (1946).

⁴⁾ *A.* **539**, 254 (1939).

niumphydrid in siedender Dioxanlösung reduziert und erhielten dabei das Chinoven-triol (III), welches durch das kristalline Triacetat IV und Tribenzoat V charakterisiert wurde.

Anschliessend an diese Versuche haben wir die von *L. Ruzicka & A. Marxer*¹⁾ beschriebene 2-Desoxy-chinovasäure (VI) bei gleichen Bedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt und erhielten so eine Oxy-säure $C_{30}H_{48}O_3$ (VIII), die in das Acetat IX übergeführt wurde. Bei der Reduktion der Disäure ist also nur ein Carboxyl zum Oxymethyl reduziert worden und das andere, wohl das leichter abspaltbare, blieb dabei unverändert. Dieses lässt sich also nur in Form des Säurechlorids mit Lithiumaluminiumhydrid in Reaktion bringen.



Schliesslich wurde die Acetylsäure IX mit Thionylchlorid und Pyridin bei Zimmertemperatur in das Säurechlorid X übergeführt und dieses Umwandlungsprodukt erneut mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wobei das Chinoven-diol (XI) entstand. Das Chinoven-diol haben wir noch auf einem zweiten Wege durch Reduktion des Chinoven-disäure-dichlorides (VII) mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Die Acetyl- und Benzoyl-ester von XI konnten bisher nicht in kristalliner Form erhalten werden.

Wir sind mit der Überführung des Chinoven-diols in den Stammkohlenwasserstoff der Chinovasäure beschäftigt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Helv. **25**, 1561 (1942).

Experimenteller Teil¹⁾.

Herstellung von Chinoven-triol (III).

10 g Benzoyl-chinovasäure-dichlorid (II)²⁾ wurden in 120 cm³ Dioxan suspendiert, portionenweise mit 10 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 24 Stunden am Rückfluss bei Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Nach Erkalten wurde auf Eis gegossen, mit Schwefelsäure angesäuert, in Äther aufgenommen und aufgearbeitet. Die sauren Anteile der Reduktion (0,6 g) lieferten ein kristallines Produkt vom Smp. 265—269°, das noch nicht weiter untersucht wurde. Die neutralen Anteile (6,6 g) wurden über 110 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert, die Benzol-Äther-(1:1)-Eluate (5,72 g) vereinigt und aus Äther achtmal umkristallisiert. Die gut ausgebildeten Nadeln gaben mit Tetranitromethan eine sehr schwache Gelbfärbung und schmolzen scharf bei 214°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,577 mg Subst. gaben 10,284 mg CO₂ und 3,501 mg H₂O

8,942; 8,688 mg Subst. gaben bei der Bestimmung des aktiven H nach Zerewitinoff 1,193; 1,128 cm³ Methan (0°, 760 mm Hg)

C₃₀H₅₀O₃ Ber. C 78,55 H 10,99 3 akt. H 0,66%

Gef. „ 78,46 „ 10,95 „ „ 0,60; 0,59%

$[\alpha]_D = +69^\circ$ (c = 0,87)

Triacetat IV. 220 mg Chinoven-triol (III) wurden mit 2 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äthanol und wenig Wasser erhielt man prismatische Kristalle, die bei 179° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° 48 Stunden getrocknet.

3,935 mg Subst. gaben 10,654 mg CO₂ und 3,396 mg H₂O

C₃₆H₅₆O₆ Ber. C 73,93 H 9,65% Gef. C 73,89 H 9,66%

$[\alpha]_D = +75^\circ$ (c = 1,08)

Tribenzoat V. 150 mg Chinoven-triol (III) wurden mit 1,5 cm³ Benzoylchlorid und 2 cm³ Pyridin 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann gab man zum Reaktionsgemisch Wasser zu und erwärmte es 4 Stunden auf dem Wasserbad. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 250 mg eines in Rosetten kristallisierenden Produktes, welches nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Äthanol und wenig Wasser und anschliessend zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform und Äthanol bei 226° konstant schmolz. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Stunden bei 130° getrocknet.

3,685 mg Subst. gaben 10,740 mg CO₂ und 2,685 mg H₂O

C₅₁H₈₂O₆ Ber. C 79,44 H 8,11% Gef. C 79,54 H 8,15%

$[\alpha]_D = +90^\circ$ (c = 1,82)

Reduktion der 2-Desoxy-chinovasäure (VI)³⁾

mit Lithiumaluminiumhydrid zur Oxy-säure C₃₀H₄₈O₃ (VIII).

3,0 g Substanz wurden in 50 cm³ absolutem Dioxan suspendiert und nach Zugabe von 3,0 g Lithiumaluminiumhydrid während 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde auf Eis gegossen, mit Schwefelsäure angesäuert und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, verdünnter Kalilauge und Wasser gewaschen. Die in Kalilauge löslichen Anteile — 200 mg eines öligen Produktes — wurden nicht weiter untersucht. Die in 2-n. Kalilauge unlöslichen Anteile wurden in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 60 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert. Die vereinigten Benzol-Äther-(1:1)-Eluate lieferten 2,5 g Kristalle, die mehrmals aus Chloroform-Petroläther umgelöst wurden und

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschlomorzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen sind in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ H. Wieland & H. Schlenk, A. **539**, 254 (1939).

³⁾ L. Ruzicka & A. Marzer, Helv. **25**, 1561 (1942).

dann bei 180° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde 3 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,639; 3,732 mg Subst. gaben 10,499; 10,772 mg CO₂ und 3,492; 3,493 mg H₂O
 C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89 H 10,60% Gef. C 78,74; 78,76 H 10,74; 10,47%
 [α]_D = +121° (c = 0,56)

Es liegt die Oxy-säure VIII vor.

Acetoxy-säure IX. 140 mg Oxy-säure VIII wurden mit 2 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin versetzt, 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Äthanol und wenig Wasser schmolz das Produkt bei 243°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,657; 3,800 mg Subst. gaben 10,312; 10,718 mg CO₂ und 3,296; 3,398 mg H₂O
 C₃₂H₅₀O₄ Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 76,95; 76,97 H 10,09; 10,00%
 [α]_D = +101° (c = 1,36)

Herstellung von Chinoven-diol (XI).

a) Durch Reduktion des Acetoxy-chlorids X. 1,3 g Acetoxy-säure IX wurden in 8 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit 5 g Thionylchlorid und 5 Tropfen Pyridin versetzt. Nach 24stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde in Äther-Chloroform (1:1) aufgenommen und nacheinander mit Eiswasser, mit eisgekühlter 1-n. Kalilauge und 1-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Nach dem Verjagen des Äthers verblieben 1,4 g ölige Substanz, in welcher wohl die Verbindung X vorliegt. Da diese in kristalliner Form nicht erhalten werden konnte, wurde sie in 40 cm³ Dioxan gelöst und direkt mit 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Nach 24stündigem Kochen am Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und auf übliche Weise aufgearbeitet. Den Neutralteil (1,1 g) löste man in Benzol und chromatographierte über eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II). Mit Benzol-Äther (1:1) konnten insgesamt 870 mg kristallisierende Substanz eluiert werden. Nach siebenmaligem Umkristallisieren aus Petrol-äther-Chloroform wurde der konstante Smp. 152° erreicht. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,612 mg Subst. gaben 10,760 mg CO₂ und 3,675 mg H₂O

9,898 mg Subst. gaben bei der Bestimmung des aktiven H nach Zerewitinoff 0,943 cm³ Methan (0°, 760 mm Hg)

C₃₀H₅₀O₂ Ber. C 81,39 H 11,39 2 akt. H 0,44%
 Gef. „ 81,30 „ 11,39 „ „ 0,43%
 [α]_D = +74° (c = 1,25)

b) Durch Reduktion des Chinoven-disäure-dichlorids (VII)¹⁾. 5,6 g Chinoven-disäure (VI) wurden in 30 cm³ absolutem Benzol suspendiert, mit 25 g Thionylchlorid und 2 cm³ Pyridin versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel am Vakuum abgedampft und Spuren von Pyridin und Thionylchlorid durch mehrmalige Zugabe von absolutem Dioxan und erneutes Abdampfen entfernt. Nach dieser Behandlung fiel das Säurechlorid kristallin aus. Nach viermaligem Umkristallisieren aus absolutem, alkoholfreiem Aceton wurde das Säurechlorid VII in derben, glasklaren Nadeln vom Smp. 161° erhalten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 80° während 2 Tagen getrocknet.

3,979 mg Subst. gaben 10,310 mg CO₂ und 3,140 mg H₂O

4,989 mg Subst. gaben 2,859 mg AgCl

C₃₀H₄₄O₂Cl₂ Ber. C 70,90 H 8,73 Cl 13,97%
 Gef. „ 70,71 „ 8,83 „ 14,18%

¹⁾ Die Verbindung VII wurde bereits von A. Marxer, Diss. ETH., Zürich 1940, als amorphes Öl beschrieben.

6,3 g der Verbindung VII wurden in 100 cm³ absolutem Dioxan suspendiert und unter Zugabe von 8,0 g Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig erwärmt. Bei ca. 50° tritt die Reaktion unter starker Wärmeentwicklung ein. Anschliessend liess man 24 Stunden am Rückfluss sieden. Die Aufarbeitung war gleich wie bei den vorstehend beschriebenen Reduktionen. Der Neutralteil (4,9 g Öl) wurde an einer Säule aus 110 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert. Die Benzol-Äther (1:1)-Fraktionen ergaben 3,4 g Kristalle, die nach sechsmaligem Umlösen aus Petroläther-Chloroform bei 152° schmolzen und mit dem oben beschriebenen Chinoven-diol (XI) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

$$[\alpha]_D = +77^\circ \quad (c = 0,95)$$

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Herstellung von Chinoven-triol (III) und Chinoven-diol (XI) beschrieben.

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

120. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques II¹).

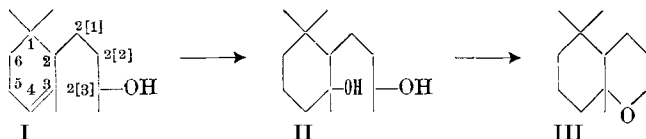
Epoxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane

par M. Stoll et P. Bolle.

(18 I 48)²).

Nous avons montré¹) que les époxydes de poids moléculaire égal ou supérieur à 264 n'avaient plus aucune odeur.

Nous avons donc dirigé nos recherches sur les époxydes de poids moléculaire inférieur, soit 196 et moins, dérivant de l'ionone.



L'époxyde le plus simple de cette série nous a paru être l'anhydride III du tétrahydro-ionane-diol-3,2[3] (II).

Après bien des essais infructueux, nous sommes tombés par hasard sur une bonne méthode de préparation. En voulant préparer le diacétate du glycol II au moyen d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide acétique, nous avons obtenu directement l'époxyde III. En modifiant légèrement les conditions expérimentales, nous avons réussi

¹) 1ère communication, *Helv.* **31**, 849 (1948).

²) Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 29 IV 50 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succrs. de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

6,3 g der Verbindung VII wurden in 100 cm³ absolutem Dioxan suspendiert und unter Zugabe von 8,0 g Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig erwärmt. Bei ca. 50° tritt die Reaktion unter starker Wärmeentwicklung ein. Anschliessend liess man 24 Stunden am Rückfluss sieden. Die Aufarbeitung war gleich wie bei den vorstehend beschriebenen Reduktionen. Der Neutralteil (4,9 g Öl) wurde an einer Säule aus 110 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert. Die Benzol-Äther (1:1)-Fraktionen ergaben 3,4 g Kristalle, die nach sechsmaligem Umlösen aus Petroläther-Chloroform bei 152° schmolzen und mit dem oben beschriebenen Chinoven-diol (XI) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

$$[\alpha]_D = +77^\circ \quad (c = 0,95)$$

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Herstellung von Chinoven-triol (III) und Chinoven-diol (XI) beschrieben.

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

120. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques II¹).

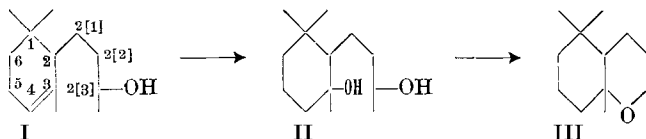
Epoxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane

par M. Stoll et P. Bolle.

(18 I 48)²).

Nous avons montré¹) que les époxydes de poids moléculaire égal ou supérieur à 264 n'avaient plus aucune odeur.

Nous avons donc dirigé nos recherches sur les époxydes de poids moléculaire inférieur, soit 196 et moins, dérivant de l'ionone.



L'époxyde le plus simple de cette série nous a paru être l'anhydride III du tétrahydro-ionane-diol-3,2[3] (II).

Après bien des essais infructueux, nous sommes tombés par hasard sur une bonne méthode de préparation. En voulant préparer le diacétate du glycol II au moyen d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide acétique, nous avons obtenu directement l'époxyde III. En modifiant légèrement les conditions expérimentales, nous avons réussi

¹) 1ère communication, *Helv.* **31**, 849 (1948).

²) Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 29 IV 50 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succrs. de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

à le préparer avec un rendement de 29 %. A côté de l'époxyde III, il se forme un mélange de dihydro-ionols acétylés¹⁾ et un peu d'hydrocarbure. C'est ce dernier qui rend parfois la purification de l'époxyde assez difficile.

Le spectre d'absorption de l'époxyde dans l'ultra-violet n'a fait apparaître que des bandes très peu nettes entre 2500—2400 Å avec un $\log \varepsilon$ très faible (2—2,3).

L'odeur de ce nouvel époxyde est très camphrée et dépourvue de tout intérêt olfactif.

Partie expérimentale.

Epoxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane III.

On dissout 12,5 g de dihydro-ionol- α^2) dans un mélange de 60 g d'acide acétique glacial et 15 g d'acide sulfurique concentré. En laissant reposer ce mélange pendant 35 jours à 0°, il devient d'un rouge violacé. Le produit de réaction est alors versé dans 500 g d'eau glacée, puis extrait à l'éther; ce dernier est lavé à l'eau, au carbonate et de nouveau à l'eau. A la fin du traitement habituel, on sépare le produit par distillation en les fractions suivantes: 1° 9 mm, 78,5—99°, 0,55 g; 2° 9 mm, 102,5—103,5°, 4,35 g; 3° 0,17 mm, 84,5—88,5°, 6,22 g.

La fraction 1° est constituée par un hydrocarbure.

La fraction 2° est constituée par l'oxyde recherché.

La fraction 3° contient l'acétate du mélange des dihydro-ionols.

Fraction 3.

$C_{15}H_{26}O_2$	Calculé C 75,6	H 10,9%	I.E. 235,5
	Trouvé „ 75,2	„ 10,98%	„ 228
	$d_4^{22} = 0,9401$	$n_D^{22} = 1,4687$	

Fraction 2.

Purifié par plusieurs distillations sur sodium³⁾, le produit distille finalement, sous 8 mm de pression, entre 93—96°.

$C_{13}H_{24}O$ (III)	Calculé C 79,53	H 12,25%	Trouvé C 79,72	H 12,47%
	$d_4^{19,3} = 0,9337$	$n_D^{19,3} = 1,4744$	RM_D Calculé 59,48	Trouvé 59,06

Le produit, placé sur un copeau de pin avec de l'acide chlorhydrique concentré, présente une faible coloration en rouge après 10 min. environ. Son odeur est assez forte et ressemble à un mélange de camphre et de cinéol.

RÉSUMÉ.

L'époxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane est sans intérêt olfactif.

Genève, Laboratoires de la Maison
Firmenich & Cie (Succrs. de Chuit, Naef & Cie).

¹⁾ En se basant sur les expériences de L. Ruzicka, G. Büchi & O. Jeger, Helv. **31**, 293 (1948), on peut admettre que ce mélange contenait aussi le dihydro-ionol- γ .

²⁾ Préparé par réduction de la dihydro-ionone- α selon la méthode de Ponndorf. Pour d'autres méthodes de préparation, voir Naves, Helv. **26**, 2153 (1943).

³⁾ La purification est assez difficile à cause de la présence d'un hydrocarbure. Les constantes et l'analyse ci-dessus ont été obtenues avec un produit préparé et distillé sur sodium un an plus tôt. Le produit réagit de nouveau assez fortement avec le sodium, de sorte qu'il fallut le distiller 2 fois sur ce métal avant de pouvoir l'analyser.

121. Pikrotoxin.

5. Mitteilung¹⁾.

Über die Einwirkung von Diazomethan auf Bropikrotoxinin, Pikrotoxinin und α -Pikrotoxininsäure sowie über die Alkalibehandlung der α -Pikrotoxininsäure²⁾

von M. Sutter und E. Schlittler.

(29. IV. 50.)

In unseren bisherigen Mitteilungen haben wir die Alkalieinwirkung auf Pikrotoxinin und α -Dihydro-pikrotoxinin untersucht und neben der hochmolekularen Pikrotoxinincarbonsäure $C_{15}H_{20}O_8$ zwei niedrigmolekulare Spaltstücke $C_8H_{14}O_4$ und $C_7H_8O_4$ isoliert und identifiziert³⁾. Es war uns aber nicht möglich, aus diesen beiden niedrigmolekularen Spaltstücken eine Konstitutionsformel für das Pikrotoxinin zu konstruieren, die wir als Arbeitshypothese hätten verwenden können.

Wie schon früher erwähnt, können gute Gründe dafür angeführt werden, dass Pikrotoxinin zum mindesten einen „normalen Lactonring“ enthält. Während Pikrotoxinin und α -Dihydro-pikrotoxinin bei der Alkalibehandlung in zwei Stücke aufgespalten werden, ist im Bropikrotoxinin $C_{15}H_{15}O_6Br$ die Molekel derart stabilisiert, dass bei der Alkalieinwirkung nur gerade dieser „normale Lactonring“ geöffnet wird und in beinahe quantitativer Ausbeute Bropikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}O_7Br$ entsteht⁴⁾. Diese Säure lässt sich mit Zink und Alkohol entbromen und man gelangt derart zur α -Pikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}O_7$, die die gleichen reduzierenden Eigenschaften besitzt wie das Pikrotoxinin. Auf diesem Umweg scheint es also möglich zu sein, den „normalen Lactonring“ des Pikrotoxinins ohne Beschädigung des unbekannten reduzierenden Systems zu öffnen. Über die Zahl der Ringglieder können wir keine Angaben machen. Auf jeden Fall gelingt es nicht, den Ring wieder zu schliessen und derart Pikrotoxinin zu regenerieren.

Wir haben nun versucht, diesen Lactonring auch durch Diazomethaneinwirkung⁵⁾ nachzuweisen und berichten im folgenden über unsere Beobachtungen.

¹⁾ 4. Mitteilung, *Helv.* **32**, 1860 (1949).

²⁾ Teilweise vorgetragen am 1st International Congress of Biochemistry in Cambridge, 24. August 1949.

³⁾ M. Sutter & E. Schlittler, *Helv.* **30**, 403, 2102 (1947); **32**, 1855 (1949).

⁴⁾ R. J. Meyer & P. Bruger, *B.* **31**, 2958 (1898); P. Horrmann, *B.* **46**, 2793 (1913).

⁵⁾ H. Fischer & H. J. Hofmann, *Z. physiol. Ch.* **245**, 139 (1937); O. Th. Schmidt und Mitarbeiter, *B.* **70**, 2402 (1937); O. Th. Schmidt & H. Kraft, *B.* **74**, 33 (1941); Y. Spencer & G. F. Whight, *Am. Soc.* **63**, 2017 (1941); W. Gruber, *B.* **76**, 135 (1943); J. R. Billeter & K. Miescher, *Helv.* **31**, 1302 (1948).

Diazomethaneinwirkung auf Brompikrotoxinin.

Behandelt man Brompikrotoxinin in Gegenwart von Methanol mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung in der Kälte, so erhält man Brompikrotoxininsäure-methylester $C_{18}H_{19}O_7Br^1$). Die bei dieser schonenden Öffnung des Lactonrings entstandene Carboxylgruppe liegt als Methylester vor, und die entstandene Hydroxylgruppe kann mit Acetanhydrid acetyliert werden. Bei der Oxydation der Brompikrotoxininsäure mit Chromtrioxyd bildet sich ein Keton, was auf das Vorliegen einer sekundären Hydroxylgruppe schliessen lässt. Im Gegensatz dazu lässt sich das Acetat nicht mehr mit Chromtrioxyd oxydieren. Die erhaltene Ketogruppe gibt jedoch keinerlei Derivate, eine Tatsache, die wir im Laufe unserer Untersuchungen auch bei der β -Isopropyl- δ -oxylävlinsäure beobachteten. Unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird die Ketogruppe zur Alkoholgruppe reduziert. Gleichzeitig wird das Brom entfernt und man erhält α -Dihydro-pikrotoxininsäure.

Der Ablauf dieser Reaktion deutet wieder darauf hin, dass im Pikrotoxinin eine Lactongruppierung vorliegt. Diese kann mit Diazomethan normal geöffnet werden, falls der Rest der Molekel durch Einlagerung von Brom stabilisiert wird (sog. „normale Lactongruppe“). Die Verhältnisse sind also weitgehend jenen bei der Alkalibehandlung von Brompikrotoxinin ähnlich.

Diazomethaneinwirkung auf Pikrotoxinin.

Die Einwirkung von Diazomethan auf Pikrotoxinin geht viel weiter als beim Brompikrotoxinin, und es ist nicht leicht, den Ablauf der Reaktion zu verfolgen. Bei der Einwirkung von Diazomethan auf Pikrotoxinin in methylalkoholischer Lösung erhielten wir in anfänglich bescheidener Ausbeute die Verbindung C von der Formel $C_{17}H_{22}O_7$, die sich vom Pikrotoxinin durch den Mehrgehalt von 2 CH_2 -Gruppen und eines Mols Wasser unterscheidet. Zur Steigerung der Ausbeute erwies es sich als zweckmässig, eine Spur Kaliumhydroxyd in wenig Wasser gelöst als Katalysator zuzugeben. Die Ausbeuten an Verbindung C betrugen dann 60–70 %. Daneben bildet sich in kleiner Menge der Dimethylester der Pikrotoxinindicarbonsäure, der auch auf anderem Wege²⁾ aus Pikrotoxinin erhalten werden kann.

Die gleiche Reaktion lässt sich auch mit α -Dihydro-pikrotoxinin durchführen, und man kommt dann, allerdings mit etwas geringeren Ausbeuten, zu der Verbindung Dihydro-C. Das Gelingen der Reaktion ist also nicht an das Vorliegen einer Doppelbindung geknüpft. Merkwürdigerweise versagt die Reaktion mit Diazomethan beim Pikrotoxin.

¹⁾ Loc. cit.

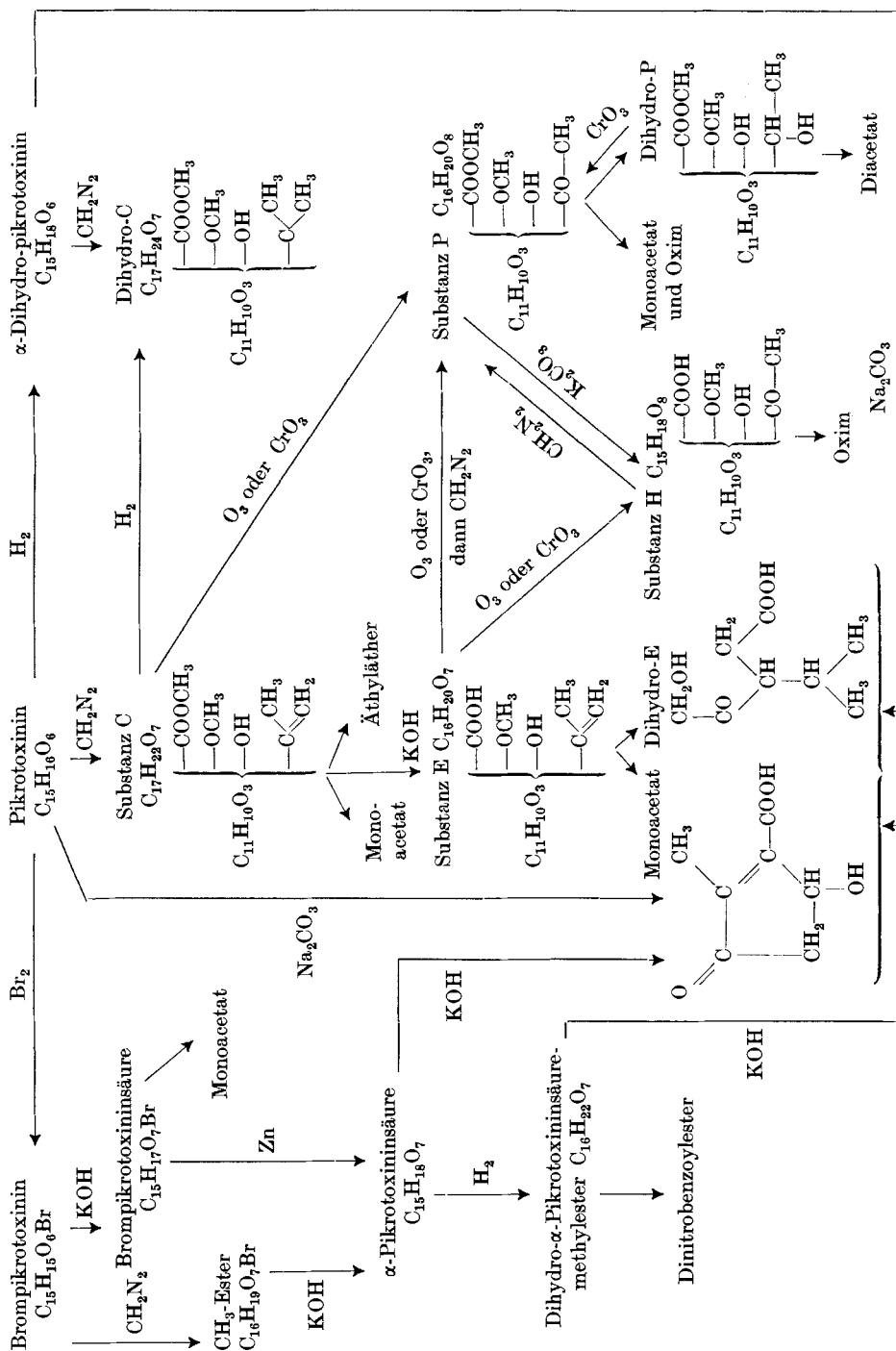
²⁾ P. Horrmann, A. 411, 273 (1916).

Untersuchung der Verbindung C.

Die Substanz C vom Smp. 176—176,5° besitzt die Bruttoformel $C_{17}H_{22}O_7$. Sie enthält zwei Methoxylgruppen, wovon die eine in Form einer Methylestergruppe (wie beim Produkt aus Brompikrotoxinin und Diazomethan) und die andere als Methyläther vorliegt. Daneben besitzt die Verbindung C noch eine alkoholische Hydroxylgruppe, die nur mit Acetylchlorid unter erschwerten Bedingungen acetylierbar ist und die sonderbarerweise mit Chromtrioxyd nicht zum entsprechenden Keton oxydiert werden kann. Diese Hydroxylgruppe kann nach *Purdie* alkyliert werden, dies jedoch nur mit Alkyljodid im Rohr bei hoher Temperatur. Die Verbindung C besitzt noch die Doppelbindung des Pikrotoxinins und kann leicht zum bereits erwähnten Dihydro-C hydriert werden. Eine *Zerewitinoff*-Bestimmung mit der Verbindung C lieferte 1,4 akt. Wasserstoffatome. Da es uns nicht gelang, aus früheren Abbauprodukten eine arbeitshypothetische Formel für Pikrotoxinin aufzustellen, haben wir nun die Substanz C eingehend untersucht, denn es schien ihr bei der Bearbeitung unseres Problems zentrale Bedeutung zuzukommen. Wenn wir auch den Ablauf der Reaktion Pikrotoxinin \rightarrow Substanz C nicht verfolgen können, und wenn angenommen werden muss, dass der Reaktionsmechanismus ein sehr komplexer ist, so hofften wir doch, dass wir aus der Strukturformel von C irgendwelche Schlüsse auf die Konstitution von Pikrotoxinin hätten ziehen können. Mit der Verbindung C haben wir vorerst folgende Reaktionen ausgeführt (siehe dazu auch nebenstehende Tabelle):

Im Gegensatz zum alkaliempfindlichen Pikrotoxinin wird bei Substanz C durch heisse alkalische Verseifung lediglich der Methyl-ester verseift, und man gelangt zur Säure E. Wie C, so kann auch E zur entsprechenden Dihydroverbindung hydriert werden, denn beide Verbindungen enthalten noch die charakteristische Doppelbindung des Pikrotoxinins. Analog erhält man durch Ozonisation oder Chromtrioxyd-oxydation von C und E (bei letzterer mit nachfolgender Methylierung) den Körper P, der zur Säure H verseift werden kann. P und H sind durch Aufspaltung einer Isopropenylgruppe entstanden, welche unter Abspaltung des nachgewiesenen Formaldehyds ein Methylketon gibt. Die beiden Körper geben alle üblichen Carbonylderivate. Bei ihrer Oxydation mit unterbromiger Säure erhält man Bromoform und die entsprechenden Carbonsäuren. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass sich alle diese Reaktionen an der Carbo-methoxy- und an der Isopropenylgruppierung abspielen. Hydroxyl- und Methoxylgruppe spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Besonderes Interesse beansprucht die Verbindung P, $C_{16}H_{20}O_6$, vom Smp. 162—163°. Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei 281 m μ (log ϵ = 1,43). Es scheint also eine einfache Ketogruppe vorzuliegen. P reduziert als einziges Produkt dieser Reihe sowohl Silber-



diammin als auch *Fehling'sche* Lösung. Diese Reduktionskraft hat nichts zu tun mit dem ursprünglichen Reduktionsvermögen des Pikrotoxinins. Sie stammt eher daher, dass die neugebildete Keto-gruppe in α - oder β -Stellung zu einer schon vorhandenen Hydroxylgruppe getreten ist. Obwohl die Substanz P alkaliempfindlich ist, gelingt es doch, durch schonende Verseifung die oben erwähnte Säure H zu erhalten, die durch Diazomethan wieder in Substanz P zurückgeführt werden kann. Auffallend ist, dass H nur noch geringe Reduktionskraft besitzt.

Die Säure H wird aber einfacher und mit besseren Ausbeuten durch Ozonisation oder Chromtrioxyd-oxydation der Säure E gewonnen. Die Säure H liefert ein Oxim, welches wir vergeblich nach *Beckmann* umzulagern versuchten. Die Ketogruppe von P und H kann leicht zu einer sekundären Alkoholgruppe reduziert werden, die zusammen mit einer weiteren vorhandenen Hydroxylgruppe ein Diacetat liefert.

Untersuchungen an der α -Pikrotoxininsäure.

Wir haben oben gesehen, dass man durch Einwirkung von Diazomethan auf Brompikrotoxinin zum Brompikrotoxininsäure-methylester gelangt. Diese Verbindung kann entbromt und verseift werden. Man erhält derart die bereits bekannte α -Pikrotoxininsäure (loc. cit.). Diese Verbindung zählt zu den interessantesten Pikrotoxininderivaten, denn sie unterscheidet sich vom Pikrotoxinin wahrscheinlich nur dadurch, dass der „normale Lactonring“ geöffnet ist. Alles andere, d. h. das reduzierende, säure- und alkaliempfindliche System und die Doppelbindung liegen noch unverändert vor. Wir haben nun auch α -Pikrotoxininsäure der Einwirkung von Diazomethan unterworfen und haben dabei nicht C, sondern den Dimethylester der Pikrotoxinindicarbonsäure in ungefähr 25% Ausbeute isolieren können. Auch dieser Befund zeigt wieder, dass die Bildung von C ein sehr komplexer Vorgang ist und nicht über die α -Pikrotoxininsäure führt. Behandelt man α -Pikrotoxininsäure nach *Horrmann*¹⁾ bei Zimmertemperatur mit wässriger Kalilauge, so erhält man neben 40% Pikrotoxinindicarbonsäure ein rotgelbes Öl, aus dem früher nichts isoliert werden konnte. Wie wir nun nachweisen konnten, enthält dieses Öl zu ungefähr 25% das Spaltstück $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure¹⁾, identifiziert als 2,4-Dinitrophenylhydrazon und als Semicarbazon des Methylesters.

Wird nun α -Dihydro-pikrotoxininsäure analog behandelt und das rotgelbe Öl anschliessend über Floridin XS chromatographiert, so isoliert man in verhältnismässig befriedigender Ausbeute die schon bei der Sodaspaltung des Dihydro-pikrotoxinins aufgefundenen Produkte,

¹⁾ P. Horrmann, A. 411, 273 (1916).

nämlich β -Isopropyl- δ -oxylävalinsäure¹⁾ und die oben genannte $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure.

Es ist also wahrscheinlich, dass die von uns aufgefundene Spaltung des α -Dihydro-pikrotoxinins über die Zwischenstufe der α -Dihydro-pikrotoxininsäure verläuft.

Als einziges Abbau- bzw. Umwandlungsprodukt des Pikrotoxinins besitzt die α -Pikrotoxininsäure noch die gleiche physiologische Wirksamkeit wie das Pikrotoxinin. Diese basiert also nicht auf dem „normalen Lactonring“, sondern auf einem noch unbekannten kompliziert gebauten Sauerstoffsystem.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Untersuchungen am Brompikrotoxinin.

Umsetzung von Brompikrotoxinin mit Diazomethan \rightarrow Brompikrotoxininsäure-methylester.

1,580 g durch Bromieren von Pikrotoxinin erhaltenes rohes Brompikrotoxinin suspendierte man in 50 cm³ Methanol. Hierauf gab man 100 cm³ ätherische Diazomethanlösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff dazu, worauf die Stickstoffentwicklung begann. Man liess 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und gab nochmals 10 cm³ Diazomethanlösung zu. Nach 36stündigem Stehen bei Zimmertemperatur hatte sich der Bodenkörper gelöst, worauf man abfiltrierte und im Vakuum bei 30° zur Trockene eindampfte. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol und man erhielt 0,800 g Brompikrotoxininsäure-methylester vom Smp. 226,5–227,5°. Aus der Mutterlauge erhielt man noch 0,261 g weniger reines Material.

Monoacetat: Hergestellt wie üblich mit Acetanhydrid und Pyridin. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Hexan schmolzen die Würfel bei 221,5°.

$C_{18}H_{21}O_8Br$	Ber. C 48,55	H 4,75	OCH_3 6,96%
(445,25)	Gef. „ 48,82	„ 4,74	„ 7,17%

Verseifung und Entbromung des Brompikrotoxininsäure-methylesters zu α -Pikrotoxininsäure.

Verseifung: 1 g Ester wurde in 30 cm³ Methanol gelöst und mit 0,350 g Kaliumhydroxyd (2,5 Mol) wie üblich kochend verseift. Nach der Aufarbeitung wurde 4mal aus heissem Wasser umkristallisiert, wobei 0,8 g lange Nadeln der Brompikrotoxininsäure vom Zersp. 239–239,5° erhalten wurden. Dieser Zersetzungspunkt ist nur schwer zu erhalten. Meistens zersetzt sich die Säure bei 233–234°.

$C_{15}H_{17}O_7Br$ (389,19)	Ber. C 46,28	H 4,40%	Gef. C 46,31	H 4,23%
------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Monoacetat: Hergestellt mit Acetanhydrid und Pyridin. Umkristallisiert aus heissem Wasser und anschliessend 2mal aus Äther-Pentan. Die Nadelbüschel zersetzten sich bei 232–233°.

$C_{17}H_{19}O_8Br$	Ber. C 47,35	H 4,44	Br 18,53	Acetyl 9,97%
(431,23)	Gef. „ 47,67	„ 4,59	„ 18,68	„ 9,82%

Zur Entbromung wurden 1,35 g Brompikrotoxininsäure in 20 cm³ heissem Alkohol suspendiert und je 2mal mit Portionen von 1,08 g Ammoniumchlorid in 3,37 cm³ Wasser und 1,35 g Zink, wie weiter unten beschrieben, entbromt. Mit 20 cm³ eiskalter 2-n. Schwefelsäure wurde bei 0° 2 Stunden stehengelassen, abgenutscht und der Rückstand aus heissem Wasser umkristallisiert. Die glasklaren Würfel der α -Pikrotoxininsäure wur-

¹⁾ M. Sutter & E. Schlittler, Helv. **30**, 2102 (1947); **32**, 1855 (1949).

den in einer Ausbeute von 1,01 g erhalten und zersetzten sich bei 197,5—198,5°. Reduziert Silberdiammin- und *Fehling'sche* Lösung.

$C_{15}H_{18}O_7$, H_2O (328,30) Ber. C 54,87 H 6,13% Gef. C 55,04 H 5,97%

Oxydation der Brompikrotoxininsäure mit Chromtrioxyd: 0,2 g Brompikrotoxininsäure wurden in wenig Eisessig gelöst und mit 0,210 g Chromtrioxyd in Eisessig (4 Mol) 16 Stunden bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohkristallisat mit Diazomethan verestert und man erhielt den Ketoester in rhombischen, klaren Kristallen aus Äther mit einem Smp. von 151,5—152°.

$C_{16}H_{17}O_7Br$ Ber. C 47,90 H 4,27 Br 19,92 OCH_3 7,73%
(401,20) Gef. „ 48,00 „ 4,33 „ 20,45 „ 7,70%

Entbromung des Brompikrotoxininsäure-methylesters: 0,3 g Bromester suspendierte man in 3 cm³ heissem Alkohol und gab zur siedenden Lösung 0,24 g Ammoniumchlorid in 1,5 cm³ Wasser und dann in kleinen Portionen total 0,3 g Zinkstaub zu. Nachdem sich das Zink schwammig abgeschieden hatte, gab man nochmals die gleichen Mengen portionenweise zu und kochte anschliessend 1 Stunde. Das Zink wurde abfiltriert, gut mit Alkohol mehrmals ausgekocht und die alkoholische Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Zum eiskalten Rückstand gab man 2,5 cm³ kalte 2-n. Schwefelsäure und liess 2 Stunden im Eiskasten bei 0° stehen, nutschte ab und kristallisierte aus heissem Wasser um. Auf diese Weise erhielt man 0,182 g bromfreien α -Pikrotoxininsäure-methylester vom Smp. 184,5—185,5°. Reduziert Silberdiammin- und *Fehling'sche* Lösung.

$C_{16}H_{20}O_7$ Ber. C 59,25 H 6,21 OCH_3 9,57%
(324,32) Gef. „ 59,34 „ 6,28 „ 9,55%

Dihydroverbindung: 50 mg α -Pikrotoxininsäure-methylester wurden mit vorhydriertem Platinoxid und 15 cm³ Eisessig in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei sehr rasch die theoretische Menge von 4,0 cm³ Wasserstoff (0°, 760 mm) aufgenommen wurde. Nach dem Filtrieren und Abdampfen des Eisessigs kristallisierte die Dihydroverbindung aus Äther-Hexan aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren erhielt man glasklare Würfel vom Smp. 152—153°.

$C_{16}H_{22}O_7$ (326,33) Ber. C 58,88 H 6,79% Gef. C 59,00 H 6,85%

3,5-Dinitrobenzoyl ester: 0,2 g Dihydro- α -pikrotoxininsäure-methylester wurden in 10 cm³ Benzol mit 1,0 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und 2 cm³ Pyridin 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Es wurde wie üblich aufgearbeitet und der gelbe, langsam kristallisierende Sirup aus Äther-Pentan und einigen Tropfen Petroläther (50/70) umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle konnten dann gut aus Chloroform-Äther-Pentan umkristallisiert werden. Die klaren gelblichen Nadelbüschel zersetzten sich bei 207—208°.

$C_{23}H_{24}O_{12}N_2$ Ber. C 53,08 H 4,65 N 5,38 OCH_3 5,96%
(520,43) Gef. „ 52,95 „ 4,49 „ 5,69 „ 6,02%

Substanz C.

Umsetzung von Pikrotoxinin mit Diazomethan \rightarrow Substanz C.

2 g Pikrotoxinin suspendierte man in 20 cm³ Methanol und übergoss das Ganze mit 100 cm³ ätherischer Diazomethanolösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff. Unter leichtem Umschwenken liess man 0,5 cm³ Wasser, enthaltend ein halbes Plätzchen Kaliumhydroxyd (ca. 50 mg) der Kolbenwand entlang hineinfließen. Es setzte sofort eine schwache, aber konstante Stickstoffentwicklung ein und man liess 2 Tage bei 0° stehen. Anschliessend wurden nochmals 2 cm³ Wasser zugegeben und weitere 2 Tage bei 0° stengelassen. Hierauf engte man bei 30° im Vakuum ein, gab 20 cm³ Wasser zu, neutralisierte mit 2-n. Salzsäure auf Lackmus und dampfte den Methylalkohol ganz ab. Den Kristallbrei nutschte man ab und kristallisierte aus heissem Wasser um. Die derben, weissen Nadeln schmolzen bei 176—176,5°. Aus der Mutterlauge liess sich durch fraktionierte Kristallisation eine weitere kleine Menge an Reinsubstanz gewinnen. Insgesamt erhielt man 1,350 g reine Substanz C.

$C_{17}H_{22}O_7$ Ber. C 60,34 H 6,55 OCH_3 18,34%
(338,34) Gef. „ 60,11 „ 6,72 „ 18,77%
Akt. H = 0,43; 0,39% entspr. 1,45; 1,33 OH

Dihydroprodukt: Hydriert mit PtO_2 . Smp. 169° , Nadelbüschel aus Wasser.

Umsetzung von α -Dihydro-pikrotoxinin mit Diazomethan \rightarrow Dihydro-C: Der Versuch wurde genau gleich durchgeführt wie oben beschrieben. 0,5 g α -Dihydro-pikrotoxinin gaben in guter Ausbeute 0,430 g Substanz Dihydro-C vom Smp. $168,5$ bis 169° , die mit hydrierter Substanz C keine Schmelzpunkterniedrigung gab.

C-Monoacetat: 0,1 g Substanz C wurden in 2 cm^3 Chloroform gelöst und mit 5 cm^3 Acetylchlorid 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man dampfte im Vakuum bei 30° zur Trockene ein und kristallisierte aus Alkohol-Wasser um. Die feinen Nadelchen schmolzen nach dreimaligem Umkristallisieren bei $147,5$ – 148° . Alle anderen Acetylierungsmethoden versagen.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 59,99	H 6,36	OCH_3 16,32%
(380,38)	Gef. „ 60,19	„ 6,46	„ 16,61%

Kein akt. H vorhanden.

Verseifung der Substanz C \rightarrow Substanz E.

0,5 g C wurden in 15 cm^3 Methylalkohol gelöst und mit 0,207 g Kaliumhydroxyd in $2,5\text{ cm}^3$ Wasser während 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Den Methylalkohol dampfte man anschliessend im Vakuum ab. Beim Ansäuern der alkalischen wässrigen Lösung fielen 0,398 g Nadeln aus, die nach dem Waschen mit eiskaltem Wasser bei 226 – 228° schmolzen. Nach erschöpfendem Ausäthern lieferte die Mutterlauge noch 59 mg Substanz derselben Reinheit. Es wurde aus heissem Wasser umkristallisiert, wobei man derbe Nadeln vom Smp. $229,5$ – 230° erhielt.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$	Ber. C 59,25	H 6,21	OCH_3 9,58%	Äq. Gew. 324,32
(324,32)	Gef. „ 59,53	„ 6,31	„ 9,53%	„ 329

Dihydroprodukt: Hydriert mit PtO_2 . Nadeln aus Wasser. Smp. $246,5$ – $248,5^\circ$.

E-Monoacetat: Hergestellt mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur. Die Nadelbüschel schmolzen nach Umkristallisieren aus Äther-Hexan bei 193 – 195° .

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber. C 59,00	H 6,05%	Äq. Gew. 366,35
(366,35)	Gef. „ 59,00	„ 6,07%	„ 367

Ozonisation der Substanz C \rightarrow Substanz P.

0,5 g C wurden in 20 cm^3 frisch dest. Chloroform gelöst und 1 Stunde bei -20° mit Ozon gesättigt. Nach Eindampfen im Vakuum verblieb ein Sirup, den man in 35 cm^3 warmem Wasser löste und dann stark einengte. Nach einigem Stehen kristallisierten 0,312 g Nadelbüschel aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus siedendem Wasser schmolzen die Kristalle bei $162,5$ – 163° . Die Substanz P reduziert Silberdiammin- und Fehling'sche Lösung.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_8$	Ber. C 56,46	H 5,92	OCH_3 18,23%
(340,32)	Gef. „ 56,61	„ 5,90	„ 18,21%
$[\alpha]_D^{23} + 107^\circ$ ($c = 1,005$ in Aceton)			

Dihydroprodukt (Carbinol): Hydriert mit PtO_2 . Würfel aus Äther-Hexan. Smp. 172 – 173° .

P-Oxim: Dieses kristallisierte aus heissem Wasser in derben Prismen vom Smp. 206 – 207° .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N}$	Ber. C 54,08	H 5,95	N 3,94%
(355,33)	Gef. „ 53,91	„ 6,12	„ 4,03%

P-Monoacetat: 0,1 g P löste man in 1 cm^3 Chloroform und liess mit 2 cm^3 Acetylchlorid 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach üblichem Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Äther-Hexan schmolzen die glasklaren Nadeln bei $136,5$ – $137,5^\circ$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_9$	Ber. C 56,53	H 5,79	OCH_3 16,23%
(382,35)	Gef. „ 56,78	„ 6,02	„ 15,63%

Oxydation von C mit CrO_3 .

0,5 g C wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,588 g Chromtrioxyd in Eisessig (4 Mol) 63 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir schöne Nadelbüschel, die mit dem Ozonisationsprodukt aus C – der Substanz P – identisch waren.

Verätherung der Hydroxylgruppe an Substanz C mit Äthyljodid.

0,3 g C wurden mit 1,4 g frischem, trockenem Silberoxyd gut zerrieben und im Rohr mit 2 cm³ Äthyljodid 20 Stunden bei 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht, das Gemenge von Silberoxyd und Silberjodid gut mit Chloroform ausgekocht und die Lösung im Vakuum bei 40° eingedampft. Der resultierende gelbe Sirup wurde nach Lösen in 1 cm³ Chloroform und Zugabe von 3 cm³ Hexan über 9 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Chloroform-Hexan 1:3 eluierte man in den ersten 3 Fraktionen zu je 16 cm³ das neue Produkt, während anschliessend unverändertes C herausgelöst wird. Man erhielt 0,122 g an C-Äthyläther als Nadelbüschel, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Hexan bei 107–109° schmolzen. Es empfiehlt sich, keine grösseren Mengen als 0,3 g Substanz C anzusetzen, da die Ausbeute sonst noch geringer wird.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7$	Ber. C 62,27	H 7,15	$\text{OCH}_3/\text{OC}_2\text{H}_5$	25,41%
(366,40)	Gef. „ 62,21	„ 7,24	„	25,20%

Dihydroprodukt: Hydriert mit PtO_2 . Smp. 119–120,5° derbe Nadelbüschel aus Hexan.

Ozonisation von Substanz E → Substanz H.

0,3 g Substanz E wurden in 40 cm³ heissem Chloroform gelöst, auf –20° abgekühlt und während 1 Stunde mit Ozon behandelt. Der Abdampfdruckstand war ein farbloser Sirup, der während 4 Stunden mit 10 cm³ Wasser geschüttelt, dann kurz aufgeköcht und im Vakuum zur Trockene verdampft wurde. Aus Äther-Hexan kristallisierte der Rückstand – die Substanz H – in filzigen, büschelförmigen Nadelgruppen vom Smp. 188,5 bis 189° (sintern ab 178°). – Die Darstellung der Substanz H gelingt auf diese Weise leicht. Im Gegensatz dazu liefert die Verseifung der Substanz P vielfach Gemische, und die Ausbeute an H ist geringer.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_8$	Ber. C 55,21	H 5,56	OCH_3	9,51%
(326,29)	Gef. „ 55,08	„ 5,47	„	9,40%

H-Oxim: Dieses kristallisiert aus heissem Wasser in büschelförmigen Prismen vom Smp. 229,5–230°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}$	Ber. C 52,78	H 5,61	N 4,10%
(341,31)	Gef. „ 52,77	„ 5,56	„ 4,18%

Untersuchungen an der α -Pikrotoxininsäure.

Umsetzung der α -Pikrotoxininsäure mit Diazomethan → Pikrotoxinindicarbonsäure-dimethylester: 2 g α -Pikrotoxininsäure löste man in 20 cm³ Methanol und gab unter Eiskühlung langsam 100 cm³ ätherische Diazomethanlösung, bereitet aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, zu. Der Säureester bildete sich spontan. Nachdem die Mischung 2 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden war, gab man 50 mg Kaliumhydroxyd in 1 cm³ Wasser gelöst hinzu und liess vorerst 2 Tage bei 0° und dann weitere 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Im Vakuum wurde bei 30° zur Trockene verdampft, wenig Wasser zugesetzt und mit einer Spur 2-n. Salzsäure auf Lakmus neutralisiert und abgenutscht. Aus heissem Wasser kristallisierte der Dimethylester der Pikrotoxinindicarbonsäure in einer Ausbeute von 0,520 g vom Smp. 181–182° aus. Die Mutterlauge erwies sich zumeist als α -Pikrotoxininsäure.

Verseifung der α -Pikrotoxininsäure: Verfahren nach *Horrmann* (loc. cit.).

Derivate der neu erhaltenen Spaltprodukte: 80 mg des erhaltenen, mit Diazomethan veresterten rotgelben, öligen Verseifungsprodukts wurden in wenig Methanol gelöst und mit einem Überschuss einer methylalkoholischen Lösung von 2,4-Dinitro-

phenylhydrazin-HCl heiss versetzt. Die spontan gebildete Fällung wurde abgenutscht und aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Die gelblichen, kleinen Nadelchen zersetzten sich bei 189–190° und bildeten das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 1^{1,2}-2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure-methylesters, wie Analyse und Mischprobe bestätigen.

$C_{14}H_{14}O_7N_4$ Ber. C 48,00 H 4,03 N 16,00 OCH_3 8,86%
(350,28) Gef. „ 48,22 „ 4,00 „ 16,19 „ 8,77%

Das aus dem veresterten öligen Verseifungsprodukt bereitete Semicarbazon wurde 3mal aus Pyridin umgefällt und zersetzte sich ca. bei 250–255° unter Schwärzung.

$C_9H_{13}O_4N_3$ Ber. C 47,57 H 5,77 N 18,49%
(227,31) Gef. „ 47,84 „ 5,71 „ 18,31%

Nach Analyse und Mischprobe mit authentischem Material liegt das Semicarbazon des 1^{1,2}-2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäureesters vor.

Verseifung der Dihydro- α -Pikrotoxininsäure: 5 g Dihydroverbindung wurden bei 0–5° in 20 cm³ Kalilauge, enthaltend 5,35 g Kaliumhydroxyd (100-proz.) gelöst, und dann 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei Orangefärbung eintrat. Hierauf säuerte man mit konz. Salzsäure auf Kongo an und extrahierte mit Äther während 30 Stunden. Im Äther hatten sich 1,8 g grosse, farblose Würfel abgeschieden, die sich als Dihydropikrotoxinin-dicarbonsäure erwiesen. Der getrocknete und abdestillierte Äther ergab 3,53 g braunrotes Öl, das man in 20 cm³ Äther löste und 2 cm³ Petroläther (50/70) bis eben zur Trübung zugab. Man adsorbierte an 70 g Floridin XS und eluierte wie folgt:

Fractionen	Lösungsmittel	
1	18 cm ³ Äther + 2 cm ³ Petroläther	gelbrotes Öl
2	18 cm ³ Äther + 2 cm ³ Petroläther	gelbrotes Öl
3–5	18 cm ³ Äther + 2 cm ³ Petroläther	gelbrotes Öl + Kristalle; 0,510 g reine β -Isopropyl- δ -oxylävlinsäure, Smp. 109–110,5°
6–10	18 cm ³ Äther + 2 cm ³ Petroläther	gelbrotes Öl + Kristalle; 0,220 g reine 1 ^{1,2} -2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure, Smp. 157–158°

Zusammenfassung.

Pikrotoxinin, Bropmpikrotoxinin und α -Pikrotoxininsäure wurden mit Diazomethan umgesetzt. Bei Pikrotoxinin und Bropmpikrotoxinin konnte die Öffnung eines Lactonrings nachgewiesen werden. Beim Pikrotoxinin findet noch eine weitere Umwandlung eines sauerstoffhaltigen, noch unbekannten Systems statt, wobei man die Substanz C erhält. Diese wurde untersucht und die funktionellen Gruppen weitgehend bestimmt.

Durch kalte alkalische Verseifung war es möglich, aus α -Pikrotoxininsäure neben der bereits bekannten Pikrotoxinin-dicarbonsäure erstmals die 1^{1,2}-2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure zu isolieren und aus Dihydro- α -pikrotoxininsäure zusätzlich noch β -Isopropyl- δ -oxylävlinsäure.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft
Pharmazeutische Abteilung.

122. Über die Reduktion von β -Nitrostyrolen mit Lithiumaluminiumhydrid

von Max Erne und F. Ramirez.

(1. V. 50.)

Die älteren Methoden zur Reduktion von β -Nitrostyrolen zu β -Phenyläthylaminen geben durchwegs schlechte und wechselnde Ausbeuten¹⁾. Nach *Nystrom & Braun*²⁾ und *Hamlin & Weston*³⁾ können β -Nitrostyrol und 3,4-Methylenedioxy-5-methoxy- β -nitrostyrol mit LiAlH_4 zu den entsprechenden β -Phenyläthylaminen reduziert werden⁴⁾.

In der vorliegenden Mitteilung wird die Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (Mezkalin) (I), 2,3,4-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (II), DL- α -Methyl- β -phenyläthylamin (Benzedrin) (III) und 3,4-Methylenedioxy- β -phenyläthylamin (Homopiperonylamin) (IV) nach dieser Methode beschrieben. Die Ausbeuten sind gut und die Reduktion kann auch mit relativ grossen Mengen durchgeführt werden. Beim Versuch, das unbekannte 3,4-Methylenedioxy-5-brom- β -phenyläthylamin (X) darzustellen, zeigt sich, dass die Reduktion von 3,4-Methylenedioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX) je nach den Versuchsbedingungen einen verschiedenen Verlauf nimmt. Bei langer Reaktionsdauer und einem Überschuss an LiAlH_4 wird das Brom aus dem Benzolkern weghydriert und man erhält Homopiperonylamin. Andererseits ist es gelungen, durch Anwendung der theoretischen Menge LiAlH_4 und kurzer Reaktionsdauer das bromierte β -Phenyläthylamin X zu gewinnen.

Bei Bedingungen, die sich zwischen diesen beiden Extremen befinden, erhält man Mischungen der beiden Amine, die sich über die Pikrate trennen lassen. In den bisher in der Literatur beschriebenen LiAlH_4 -Reduktionen von Verbindungen mit aromatischem Halogen⁵⁾ wurde keine Eliminierung desselben beobachtet. Unser Resultat zeigt, dass mit der Möglichkeit zu rechnen ist, dass genügend aktiviertes,

¹⁾ *E. Späth*, M. **40**, 129 (1919); *K. H. Slotta & H. Heller*, B. **63**, 3029 (1930); *D. Hey*, Soc. **1930**, 18; *G. A. Alles*, Am. Soc. **54**, 271 (1932); *A. Skita & F. Keil*, B. **65**, 424 (1932); *K. H. Slotta & G. Szyszk*, J. pr. **137**, 339 (1933); *G. Hahn*, B. **67**, 1210 (1934); *G. Hahn & H. Wassmuth*, B. **67**, 696 (1934); *K. Kindler & E. Brandt*, Arch. Pharm. **273**, 478 (1935).

²⁾ Am. Soc. **70**, 3738 (1948).

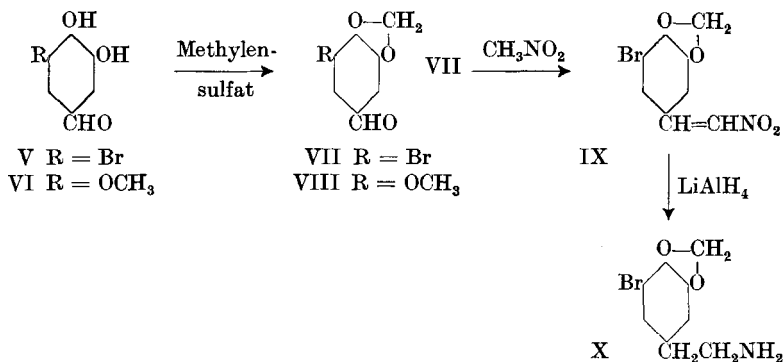
³⁾ Am. Soc. **71**, 2210 (1949).

⁴⁾ Eine Arbeit über die Darstellung phenolischer β -Phenyläthylamine mittels LiAlH_4 von *F. Ramirez & A. Burger* wird demnächst in Am. Soc. erscheinen.

⁵⁾ *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, Am. Soc. **69**, 2548 (1947); **70**, 3738 (1948); *C. C. Price & G. H. Schilling*, Am. Soc. **70**, 4265 (1948).

aromatisches Halogen durch LiAlH_4 weghydriert wird, wodurch die allgemeine Anwendbarkeit des letzteren eingeschränkt ist.

Das benötigte 3,4-Methylenedioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX) wurde aus 3,4-Methylenedioxy-5-brombenzaldehyd (VII) durch Kondensation mit Nitromethan dargestellt. Dabei kann sowohl Natriumhydroxyd wie auch Ammoniumacetat als Katalysator verwendet werden. Der Aldehyd VII seinerseits entsteht, wenn man den bekannten 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (V) mit Methylensulfat in alkalischem Medium umsetzt. Diese Methode zur Darstellung von Methylenedioxyverbindungen¹⁾ wurde auch auf 3,4-Dioxy-5-methoxybenzaldehyd (VI) angewandt, wobei man 3,4-Methylenedioxy-5-methoxybenzaldehyd (Myristicininaldehyd) (VIII) erhält, der bisher nur aus ätherischen Ölen gewonnen wurde.



Experimenteller Teil²⁾.

3, 4, 5-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (I).

Eine Mischung von 2,29 g LiAlH_4 und 300 cm³ absolutem Äther wird in einen Kolben gebracht, der mit Rührer, Rückflusskühler und einem 50 cm³ Soxhlet versehen ist. Im Soxhlet befinden sich 3,68 g 3, 4, 5-Trimethoxy- β -nitrostyrol³⁾, die während 4 Stunden extrahiert werden. Nach Kühlen mit Eis-Kochsalz wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 150 cm³ 2-n. H_2SO_4 versetzt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, mit Lithiumcarbonat⁴⁾ auf pH 6 gebracht, zum Sieden erhitzt und filtriert (Kieselgur). Das noch heisse Filtrat wird mit einer konz. alkoholischen Lösung von 3,9 g Pikrinsäure versetzt. Nach dem Stehen über Nacht erhält man 5,76 g (77% der Theorie) des Pikrates von I. Smp. 216–218° (Lit. 216–218°⁵⁾).

4,76 g des Pikrates werden mit 6-n. HCl zersetzt, die Pikrinsäure mit Nitrobenzol extrahiert und die saure Lösung zur Trockne verdampft. Aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert, bildet das Hydrochlorid von I farblose Kristalle vom Smp. 182–184° (Lit. 184°³⁾). Ausbeute 2,2 g (85% der Theorie).

¹⁾ Siehe *W. Baker*, Soc. **1931**, 1765.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ *K. H. Slotta & G. Szyska*, loc. cit.

⁴⁾ Man verwendet Lithiumcarbonat, weil Lithiumpikrat erheblich löslicher ist, als die übrigen Alkalipikrate. Das auf Zusatz von Pikrinsäure ausfallende Pikrat ist deshalb nicht mit Alkalipikrat verunreinigt.

⁵⁾ *E. Späth*, loc. cit.

2,3,4-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (II).

a) Eine Lösung von 4,8 g 2,3,4-Trimethoxy- β -nitrostyrol¹⁾ in 100 cm³ absolutem Äther wird während 2 Stunden unter Rühren in eine siedende Mischung von 2,7 g LiAlH₄ und 200 cm³ absolutem Äther eingetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt wurde, zersetzt man vorsichtig mit 150 cm³ 2-n. H₂SO₄ und arbeitet wie unter I beschrieben auf. Ausbeute: 7,6 g (86% der Theorie) II-Pikrat von Smp. 136—137° (aus Äthylalkohol) (Lit. 137°)¹⁾. Aus 4,4 g Pikrat erhält man 2,38 g (96% der Theorie) II-Hydrochlorid vom Smp. 167° (aus Äthylacetat) (Lit. 167°)¹⁾.

b) In einem grösseren Ansatz wurden 30 g 2,3,4-Trimethoxy- β -nitrostyrol reduziert. Nach dem Zersetzen mit H₂SO₄ wird die wässrige Lösung mit 33-proz. NaOH versetzt, bis sich das ausfallende Aluminiumhydroxyd wieder aufgelöst hat. Das Ganze wird ausgeäthert, die Lösung mit KOH getrocknet und filtriert. Durch Einleiten von HCl-Gas in diese ätherische Lösung desamins erhält man 25 g (80% der Theorie) II-Hydrochlorid.

DL- α -Methyl- β -phenyläthylamin (III).

Eine Lösung von 9,84 g β -Methyl- β -nitrostyrol²⁾ in 150 cm³ absolutem Äther wird wie unter IIa beschrieben mit 7,98 g LiAlH₄ in 350 cm³ absolutem Äther reduziert. Nach Zusatz von 13,7 g Pikrinsäure erhält man 19,5 g (89% der Theorie) III-Pikrat vom Smp. 143—145° (Lit. 143°)³⁾. Aus 19,5 g Pikrat gewinnt man 7,9 g (87% der Theorie) III-Hydrochlorid vom Smp. 147—148° (aus Äthylacetat) (Lit. 145—147°)³⁾.

3,4-Methylenedioxy- β -phenyläthylamin (IV).

5,8 g 3,4-Methylenedioxy- β -nitrostyrol⁴⁾ werden nach der Soxhlet-Methode wie unter I beschrieben mit 4 g LiAlH₄ in 300 cm³ absolutem Äther während 8 Stunden reduziert. Aufarbeitung wie unter IIb gab 5,35 g (86% der Theorie) IV-Hydrochlorid vom Smp. 206—210°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat erhält man farblose Nadeln vom Smp. 210—211° (Lit. 211°)⁵⁾. Das Pikrat schmilzt bei 176—177° (Lit. 174—176°)⁶⁾.

3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (V).

222 g Protocatechualdehyd⁷⁾ werden unter schwachem Erwärmen in 2000 cm³ Eisessig gelöst. Nach dem Erkalten gibt man eine Lösung von 100 cm³ Brom in 500 cm³ Eisessig zu und kühlt unter fließendem Wasser. Nach dreistündigem Stehen bei 10° wird der dicke, gelbe Niederschlag abgesaugt. Nach mehrtägigem Stehen hat sich ein weiterer Niederschlag gebildet, der abgesaugt und mit dem ersten vereinigt wird. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhält man 162 g Aldehyd V (Smp. 226—228°). Durch Aufarbeiten der alkoholischen Mutterlauge gewinnt man weitere 58 g (Smp. 225—227°). Gesamtausbeute 220 g (63% der Theorie). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol bildet der 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd farblose Nadeln vom Smp. 228—230° (unter Zersetzung) (Lit. 230° korr.)⁸⁾.

3,4-Methylenedioxy-5-brombenzaldehyd (VII).

70 g V werden unter N₂-Atmosphäre in einer Lösung von 107 g KOH in 700 cm³ Wasser aufgelöst. Man erwärmt auf 50° und gibt unter Rühren 70 g Methylensulfat⁹⁾ zu. Nachdem das Reaktionsgemisch noch zwei weitere Stunden bei 50° gerührt wurde, ver-

¹⁾ A. A. Slotta & G. Szyska, loc. cit.

²⁾ G. A. Alles, loc. cit.

³⁾ D. H. Hey, loc. cit.

⁴⁾ N. A. Lange & W. E. Hambourger, Am. Soc. **53**, 3865 (1931).

⁵⁾ F. Faltis, G. Wagner & E. Adler, B. **77**, 686 (1944).

⁶⁾ H. Decker, A. **395**, 282 (1913).

⁷⁾ Org. Synth. Coll. Vol. II, 549.

⁸⁾ R. Pschorr, A. **391**, 23 (1912).

⁹⁾ W. Baker, loc. cit.

setzt man mit 500 cm³ Wasser, um gebildetes Kaliumsulfat in Lösung zu bringen. Das Ganze wird nun mit Äther extrahiert. Aus der wässrigen Schicht fällt HCl unveränderten 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (34 g Trockengewicht), der noch feucht wieder mit Methylensulfat umgesetzt werden kann. Nach dreimaligem Wiederholen der Reaktion werden die Ätherextrakte über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert.

Man erhält so 22 g (30% der Theorie) schwach gelb gefärbten 3,4-Methylenedioxy-5-brombenzaldehyd vom Smp. 118–120°. Nach Umkristallisieren aus Methanol oder Äthylacetat bildet der Aldehyd farblose Nadeln vom Smp. 124–125°¹⁾.

C₈H₅O₃Br Ber. C 41,95 H 2,21% Gef. C 42,17 H 2,34%

p-Nitrophenylhydrazon: aus Eisessig rote Nadeln, Smp. 244–245° unter Zersetzung.

C₁₄H₁₀O₄N₃Br Ber. N 11,54% Gef. N 11,51%

3,4-Methylenedioxy-5-methoxybenzaldehyd (VIII).

Werden 4 g 3,4-Dioxy-5-methoxybenzaldehyd (VI)²⁾, 7,6 g KOH in 50 cm³ Wasser und 5 g Methylensulfat wie unter VII beschrieben umgesetzt, erhält man 700 mg (17% der Theorie) des Aldehyds VIII in Form farbloser Nadeln vom Smp. 129–130° (aus Wasser) (Lit. 130°)³⁾. 2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 231–232° (Lit. 232°)⁴⁾.

3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-nitrostyrol (IX).

a) 4,58 g Aldehyd VII werden durch Erwärmen auf 50° in 280 cm³ Äthylalkohol gelöst. Man kühlt darauf unter Rühren auf 15° ab, gibt 2,4 g Nitromethan zu und lässt bei derselben Temperatur eine Lösung von 2 g NaOH in 50 cm³ Äthylalkohol innert 30 Minuten eintropfen. Man rührt 2 Stunden weiter bei 15°, wobei ein weisser Niederschlag ausfällt, der durch Zusatz von 100 cm³ Wasser in Lösung gebracht wird. Die etwas trübe Lösung wird filtriert und unter Rühren innert einer halben Stunde in eine Mischung von 30 cm³ konz. HCl und 30 cm³ Wasser eingetropft, wobei das gelbe Nitrostyrol ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol gewinnt man 2,75 g IX (51% der Theorie) vom Smp. 156–158°. Durch dreimaliges Umlösen aus Äthylalkohol erhält man das 3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-nitrostyrol analysenrein in Form hellgelber Nadeln vom Smp. 160–161°.

C₉H₆O₄NBr Ber. C 39,73 H 2,24 N 5,15%

Gef. „ 39,66 „ 2,20 „ 5,02%

b) 3,44 g Aldehyd VII werden mit 3 g Ammoniumacetat und 1,2 g Nitromethan in 50 cm³ Eisessig 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Die anfangs gelbe Lösung färbt sich dabei braun. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und der bräunlich gelbe Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol unter Zusatz von Norit erhält man 1,52 g (37% der Theorie) Nitrostyrol IX vom Smp. 156–158°⁵⁾.

Reduktion von 3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-nitrostyrol (IX)

zu 3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-phenyläthylamin (X).

Zu einer Mischung von 380 mg LiAlH₄ (93-proz.)⁶⁾ und 100 cm³ absolutem Äther lässt man unter Rühren bei Zimmertemperatur innert ungefähr 3 Minuten eine Lösung von

¹⁾ S. Uyeo [B. 73, 661 (1940)] erwähnt diese Verbindung, ohne eine Darstellungsmethode anzugeben. Nach einer Privatmitteilung von Prof. S. Uyeo hat er den Aldehyd auf ähnliche Weise gewonnen.

²⁾ W. Bradly, R. Robinson & G. Schwarzenbach, Soc. 1930, 811.

³⁾ F. W. Semmler, B. 24, 3818 (1891).

⁴⁾ W. Baker, A. R. Penfold & J. L. Simonsen, Soc. 1939, 439.

⁵⁾ Ein Versuch, das Nitrostyrol IX durch sechstägiges Stehenlassen des Aldehyds (0,5 g) mit 0,12 g Nitromethan und 50 mg Methylamin in 20 cm³ Methanol herzustellen, führte zu 0,4 g einer sehr unlöslichen, über 300° schmelzenden Verbindung, die nicht näher untersucht wurde.

⁶⁾ 10% mehr als die theoretische Menge nach R. F. Nystrom & W. G. Brown, loc. cit.

1,54 g IX in 400 cm³ absolutem Äther einlaufen. Dabei gerät der Äther in heftiges Sieden. Nachdem das Ganze noch weitere 2 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt wurde, arbeitet man wie unter IIb auf. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser erhält man 620 mg (40% der Theorie) X-Hydrochlorid (Smp. 238—244°). Durch mehrmaliges Umkristallisieren gewinnt man das Hydrochlorid analysenrein als farblose, glitzernde Blättchen vom Smp. 250—251° (unter Zersetzung).

C₉H₁₀O₂NBr, HCl Ber. C 38,53 H 3,95 N 4,99%
 Gef. „ 38,77 „ 4,22 „ 4,89%

Das freie Amin X erhielt man durch dreimaliges Destillieren bei 80—85°/0,01 mm als farbloses Öl ($n_D^{25} = 1,5850$), das sich beim Stehen braun färbt und an der Luft sehr rasch CO₂ absorbiert.

Pikrat: aus Äthylalkohol oder Wasser gelbe Prismen, Smp. 211—212° (unter Zersetzung).

C₉H₁₀O₂NBr, C₆H₃O₇N₃ Ber. N 11,84% Gef. N 11,91%

Reduktion von 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX) zu 3,4-Methyldioxy- β -phenyläthylamin (IV).

544 mg IX werden nach der Soxhlet-Methode mit 380 mg LiAlH₄ in 100 cm³ absolutem Äther wie unter I beschrieben reduziert. Dauer 10 Stunden. Beim Aufarbeiten wie unter IIb erhält man 330 mg rohes Hydrochlorid (Smp. 192—196°). Nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser gewinnt man 280 mg (70% der Theorie) IV-Hydrochlorid (Smp. 202—205°, der Mischschmelzpunkt mit reinstem IV-Hydrochlorid vom Smp. 210—211° liegt bei 203—210°). Durch sechsmaliges Umkristallisieren aus Aceton-Wasser steigt der Smp. auf 209—211° Pikrat Smp. 175—176°. Die Mischschmelzpunkte dieser Derivate mit den entsprechenden unter IV dargestellten zeigen keine Erniedrigung.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie*, Basel, und der *R. Earll McConnell Foundation of New York* zu Dank verpflichtet.

Die Analysen wurden mit Unterstützung der Firma *Smith, Kline and French Laboratories*, Philadelphia, Pa., durch *Clark Microanalytical Laboratory*, Urbana, Ill., ausgeführt.

Zusammenfassung

Die folgenden β -Phenyläthylamine wurden aus den entsprechenden β -Nitrostyrolen durch Reduktion mit LiAlH₄ gewonnen: 3,4,5-Trimethoxy- β -phenyläthylamin, 2,3,4-Trimethoxy- β -phenyläthylamin, DL- α -Methyl- β -phenyläthylamin, 3,4-Methyldioxy- β -phenyläthylamin und 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -phenyläthylamin. Diese einfache Methode zur Darstellung von β -Phenyläthylaminen ist den bisher bekannten überlegen und gibt sehr gute Ausbeuten. Bei der Darstellung des unbekannten 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -phenyläthylamins konnte gezeigt werden, dass je nach den Versuchsbedingungen das aromatische Brom bei der Reduktion erhalten bleibt oder aber weghydriert wird.

Cobb Chemical Laboratory, University of Virginia,
 Charlottesville, Va., USA.

123. Synthese des Isoeugenitols und verwandter Verbindungen

von H. Schmid und A. Bolleter.

(2. V. 50.)

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Isolierung und Konstitutionsaufklärung von zwei in den Nelken wild wachsender *Eugenia caryophyllata* vorkommender Chromone, des Eugenitins¹⁾ und des Isoeugenitols²⁾. Die für diese Naturstoffe aufgestellten Formeln finden nun durch die im folgenden beschriebenen synthetischen Versuche eine Bestätigung.

Phloracetophenon wurde nach *F. H. Curd & A. Robertson*³⁾ mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in siedendem Aceton in 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther (III) übergeführt. Als Nebenprodukt bildete sich Phloracetophenon-2,4-dimethyläther (IV). Die Verbindung III entstand in guter Ausbeute auch bei der Einwirkung von überschüssigem Diazomethan auf Methylphloracetophenon (VIII). Durch Kondensation mit Essigester und Natrium gewannen wir aus III das Diketon V vom Schmelzpunkt 116–117°, welches beim kurzen Erwärmen mit alkoholischer Salzsäure in das 2,8-Dimethyl-5,7-dimethoxy-chromon (VI) vom Doppelschmelzpunkt 132° und 174° überging. Dieses Präparat erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem Isoeugenitin-methyläther, den wir seinerzeit aus Isoeugenitin (VII) durch energische Methylierung mittels Dimethylsulfat erhalten hatten¹⁾. Durch siedende Jodwasserstoffsäure wurde VI entmethyliert, wobei das mit Isoeugenitol identische Dioxychromon II vom Schmelzpunkt 237° entstand. Auch in der blauvioletten Eisen(III)chlorid-Reaktion beider Verbindungen war kein Unterschied feststellbar. Gleiche Eigenschaften besitzen ferner die aus ihnen durch partielle Methylierung mittels Diazomethan bereiteten 7-Methyläther VII (Isoeugenitin). Da Eugenitin durch kochende Jodwasserstoffsäure unter Abspaltung der Methoxylgruppe bei gleichzeitiger Umlagerung des γ -Pyronringes in Isoeugenitol (II) und durch dessen Methylierung in sein Isomeres, das Isoeugenitin (VII) übergeführt werden kann, ist somit auch die Strukturformel I des Eugenitins selbst gesichert.

Wir haben ferner versucht, auch das Eugenitin (I) synthetisch zu gewinnen. Methylphloroglucin, für das wir im Versuchsteil eine gegenüber der Literaturangabe verbesserte Darstellung beschreiben, wurde nach *Hoesch* in Methylphloracetophenon⁴⁾ (VIII) übergeführt. Daraus

¹⁾ *H. Schmid*, *Helv.* **32**, 813 (1949).

²⁾ *H. Schmid & A. Bolleter*, *Helv.* **32**, 1358 (1949).

³⁾ *Soc.* **1933**, 437.

⁴⁾ *F. H. Curd & A. Robertson*, *Soc.* **1933**, 437.

blauen Eisen(III)-chlorid-Reaktion und des Absorptionsspektrums als identisch mit Eugenin (I) erwies.

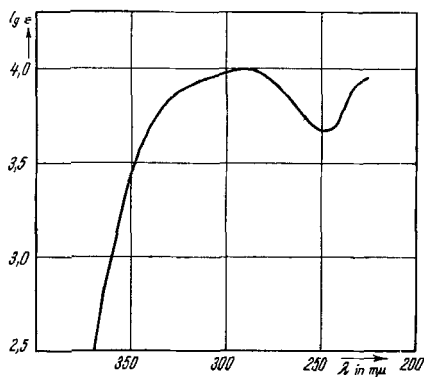


Fig. 1.

Methyleugenon (in Alkohol).

Von Interesse war schliesslich die Verbindung X, das Methylhomologe des Eugenons (XI). Eugenon haben wir früher, neben dem zugehörigen Chromon Eugenin, als Inhaltsstoff von *Eugenia caryophyllata* aufgefunden und als biogenetischen Vorläufer des letzteren aufgefasst¹⁾. Entsprechend darf auch X als Naturprodukt erwartet werden. Seine Darstellung erfolgte auf dem Wege: III → XII → X. Das Keton XII wurde als Dinitrophenylhydrazon und das bei 71° schmelzende Diketon X als Pyrrazol XIII und durch sein UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1) charakterisiert.

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit bestens.

Experimenteller Teil.

3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther.

29,9 g Phloracetophenon wurden mit 100 cm³ Methyljodid und 90 g Kaliumcarbonat in Aceton nach den Angaben von *F. H. Curd & A. Robertson*²⁾ umgesetzt. Die Ausbeute an 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther vom Smp. 143–144° betrug 7,9 g (21% der Theorie).

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,11) Ber. C 62,82 H 6,72% Gef. C 62,53 H 6,79%

Aus der alkoholischen Mutterlaugeschieden sich beim starken Einengen 1,9 g Phloracetophenon-4,6-dimethyläther vom Smp. 78–79° ab. Braunrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{10}H_{12}O_4$ Ber. C 61,19 H 6,17 $2OCH_3$ 31,64%
(196,10) Gef. „ 60,85 „ 6,14 „ 31,25%

3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther entstand auch, als man auf die methanolische Lösung von Methylphloracetophenon bei 0° ätherische Diazomethanlösung im Überschuss einwirken liess. Aus 330 mg Keton liessen sich 245 mg Diäther vom Smp. und Mischsmp. 144–145° gewinnen.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,11) Ber. C 62,82 H 6,72% Gef. C 62,70 H 6,75%

¹⁾ *H. Schmid & Th. M. Meijer*, *Helv.* **31**, 748, 1603 (1948).

²⁾ *Soc.* **1933**, 437.

2-Oxy-3-methyl-4,6-dimethoxybenzoyl-aceton.

5,0 g 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther wurden in 50 cm³ trockenem Essigester gelöst und mit 10 g pulverisiertem Natrium versetzt. Nach dem Abflauen der Reaktion wurde eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, 10 cm³ frischer Essigester zugesetzt und weitere drei Stunden erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht zerstörte man unverbrauchtes Natrium mit Methanol und goss die Reaktionsmasse in 400 cm³ verdünnte eiskalte Essigsäure. Die abgeschiedenen gelben Flocken wurden abgenutscht, das Filtrat mit Kochsalz gesättigt und öfters mit Benzol ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand aus der Benzolphase und der Niederschlag gaben nach dem Umlösen aus Alkohol 3,2 g (55% der Theorie) der im Titel genannten Verbindung. Schmelzpunkt der fast farblosen Nadelchen 116—117°. Grün-violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{13}H_{16}O_5$	Ber.	C 61,87	H 6,40	$2OCH_3$	24,61%
(252,13)	Gef.	„ 61,95	„ 6,53	„	24,0%

Isoeugenitin-methyläther.

250 mg des obigen Diketons hat man in 3 cm³ Alkohol unter Erwärmen gelöst, drei Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt und dann 2—3 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisierte eine grobkörnige, gelbe Verbindung aus, die sich in Wasser zunächst unter Entfärbung löste und dann in Form von farblosen Nadelchen wieder ausfiel (225 mg). Das 2,8-Dimethyl-5,7-dimethoxy-chromon besass nach der Hochvakuumsublimation den Doppelschmelzpunkt 131—132° bzw. 173,5—174,5°. Ausbeute an Reinsubstanz 203 mg (87% der Theorie). Der Mischschmelzpunkt mit auth. Isoeugenitin-methyläther zeigte keine Erniedrigung.

$C_{13}H_{14}O_4$	Ber.	C 66,64	H 6,03	$2OCH_3$	26,50%
(234,11)	Gef.	„ 67,05	„ 6,15	„	25,85%

Isoeugenitol.

190 mg Isoeugenitinmethyläther wurden mit 4 cm³ Jodwasserstoffsäure zwei Stunden auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man in 40 cm³ sehr verdünnte Natriumhydrogensulfid-Lösung, stellte auf pH = 4 ein und saugte nach längerem Stehen im Eischrank die ausgeschiedenen Nadelchen ab. Diese wurden aus Essigester umkristallisiert (139 mg) und im Hochvakuum bei 160—175° (Luftbadtemperatur) sublimiert. Nach öfterem Umlösen aus Essigester schmolz das 2,8-Dimethyl-5,7-dioxychromon bei 237—237,5° (72 mg). Die Verbindung erwies sich auf Grund der Mischprobe und der blau-violetten Eisen(III)-chlorid-Reaktion als identisch mit Isoeugenitol.

$C_{11}H_{10}O_4$ (206,08)	Ber.	C 64,05	H 4,89%	Gef.	C 63,62	H 4,93%
----------------------------	------	---------	---------	------	---------	---------

Die methanolische Lösung der synthetischen Verbindung gab mit ätherischer Diazomethanolösung 2,8-Dimethyl-5-oxy-7-methoxy-chromon vom Smp. 145—146°, der im Gemisch mit Isoeugenitin keine Erniedrigung erfuhr. Blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

C-Methylphloracetophenon-trimethyläther.

2,5 g 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther wurden in 35 cm³ 30-proz. Kalilauge gelöst. Unter stetem Rühren wurden innerhalb 3½ Stunden bei 80—90° 55 cm³ Dimethylsulfat zutropfen gelassen; durch wiederholte Zugabe von 30-proz. Lauge sorgte man für andauernd stark alkalisches Milieu. Zum Schluss wurde noch 3½ Stunden bei 80° gerührt. Die Lösung hat man ausgeäthert, den Ätherauszug mit 20-proz. Kalilauge und gesättigter Kaliumchloridlösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Durch Destillation bei 12 mm und 140—160° (Badtemperatur) erhielt man den Triäther als viskoses, fast farbloses Öl, das nach längerem Stehen kristallisierte. Smp. 40—41°. Ausbeute 2,27 g.

$C_{12}H_{18}O_4$ (224,13)	Ber.	C 64,25	H 7,20%	Gef.	C 64,22	H 7,34%
----------------------------	------	---------	---------	------	---------	---------

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des C-Methylphloracetophenon-trimethyläthers kristallisierte aus Benzol-Alkohol in roten Nadelchen vom Smp. 188—188,5°

$C_{18}H_{20}O_7N_4$	Ber.	C 53,44	H 4,99	N 13,86	$3OCH_3$	23,03%
(404,19)	Gef.	„ 53,26	„ 4,98	„ 14,12	„	22,81%

2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-benzoylacetone (Methyleugenon).

0,5 g C-Methylphloracetophenon-trimethyläther wurden mit 5 cm³ trockenem Essigester und 1 g pulverisiertem Natrium wie früher beschrieben umgesetzt. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Öl haben wir bei 10 mm vom Acetessigester befreit und dann bei 0,01 mm und 125–135° (Badtemperatur) destilliert. Das gelbe Öl nahm man in Äther auf und schüttelte das Diketon mit viel 10-proz. Sodaauszüge aus. Die Sodaauszüge wurden vorsichtig angesäuert und mit Äther extrahiert. Der zunächst ölige Rückstand kristallisierte nach dem Anreiben mit Leichtbenzin. Das fast farblose Methyleugenon schmolz nach öfterem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 70–71°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in verdünntem Alkohol war blutrot.

$C_{14}H_{18}O_5$	Ber. C 63,12	H 6,82	$3OCH_3$ 34,97%
(266,14)	Gef. „ 62,90	„ 7,08	„ 34,88%

50 mg obigen Diketons wurden mit 80 mg Phenylhydrazin in 2 cm³ verdünnter Essigsäure auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgetrennt und aus Alkohol umgelöst. Der Schmelzpunkt des farblosen 3-Methyl-1-phenyl-5-(2,4,6-trimethoxy-3-methyl)-phenylpyrazols ist 151–152°.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$	Ber. C 70,97	H 6,56	N 8,29	$3OCH_3$ 27,52%
(338,20)	Gef. „ 71,08	„ 6,49	„ 8,63	„ 27,39%

C-Methylphloroglucin.

Die von *E. Späth, B. B. Dey & E. Tyray*¹⁾ angegebene Darstellungsmethode, welche 34% Ausbeute an C-Methylphloroglucin aus Trinitrotoluol gibt, haben wir wie folgt modifiziert: 6,5 g Trinitrotoluol wurden mit 52 cm³ konz. Salzsäure übergossen und dazu unter stetem Rühren langsam 15,5 g Zinnplättchen zugegeben (granuliertes Zinn ausgegossen und zerschnitten), wobei zeitweilig gekühlt werden musste. Nach beendeter Reaktion hat man mit 100 cm³ Wasser verdünnt und mit konz. Ammoniak abgestumpft (pH = 5). Nach dem Verdünnen auf 500 cm³ wurde im Autoklaven 16 Stunden auf 125° erhitzt. Nachher hat man von leicht filtrierbarem Zinnhydroxyd abgetrennt und im Filtrat mit Schwefelwasserstoff den Rest des Zinns ausgefällt. Nach Filtration über Hyflo-Supercel wurde mit Ammoniumchlorid gesättigt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand lieferte nach der Hochvakuumsublimation 3,0–3,1 g bereits recht reines C-Methylphloroglucin vom Smp. 213–214°; Ausbeute 75% der Theorie.

C-Methylphloracetophenon haben wir nach den Angaben von *F. H. Curd & A. Robertson*²⁾ gewonnen. Ausbeute 33% vom Smp. 211–212°. Die Methode nach *Org. Syntheses* (Coll. Vol. II, 522) gab schlechtere Resultate.

Eugenitin.

1 g C-Methylphloracetophenon, 0,9 g frisch geschmolzenes Natriumacetat und 5,6 g Essigsäureanhydrid wurden 85 Stunden auf 150° erhitzt. Das braune Reaktionsprodukt wurde mit Eiswasser verrieben und mit Äther extrahiert. Durch Hochvakuumdestillation erhielt man bei 150–190° (Luftbadtemperatur) 0,68 g eines gelben Öles, die Verbindung IX enthaltend, das sofort weiter verarbeitet wurde.

Man kochte die Substanz 45 Minuten mit 9 cm³ Salzsäure 1:1. Die Lösung färbte sich dunkelorange und schied nach dem Abkühlen 0,52 g rotbraune Kristalle vom Smp. 184–187° ab. Diese wurden mit 0,5-n. absolut alkoholischer Natriumäthylatlösung³⁾ (124 mg Natrium enthaltend) 14 Stunden bei 0° und 3 Stunden bei 10° stehen gelassen. Nach der Zugabe von 40 cm³ Wasser wurde im Vakuum (20° Badtemperatur) weitgehend vom Alkohol befreit, kongosauer gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der eingedampfte Ätherextrakt gab nach der Sublimation bei 0,005 mm und 150–170° Kristalle, die aus wenig Essigester umgelöst wurden. Smp. 220–226°; 80 mg.

1) *B. 72*, 53 (1939).2) *Soc. 1933*, 437.3) *W. Gruber & F. E. Hoyos, M. 78*, 417 (1948).

Diese Fraktion wurde nun in Methanollösung mit ätherischer Diazomethanlösung bei -10° methyliert. Die mit Äther verdünnte Reaktionslösung hat man mit 8-proz. Soda-lösung und hierauf erschöpfend mit 5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei 125° (Badtemperatur) im Hochvakuum (0,01 mm) sublimiert, das Sublimat mit Äther-Petroläther gewaschen, aus Alkohol unter Druck umgelöst und nochmals sorgfältig im Hochvakuum sublimiert. Man erhielt so etwa 2 mg farbloser Kristalle, die eine blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion gaben und bei $157-158^{\circ}$ schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem Eugenitin schmolz bei $159-160^{\circ}$. Auch das UV.-Spektrum der synthetischen Verbindung unterschied sich von demjenigen des Eugenitins nur unwesentlich.

Zusammenfassung.

Durch die Synthese des Isoeugenitols (II) wurden die für dieses Chromon und für das Eugenitin (I) aufgestellten Formeln bestätigt. Eugenitin bildete sich aus C-Methylphloracetophenon bei der Chromon-Synthese nach *v. Kostanecki*, aber nur in sehr schlechter Ausbeute. Ferner wurde noch die Verbindung X, das Methylhomologe des Eugenons, dargestellt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

124. Über die Löslichkeitsprodukte einiger Hydroxyverbindungen des Zinks

von W. Feitknecht und E. Häberli.

(2. V. 50.)

1. Einleitung.

In verschiedenen Untersuchungen über basische Salze ist darauf hingewiesen worden, dass auch bei solchen komplizierteren Verbindungen das Löslichkeitsprodukt häufig eine sehr geeignete Grösse zur Charakterisierung der Stabilität ist¹⁾. Bei Kenntnis der Löslichkeitsprodukte verschiedener möglicher Hydroxyverbindungen lässt sich die Konzentration berechnen, bei der zwei miteinander im Gleichgewicht sind. In früheren Arbeiten lagen nur ungenaue Bestimmungen für solche Berechnungen vor. Vor einiger Zeit wurde gezeigt, wie Löslichkeitsprodukte von basischen Salzen aus Titrationskurven berechnet werden können²⁾. Die genaue Kenntnis der Gleichgewichtsverhältnisse bei basischen Salzen und Hydroxyden ist, wie kürzlich gezeigt wurde, von grösserem Interesse für die Deutung von Korrosionserscheinungen bei Metallen³⁾.

¹⁾ W. Feitknecht, Helv. **16**, 1302 (1933); **18**, 28 (1935); W. Feitknecht & W. Gerber, Helv. **20**, 1344 (1937); W. Feitknecht & H. Bucher, Helv. **26**, 2186 (1943).

²⁾ W. Feitknecht, Helv. **28**, 1444 (1945).

³⁾ W. Feitknecht & Petermann, Korr. und Metallschutz **7**, 181 (1943); F. Aebi, Diss. Bern 1946; W. Feitknecht, Métaux et Corrosion **22**, 192 (1947).

Diese Fraktion wurde nun in Methanollösung mit ätherischer Diazomethanlösung bei -10° methyliert. Die mit Äther verdünnte Reaktionslösung hat man mit 8-proz. Soda-lösung und hierauf erschöpfend mit 5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei 125° (Badtemperatur) im Hochvakuum (0,01 mm) sublimiert, das Sublimat mit Äther-Petroläther gewaschen, aus Alkohol unter Druck umgelöst und nochmals sorgfältig im Hochvakuum sublimiert. Man erhielt so etwa 2 mg farbloser Kristalle, die eine blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion gaben und bei $157-158^{\circ}$ schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem Eugenitin schmolz bei $159-160^{\circ}$. Auch das UV.-Spektrum der synthetischen Verbindung unterschied sich von demjenigen des Eugenitins nur unwesentlich.

Zusammenfassung.

Durch die Synthese des Isoeugenitols (II) wurden die für dieses Chromon und für das Eugenitin (I) aufgestellten Formeln bestätigt. Eugenitin bildete sich aus C-Methylphloracetophenon bei der Chromon-Synthese nach *v. Kostanecki*, aber nur in sehr schlechter Ausbeute. Ferner wurde noch die Verbindung X, das Methylhomologe des Eugenons, dargestellt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

124. Über die Löslichkeitsprodukte einiger Hydroxyverbindungen des Zinks

von W. Feitknecht und E. Häberli.

(2. V. 50.)

1. Einleitung.

In verschiedenen Untersuchungen über basische Salze ist darauf hingewiesen worden, dass auch bei solchen komplizierteren Verbindungen das Löslichkeitsprodukt häufig eine sehr geeignete Grösse zur Charakterisierung der Stabilität ist¹⁾. Bei Kenntnis der Löslichkeitsprodukte verschiedener möglicher Hydroxyverbindungen lässt sich die Konzentration berechnen, bei der zwei miteinander im Gleichgewicht sind. In früheren Arbeiten lagen nur ungenaue Bestimmungen für solche Berechnungen vor. Vor einiger Zeit wurde gezeigt, wie Löslichkeitsprodukte von basischen Salzen aus Titrationskurven berechnet werden können²⁾. Die genaue Kenntnis der Gleichgewichtsverhältnisse bei basischen Salzen und Hydroxyden ist, wie kürzlich gezeigt wurde, von grösserem Interesse für die Deutung von Korrosionserscheinungen bei Metallen³⁾.

¹⁾ W. Feitknecht, *Helv.* **16**, 1302 (1933); **18**, 28 (1935); W. Feitknecht & W. Gerber, *Helv.* **20**, 1344 (1937); W. Feitknecht & H. Bucher, *Helv.* **26**, 2186 (1943).

²⁾ W. Feitknecht, *Helv.* **28**, 1444 (1945).

³⁾ W. Feitknecht & Petermann, *Korr. und Metallschutz* **7**, 181 (1943); F. Aebi, *Diss. Bern* 1946; W. Feitknecht, *Métaux et Corrosion* **22**, 192 (1947).

Bei der Fällung schwerlöslicher Niederschläge entstehen häufig zuerst aktive Produkte, die durch Alterung in inaktivere und stabilere Verbindungen übergehen. Aus früheren Untersuchungen ergibt sich, dass dies bei der Ausscheidung von basischen Salzen und Hydroxyden sehr stark der Fall ist¹⁾. Verschiedene Aktivität eines Niederschlags bedingt verschiedene Löslichkeit. Dies ist einer der Gründe, dass die Angaben verschiedener Forscher über die Grösse des Löslichkeitsproduktes bei ein und derselben Verbindung häufig beträchtlich schwanken. Deshalb kommt *Haïssinsky*²⁾ zum Schluss, dass die Löslichkeiten der sehr schwerlöslichen und leicht kolloid ausfallenden Verbindungen nicht als wirkliche Konstanten mit bestimmter physikalischer Bedeutung betrachtet werden können. Ganz gleich verhält es sich mit andern Eigenschaften disperser fester Stoffe, wie z. B. mit dem Wärmehalt³⁾.

Solche stark von der Aktivität abhängige Grössen wie das Löslichkeitsprodukt sind sehr geeignet, bestimmte Bildungsformen eines schwerlöslichen festen Stoffes zu charakterisieren. Es kommt dazu, dass das Löslichkeitsprodukt relativ leicht zu bestimmen ist. Zudem steht es in einfacher Beziehung zur freien Energie. *Hüttig & Steiner*⁴⁾ haben denn auch vor längerer Zeit die Löslichkeit von Zinkoxydpräparaten in Natronlauge benutzt, um deren Aktivität zu charakterisieren. Es schien deshalb von Interesse, in Fortführung der Untersuchung von *Feitknecht & Weidmann*⁵⁾ die Fällung von Zinksalzlösungen mit Lauge und die Alterung der Niederschläge weiter quantitativ mit Hilfe der Glaselektrode zu verfolgen und die Löslichkeitsprodukte der aktiven und gealterten Verbindungen zu berechnen.

Die untersuchten Zinksalze waren das Nitrat und das Chlorid. In den verwendeten verdünnten Lösungen waren die folgenden basischen Salze zu erwarten $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, $4\text{Zn}(\text{OH})_2$ ⁶⁾, ZnCl_2 , $4\text{Zn}(\text{OH})_2$ und das basische Chlorid III⁷⁾ dessen Zusammensetzung noch nicht ganz sicher feststand, ferner amorphes α - und β -Hydroxyd sowie Oxyd.

Aktive Niederschläge sind uneinheitlich und enthalten Anteile verschiedener Aktivität. Bei der gewählten Bestimmungsmethode wird das pH durch die aktivsten Anteile bestimmt, das berechnete Löslichkeitsprodukt bezieht sich deshalb auf diese.

Für die angewandte Methode ist charakteristisch, dass sich die schwerlösliche Verbindung in einer Lösung bekannter Salzionenkonzentration befindet und die Hydroxylionenaktivität experimentell

¹⁾ *W. Feitknecht & H. Weidmann*, *Helv.* **26**, 1911 (1943).

²⁾ *M. Haïssinsky*, *Acta Physicochim. URSS.* **3**, 517 (1935).

³⁾ *R. Fricke*, *Naturw.* **31**, 469 (1943).

⁴⁾ *G. Hüttig & Steiner*, *Z. anorg. Ch.* **199**, 149 (1931).

⁵⁾ *W. Feitknecht & H. Weidmann*, l. c.

⁶⁾ *W. Feitknecht*, *Helv.* **13**, 22 (1930).

⁷⁾ *W. Feitknecht & H. Weidmann*, *Helv.* **26**, 1560 (1943) und l. c.

ermittelt wird. Um das thermodynamische Löslichkeitsprodukt zu erhalten, müssen auch die Einzelaktivitäten der Salzionen bekannt sein. Die basischen Salze sind nun aber im allgemeinen nur bei Ionenstärken beständig, wo Ionenaktivitäten nicht mehr nach dem *Debye-Hückel*'schen Grenzgesetz berechnet werden können. Wir haben deshalb davon abgesehen, in diesen Fällen thermodynamische Löslichkeitsprodukte zu berechnen. Da aber die Hydroxylionenaktivität ermittelt wird, so erhält man auch nicht das Konzentrationslöslichkeitsprodukt. Aus den Versuchsdaten ergibt sich ohne weiteres ein „konventionelles Löslichkeitsprodukt“, gebildet aus der Hydroxylionenaktivität und der Salzionenkonzentration. Dieses ist für ein bestimmtes engeres Intervall der Ionenstärke annähernd konstant¹⁾. Unter geeigneten Bedingungen bestimmt, gestattet es, die für die basischen Salze charakteristischen Beständigkeitsgrenzen zu berechnen (vgl. 7).

Bei den Hydroxyden ist es prinzipiell möglich, bis zu solchen Verdünnungen zu messen, dass durch Extrapolation das thermodynamische Löslichkeitsprodukt berechnet werden kann. Da es uns aber im wesentlichen um einen Vergleich der verschiedenen Formen ankam, haben wir vorläufig davon abgesehen und nur das „konventionelle Löslichkeitsprodukt“ für vergleichbare Ionenstärken bestimmt.

2. Versuchsmethodik.

Die Versuche bestanden im wesentlichen darin, dass kohlensäurefreie 0,1-m. oder 0,02-m. Zinknitrat- oder Zinkchloridlösungen mit 0,1-m. kohlensäurefreier Natronlauge titriert wurden. Die eingestellten Lösungen wurden unter Kohlendäureausschluss in direkter Verbindung mit einer Bürette aufbewahrt. Die Titration erfolgte in einem geschlossenen, ca. 120 cm³ fassenden Gefäss, das sich in einem Thermostaten von 25° befand, unter starkem mechanischem Rühren und Überleiten von kohlensäurefreiem Stickstoff. Fällungen, die nach dem Altern untersucht werden sollten, wurden in grosse Reagensgläser eingefüllt und verschlossen in einem Thermostaten rotierend aufbewahrt.

Die Identifizierung der Niederschläge erfolgte vor allem röntgenographisch, zudem auch mikroskopisch und elektronen-mikroskopisch. Die pH-Messungen wurden mit selbstverfertigten Glaselektroden, die mittelst einer Serie von Puffermischungen bis zu einem pH von 12 geeicht wurden, vorgenommen. Die Messgenauigkeit betrug $\pm 0,02$ pH-Einheiten. Die Analyse der Niederschläge und Lösungen wurde soweit erforderlich nach bekannten Methoden vorgenommen. Zink wurde teils gravimetrisch als $Zn_2P_2O_7$, teils durch elektrolytische Abscheidung aus stark alkalischer Lösung bestimmt. Das Nitrat wurde in einem besonderen Apparat mit *Devarda*'scher Legierung zu NH_3 reduziert und dessen Gehalt nach Destillation titrimetrisch ermittelt. Die Bestimmung des Chloridgehaltes erfolgte durch potentiometrische Titration in schwefelsaurer Lösung.

3. Natur der Fällungs- und Alterungsprodukte.

a) In Zinknitratlösungen.

Die ersten Fällungsprodukte bestehen nach neuesten Erfahrungen²⁾ bei den verwendeten Konzentrationen aus amorphem Zinkhydroxyd. Nach Fällung mit nur wenig Lauge, d. h. bei noch merklicher Zinknitratkonzentration, geht das amorphe Produkt über

¹⁾ W. Feitknecht, Helv. **28**, 1444 (1945).

²⁾ H. Bürki, Diss. Bern 1950.

α -Zinkhydroxyd rasch zunächst in ein unvollkommen gebautes hochbasisches Nitrat über, das im Röntgendiagramm nur ool und hko Reflexe zeigt, und dieses kristallisiert zum basischen Nitrat $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{Zn}(\text{OH})_2$ (Hydroxynitrat II). Es bildet relativ grosse sechseckige Plättchen, die zu Parallelverwachsungen neigen, und kann deshalb schon mikroskopisch leicht erkannt werden.

Unter zinknitratarmer Lösung wandelt sich das amorphe in β 1-Hydroxyd oder Oxyd um, je nachdem ob das System geschüttelt wird oder nicht¹⁾. Die Bildungsgrenze zwischen basischem Nitrat und β 1-Hydroxyd bzw. Oxyd ist nicht bei jedem Versuch gleich, da offenbar in der Nähe der Gleichgewichtskonzentration leicht metastabile Zustände entstehen (vgl. 7).

Das beim Stehenlassen der Bodenkörper gebildete Oxyd tritt in Form von 1 bis 2μ langen Spindeln auf, die häufig regelmässig verwachsen oder auch unregelmässig aggregiert sind. Diese Somatoide sind polykristallin, die Oxydkriställchen nach *Fricke & Meyring*²⁾ zudem stark gestört.

b) In Zinkchloridlösungen.

Über die Natur der ersten Fällungsprodukte haben *Feitknecht & Weidmann*³⁾ schon früher berichtet. Nach neueren Versuchen von *H. Bürki*⁴⁾ lassen sich die Verhältnisse kurz wie folgt zusammenfassen.

Auch aus 0,1-m. Lösung fällt möglicherweise primär amorphes Hydroxyd aus, das sich aber, solange die Lösung noch überschüssiges Zinkchlorid enthält, rasch über α -Hydroxyd in Hydroxychlorid IIb bzw. III umwandelt. Dies bedingt, dass vor allem bei konzentrierteren Lösungen die Aufnahme der Titrationskurve auf Schwierigkeiten stösst.

Beim Altern der Niederschläge entsteht bei kleinem Laugenzusatz rasch Hydroxychlorid IIb, das sich nur sehr langsam in II umwandelt. Bei etwas grösseren Laugenzusätzen entsteht Hydroxychlorid III. Die Grenze zwischen der Bildung der beiden Verbindungen variiert bei den verschiedenen Versuchen etwas, da sich nahe dem Gleichgewicht der stabile Zustand nur äusserst langsam einstellt. In der Versuchsreihe, in der die Titrationskurve für gealterte Niederschläge aufgenommen wurde, bestand der Bodenkörper bei 30% Laugenzusatz aus beiden Komponenten.

Das bei vollständiger Fällung entstehende amorphe Hydroxyd wandelt sich beim Altern in Oxyd um, und zwar auch, wenn die Präparate langsam geschüttelt werden. *Feitknecht & Weidmann* haben festgestellt, dass Hydroxychlorid IIb hydroxyreicher ist als II, doch haben sie noch keine einwandfreien Analysendaten angegeben. Es wurden deshalb einige gealterte Fällungen analysiert. Die Analysendaten von zwei unter etwas verschiedenen Bedingungen erhaltenen, röntgenographisch als IIb identifizierten Präparaten sind in der Tabelle 1 wiedergegeben. Der Hydroxydgehalt schwankt nur wenig um den Wert von 4,85 Formelgewichte Hydroxyd auf 1 ZnCl_2 . Es ist zu erwarten, dass diese Verbindung mit unvollkommenem Gitter keine einfach stöchiometrische Zusammensetzung besitzt. Die Variation ist nur gering, was mit dem geringen Unterschied der Zusammensetzung der Mutterlauge zusammenhängen dürfte. Der Wassergehalt ist nahezu 2 bei Trocknung über Calciumchlorid. Bei scharfer Trocknung wird ein beträchtlicher Teil dieses wahrscheinlich in den Zwischenschichten gebundenen Wassers zeolithartig abgegeben.

Für Hydroxychlorid III wurden seinerzeit 6,6 und 7 Formelgewichte $\text{Zn}(\text{OH})_2$ auf 1 ZnCl_2 gefunden. Es wurden zwei weitere Präparate analysiert, die mit besonderer Sorgfalt hergestellt und isoliert worden waren. Die Resultate sind ebenfalls in der Tab. 1 mitgeteilt. Aus diesen möchten wir schliessen, dass die Zusammensetzung dieser Verbindung konstant und einfach stöchiometrisch, nämlich $\text{ZnCl}_2 \cdot 6\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ist. Bei scharfem Trocknen wird ein Teil des Wassers zeolithartig abgegeben. Dabei verändert sich

¹⁾ *W. Feitknecht*, *Helv.* **32**, 2294 (1949).

²⁾ *Z. anorg. Ch.* **230**, 366 (1937).

³⁾ *Feitknecht & Weidmann*, *Helv.* **26**, 1911 (1943).

⁴⁾ *H. Bürki*, Diss. Bern 1950.

die Lage der Röntgenreflexe nicht, sie werden aber etwas unscharf und die Reflexe höherer Ordnung werden abgeschwächt, ein Zeichen, dass das Gitter fehlgeordnet wird.

Tabelle 1.

Ver- bindung	Ver- wendete NaOH %	Analysenres.		Formel	Mole H ₂ O getrockn.	
		Zn %	Cl %		über CaCl ₂	über P ₂ O ₅
IIb	20	61,00	11,36	ZnCl ₂ , 4,83 Zn(OH) ₂	1,9	0,5
	25	60,88	11,26	ZnCl ₂ , 4,87 Zn(OH) ₂	1,9	0,6
III	60	61,36	9,58	ZnCl ₂ , 5,95 Zn(OH) ₂	1,75	0,7
	75	61,02	9,60	ZnCl ₂ , 5,90 Zn(OH) ₂	2,2	0,7

4. Die Titrationskurven.

a) Von Zinknitratlösungen.

Die pH-Werte, die erhalten wurden, wenn 0,1-m. und 0,02-m. Zinknitratlösung mit zunehmenden Mengen 0,1-m. Natronlauge versetzt wurden, sind als Titrationskurven in Figur 1 und 2 als Kurven I wiedergegeben. Da eine derartige Aufnahme einer Titrationskurve eine bis anderthalb Stunden dauert, kann die Alterung der zuerst ausgeschiedenen Anteile Störungen verursachen. Bei der 0,02-m. Lösung wurde deshalb auch so vorgegangen, dass zur Aufnahme eines jeden Punktes eine neue Lösung verwendet wurde und die gewünschte Laugenmenge auf einmal zugefügt wurde. Im folgenden wird dies als die „punktweise Titration“ bezeichnet. Die ausgefüllten Kreise der Figur 2 entsprechen so erhaltenen Werten. Sie liegen befriedigend auf der in normaler Weise erhaltenen Titrationskurve.

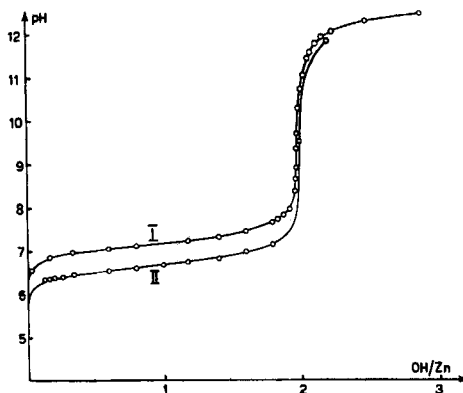


Fig. 1.

Titrationkurve von 0,1-m. $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

I Frische Fällung

II Nach Alterung

Bei beiden Konzentrationen liegt der Wendepunkt sehr nahe beim Äquivalenzpunkt. Der Bodenkörper besteht beim Endpunkt der Titration demnach aus Hydroxyd, das nur wenig Nitrat adsorbiert enthält.

Beim Altern der Niederschläge sinkt der pH-Wert ab. Der Abfall gestaltet sich so, dass er in den ersten 20–50 Minuten nur langsam ist, um nachher rascher zu werden. Der Hauptabfall erfolgt im Laufe weniger Stunden, der Endwert wird schliesslich sehr langsam erreicht.

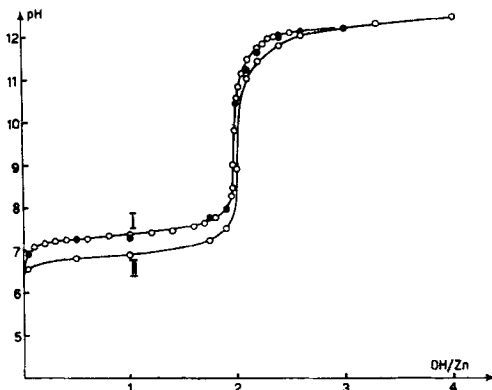


Fig. 2.

Titrationskurve von 0,02-m. $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

I frische Fällung II nach Alterung.

Für beide Versuchsreihen wurden die pH-Werte für eine grössere Zahl von Ansätzen mit verschiedenem Laugenzusatz nach erfolgter Alterung ermittelt. Diese Messungen ergaben die Kurven II der Figur 1 und 2. Der Wendepunkt dieser Kurven liegt genau beim Äquivalenzpunkt.

Bei der Reihe mit 0,1-m. Lösung besteht der Niederschlag bis zu einem Laugenzusatz von 10% aus basischem Nitrat, bei einem grössern aus β 1-Hydroxyd. In Übereinstimmung mit früheren Überlegungen macht sich diese Änderung der chemischen Natur des Bodenkörpers in diesem Teil der Titrationskurve nicht in einer Unstetigkeit bemerkbar¹⁾.

b) Zinkchloridlösungen.

Als erster hat wohl Prytz²⁾ Fällungskurven von Zinkchloridlösungen verschiedener Konzentration unter Verwendung einer Wasserstoffelektrode aufgenommen. Seine Kurven beginnen wesentlich vor dem Äquivalenzpunkt steil anzusteigen. Nun haben Kolthoff & Kameda³⁾ darauf hingewiesen, dass sich die Wasserstoffelektrode wegen Adsorptions- und Reduktionserscheinungen zu solchen Messungen schlecht eignet. Britton & Robinson⁴⁾ verfolgten die Fällung einer 0,025-m. Lösung mit der Glaselektrode und erhielten den Steilanstieg sehr nahe dem Äquivalenzpunkt.

In 0,1-m. Lösung stiess bei fortlaufender Titration die Aufnahme einer Fällungskurve auf Schwierigkeiten, da infolge der hierbei auftretenden komplexen Alterungserscheinungen, Unregelmässigkeiten bei der Potentialeinstellung auftraten. Die punktweise Titration lieferte dagegen ziemlich gut reproduzierbare Werte, da hierbei viel rascher gearbeitet werden konnte und deshalb die Alterung weniger störte. Bei der 0,02-m. Lösung liess sich auch die fortlaufende Titration durchführen, da bei dieser Konzentration die Bodenkörper langsamer und einheitlicher altern. In Figur 3 ist die Kurve I für die Titration in 0,1-m. Lösung wiedergegeben. Bei beiden Konzentrationen liegt der Wendepunkt der

¹⁾ Feitknecht, Helv. **16**, 1302 (1933).

²⁾ Z. anorg. Ch. **200**, 133 (1931).

³⁾ Am. Soc. **53**, 832 (1931).

⁴⁾ Trans. Faraday Soc. **28**, 531 (1932).

Kurve nahe beim Äquivalenzpunkt. Es steht dies in Übereinstimmung mit der Erfahrung über die Natur der ersten Fällungsprodukte. Auch in der konzentrierteren Lösung wandelt sich bei raschem Laugenzusatz, wie er bei punktweiser Titration erfolgt, das α -Hydroxyd in der Nähe des Äquivalenzpunktes sofort in amorphes um. Vergleicht man die Titrationskurven für die Chloridlösungen mit denjenigen für die Nitratlösungen, so fällt auf, dass in konzentrierterer Lösung die erstere vor allem am Anfang deutlich tiefer liegt (ca. 0,3 pH-Einheiten) und steiler verläuft, bei den verdünnteren Lösungen ist der Verlauf der Kurven bei Nitrat und Chlorid vollkommen gleich.

Beim Altern nimmt das pH vor allem in der konzentrierteren Lösung zunächst rasch ab, in der ersten halben Stunde um 0,2—0,3 Einheiten, später wird die Abnahme wesentlich langsamer. Die nach $2\frac{1}{2}$ Monaten gemessenen Werte sind in der Figur 3 in der Kurve II eingetragen.

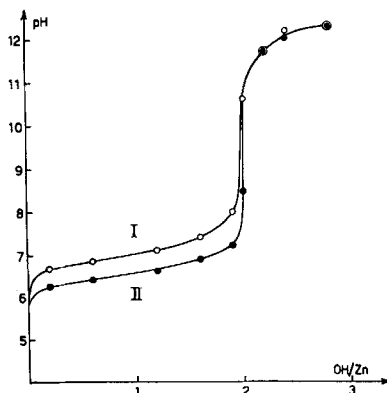


Fig. 3.

Titrationskurve von 0,1-m. ZnCl_2

I frische Fällung

II nach Alterung

5. Die Löslichkeitsprodukte einiger Hydroxydmodifikationen und einiger Formen von Oxyd.

a) Ermittlung aus den Fällungskurven.

Wir haben aus den pH-Werten der Fällungskurven für amorphes und β 1-Hydroxyd und aktives Oxyd, wie es bei ruhigem Stehen der Fällung entsteht, die konventionellen Löslichkeitsprodukte ermittelt, also die Produkte

$$K = c_{\text{Zn}^{2+}} \cdot a_{\text{OH}^-}^2$$

Dabei wurde $c_{\text{Zn}^{2+}}$ z. T. analytisch ermittelt, z. T. aus der Konzentration der Ausgangslösungen und dem Mischungsverhältnis berechnet. Für die beiden Hydroxyde erfolgte die Bestimmung bei einer 0,1-m. und einer 0,02-m. Nitrat- und einer 0,02-m. Chlorid-Lösung, beim Oxyd nur für eine 0,1-m. Nitratlösung. Die frischen Fällungen mit kleinem Laugenzusatz bei der konzentrierteren Nitrat- und verdünnteren Chloridlösung bestehen im wesentlichen aus α -Hydroxyd. Das aus dem pH der überstehenden Lösung berechnete Löslichkeitsprodukt ist praktisch gleich dem des amorphen. Innerhalb einer Ver-

suchsreihe schwanken die berechneten Löslichkeitsprodukte für amorphes und für β 1-Hydroxyd um einen Mittelwert. Da die Ionenstärke mit steigendem Laugenzusatz merklich ab-, der Aktivitätskoeffizient der Zinkionen demnach zunimmt, wäre eigentlich eine allmähliche Abnahme von K zu erwarten. Dass ein solcher Gang nicht beobachtet werden kann, möchten wir darauf zurückführen, dass die Aktivität der Bodenkörper etwas schwankt, was Schwankungen von K in der Grösse der erwarteten Unterschiede der Werte bei kleinstem und grösstem Laugenzusatz bedingt. Wir verzichten darauf, die Einzeldaten mitzuteilen und haben in der Tab. 2 zusammengestellt, innerhalb welcher Grenzen bei den einzelnen Versuchsreihen sich die Ionenstärke veränderte, die Extremwerte, innerhalb denen die Löslichkeitsprodukte lagen, und schliesslich deren Mittelwerte. Wie zu erwarten, liegen die Werte für die konzentriertere Lösung etwas höher als für die verdünntere, und zwar um 1,4 beim amorphen und 1,2 beim β 1-Hydroxyd. Für das amorphe Hydroxyd ist der Wert für die Nitratlösung fast identisch mit dem für die Chloridlösung. Der Unterschied zwischen Löslichkeitsprodukt von amorphen und β 1-Hydroxyd beträgt fast eine Zehnerpotenz.

Tabelle 2.

Verbindung	Überstehende Lsg.	Ionenstärke	K (Extremwerte)	K (Mittel)
Amorphes Zn(OH)_2	$\text{Zn(NO}_3)_2$ u. NaNO_3	0,15 — 0,08	$5,20-6,05 \cdot 10^{-16}$	$5,5 \cdot 10^{-16}$
	$\text{Zn(NO}_3)_2$ u. NaNO_3	0,048 — 0,033	$3,95-4,05 \cdot 10^{-16}$	$4,0 \cdot 10^{-16}$
	ZnCl_2 u. NaCl	0,044 — 0,033	$3,70-4,08 \cdot 10^{-16}$	$3,9 \cdot 10^{-16}$
β 1- Zn(OH)_2	$\text{Zn(NO}_3)_2$ u. NaNO_3	0,20 — 0,08	$5,5-6,9 \cdot 10^{-17}$	$6,0 \cdot 10^{-17}$
	$\text{Zn(NO}_3)_2$ u. NaNO_3	0,05 — 0,03	$4,78-5,18 \cdot 10^{-17}$	$5,0 \cdot 10^{-17}$
ZnO	$\text{Zn(NO}_3)_2$ u. NaNO_3	ca. 0,15	$3,31-3,45 \cdot 10^{-16}$	$3,4 \cdot 10^{-16}$
	$\text{Zn(NO}_3)_2$ u. NaNO_3	auf ca. 0,04 umgerechnet		$2,6 \cdot 10^{-16}$
	$\text{Zn(NO}_3)_2$ u. NaNO_3	auf ca. 0,04 umger., korrigiert		$1,6 \cdot 10^{-16}$

Die Abnahme von K beim Übergang in Oxyd ist wesentlich kleiner. Dividiert man den aus 0,1-m. Lösungen erhaltenen Wert durch 1,3 (Mittel aus dem Umrechnungsfaktor von amorphem und β 1-Hydroxyd), so erhält man für das Konzentrationsgebiet der 0,02-m. Lösung einen Betrag von $2,6 \cdot 10^{-16}$. Aus der elektronenmikroskopischen Untersuchung und den Löslichkeitsbestimmungen in verdünnter Natronlauge ergibt sich nun, dass bei einem in der angegebenen Weise bei 25° gealterten Produkt die Umwandlung in Oxyd noch nicht vollständig ist, und dass der Bodenkörper noch einen kleinen Anteil an stabilisiertem amorphem Hydroxyd enthält. Der angegebene Wert bezieht sich also auf dieses und nicht auf Oxyd.

Aus den erwähnten Löslichkeitsversuchen, auf die hier nicht eingegangen werden soll, lässt sich abschätzen, dass K des oxydischen Anteils eines solchen Bodenkörpers um rund 1,6 kleiner ist. Wird der Wert von $2,6 \cdot 10^{-16}$ entsprechend korrigiert, so erhält man für das bei 25° unter Wasser entstandene aktive Oxyd ein K von rund $1,6 \cdot 10^{-16}$.

b) Ermittlung aus dem Gleichgewicht feste Hydroxyverbindung-Zinksalzlösung.

Die eben beschriebene Methode zur Ermittlung der Löslichkeitsprodukte von Zinkoxyd und Zinkhydroxyd lässt sich nur für solche Formen anwenden, die sich spontan aus Fällungen unter annähernd neutraler Lösung bilden. Bei Formen von Oxyd, die durch thermische Zusetzung entstehen, oder bei Hydroxydmodifikationen, die nur in stärker alkalischem Milieu zu erhalten sind, kann so vorgegangen werden, dass diese Produkte in Zinksalzlösung bekannter Konzentration gegeben werden, und dass mit der Glaselektrode festgestellt wird, welches pH sich einstellt. Aus der Zinkionenkonzentration und der Hydroxylionenaktivität lässt sich das konventionelle Löslichkeitsprodukt bestimmen.

In dieser Weise haben wir das Löslichkeitsprodukt für folgende Präparate ermittelt: ZnO_{1000° , hergestellt durch Entwässerung von amorphem Hydroxyd bei 100° ; ZnO_{1000° , hergestellt durch Glühen von Zinkcarbonat bei 1000° während einiger Stunden, dieses Präparat entspricht inaktivem Oxyd; γ -Zinkhydroxyd, hergestellt nach der von *Feitknecht*¹⁾ angegebenen Vorschrift, und ϵ -Zinkhydroxyd, das am reinsten nach den Angaben von *Scholder & Hendrick*²⁾ erhalten wurde. Die Präparate wurden bis zur Einstellung eines konstanten pH-Wertes bei 25° in einer 0,02-m. Zinkchloridlösung entsprechend einer Ionenstärke von 0,06 geschüttelt. In den meisten Fällen wurden zwei Ansätze gemacht, die sehr gute Übereinstimmung ergaben. Die Ionenstärke ist von der gleichen Grössenordnung, d. h. etwas grösser als bei der verdünnteren Fällungsreihe, die Ergebnisse dürfen demnach mit den dort erhaltenen verglichen werden, sie sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Verbindung	Überstehende Lsg.	pH	K
ZnO_{100°	0,02-m. ZnCl_2	6,81	$8,3 \cdot 10^{-17}$
ZnO_{1000°	0,02-m. ZnCl_2	6,57	$2,75 \cdot 10^{-18}$
$\epsilon \text{ Zn(OH)}_2$	0,02-m. ZnCl_2	6,56	$2,7 \cdot 10^{-17}$
$\gamma \text{ Zn(OH)}_2$	0,02-m. ZnCl_2	6,67	$4,4 \cdot 10^{-17}$

In der Literatur finden sich verschiedene Bestimmungen des Löslichkeitsproduktes von Zinkhydroxyd³⁾. Aber einzig *Dietrich & Johnston*⁴⁾ haben ein wohldefiniertes Hydroxyd, nämlich das ϵ ver-

¹⁾ *Feitknecht*, l. c.

²⁾ *R. Scholder & Hendrick*, Z. anorg. Ch. **24**, 77 (1939).

³⁾ Vgl. *Landolt-Börnstein*.

⁴⁾ *Dietrich & Johnston*, Am. Soc. **49**, 1419 (1927).

wendet. Aus dem Potential der Kette $\text{Zn}/\varepsilon \text{ Zn(OH)}_2$ Natronlauge HgO/Hg berechnen sie einen Wert für das thermodynamische Löslichkeitsprodukt des ε -Hydroxyds von $3,33 \cdot 10^{-17}$. Unser Wert von $2,7 \cdot 10^{-17}$ steht diesem sehr nahe, doch handelt es sich dabei um das konventionelle K für eine Ionenstärke von 0,06. Eine Umrechnung auf den thermodynamischen Wert lässt sich nicht sicher durchführen, doch lässt sich abschätzen, dass dieser 2—3mal kleiner ist. Das Löslichkeitsprodukt von *Dietrich & Johnston* ist demnach merklich, d. h. rund 3mal grösser als das von uns erhaltene. Diese Diskrepanz kann nicht auf Messfehler zurückgeführt werden. Es scheint aber möglich, dass *Dietrich & Johnston* gar nicht das K von ε -Hydroxyd gemessen haben, sondern dasjenige eines aktiveren Produktes das sich während des Versuchs auf ihrer Zinkelektrode gebildet hat.

6. Die Löslichkeitsprodukte des basischen Nitrats und der basischen Chloride.

Die Löslichkeitsprodukte des basischen Nitrats und des basischen Chlorids III konnten in ähnlicher Weise aus den Titrationskurven berechnet werden wie diejenigen der Hydroxyde. Der numerische Wert für das Löslichkeitsprodukt hängt davon ab, wie das basische Salz formuliert wird. Bei der Formulierung ZnX_2 , $m\text{Zn(OH)}_2$ erhält man

$$K = c_{\text{Zn}}^{m+1} \cdot c_{\text{X}}^2 \cdot a_{\text{OH}}^{2m}$$

und bei der Formulierung $\text{Zn(OH)}_n(\text{X})_p$ erhält man

$$K' = c_{\text{Zn}} \cdot c_{\text{X}}^p \cdot a_{\text{OH}}^n.$$

K ist zur Berechnung der Gleichgewichtskonzentrationen geeigneter, K' gestattet einen einfachen Vergleich mit dem K der Hydroxyde.

Beim basischen Nitrat erfolgte die Berechnung aus den ersten 3 pH-Werten der Kurve II von Fig. 1. Alle drei Bestimmungen ergaben Löslichkeitsprodukte, die befriedigend miteinander übereinstimmten. Die Mittelwerte sind:

$$K = 6,1 \cdot 10^{-69} \quad K' = 2,3 \cdot 10^{-14}.$$

Es ist zu berücksichtigen, dass diese Bestimmungen bei relativ hohen Ionenstärken vorgenommen werden mussten.

$$(c_{\text{Zn}} \sim 0,08\text{-m.} \quad c_{\text{NO}_2} \sim 0,17\text{-m.})$$

Das Löslichkeitsprodukt von Hydroxychlorid III ZnCl_2 , 6Zn(OH)_2 wurde aus der nach $2\frac{1}{2}$ monatiger Alterung erhaltenen pH-Kurve für 40 + 60% Laugenzusatz berechnet. Die beiden Werte zeigten befriedigende Übereinstimmung. Die Mittelwerte sind:

$$K = c_{\text{Zn}}^7 \cdot c_{\text{Cl}}^2 \cdot a_{\text{OH}}^{12} = 4,4 \cdot 10^{-105}$$

$$K' = c_{\text{Zn}} \cdot c_{\text{Cl}}^{2/7} \cdot a_{\text{OH}}^{12/7} = 1,2 \cdot 10^{-15}.$$

Auch diese Werte sind bei relativ hohen Ionenstärken bestimmt.

$$(c_{\text{Zn}} = 0,015\text{--}0,03\text{-m. } c_{\text{Cl}} = 0,11\text{--}0,08\text{-m.})$$

Für das Löslichkeitsprodukt von Hydroxychlorid II haben wir noch keinen zuverlässigen Wert erhalten. Eine Berechnung wurde durchgeführt für den ersten Punkt der Titrationskurve der Figur 3 und lieferte für $K' = c_{\text{Zn}} c_{\text{Cl}}^{0.4} \cdot a_{\text{OH}}^{1.6}$ den Wert $11 \cdot 10^{-15}$. Nun bestand der Bodenkörper unter dieser Lösung aus einer Mischung von Hydroxychlorid II und IIb. Bestimmend für das pH dürfte aber weitgehend das IIb sein, und der erhaltene Wert ist deshalb zu hoch. In einem zweiten Versuch wurde Hydroxychlorid II in einer 0,02-m. ZnCl_2 -Lösung geschüttelt, bis sich ein konstantes pH eingestellt hatte, und hieraus das Löslichkeitsprodukt berechnet und ein Wert von $4,0 \cdot 10^{-15}$ erhalten; dieser Wert ist wahrscheinlich etwas zu klein.

Aus verschiedenen Überlegungen ergibt sich, dass das Löslichkeitsprodukt K' von Hydroxychlorid II ungefähr $6 \cdot 10^{-15}$ sein dürfte.

7. Die Beständigkeitsgrenzen der basischen Salze.

Das Beständigkeitsgebiet eines basischen Salzes ist begrenzt durch die Konzentration der reinen Salzlösung, bei der es mit Hydroxyd oder einem höher basischen Salz einerseits und einem niedriger basischen Salz andererseits im Gleichgewicht ist. Die direkte experimentelle Ermittlung der Beständigkeitsgrenzen stösst häufig auf Schwierigkeiten, weil sich in der Nähe des Gleichgewichts metastabile Zustände ausbilden. Die Beständigkeitsgrenzen lassen sich aber auch aus den Löslichkeitsprodukten berechnen. Ist K_{H} das Löslichkeitsprodukt des Hydroxyds, K_{B} dasjenige des basischen Salzes MeX_2 , $\text{mMe}(\text{OH})_2$, so gilt für die Gleichgewichtskonzentration für die Koexistenz von Hydroxyd und basischem Salz¹⁾

$$c_{\text{g}} = \sqrt[3]{\frac{K_{\text{B}}}{4 K_{\text{H}}^{\text{m}}}}. \quad (1)$$

Die Gleichgewichtskonzentration für die Koexistenz von zwei basischen Salzen, I bei höherer, II bei niedrigerer Konzentration beständig, gibt

$$c_{\text{g}} = \sqrt[3]{\frac{K_{\text{I}}^{\text{n}}}{4 K_{\text{II}}^{\text{p}}}}. \quad (2)$$

Dabei sind n und p so zu wählen, dass

$$\frac{K_{\text{I}}^{\text{n}}}{K_{\text{II}}^{\text{p}}} = c_{\text{Me}} \cdot c_{\text{X}}^2.$$

wird. In die Gleichungen sind die konventionellen Löslichkeitsprodukte einzusetzen, bestimmt bei Konzentrationen in der Nähe der Grenzkonzentration.

¹⁾ *W. Feitknecht*, *Helv.* **16**, 1302 (1933); *W. Feitknecht & G. Fischer*, *Helv.* **18**, 555 (1935); *W. Feitknecht*, *Helv.* **28**, 1444 (1945).

Für jede Modifikation des Zinkhydroxyds lässt sich mit dem entsprechenden basischen Salz eine Gleichgewichtskonzentration berechnen. Dabei entspricht nur das praktisch nicht realisierbare System basisches Zinksalz- ϵ -Hydroxyd dem stabilen Gleichgewicht, die übrigen sind metastabil.

Wir haben die Gleichgewichtskonzentration der Systeme basisches Nitrat $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, $4\text{Zn}(\text{OH})_2$ - ϵ -Hydroxyd, - β 1-Hydroxyd und -aktives Oxyd bez. stabilisiertes amorphes Hydroxyd berechnet. Während das erstere bis jetzt nicht realisiert werden konnte, können die beiden erwähnten metastabilen Zustände, je nachdem ob das System gerührt wird oder nicht, erhalten werden. Für Gleichgewichte mit dem basischen Zinknitrat wurden folgende Werte erhalten:

basisches Nitrat- ϵ -Hydroxyd	$1,4 \cdot 10^{-1}$ -m.
basisches Nitrat- β -Hydroxyd	$4,9 \cdot 10^{-2}$ -m.
basisches Nitrat-aktivstes Oxyd	$4,7 \cdot 10^{-3}$ -m.

Man erkennt deutlich, dass mit abnehmender Beständigkeit des Hydroxyds die Gleichgewichtskonzentration beträchtlich abnimmt.

Bei der Titrationskurve II der Figur 1 bestand der Bodenkörper beim 3. Titrationspunkt aus Hydroxynitrat, beim 4. aus β -Hydroxyd. Wird angenommen, dass die Gleichgewichtskonzentration dazwischen liegt, so erhält man einen Wert von ca. $7,5 \cdot 10^{-2}$; in einem andern Versuch wurde die Bildung von Hydroxynitrat bis zu einer Konzentration der Zink- und Nitrationen beobachtet, die einer $5,1 \cdot 10^{-2}$ -m. Zinknitratlösung entsprachen, einem Wert, der also sehr nahe bei dem berechneten Gleichgewicht lag.

Die in gleicher Weise wie für das basische Nitrat für die Koexistenz Hydroxychlorid III-Hydroxyd berechneten Gleichgewichtskonzentrationen sind:

ZnCl_2 , $6\text{Zn}(\text{OH})_2$ - ϵ - $\text{Zn}(\text{OH})_2$	cg = $1,4 \cdot 10^{-2}$ -m.
ZnCl_2 , $6\text{Zn}(\text{OH})_2$ - β - $\text{Zn}(\text{OH})_2$	cg = $3,3 \cdot 10^{-3}$ -m.
ZnCl_2 , $6\text{Zn}(\text{OH})_2$ -aktivstes Oxyd	cg = $9 \cdot 10^{-5}$ -m.

Das Hydroxychlorid III ist also wesentlich beständiger als das Hydroxynitrat.

Da kein sicherer Wert für das Löslichkeitsprodukt des Hydroxychlorids II erhalten wurde, sehen wir davon ab, die Gleichgewichtskonzentration bei Koexistenz von II und III nach Formel 2 zu berechnen, zumal bei den hohen vorkommenden Potenzen eine kleine Variation des Löslichkeitsproduktes eine erhebliche Verschiebung von cg bedingt. Der früher angegebene Wert von $4,5 \cdot 10^{-2}$ -m.¹⁾ dürfte dieser Konzentration ungefähr entsprechen.

¹⁾ W. Feilkecht & H. Weidmann, l. c.

Die Gleichgewichtskonzentration verschiebt sich, wenn die Lösung noch Alkalisalz enthält. In erster Näherung kann diese Verschiebung aus den Löslichkeitsprodukten berechnet und graphisch dargestellt werden. Die Verwendung solcher Diagramme zur Diskussion von Korrosionserscheinungen wurde kürzlich an anderer Stelle erörtert¹⁾.

8. Der Unterschied der freien Energie zwischen den verschiedenen Hydroxydmodifikationen und Oxydformen.

Vor einiger Zeit haben *Fricke & Meyring*²⁾ aus kalorischen Messungen den Unterschied des Wärmehaltes verschiedener Formen von Zinkhydroxyd und von verschiedenen aktiven Zinkoxyden bestimmt. Aus Löslichkeitsprodukten, wie sie in den vorhergehenden Abschnitten mitgeteilt wurden, lassen sich nach bekannten Beziehungen Bildungsarbeiten berechnen. Diese geben noch eindeutiger als die Wärmehalte Aufschluss über die Beständigkeitsverhältnisse.

Wir haben oben nicht die thermodynamischen Löslichkeitsprodukte bestimmt, es lassen sich deshalb auch die Bildungsarbeiten nicht mit Sicherheit als absolute Werte berechnen. Da aber alle angegebenen Löslichkeitsprodukte bei ungefähr gleichen Ionenstärken ermittelt wurden, können die Unterschiede der Bildungsarbeiten erhalten werden.

Einmal interessiert der Unterschied der Bildungsarbeit zwischen den verschiedenen in- und metastabilen Hydroxydmodifikationen und dem stabilen ε -Hydroxyd, d. h. also die Umwandlungsarbeit für die Reaktion: instabiles $\text{Zn}(\text{OH})_2 \rightarrow \varepsilon\text{-Zn}(\text{OH})_2$.

Ist das Löslichkeitsprodukt der instabileren Form K_1 , dasjenige von ε K_ε , so ist der gesuchte Unterschied der Bildungsarbeit

$$\Delta F_{1 \rightarrow \varepsilon} = -RT \ln \frac{K_1}{K_\varepsilon}$$

In analoger Weise lassen sich die Unterschiede der freien Energie von aktiven Oxyden und inaktivem Oxyd berechnen und schliesslich die Dehydratationsarbeit. In diesem Fall ist zu unterscheiden zwischen dem Übergang in aktives oder inaktives Oxyd. Die so erhaltenen Werte sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengestellt (beim amorphen Hydroxyd sind die Daten für frisches (am_1) und gealtertes (am_2) aufgenommen worden). Aus der Genauigkeit der pH-Messungen ergibt sich, dass die Fehler rund $\pm 0,05$ kcal betragen dürften. Zum Vergleich sind auch die Werte über die Unterschiede der Bildungswärmen, wie sie sich aus der Arbeit von *Fricke & Meyring*³⁾ ergeben, in die Tabellen aufgenommen (ΔH).

¹⁾ *F. Aebi*, Diss., Bern 1946; *W. Feitknecht*, *Métaux et Corr.* **22**, 192 (1947).

²⁾ *Z. anorg. Ch.* **230**, 353 und 366 (1937).

³⁾ l. c.

Tabelle 4.

Umwandlungsarbeiten und -Wärmen (in kcal).

Reaktion	ΔF	ΔH
$\text{Zn(OH)}_2 \text{ am}_1 \rightarrow \varepsilon$	-1,59	-2,95
$\text{Zn(OH)}_2 \text{ am}_2 \rightarrow \varepsilon$	-1,30	-2,72
$\text{Zn(OH)}_2 \beta_1 \rightarrow \varepsilon$	-0,35	-0,29
$\text{Zn(OH)}_2 \gamma \rightarrow \varepsilon$	-0,29	-0,20
$\text{ZnO}_{25^\circ} \rightarrow \text{ZnO}_{1000^\circ}$	-1,00	-0,97
$\text{ZnO}_{100^\circ} \rightarrow \text{ZnO}_{1000^\circ}$	-0,65	

Tabelle 5.

Dehydratationswärmen und Arbeiten (in kcal).

Ausgangs-Hydroxyd	Übergang in aktives Oxyd		Übergang in inaktives Oxyd	
	ΔF	ΔH	ΔF	ΔH
am Zn(OH)_2	-0,59	0,0	-1,57	-0,97
β_1 - Zn(OH)_2	+0,64	+2,65	-0,34	+1,68
γ Zn(OH)_2	+0,71	+2,74	-0,27	+1,77
ε Zn(OH)_2	+0,98	+2,94	0,0	+1,97

Ein Vergleich der Umwandlungsarbeiten führt zu der gleichen Reihenfolge der Stabilität der verschiedenen Modifikationen, wie sie *Fricke & Meyring* aus den Lösungswärmen aufgestellt haben. Bei den kristallisierten Formen sind die Unterschiede der ΔF und ΔH auch praktisch gleich. Dagegen fällt auf, dass beim Übergang von amorphem zu ε -Hydroxyd ΔH wesentlich grösser ist als ΔF , was darauf zurückgeführt werden kann, dass amorphes Hydroxyd eine merklich grössere Entropie besitzt als die kristallisierten Formen.

Aus der Zusammenstellung der Dehydratationsarbeiten folgt, dass einzig amorphes Hydroxyd in das sich bei 25° bildende aktive Oxyd übergehen kann; die kristallisierten Hydroxyde dagegen sind stabiler als dieses. Dagegen ist inaktives Oxyd stabiler als alle Hydroxydmodifikationen mit Ausnahme des ε -Hydroxyds. Wir erhielten für ΔF für den Übergang $\varepsilon\text{-Zn(OH)}_2 \rightarrow \text{ZnO}_{\text{inaktiv}} + \text{H}_2\text{O}$ praktisch den Wert Null, während *Hüttig & Möldner*¹⁾ aus thermischen Daten +0,12 kcal berechnen. Wir besitzen zu wenig Messdaten, um die Grösse dieses Wertes mit Sicherheit angeben zu können, doch ergibt sich, dass er wenig von Null verschieden und eher positiv ist. Die Dehydratationsarbeit ist beim amorphen Hydroxyd um rund 0,6, bei den kristallisierten um rund 2 kcal negativer als die Dehydrationswärmen.

¹⁾ Z. anorg. Ch. **211**, 268 (1939).

Zusammenfassung.

1. Die bei der Fällung von Zinknitrat- und Zinkchloridlösung mit Natronlauge entstehenden Ausscheidungen und deren Alterungsprodukte werden einer erneuten Prüfung unterworfen und die Zusammensetzung von Hydroxychlorid IIb und Hydroxychlorid III neu bestimmt.

2. Mit Hilfe der Glaselektrode werden die Titrationskurven für die Fällung von Zinknitrat- und Zinkchloridlösung mit Natronlauge und deren Veränderung beim Altern aufgenommen.

3. Aus den Titrationskurven wird ein sog. konventionelles Löslichkeitsprodukt berechnet, das definiert wird als das Produkt aus der Aktivität der Hydroxylionen und der Konzentration der Zinkionen, bei Hydroxysalzen auch der Salzanionen. In dieser Weise wurden Löslichkeitsprodukte erhalten für amorphes und β 1-Hydroxyd sowie für aktives Oxyd, ferner für Hydroxynitrat II und Hydroxychlorid III.

4. Für Verbindungen, die sich nicht bei der Fällung von Zinksalzlösung mit Lauge bilden, wurde das Löslichkeitsprodukt in der Weise bestimmt, dass diese mit verdünnter Zinkchloridlösung geschüttelt und der sich nach Erreichung eines Gleichgewichtszustandes einstellende pH-Wert mit der Glaselektrode bestimmt wurde.

5. Aus den Löslichkeitsprodukten wurde die untere Beständigkeitsgrenze von Hydroxynitrat II und Hydroxychlorid III für das stabile Gleichgewicht Hydroxysalz/ ϵ -Hydroxyd und die metastabilen Zustände Hydroxysalz/ β 1-Hydroxyd bzw. aktives Oxyd berechnet.

6. Aus den bei ungefähr gleichen Ionenstärken bestimmten konventionellen Löslichkeitsprodukten wurde der Unterschied der freien Energie der verschiedenen Hydroxydmodifikationen und Oxydformen, sowie die Änderung der freien Energie bei der Entwässerung berechnet.

Bern, Institut für anorganische,
analytische und physikalische Chemie.

125. Zur Kenntnis der Triterpene.

152. Mitteilung¹⁾.

Über die nichtketonischen Anteile der Pyrolyseprodukte des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons

von H. Gutmann, O. Jeger und L. Ruzicka.

(3. V. 50.)

In der 132. Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir über die Pyrolyse, eines Abbauproduktes der Oleanolsäure, des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons (I) und die Identifizierung der dabei erhaltenen ketonischen Anteile (III und IV) berichtet. Die nach der Abtrennung der Ketone mit *Girard*-Reagens T gewonnenen nichtketonischen Pyrolyseprodukte, welche die Ringe D und E der Oleanolsäure enthalten, waren damals noch nicht näher untersucht worden. Die Hauptmenge dieser Nichtketone destillierte im Hochvakuum unter 100°, so dass man annehmen kann, dass bei der thermischen Zersetzung die Lactongruppe von I als Kohlendioxyd abgespalten wurde und es sich daher um ein Gemisch ungesättigter Methylester der Struktur V und VII (oder Isomerer mit anderer Lage der Doppelbindungen) handelt. Diese Annahme wurde durch die Elementaranalyse und durch die katalytische Hydrierung mit Platin-oxyd-Katalysator in Eisessiglösung bestätigt, wobei ca. 1½ Mol Wasserstoff verbraucht wurden. Das Estergemisch liess sich nicht auftrennen und wurde daher mit 12-proz. alkoholischer Kalilauge bei 130° verseift. Das so anfallende Gemisch der Säuren VI und VIII haben wir mit Selen bei 330° dehydriert. Durch chromatographische Auftrennung liessen sich aus dem neutralen Dehydrierungsprodukt zwei Kohlenwasserstoffe isolieren. Die mit Pentan zuerst eluierbaren Fraktionen schmolzen bei 5° und gaben eine Analyse, die auf die Bruttoformel C₁₃H₁₈ stimmte. Auf Grund des UV.- (Figur A, Kurve 1) und des IR.-Absorptionsspektrums (Figur B, Kurve 1) lag hier ein trisubstituiertes Benzolderivat vor³⁾. Da die Struktur der Ringe D und E der Oleanolsäure endgültig aufgeklärt worden ist⁴⁾, muss hier das bereits von *S. Ch. Sengupta*⁵⁾ beschriebene 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX) vorliegen. Wir haben daher die Verbindung

¹⁾ 151. Mitt., Helv. **33**, 896 (1950).

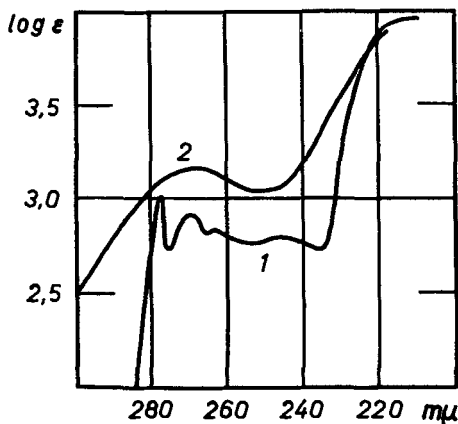
²⁾ L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger & E. Lederer, Helv. **31**, 1746 (1948).

³⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen. Die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren (aufgenommen auf einem Baird-Spektrographen) verdanken wir Herrn Dr. Hans H. Günthard.

⁴⁾ B. Bischof, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **32**, 1911 (1949).

⁵⁾ J. pr. [2] **151**, 82 (1938).

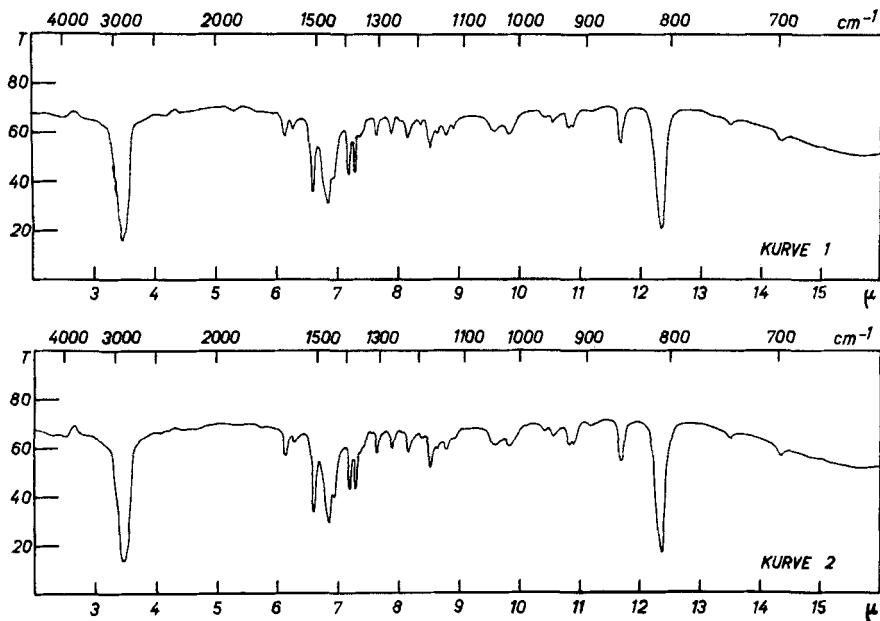
IX in Anlehnung an die Vorschrift von *S. Ch. Sengupta* synthetisiert. Das von uns gewonnene Präparat schmolz bei 5° und war nach der Mischprobe und auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums (Figur B, Kurve 2) mit dem Dehydrierungsprodukt $C_{13}H_{18}$ identisch.



Figur A.

Kurve 1: 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX).

Kurve 2: 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin-8-carbonsäure (XI).



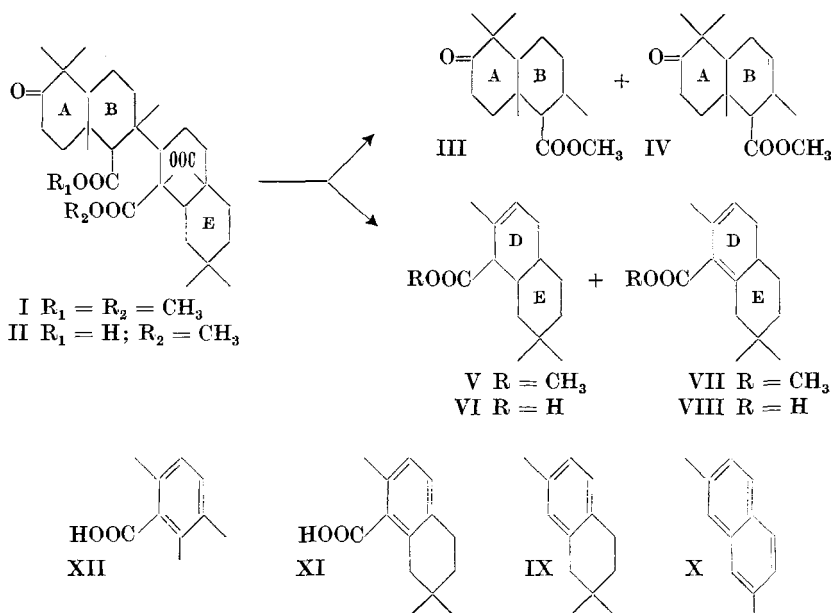
Figur B.

Kurve 1: Verbindung IX aus Oleanolsäure.

Kurve 2: Verbindung IX synthetisch.

Die späteren Pentaneluate erwiesen sich auf Grund des Schmelzpunktes und der Mischprobe als 2,7-Dimethyl-naphtalin (X). Wir möchten an dieser Stelle hervorheben, dass bereits früher bei der Dehydrierung der nichtketonischen Anteile der Pyrolyseprodukte des iso-Oleanon-disäure-monomethylester-lactons (II) das 2,7-Dimethyl-naphtalin erhalten worden war¹⁾.

Wir haben schliesslich das Gemisch der Ester V und VII mit Palladiumkohle bei 270—280° partiell dehydriert und nach der Verseifung in 45-proz. Ausbeute eine kristalline Säure erhalten, welche im UV. das in Figur A, Kurve 2 abgebildete Spektrum aufweist und durch die Überführung in das bei 161° schmelzende Anilid charakterisiert wurde. Es liegt die noch unbekannte 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin-8-carbonsäure (XI) vor. Zur weiteren Stützung der Konstitution von XI haben wir das UV.-Absorptionsspektrum der 2,3,6-Trimethyl-benzoesäure (XII)²⁾ aufgenommen, welches sich als identisch mit demjenigen von XI erwies.



Durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung wurde aufs neue die Struktur des Ringes E der Oleanolsäure bewiesen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer & S. L. Cohen, *Helv.* **22**, 350 (1939); L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer & O. Jeger, *Helv.* **26**, 280 (1943).

²⁾ Dieses Präparat wurde in unserem Laboratorium von Herrn Dr. G. Büchi in Anlehnung an die Vorschrift von L. I. Smith & C. L. Agre, *Am. Soc.* **60**, 652 (1938), durch Behandeln der Magnesiumverbindung von 3-Brom-pseudocumol mit Kohlendioxyd hergestellt.

Experimenteller Teil¹⁾.**A. Untersuchung der Nichtketone aus der Pyrolyse des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons (I).**

Die nach dem Abtrennen der Ketone (III und IV) mit *Girard*-Reagens T verbleibenden 8,8 g nichtketonischen Pyrolyseprodukte²⁾ wurden aus einem *Hickman*-Kolben bei 0,06 mm destilliert und lieferten dabei folgende Fraktionen:

Fraktion 1	Sdp. 45— 62°	0,77 g
Fraktion 2	Sdp. 62— 95°	4,95 g
Fraktion 3	Sdp. 95—120°	2,22 g
Fraktion 4	Rückstand	0,74 g

Eine Probe der Fraktion 2 wurde nochmals destilliert und ergab folgende Analysenwerte:

3,690 mg Subst. gaben 10,434 mg CO₂ und 3,185 mg H₂O

3,120 mg Subst. verbr. bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher*

3,983 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₅H₂₂O₂ Ber. C 76,88 H 9,47 OCH₃ 13,24%

C₁₅H₂₄O₂ Ber. „ 76,22 „ 10,24 „ 13,13%

Gef. „ 77,17 „ 9,66 „ 13,20%

$[\alpha]_D = + 12^\circ$ ($c = 2,26$)

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 275 mμ, log ε = 2,85. Es liegt ein Gemisch der Methylester V und VII (oder Isomere mit anderer Lage der Doppelbindungen) vor.

1. Verseifung und Dehydrierung. 790 mg obiger Fraktion 2 wurden mit 40 cm³ einer 12-proz. Kaliumhydroxyldlösung in 80-proz. Äthylalkohol durch 6-stündiges Erhitzen im Einschlußrohr auf 130° verseift. Nach der Aufarbeitung erhielt man 730 mg saure Produkte, die ohne weitere Reinigung dehydriert wurden. Zu diesem Zwecke wurde die Substanz (400 mg) mit 750 mg Selenpulver in einem kleinen Kölbchen mit Steigrohr 24 Stunden auf 330° erhitzt. Durch Aufnehmen in Äther und Entfernen der sauren Produkte mit 2-n. Natronlauge erhielt man 240 mg dunkelrotbraunes Öl, das bei 11 mm aus einem Kragenkolben bei 115—125° Badtemperatur destillierte. Das Destillat (205 mg) wurde in Pentan gelöst und an 20 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz	Tetranitromethanprobe
1— 4	50 cm ³ Pentan	118 mg Öl	gelb
5— 6	150 cm ³ Pentan	27 mg Öl	braunorange
7—15	1300 cm ³ Pentan	46 mg Kristalle, Smp. 86—95°	braunorange

Die Fraktionen 7—15 wurden einmal aus verdünntem Alkohol umkristallisiert (Blättchen) und dann im Wasserstrahlvakuum bei 90° sublimiert, worauf der Schmelzpunkt bei 95—96° lag. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe liegt das 2,7-Dimethyl-naphtalin (X) vor.

Die Fraktionen 1—4 erstarrten beim Abkühlen mit Trockeneis und konnten aus Pentan bei -80° umkristallisiert werden. Nach dreimaliger Kristallisation erhielt man Nadeln vom Schmelzpunkt 5°, die zur Analyse aus einem Kugelrohr bei 15 mm destilliert wurden (Badtemperatur 100°). Das Analysenpräparat gab mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion; $n_D^{17} = 1,5197$.

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ *L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger & E. Lederer, Helv. 31, 1749 (1948).*

3,679 mg Subst. gaben 12,068 mg CO₂ und 3,428 mg H₂O

C₁₃H₁₈ Ber. C 89,59 H 10,41% Gef. C 89,52 H 10,43%

Es liegt das 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX) vor.

2. Partielle Dehydrierung. 150 mg Substanz (Fraktion 2 aus der obigen Destillation) wurden mit 80 mg 10-proz. Palladiumkohle bei 270–280° im Kohlendioxidstrom dehydriert. Nach 4 Stunden war 1 Mol Wasserstoff entstanden und die Dehydrierung wurde abgebrochen. Der Rückstand wurde mehrmals mit kochendem Petroläther extrahiert, und nach Filtrieren der Petrolätherlösung durch 7 g Aluminiumoxyd (Akt. II) erhielt man 111 mg Substanz mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D = +1^\circ$. Das Eluat wurde wie oben beschrieben verseift; man erhielt so 63 mg saure Produkte, die bei –10° aus Petroläther in Nadeln kristallisierten. Das Analysenpräparat wurde bei 0,001 mm und 85° Blocktemperatur sublimiert und schmolz dann bei 107–108,5°.

3,452 mg Subst. gaben 9,727 mg CO₂ und 2,530 mg H₂O

C₁₄H₁₈O₂ Ber. C 77,03 H 8,31% Gef. C 76,89 H 8,21%

$[\alpha]_D = 0^\circ$ (c = 3,31)

Es liegt die 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin-8-carbonsäure (XI) vor.

Das Anilid wurde aus dem mit Thionylchlorid hergestellten Säurechlorid gewonnen. Es schmolz nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther bei 161–161,5°. Zur Analyse wurde es bei 0,01 mm und 140° Blocktemperatur sublimiert.

3,720 mg Subst. gaben 11,161 mg CO₂ und 2,620 mg H₂O

C₂₀H₂₃ON Ber. C 81,87 H 7,90% Gef. C 81,87 H 7,88%

B. Synthese des 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalins (IX)¹⁾.

Dieses wurde nach *S. Ch. Sengupta*²⁾ über das 2,2,7-Trimethyl-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin dargestellt. Das Tetralon erstarrte nach der Destillation bei 0,2–0,3 mm und ergab nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei –10° Nadeln vom Schmelzpunkt 39,5–40°. Das Analysenpräparat wurde bei 0,1 mm und 40° Blocktemperatur sublimiert; $n_D^{20} = 1,538$.

3,861 mg Subst. gaben 11,731 mg CO₂ und 2,910 mg H₂O

C₁₃H₁₆O Ber. C 82,93 H 8,58% Gef. C 82,92 H 8,43%

Das Oxim schmolz bei 144–145°; *S. Ch. Sengupta* gibt den Smp. 141–142° an.

Das aus dem Keton nach *Clemmensen* erhaltene 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX) wurde durch Chromatographieren der Pentanolösung an der hundertfachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) gereinigt und dann zweimal aus Pentan bei –80° umkristallisiert. Es schmolz dann bei 5° und war nach der Mischprobe mit obigem Trimethyl-tetralin (aus der Pyrolyse) identisch. Zur Analyse wurde es bei 120° Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum destilliert; $n_D^{20} = 1,516$.

3,166 mg Subst. gaben 10,365 mg CO₂ und 2,920 mg H₂O

C₁₃H₁₈ Ber. C 89,59 H 10,41% Gef. C 89,34 H 10,32%

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

Zusammenfassung.

Aus den Ringen D und E der Oleanensäure wurden das 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX) sowie die entsprechende 8-Carbonsäure XI gewonnen.

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

¹⁾ Mitbearbeitet von *M. Störi*, Diplomarbeit ETH. WS. 1949/50.

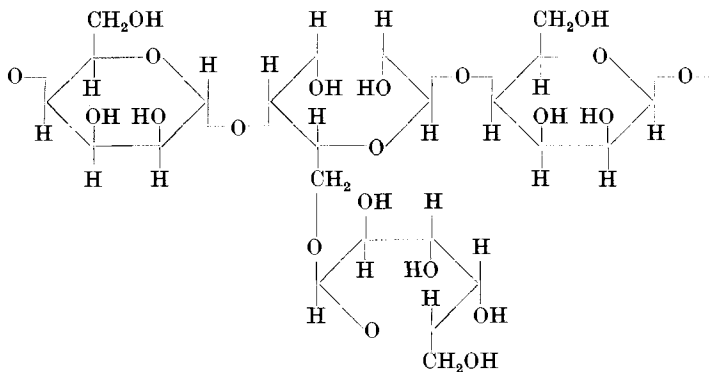
²⁾ J. pr. [2] 151, 82 (1938).

126. Über den enzymatischen Abbau von Carubin, dem Galaktomannan aus *Ceratonía siliqua* L.

von H. Deuel, R. Leuenberger und G. Huber.

(8. V. 50.)

Carubin ist ein wasserlösliches, hochpolymeres Galaktomannan, das im Endosperm der Samen von *Ceratonía Siliqua* L. vorkommt. Es setzt sich aus etwa 16 bis 20% D-Galaktose und 80 bis 84% D-Mannose zusammen. Die Mannosebausteine der Hauptkette sind durch 1,4-glykosidische Bindungen verknüpft, und die Galaktose-Seitengruppen sind durch 1,6-glykosidische Bindungen an der Hauptkette fixiert¹⁾.



Carubin lässt sich in wässriger Lösung mit Mineralsäure leicht hydrolysieren. Aus dem Hydrolysat kann α -Methyl-D-mannosid in guter Ausbeute isoliert werden²⁾. Auch durch das Enzym „Carubinase“ lässt sich Carubin hydrolysieren. Dieses Enzym wurde zuerst in Samen von *Ceratonía Siliqua* L. aufgefunden³⁾. Die cis-ständigen Hydroxylgruppen des Polysaccharids bilden Bor- und Kupferkomplexe⁴⁾. Carubinzusätze erhöhen die Gelfestigkeit von Carrageen- und Agar-Agar-Gallerten⁵⁾.

Im folgenden soll der enzymatische Carubinabbau untersucht werden. Es wird das Enzympräparat „Helisol“⁶⁾ verwendet, das neben „Carubinase“ u. a. noch Pektinase, Zellulase und Amylase enthält.

Die Viskosität wässriger Carubinlösungen sinkt wenige Minuten nach Zugabe von „Carubinase“ sehr stark, fast bis zur Viskosität von reinem Wasser. Gleichzeitig ist jedoch nur eine sehr geringe Zunahme an Aldehydgruppen feststellbar. Dies deutet darauf hin, dass der

¹⁾ F. Smith, Am. Soc. **70**, 3249 (1948); E. L. Hirst & J. K. N. Jones, Soc. **1948**, 1278.

²⁾ F. Smith, Soc. **1948**, 1989.

³⁾ J. Effront, C. r. **125**, 116 (1897).

⁴⁾ H. Deuel & H. Neukom, Makromol. Ch. **3**, 13 (1949); **4**, 97 (1949).

⁵⁾ G. L. Baker, J. W. Carrow & C. W. Woodmansee, Food Ind. **21**, 107 (1948); H. Deuel, G. Huber & J. Solms, Exper. **6**, 138 (1950).

⁶⁾ G. Tagliani, Melliands Textilber. **19**, 438 (1938).

Angriff der „Carubinase“ nicht von einem Ende der Fadenmolekeln aus erfolgt, sondern dass die glykosidischen Bindungen der Hauptkette mehr oder weniger nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit hydrolysiert werden. — Die an der Zunahme der Aldehydgruppen gemessene Abbaugeschwindigkeit nimmt mit der Zeit stärker ab, als einer Reaktion erster Ordnung entspricht. Dies dürfte, ähnlich wie bei vielen enzymatischen Hydrolysen von Polysacchariden¹⁾, sowohl auf Enzyminaktivierung während des Abbaus, als auch auf Abnahme der Enzymangreifbarkeit der niedermolekularen Bruchstücke beruhen.

Enzymatisch abgebautes Carubin wurde mit Äthanol von 60% und 98% fraktioniert ausgefällt. Die beiden Niederschläge und das Filtrat nach der zweiten Ausfällung wurden mit Hilfe der Verteilungschromatographie auf Mannose und Galaktose untersucht. Die leichter ausfällbare Fraktion 1 war galaktose-, die schwerer ausfällbare Fraktion 2 mannosereicher als das Ausgangscarubin. Im Filtrat fanden sich nach vierstündiger Abbauphase lediglich monomere Galaktose und erst nach sechs Stunden auch Spuren von Mannose. — Die galaktosereichen Bruchstücke waren leichter ausflockbar. Entweder sind sie höhermolekular als die mannosereichen Bruchstücke, oder die Galaktose-Seitengruppen üben durch Behinderung der freien Drehbarkeit der glykosidischen Bindungen eine streckende Wirkung auf die Fadenmolekeln aus. Ein analoges Verhalten wird bei Polyuronsäure durch Esterseitengruppen hervorgerufen²⁾. Dass stäbchenförmige Partikel leichter als kugelförmige koagulierbar sind, ist lange bekannt³⁾. Auch Messungen der Strömungsdoppelbrechung weisen darauf hin, dass Carubin und seine Abbauprodukte stark gestreckt sind⁴⁾. — Die obigen Beobachtungen beweisen, dass die Galaktose-Seitengruppen an der Mannan-Hauptkette partiell angereichert sind. Der Enzymangriff der Hauptkette dürfte aus sterischen Gründen bevorzugt zwischen den Häufungsstellen erfolgen. — Die Versuche zeigen, dass das verwendete Enzympräparat sowohl die 1,4-glykosidischen Bindungen der Hauptkette als auch die 1,6-glykosidischen Bindungen der Galaktose-Seitengruppen angreifen kann.

Nun wurde der Einfluss verschiedener Vorbehandlungen des Enzympräparates auf seine Aktivität und sein spezifisches Abbauvermögen untersucht. — Perkolation der „Helisol“-Lösung durch eine Schicht formaldehydvernetzten Salepmannans verursachte keine Änderung der Enzymaktivität. — Behandlung mit Mineralsäure bedingt Enzyminaktivierung, und zwar wird die Fähigkeit, beide Arten der glykosidischen Bindungen des Carubins zu spalten, in gleicher Weise vermindert. Mit n.HCl wird das Enzym bei Zimmertemperatur in 2,5 Stunden vollständig irreversibel inaktiviert.

¹⁾ F. F. Nord & R. Weidenhagen, Hdb. Enzymologie. Leipzig 1940, S. 248; E. F. Jansen & L. R. Macdonnell, Arch. Biochem. **8**, 97 (1945).

²⁾ H. Deuel & H. Neukom, J. Polymer Sci. **4**, 759 (1949); H. Deuel & G. Huber, Helv. **33**, 10 (1950).

³⁾ G. Wiegner & C. E. Marshall, Z. physikal. Ch. **140**, 1 (1929); T. J. Schoch, Am. Soc. **64**, 2957 (1942).

⁴⁾ W. Pilnik, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. **36**, 149 (1945).

Die Vorbehandlung des Enzympräparates mit Natronlauge führte jedoch zu einer Änderung des spezifischen Abbauvermögens. Es gelingt bei geeigneter Laugenkonzentration, die Fähigkeit des Präparates zur Spaltung der Mannan-Hauptkette zu vernichten. (Tabelle 1.) Die Fähigkeit zur Abspaltung der Galaktose-Seitengruppen bleibt jedoch erhalten. Die gesamte Galaktose konnte aber nicht enzymatisch in Freiheit gesetzt werden.

Tabelle 1.

Einfluss verschieden konzentrierter Natronlauge auf das spezifische Abbauvermögen von „Carubinase“.

Vorbehandlung des Enzyms mit NaOH: 20°; 2,5 Stunden. — Bedingungen beim enzymatischen Carubinabbau: 48°; 20 Stunden; pH = 5,2; 5,5 Milliäq. Hexoseanhydrid (Carubin); 50 mg „Helisol“; 200 cm³ Totalvolumen. Zähigkeitszahl des nicht abgebauten Carubins: $Z_0 = 2,2$.

Normalität der NaOH	0	0,010	0,019	0,036	0,057	0,066	0,100
Hydrolysierte glykosidische Bindungen des Carubins %	31,8	27,4	21,5	2,5	1,4	0,9	0
Zähigkeitszahl Z in % von Z_0 . . .	0,5	0,6	0,9	15,3	35,8	60,6	100
Abspaltung von Galaktose-Seitengruppen.	+	+	+	+	+	+	—
Spaltung der Mannan-Hauptkette	+	+	+	—	—	—	—

Das mit 0,036-n. NaOH behandelte Enzympräparat vermochte nur noch Galaktose abzuspalten. Die verwendete „Carubinase“ besteht daher aus mindestens zwei carubin-hydrolysierenden Enzymen. Neben dem Enzym, das die 1,4-glykosidischen Bindungen der Mannan-Kette spaltet, ist ein alkalistabileres Enzym vorhanden, das die Hydrolyse der 1,6-glykosidischen Bindungen zwischen Galaktose und Mannose katalysiert. (In analoger Weise kann z. B. die säurestabilere β -Amylase von der α -Amylase unterschieden werden¹⁾.)

Auch durch die Einwirkung des alkalistabileren Enzyms auf Carubin ist eine starke Viskositätsverminderung festzustellen. Es ist verständlich, dass die Abspaltung der Galaktose-Seitengruppen die Viskosität nicht bis zu der des reinen Wassers sinken lässt, wie dies bei der Aufspaltung der Hauptkette mit unbehandeltem Enzympräparat der Fall ist. Die Viskositätsverminderung nach partieller Galaktoseabspaltung ist sicher auf eine Knäuelung der Makromolekeln zurückzuführen. Das Enzym vermag von den geknäuelten Makromolekeln nicht die gesamte Galaktose freizumachen.

Die Annahme, dass das alkalibehandelte Enzympräparat nur die 1,6-glykosidischen Bindungen hydrolysiert, stützt sich auf folgende Tatsachen. Das ausgefällte Polysaccharid, das durch laugevorbehandeltes Enzym entstanden war, zeigte keine Zunahme an Aldehydend-

¹⁾ E. Ohlsson, C. r. trav. lab. Carlsberg, Sér. alim. **16**, 1 (1926).

gruppen gegenüber dem nicht abgebauten Carubin. Das Hydrolysat des abgebauten Carubins erwies sich jedoch als mannosereicher. Nach Ausflockung des abgebauten Carubins mit Äthanol findet sich im Filtrat nur monomere Galaktose. — Im Gegensatz dazu lassen sich im Filtrat nach Ausfällung von Carubin, das mit unbehandeltem Enzym abgebaut worden war, mannosehaltige, hydrolysierbare Bruchstücke nachweisen. — Salepmannan, ein galaktosefreies Polysaccharid mit 1,4-glykosidischen Bindungen zwischen den Mannosebausteinen¹⁾, wird durch „Helisol“ stark abgebaut. Durch laugebehandeltes „Helisol“ wird es nicht mehr angegriffen.

Das von *Hirst & Jones*²⁾ verwendete Enzympräparat scheint umgekehrt nur eine Mannanase zu enthalten. Die Aufspaltung der Hauptkette war wohl deshalb nur partiell, weil die 1,4-glykosidischen Bindungen durch voluminöse Galaktose-Seitengruppen vor dem Enzymangriff geschützt sind.

Carubin, das durch alkalibehandeltes „Helisol“ seiner Galaktose-Seitengruppen partiell beraubt ist, hat eine geringere gelfestigkeitserhöhende Wirkung auf Agar-Agar-Gallerten als unabgebautes Carubin (Tabelle 2). Diese Wirkung scheint bei verzweigten Makromolekeln, die eher zur Verfilzung neigen, ausgeprägter zu sein³⁾. Auch Salepmannan, das keine Galaktose-Seitengruppen besitzt, hatte nur eine geringe Erhöhung der Festigkeit von Agar-Agar-Gallerten zur Folge.

Tabelle 2.

Einfluss von Carubinpräparaten auf die Bruchfestigkeit von Agar-Agar-Gallerten.

Konzentration an Agar-Agar: 0,5%.

Zusatz	Bruchfestigkeit in cm Wassersäule (Tarr-Baker-Geltester)
—	20,0
0,05% unabgebautes Carubin	64,0
0,05% enzymatisch hydrolysiertes Carubin*	43,5

*) Enzym mit 0,036-n.NaOH vorbehandelt (Tabelle 1).

Experimenteller Teil.

Handels-carubin wurde in Wasser gelöst, die Lösung aufgeköcht, ultrazentrifugiert und das klare Zentrifugat mit alkoholischer Kupfersulfatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde bis zur Cu^{++} -Freiheit mit HCl-Alkohol und hierauf bis zur Cl^- -Freiheit mit 60-proz. Alkohol gewaschen. Nach Behandlung mit 98-proz. Alkohol und mit Äther wurde im Vakuum bei 40° getrocknet. — Die reinen wässrigen Carubinlösungen (ca. 0,7%) wiesen ein pH von 5,2 auf. — Der Gehalt des Carubins an Hexose wurde — nach vollständiger Hydrolyse mit Schwefelsäure — nach *Schoorl*⁴⁾ bestimmt.

¹⁾ *F. Klages & R. Niemann, A. 523, 224 (1936).*

²⁾ *E. L. Hirst & J. K. N. Jones, Soc. 1948, 1278.*

³⁾ *H. Deuel, G. Huber & J. Solms, Exper. 6, 138 (1950).*

⁴⁾ *A. W. van der Haar, Monosaccharide und Aldehydsäuren (Berlin 1920) S. 120.*

Als „Carubinase“ wurden 1-proz. wässrige Lösungen von „Helisol“ verwendet¹⁾.

Die Aldehydbestimmungen zur Verfolgung des enzymatischen Abbaus erfolgten kolorimetrisch nach der Dinitrosalicylsäure-Methode²⁾. Jodometrische Bestimmungen nach Willstätter & Schudel³⁾ ergaben unbrauchbare Resultate. Es ist bekannt, dass Mannose mit Hypojodit unter Jodoformbildung reagiert⁴⁾.

Die Viskositätsbestimmungen wurden mit dem Höppler-Viskosimeter ausgeführt. Die Zähigkeitszahl $Z^5)$ ist η_{sp}/c ; c = Milliäq. Hexoseanhydrid/100 cm³ Lösung.

Die halbquantitative Bestimmung von Galaktose und Mannose erfolgte mit Hilfe der Verteilungschromatographie auf Filtrierpapier⁶⁾. Die Flecken von Testzuckerlösungen wurden mit denjenigen der zu analysierenden Substanz verglichen⁷⁾. Spuren von Zucker konnten auf dem Papierchromatogramm unter dem UV.-Licht als fluoreszierende Flecken wahrgenommen werden.

Das methodische Vorgehen beim enzymatischen Carubinabbau war analog demjenigen bei den Untersuchungen des enzymatischen Pektinabbaus⁸⁾. Nach viskosimetrischen Messungen zeigt das Enzympräparat „Helisol“ bei 50° (Einwirkungszeit 5 Minuten) die grösste Aktivität. Als optimale Wasserstoffionenkonzentration wurde ein pH von 4 ermittelt.

Die Fraktionierung erfolgte nach Ausfällen von 0,7-proz. Lösung in 60-proz. Alkohol. Der Niederschlag wurde abfiltriert (Fraktion 1). Das Filtrat wurde im Vakuum auf 50 cm³ eingedampft und hierauf in 98-proz. Alkohol gefällt (Fraktion 2). Die Fällung wurde jeweils in 1000 cm³ Alkohol vorgenommen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und nun auf ein Volumen von 20 cm³ gebracht.

Die Vernetzung von Salepmannan mit Formaldehyd wurde wie die von Pektin⁹⁾ vorgenommen.

Die Bruchfestigkeit von Agar-Agar-Gallerten wurde mit dem Tarr-Baker-Geltester gemessen¹⁰⁾. Es wird dabei ein Stempel in das Gel hineingetrieben und der Druck, bei dem das Gel bricht, gemessen.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der *Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes* ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Im Enzympräparat „Helisol“ wurden zwei Enzyme, die das Galaktomannan Carubin anzugreifen vermögen, nachgewiesen. Das alkalilabile Enzym hydrolysiert die 1,4-glykosidischen Bindungen der Mannan-Hauptkette, das alkalistabilere spaltet Galaktose ab. — Beim Carubin sind die Galaktose-Seitengruppen nicht statistisch über die Mannan-Hauptkette verteilt. — Die Galaktose-Seitengruppen des Carubins bewirken eine Streckung der gelösten Makromolekeln.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ „Helisol“ wurde in freundlicher Weise von der Schweiz. Ferment AG., Basel, zur Verfügung gestellt.

²⁾ J. B. Sumner, J. Biol. Chem. **65**, 393 (1925); K. H. Meyer et al., Helv. **31**, 103 (1948).

³⁾ R. Willstätter & G. Schudel, B. **51**, 780 (1918).

⁴⁾ K. Rehorst, B. **65**, 1476 (1932).

⁵⁾ H. Deuel & F. Weber, Helv. **28**, 1089 (1945).

⁶⁾ R. Consden, Nature **162**, 359 (1948); S. M. Partridge, Nature **158**, 270 (1946); **164**, 443 (1946); Biochem. J. **42**, 238 (1948).

⁷⁾ R. B. Fisher, O. S. Parson & G. A. Morrison, Nature **161**, 764 (1948).

⁸⁾ H. Pallmann, H. Deuel, J. Matus & F. Weber, R. **65**, 633 (1946); J. Matus, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **58**, 319 (1948). ⁹⁾ H. Deuel, Helv. **30**, 1269 (1947).

¹⁰⁾ G. L. Baker, Ind. Eng. Chem. **18**, 89 (1926); H. Neukom, Diss. ETH., Zürich 1949.

127. Metallkomplexe mit Polyaminen I. Allgemeines

von G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

In dieser Artikelserie berichten wir über Gleichgewichtsmessungen, welche die Komplexbildung der Metallkationen $M = Mn^{++}, Fe^{++}, Co^{++}, Ni^{++}, Cu^{++}, Zn^{++}, Cd^{++}, Hg^{++}$ und Ag^+ mit den folgenden Polyaminen beschreiben:

β, β' -Diamino-diäthylamin: $NH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH_2 = „den“$

α, β, γ -Triaminopropan: $NH_2-CH_2-\overset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-NH_2 = „ptn“$

β, β', β'' -Triamino-triäthylamin: $N \equiv (CH_2-CH_2-NH_2)_3 = „tren“$

β, β' -Diamino-N, N'-diäthyl-äthylendiamin:
 $NH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH_2 = „trien“$

Beim Silberion sind neben obigen Tri- und Tetraminen auch noch das Äthylendiamin $NH_2-CH_2-CH_2-NH_2 = „en“$ und das Propylen-diamin $NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2 = „pn“$ untersucht worden.

Wie vor allem J. Bjerrum¹⁾ zeigte, hat man es bei Komplexreaktionen stets mit Vorgängen zu tun, die über eine Reihe von Zwischenstufen verlaufen. Bei der Anlagerung eines einfachen Liganden A (z. B. NH_3) an ein Metallkation M müssen wir schreiben (die Ionenladungen sollen weggelassen werden):



wobei: n = maximale Koordinationszahl.

Der Vorgang benötigt zu seiner Beschreibung n individuelle Gleichgewichtskonstanten von folgender Bedeutung:

$$K_{MA_i}^A \equiv \frac{[MA_i]}{[MA_{i-1}] \cdot [A]} \quad i = 1, 2 \dots n. \quad (1)$$

Betrachten wir nun die Verhältnisse bei einem Chelatkomplexpartner Z, der im Gegensatz zu A am Metallkation mehr als eine einzige Koordinationsstelle abzusättigen vermag, so können wir einerseits eine Vereinfachung und andererseits eine Komplikation feststellen.

1. Die Vereinfachung betrifft die Tatsache, dass vom Metall eine kleinere Anzahl Chelatpartner benötigt werden, so dass n nun nur einen Bruchteil der Koordinationszahl beträgt:



¹⁾ Jannik Bjerrum, Dissertation, Kopenhagen 1941.

wobei: n = Koordinationszahl/ m und:

m = Zahl der Koordinationsstellen, die der Chelatpartner Z abzusättigen vermag.

Die Bildungskonstanten dieser Komplexe sollen wie vordem definiert werden:

$$K_{MZ_1}^Z \equiv \frac{[MZ_1]}{[MZ_{1-1}] \cdot [Z]} \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (2)$$

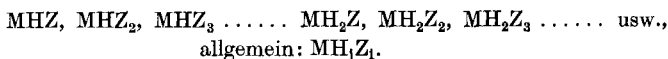
Der Umstand, dass n im Falle von Z kleiner ist als im Falle von A , verringert die Zahl der am Gleichgewicht teilnehmenden Partikeln. Eine weitere Vereinfachung tritt deshalb ein, weil das Verhältnis zweier aufeinander folgender individueller Konstanten im Falle der Chelatkomplexe grösser ist als im Falle der einfachen Komplexe¹⁾:

$$K_{MZ_1}^Z / K_{MZ_{1+1}}^Z \gg K_{MA_1}^A / K_{MA_{1+1}}^A \quad (3)$$

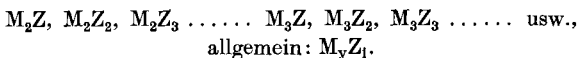
Die Stufen des Vorganges liegen also weiter auseinander, was die Untersuchung erheblich vereinfacht.

2. Eine Komplikation entsteht aber andererseits bei Z gegenüber A dadurch, dass Hydrogenkomplexe und mehrkernige komplexe Teilchen zu berücksichtigen sind. Der Partner Z kann natürlich nicht nur an ein und demselben Metallkation mehr als eine Koordinationsstelle besetzen, sondern er vermag auch zwei oder mehrere Metallkationen zu binden oder neben einem Metallkation noch Protonen anzulagern. Es sind also für eine allgemeine Behandlung der Gleichgewichte zu berücksichtigen:

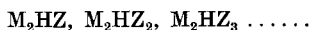
Hydrogenkomplexe:



Mehrkernige Komplexe:



Mehrkernige Hydrogenkomplexe:



Die Formel der Teilchen, die entstehen können, ist also allgemein anzugeben mit:



und es gibt drei Arten individueller Bildungskonstanten, die allerdings voneinander nicht unabhängig sind:

$$K_{M_yH_jZ_i}^Z \equiv \frac{[M_yH_jZ_i]}{[M_yH_{j-1}Z_{i-1}] \cdot [Z]} \quad (4)$$

$$K_{M_yH_jZ_i}^H \equiv \frac{[M_yH_jZ_i]}{[M_yH_{j-1}Z_i] \cdot [H]} \quad (5)$$

$$K_{M_yH_jZ_i}^M \equiv \frac{[M_yH_jZ_i]}{[M_{y-1}H_jZ_i] \cdot [M]} \quad (6)$$

¹⁾ G. Schwarzenbach, Chim. 3, 1 (1949).

Man beachte, dass die gewählte Indizierung der Gleichgewichtskonstanten deren Bedeutung eindeutig festlegt. Es handelt sich um Bildungskonstanten des Komplexes, dessen Formel rechts unten als Index dient, wenn man denselben aufbaut aus dem Teilchen, das als Index rechts oben vermerkt ist, und dem Rest der Partikel.

Das Produkt von aufeinanderfolgenden Konstanten wollen wir mit \bar{K} bezeichnen und Bruttobildungskonstanten nennen:

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_i}^Z \equiv K_{M_y H_j Z_i}^Z \cdot K_{M_y H_j Z_2}^Z \cdot K_{M_y H_j Z_3}^Z \cdots K_{M_y H_j Z_i}^Z = \frac{[M_y H_j Z_i]}{[M_y H_j] \cdot [Z]^i} \quad (4')$$

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_i}^H \equiv K_{M_y H_j Z_i}^H \cdot K_{M_y H_2 Z_i}^H \cdot K_{M_y H_3 Z_i}^H \cdots K_{M_y H_j Z_i}^H = \frac{[M_y H_j Z_i]}{[M_y Z_i] \cdot [H]^j} \quad (5')$$

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_i}^M \equiv K_{M_y H_j Z_i}^M \cdot K_{M_2 H_j Z_i}^M \cdot K_{M_3 H_j Z_i}^M \cdots K_{M_y H_j Z_i}^M = \frac{[M_y H_j Z_i]}{[H_j Z_i] \cdot [M]^y} \quad (6')$$

Man kann eine Reihe der abzuleitenden Ausdrücke kürzer schreiben, wenn man auch die folgenden Bruttokonstanten zulässt, die alle den Wert 1 haben:

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_0}^Z = \bar{K}_{M_y H_0 Z_i}^H = \bar{K}_{M_0 H_j Z_i}^M = 1$$

Die Hydrogenkomplexe und mehrkernigen Komplexe sind natürlich im Falle der Polyamine als Komplexpartner Z höher geladen als das einfache Metallkation M. Ihre Ladung beträgt: $\nu \cdot y + j$ (ν = Ladung von M). Die Bildung derartiger Teilchen aus zwei gleichsinnig geladenen Reaktionspartnern ist vom elektrostatischen Standpunkte aus ungünstig und deren Bildungskonstanten werden deshalb kleiner sein als diejenigen der normalen Komplexe MZ , MZ_2 ... Auch werden die Zahlen y und j aus diesem Grunde kaum grösser werden können als 2.

Noch eine weitere Voraussage kann gemacht werden in bezug auf das Verhältnis zweier aufeinander folgender individueller Konstanten. Betrachten wir die Anlagerung von HZ^+ gegenüber derjenigen von A, dann können wir feststellen, dass bei der ersten jedes weitere HZ^+ gegen eine immer grösser werdende Ladung des Komplexes anzulaufen haben wird. Es ist also sicher, dass das folgende Konstantenverhältnis besonders gross sein wird:

$$K_{M(HZ)_1}^{HZ} / K_{M(HZ)_{1+1}}^{HZ} \gg K_{MA_1}^A / K_{MA_{1+1}}^A \quad (7)$$

A. Messmethode.

Wir haben auch diesmal wieder die Gleichgewichte mit Hilfe von pH-Messungen an Gemischen von Metallsalz, Polyamin und Polyammoniumsalz untersucht. Allgemein kann man sagen, dass durch rechnerische Kombination einer genügend grossen Anzahl von Messungen der Wasserstoffionenkonzentration $[H]$ von Lösungen, in denen das Verhältnis der totalen Konzentration des Metalls $[M]_t$, des Komplexpartners $[Z]_t$ und der Mineralsäure $[H]_t$ innerhalb weiter Grenzen

verändert wird, prinzipiell auch sehr komplizierte Gleichgewichte aufgeklärt werden können. Für jede einzelne Mischung gelten die Beziehungen:

$$\text{total anwesendes Metall:} \quad [M]_t = [M] + \sum_{y=1}^m \sum_{j=0}^{m-1} \sum_{i=1}^n y \cdot [M_y H_j Z_i] \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \text{total anwesender Komplexpartner: } [Z]_t = [Z] + & \sum_{y=0}^m \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n i \cdot [M_y H_j Z_i] + \\ & + \sum_{y=1}^m \sum_{i=1}^n [M_y Z_i] \end{aligned} \quad (9)$$

$$\text{total anwesende Mineralsäure:} \quad [H]_t = [H] + \sum_{y=0}^m \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n j \cdot [M_y H_j Z_i] \quad (10)$$

Nehmen wir an, es seien N komplexe Teilchen zu berücksichtigen, dann können wir in den Gleichungen (8), (9) und (10) ihre Konzentrationen mit Hilfe der N Definitionsgleichungen vom Typus (4) bis (6) ersetzen. Die drei Gleichungen enthalten dann nur noch die N Gleichgewichtskonstanten, die totalen Konzentrationen $[M]_t$, $[Z]_t$, $[H]_t$ sowie $[M]$, $[Z]$ und $[H]$. Wenn man die drei Gleichungen nun kombiniert, so lassen sich auch $[M]$ und $[Z]$ eliminieren. Die Schlussgleichung enthält dann als Unbekannte nur noch die N Bildungskonstanten neben den experimentell festgelegten Grössen $[M]_t$, $[Z]_t$, $[H]_t$ und $[H]$. Sie könnte dann für N verschiedene Einzelmessungen eingesetzt werden, womit die Aufgabe, die N verschiedenen Bildungskonstanten der Komplexe zu finden, prinzipiell gelöst wäre.

Wie leicht einzusehen ist, wachsen aber die algebraischen Schwierigkeiten einer solchen Aufgabe mit N rasch an und werden bald praktisch unüberwindlich. Glücklicherweise kann man nun aber stets das Problem dadurch vereinfachen, dass man die Konzentrationsverhältnisse der Reaktionsteilnehmer so wählt, dass eine Reihe von möglichen Komplexen praktisch nicht auftreten, sich die Zahl der Unbekannten also reduziert. Wir wollen dazu vor allem von den Beziehungen (3) und (7) Gebrauch machen, wonach die Anlagerung von Chelatpartnern in besonders weit auseinanderliegenden Stufen erfolgt. Die Bildungskonstante von MZ wird z. B. viel grösser sein als diejenige von MZ_2 , so dass sich in Lösungen mit überschüssig vorhandenem Metallkation praktisch nur der erste, nicht aber der zweite dieser Komplexe bilden wird. Dasselbe gilt gemäss (7) für die Hydrogenkomplexe. Ganz allgemein wird die Konzentration solcher Assoziate, welche pro Metall zwei und mehr als zwei Z enthalten, bei überschüssig anwesendem M unbedeutend sein. Deshalb gelingt es, die (1:1)-Komplexe MZ , MHZ , MH_2Z usw. gesondert von den mehrkernigen und höhern Komplexen zu untersuchen, da bei Anwesenheit überschüssigen Metalls nur sie allein berücksichtigt werden müssen.

In diesen Arbeiten ist die Aufmerksamkeit insbesondere auf diese (1:1)-Komplexe gerichtet worden.

Sämtliche Gleichgewichtsmischungen sind ausgehend von der Kationsäure H_mZ^{+m} durch stufenweise Zugabe von Alkalihydroxyd in einem Titrationsprozess erhalten worden. Es wurde bei konstanter ionaler Stärke gearbeitet. Das Hydrochlorid, Hydronitrat oder Hydroperchlorat des Polyamins $\{[H_mZ]X_m\}$ wurde in einer Konzentration $[Z]_t$ von etwa 10^{-3} vorgelegt und mit 0,1-n. Alkalihydroxyd eine exakte Neutralisationskurve an der Wasserstoff- oder Glaselektrode aufgenommen. Dann wurde eine entsprechende Neutralisationskurve des Polyammoniumsalzes bei Gegenwart verschiedener Konzentrationen $[M]_t$ des komplexbildenden Metallkations aufgenommen und die Messresultate miteinander kombiniert. Je nach dem Verhältnis von $[M]_t$ zu $[Z]_t$ während der Titration unterscheiden wir einfache Neutralisationskurven ($[M]_t = 0$), Überschussskurven ($[M]_t > [Z]_t$), Äquivalentkurven ($[M]_t = [Z]_t$) und Unterschussskurven ($[M]_t < [Z]_t$).

a) Die einfachen Neutralisationskurven entstehen bei Abwesenheit des komplexbildenden Metalls und dienen zur Berechnung der Aciditätskonstanten der Kationsäure H_mZ^{+m} . Da die Protonkomplexe HZ^+ , H_2Z^{+2} usw. formal gleich behandelt werden sollen wie die Metallkomplexe, werden wir die reziproken Werte der Aciditätskonstanten angeben, also die Basizitätskonstanten:

$$K_{HZ}^H \equiv \frac{[HZ]}{[H] \cdot [Z]}, \quad K_{H_2Z}^H \equiv \frac{[H_2Z]}{[H] \cdot [HZ]} \text{ usw., allgemein: } K_{H_jZ}^H \equiv \frac{[H_jZ]}{[H] \cdot [H_{j-1}Z]}. \quad (11)$$

Die Logarithmen dieser Konstanten sind identisch mit den üblichen pK-Werten des Polyammoniumions.

Da kein Metall in diesen Lösungen zugegen ist, fällt die Gleichung (8) weg, während (9) und (10) die folgende Gestalt annehmen:

$$[Z]_t = \sum_{j=0}^m [H_jZ] \quad (9')$$

$$[H]_t = [Z]_t (m - a) = [H] - [OH] + \sum_{j=1}^m j \cdot [H_jZ] \quad \text{oder:}$$

$$[Z]_t \cdot g = \sum_{j=1}^m j \cdot [H_jZ]. \quad (10')$$

a bedeutet die Zahl der Mole Alkalihydroxyd, die pro Mol Polyammoniumion H_mZ^{+m} im betreffenden Punkt der Neutralisationskurve zugefügt worden sind (a = scheinbarer Neutralisationsgrad der Kationssäure) und g gibt die Zahl der Protonen an, welche durchschnittlich pro Mol des Polyamins Z gebunden erscheinen (g = wahrer Neutralisationsgrad der Base Z). Man beginnt die Auswertung der Neutralisationskurve am besten damit, dass man für eine grössere Anzahl von Punkten den wahren Neutralisationsgrad g mit Hilfe des Abszissen-

wertes (= a) und Ordinatenwertes (= pH) sowie des Ionenproduktes $[H] \cdot [HO] = K_w$ ausrechnet:

$$g = m - a + \frac{[OH] - [H]}{[Z]_t} \quad (12)$$

Eine Kombination von (9'), (10') und (11) liefert dann:

$$g + (g-1) \cdot [H] \cdot K_{HZ}^H + (g-2) \cdot [H]^2 \cdot K_{HZ}^H \cdot K_{H_2Z}^H + (g-3) \cdot [H]^3 \cdot K_{HZ}^H \cdot K_{H_2Z}^H \cdot K_{H_3Z}^H \dots = 0$$

oder:

$$\sum_{j=0}^m (g-j) \cdot [H]^j \cdot \bar{K}_{H_jZ}^H = 0. \quad (13)$$

Nun hat man die Aufgabe, aus einer grösseren Anzahl von Wertepaaren g , $[H]$ mit Hilfe von (13) die m individuellen Basizitätskonstanten $K_{H_jZ}^H$ auszurechnen. Man setzt die Werte g und $[H]$ von m Punkten der Neutralisationskurve in (13) ein und erhält dabei ein Gleichgewichtssystem von m linearen Gleichungen mit den m Brutto-konstanten als Unbekannte. Diese kann man natürlich allgemein durch Einsetzen in Determinanten auflösen.

Rascher kommt man aber im allgemeinen mit Näherungsverfahren zum Ziel, die kurz erläutert seien:

Die aufeinanderfolgenden individuellen Basizitätskonstanten nehmen in der Regel mit steigendem j ab, so dass wir schreiben können:

$$K_{HZ}^H > K_{H_2Z}^H > K_{H_3Z}^H \dots \text{ usw.}, \quad \text{allgemein: } K_{H_jZ}^H > K_{H_{j+1}Z}^H. \quad (14)$$

Sind die Grössenunterschiede der Konstanten genügend, so verläuft die Neutralisation von Z (und natürlich auch die umgekehrte von H_mZ) in Stufen, indem sich ein Puffergebiet an das andere reiht. In erster Näherung braucht man dann pro Puffergebiet nur eine einzige individuelle Basizitätskonstante zu berücksichtigen, weil nur zwei benachbarte Glieder der Gleichung (13) massgebend sind, z. B. für die Aufnahme des μ -ten Protons die Glieder:

$(g - \mu + 1) \cdot [H]^{\mu-1} \cdot \bar{K}_{H_{\mu-1}Z}^H$ und: $(g - \mu) \cdot [H]^\mu \cdot \bar{K}_{H_\mu Z}^H$ bei g -Werten zwischen $\mu - 1$ und μ . Wenn man dann die derart vereinfachte und nur aus zwei Gliedern bestehende Gleichung (13) durch $[H]^{\mu-1} \cdot K_{H_{\mu-1}Z}^H$ dividiert, so erhält man (15):

$$(g - \mu + 1) + (g - \mu) \cdot [H] \cdot K_{H_\mu Z}^H = 0. \quad (15)$$

Man erkennt, dass dann für: $g = (\mu - \frac{1}{2})$ gilt: $[H] \cdot K_{H_\mu Z}^H = 1$. Das ist die bekannte Näherungsgleichung, wonach der pK -Wert (= $\lg K_{H_\mu Z}^H$) der Aciditätsstufe μ numerisch identisch ist mit dem pH -Wert (= $-\lg [H]$) der Lösung, in welcher die betreffende Stufe zur Hälfte neutralisiert ist (d. h. bei: $g = \mu - \frac{1}{2}$).

Die beiden von uns untersuchten Triamine können natürlich höchstens $m = 3$ Protonen anlagern. Die Neutralisationskurven, die in den Figuren 2 und 3 wiedergegeben sind, lassen erkennen, dass von den drei Puffergebieten dasjenige zwischen $a = 0$ und 1 separat liegt,

so dass mit Hilfe von (15) die Konstante $K_{H_3Z}^H$ als guter Näherungswert zu erhalten ist. Genau so steht es mit den Puffergebieten zwischen $a = 0$ und $a = 2$ des Tetramins „trien“ (siehe Fig. 1). Es bleiben somit als Unbekannte lediglich zwei Basizitätskonstanten übrig, nämlich K_{HZ}^H und $K_{H_2Z}^H$, deren Puffergebiete sich stark überlappen (zwischen $a = 1$ und 3 in den Figuren 2 und 3 und zwischen $a = 2$ und 4 in der Fig. 1). Um diese zu finden, setzt man die mit Hilfe von (15) gefundenen Näherungswerte der übrigen Konstanten in Gleichung (13) ein, wobei diese die folgende Gestalt annimmt:

$$d + e \cdot K_{H_\nu Z}^H + f \cdot K_{H_\nu Z}^H \cdot K_{H_{\nu+1}Z}^H = 0. \quad (16)$$

(Im Falle unserer Polyamine ist $\nu = 1$.) Die Faktoren d , e und f sind Funktionen von g und $[H]$ sowie der eingesetzten Näherungswerte. Gleichung (16) wird nun durch $K_{H_\nu Z}^H$ dividiert, und es wird folgende Substitution vorgenommen:

$$x \equiv 1/K_{H_\nu Z}^H \quad \text{und} \quad y \equiv K_{H_{\nu+1}Z}^H,$$

wobei eine lineare Gleichung mit den Variablen x und y resultiert. Die entsprechenden Geraden werden dann für eine grössere Anzahl von Wertepaaren g , $[H]$ durch Abtragen der Achsenabschnitte in ein Koordinatensystem eingezeichnet. Der gemeinsame Schnittpunkt dieser Geraden liefert die beiden gesuchten Konstanten¹⁾.

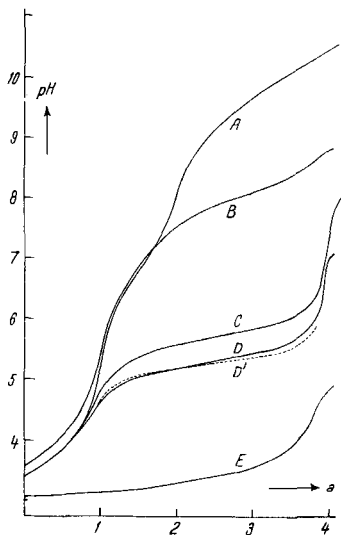


Fig. 1.

Neutralisationskurven der Kationsäure H_4trien^{+4} in 0,1-n. KCl. A: ohne weiteren Zusatz. B: bei Gegenwart eines Überschusses von $\{MnSO_4\}$. C: Äquivalentkurve mit $\{ZnCl_2\}$. D: Überschussskurve mit $\{ZnCl_2\}$. D': theoretische Kurve für den Fall von „drei Protonen in einem Schritt“. E: Äquivalentkurve mit $\{CuSO_4\}$.

¹⁾ G. Schwarzenbach, A. Willi & R. O. Bach, Helv. **30**, 1303 (1947).

Streuen die Schnittpunkte der Geraden zu stark, so kann das, wenn eine einwandfreie Neutralisationskurve vorliegt, nur davon herühren, dass die mit (15) berechneten Näherungswerte der andern Konstanten noch nicht genügend genau sind. Das ist z. B. beim Tetramin „tren“ der Fall, wenn als Näherungswert für $K_{H_3tren}^H$ der pH-Wert bei $a = \frac{1}{2}$ (siehe Kurve A, Fig. 1, Artikel Komplexe XVI¹⁾) eingesetzt wird. Einen bessern Wert für diese findet man dann dadurch, dass man das Resultat der graphischen Auflösung als neue vorläufige Werte in (13) einführt. Mit diesen erhält man dann besser stimmende Zahlen für d, e und f in Gleichung (16). Dieses Verfahren kann natürlich beliebig oft wiederholt werden. Im allgemeinen kommt man aber rasch zu den endgültig besten Lösungen.

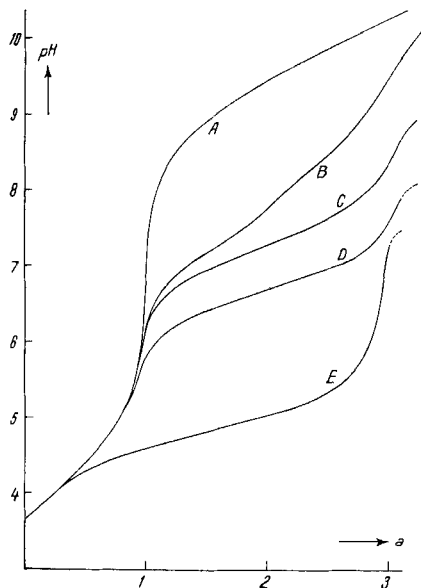


Fig. 2.

Neutralisationskurven der Kationsäure H_3den^{+3} in 0,1-n. KCl. A: ohne weiteren Zusatz. B: mit $\frac{1}{2}$ Mol $\{CdSO_4\}$. C: mit 1 Mol $\{CdSO_4\}$. D: mit 10 Molen $\{CdSO_4\}$. E: mit 10 Molen $\{NiSO_4\}$.

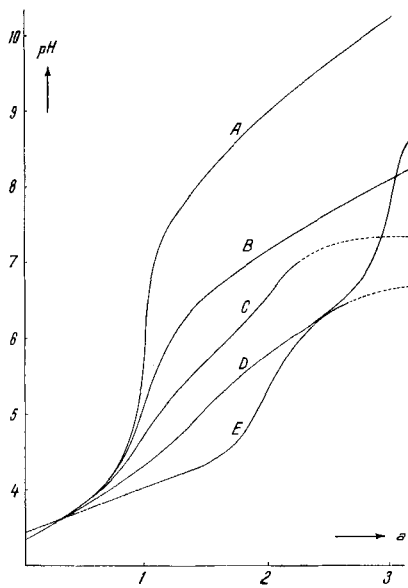


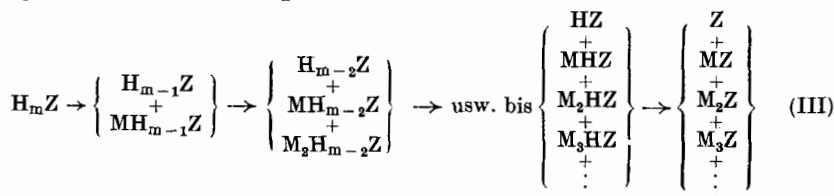
Fig. 3.

Neutralisationskurven der Kationsäure H_3ptn^{+3} in 0,1-n. KCl. A: ohne weiteren Zusatz. B: Äquivalentkurve m. $\{ZnCl_2\}$. C: Überschusskurve mit $\{ZnCl_2\}$. D: Äquivalentkurve mit $\{NiSO_4\}$. E: Überschusskurve mit $\{NiSO_4\}$.

b) Die Überschusskurven entstehen durch Neutralisation des Polyammoniumions H_mZ^{+m} in Gegenwart der mindestens 10fach molaren Menge an komplexbildendem Metall. Nur ein kleiner Bruchteil des Metallkations verschwindet dabei durch Komplexbildung aus der Lösung, so dass die Konzentration $[M]$ bis hinauf zu den pH-

¹⁾ H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. **32**, 1543 (1949).

Werten, bei welchen sich Hydroxokomplexe des Metalls bilden oder Hydroxydfällungen entstehen, praktisch als konstant betrachtet werden darf. Bei Berücksichtigung der Beziehungen (3) und (7), wonach alle Teilchen, die mehr als 1 Z enthalten, vernachlässigt werden dürfen, kommen wir für den Neutralisationsvorgang bei der Überschusskurve zu folgender Formulierung:



Die Konstanz der Konzentration $[M]$ hat nun zur Folge, dass auch die Überschusskurve der Gleichung (13') gehorcht, mit deren Hilfe m neue Basizitätskonstanten $'K_{H_j Z}^H$ gefunden werden können, die alle kleiner oder höchstens gleich gross sind wie die entsprechenden Konstanten $K_{H_1 Z}^H$ aus der metallfreien Kurve.

$$\sum_{j=0}^m (g-j) \cdot [H]^j \cdot \bar{K}_{H_j Z}^H = 0. \quad (13')$$

Dass dem so ist, erkennt man bei Anwendung des M.W.G. auf Vorgang (III):

$$\left. \begin{aligned} 'K_{HZ}^H &\equiv \frac{[HZ] + [MHZ] + [M_2HZ] \dots}{[H] \cdot ([Z] + [MZ] + [M_2Z] \dots)} \\ &= K_{HZ}^H \cdot \frac{1 + [M] \cdot K_{MHZ}^M + [M]^2 \cdot K_{M_2HZ}^M \cdot K_{MHZ}^M + \dots}{1 + [M] \cdot K_{MZ}^M + [M]^2 \cdot K_{M_2Z}^M \cdot K_{MHZ}^M + \dots} \\ K_{H_2 Z}^H &\equiv \frac{[H_2 Z] + [MH_2 Z] + [M_2 H_2 Z] \dots}{[H] \cdot ([HZ] + [MHZ] + [M_2 HZ] \dots)} \\ &= K_{H_2 Z}^H \cdot \frac{1 + [M] \cdot K_{MH_2 Z}^M + [M]^2 \cdot K_{M_2 H_2 Z}^M \cdot K_{MH_2 Z}^M + \dots}{1 + [M] \cdot K_{MHZ}^M + [M]^2 \cdot K_{M_2 HZ}^M \cdot K_{MHZ}^M + \dots} \\ \text{usw. bis} \\ K_{H_m Z}^H &\equiv \frac{[H_m Z]}{[H] \cdot ([H_{m-1} Z] + [MH_{m-1} Z])} = K_{H_m Z}^H \cdot \frac{1}{1 + [M] \cdot K_{MH_{m-1} Z}^M} \end{aligned} \right\} \quad (17)$$

Als Produkt der Gleichungen (17) bekommen wir:

$$'K_{H_m Z}^H = \bar{K}_{H_m Z}^H \cdot \frac{1}{1 + [M] \cdot K_{MZ}^M + [M]^2 \cdot K_{M_2 Z}^M + \dots}. \quad (18)$$

Die Gleichungen (17) zeigen, dass die Werte $'K_{H_j Z}^H$ wirklich Konstanten sind, wenn $[M]$ konstant gehalten wird. Aus einer genügenden Anzahl von Überschusskurven (man braucht dazu mindestens y Kurven), bei denen $[M]$ verschieden zu wählen ist, muss es ferner möglich

sein, die Bildungskonstanten sämtlicher Komplexe, die nur 1 Z enthalten, mit Hilfe von (17) zu berechnen.

Dieser Weg ist in Wirklichkeit sehr einfach. Es zeigte sich nämlich, dass y einzig beim Silber Werte von über 1 annimmt. Bei allen andern Metallkationen kann man also die Glieder mit $[M]^2$ in (17) und (18) streichen, so dass eine einzige Überschusskurve die Reihe der Konstanten: K_{MZ}^M , K_{MHZ}^M , $K_{MH_2Z}^M$ usw. liefert.

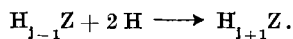
Der Beweis der Abwesenheit bimetallischer Komplexe wurde durch den aus der Äquivalentkurve erhaltenen Wert für K_{MZ}^M geliefert (siehe unten), welcher mit demjenigen aus Gleichung (18') übereinstimmte.

$$K_{MZ}^M = \frac{1}{[M]} (\bar{K}_{H_m Z}^H / \bar{K}_{H_m Z}^H - 1). \quad (18')$$

Einzig beim Silber war keine derartige Übereinstimmung vorhanden, was die Bildung von mehrkernigen Komplexen anzeigte. Aus diesem Grunde wurden beim Silber mehrere Überschusskurven aufgenommen, was gerade bei diesem Metall keine Schwierigkeiten macht. Da M hier ein einfach geladenes Kation ist, kann man dessen Überschusskonzentration stark steigern, ohne die ionale Stärke wesentlich zu beeinflussen. Es wurden Kurven mit einer 10- und einer 20fachen Menge an $\{AgNO_3\}$ aufgenommen und dabei zur Erhaltung der ionalen Stärke weniger Fremdelektrolyt zugesetzt. Um eine kleinere, konstant bleibende Silberkonzentration zu bekommen, wurde auch in Gegenwart mässig schwerlöslicher Salze gearbeitet. Ausgezeichnete Kurven, welche der Gleichung (13') gut gehorchten, liessen sich in einer Suspension von Silberbromat bei Gegenwart von überschüssigem $\{KBrO_3\}$ erhalten. Mit jeweils drei derartigen Überschusskurven konnte eindeutig bewiesen werden, dass Silber mit den Polyaminen ein- und zweikernige, aber keine dreikernigen Komplexe bildet, deren Bildungskonstanten mit (17) berechnet wurden. Beim Silber kann also y nur 1 und 2 sein.

Die scheinbaren Basizitätskonstanten $'K_{H_j Z}^H$ einer Überschusskurve zeigen, im Gegensatz zu den Konstanten einer „metallfreien Kurve“, sehr oft die Eigentümlichkeit, dass die Beziehung (14) nicht gilt, dass also nachfolgende Konstanten grösser sind als vorhergehende. Es kann also z. B. $'K_{H_{j+1} Z}^H$ grösser sein als $'K_{H_j Z}^H$, was bedeutet, dass die Partikel $H_j Z$ eine grössere Tendenz hat, ein H^+ anzulagern, als die Partikel $H_{j-1} Z$. Wenn wir also während der Titration die Wasserstoffionenkonzentration langsam ansteigen lassen und in das pH-Gebiet kommen, in welchem das Teilchen $H_{j-1} Z$ ein Proton aufnimmt, so entsteht die noch stärkere Base $H_j Z$, die natürlich bei den betreffenden pH-Werten sofort noch ein zweites Proton anlagert, um $H_{j+1} Z$ zu bilden. Das gegenüber dem normalen Fall umgekehrte Grössenverhältnis der beiden genannten Konstanten hat also zur Folge, dass

die Partikel H_jZ unbeständig ist. In vielen Fällen ist ihre Gleichgewichtskonzentration vernachlässigbar, so dass $H_{j-1}Z$ direkt in H_{j+1} übergeht:



Ein derartiges Gleichgewicht wollen wir kennzeichnen durch den Ausdruck: Zwei Protonen in einem Schritt¹⁾.

Einen solchen Fall erkennt man schon an der Form der Neutralisationskurve, welche zwischen den Abszissenwerten $g = j - 1$ und $g = j + 1$ besonders flach verläuft (z. B. Kurven D und E in Fig. 2). Der pH-Unterschied zwischen den Punkten $g = j - \frac{1}{2}$ und $g = j + \frac{1}{2}$ beträgt dann nur $\lg 3 = 0,477$ Einheiten. Algebraisch kommt der Fall dadurch zum Ausdruck, dass eines der Glieder der Gleichung (13'), z. B. das Glied:

$$(g-j) \cdot [H]^j \cdot 'K_{H_jZ}^H$$

klein ist gegenüber dem vorhergehenden und nachfolgenden, so dass man es streichen kann. Natürlich hat das dann auch zur Folge, dass man keinen Wert für die Brutto-Basizitätskonstante dieses Gliedes berechnen kann. Man erkennt weiter, dass aber aus den Brutto-konstanten des vorhergehenden und des nachfolgenden Gliedes beide individuellen Basizitätskonstanten

$$'K_{H_jZ}^H \text{ und } 'K_{H_{j+1}Z}^H$$

nicht zu erhalten sind, sondern nur ihr Produkt:

$$'K_{H_jZ}^H \cdot 'K_{H_{j+1}Z}^H = \frac{'\bar{K}_{H_{j+1}Z}^H}{'\bar{K}_{H_{j-1}Z}^H}.$$

Natürlich hängt das damit zusammen, dass die Partikel H_jZ praktisch nicht am Gleichgewicht teilnimmt, so dass es auch unmöglich ist, eine Aussage über die freie Energie ihrer Bildung aus den Nachbarstufen $H_{j-1}Z$ und $H_{j+1}Z$ zu machen.

Wertet man ein derart flaches Puffergebiet, wie es dem Fall von zwei Protonen in einem Schritt entspricht, mit Hilfe der auf Seite 952 beschriebenen Methode graphisch aus, so erhält man eine Schar paralleler Geraden, deren Schnittpunkt bei

$$x_0 = 1/'K_{H_jZ}^H \text{ und } y_0 = 'K_{H_{j+1}Z}^H$$

unbestimmt ist, deren Neigung

$$y/x = 'K_{H_jZ}^H \cdot 'K_{H_{j+1}Z}^H$$

uns aber das Produkt der beiden gesuchten Konstanten angibt. Mit Hilfe der graphischen Methode lässt sich ganz besonders schön zeigen, ob wirklich der Fall von zwei Protonen in einem Schritt vorliegt. Tritt

¹⁾ G. Schwarzenbach & R. Sulzberger, Helv. **26**, 453 (1943).

die Zwischenstufe im Gleichgewichtsgemisch auf, so sind die Geraden gegeneinander geneigt, und zwar um so stärker, je grösser die maximale Gleichgewichtskonzentration der Zwischenstufe ist. Je kleiner die Gleichgewichtskonzentration ist, um so entfernter liegen die Schnittpunkte und um so mehr streuen sie, was der zunehmenden Ungenauigkeit der einzelnen Konstanten entspricht. In allen Fällen bleibt aber das Produkt der Konstanten mit der üblichen Genauigkeit bestimmbar.

Beim Tetramin „tren“ haben wir auch Überschusskurven mit dem Fall von: „Drei Protonen in einem Schritt“ angetroffen. Solche Kurven weisen ein noch flacheres Puffergebiet als im Falle zwei Protonen H in einem Schritt auf, welches sich über drei Einheiten der Abszissenachse erstreckt (siehe Kurve B, Fig. 1, Artikel Komplexe XVI¹⁾). Der pH-Unterschied zwischen den Punkten: $g = j - \frac{1}{2}$ und $g = j + \frac{1}{2}$ sowie zwischen $g = j + \frac{1}{2}$ und $g = j + 1\frac{1}{2}$ beträgt dann nur 0,233 Einheiten. Hier gibt es zwei Zwischenstufen H_jZ und $H_{j+1}Z$, deren Gleichgewichtskonzentrationen vernachlässigbar sind, und drei individuelle Basizitätskonstanten

$$K_{H_jZ}^H, \quad K_{H_{j+1}Z}^H, \quad K_{H_{j+2}Z}^H$$

die nicht mehr einzeln messbar sind, so dass nur deren Produkt bekannt wird.

Ist der Fall von drei Protonen in einem Schritt rein verwirklicht, so vereinfacht sich die Rechnung, weil die Zahl der am Gleichgewicht teilnehmenden Partikeln kleiner ist. Besonders viel Rechenarbeit be- reiten aber die Kurven, die nicht ganz dem Extrem entsprechen, bei denen also das entsprechende Puffergebiet wohl sehr flach, aber doch etwas steiler ist als 0,233 pH-Einheiten pro g -Einheit. Derartige Kurven haben wir besonders oft beim Tetramin „trien“ angetroffen (so z. B. Kurve D der Fig. 1, die gestrichelt eingezeichnete Kurve entspricht dem Extremfall drei Protonen in einem Schritt). In einem solchen Fall führen die S. 952 beschriebenen Näherungsverfahren nur langsam oder nicht zu den Lösungen, so dass man besser zum rein algebraischen Verfahren greift und je drei Wertepaare von g , $[H]$ in Determinanten einsetzt und diese auflöst, was natürlich mehrmals zu geschehen hat, damit man Mittelwerte bekommt.

c) Die Äquivalentkurven entstehen bei der Neutralisation eines äquimolekularen Gemisches von H_mZ^{+m} und M. Da die Konzentration $[M]$ der freien Metallionen dabei nicht konstant ist, gehorcht die Kurve der Gleichung (13') nicht. Hingegen ist auch diesmal die Annahme gestattet, dass sich keine Komplexe mit mehr als einem Z pro Partikel bilden werden, und gleicherweise werden keine bimetal-

¹⁾ H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. **32**, 1543 (1949).

lischen Komplexe auftreten. Die Gleichungen (8), (9) und (10) nehmen deshalb die folgende Gestalt an:

$$[M]_t = c = [M] + \sum_{j=0}^{m-1} [MH_jZ] \quad (8'')$$

$$[Z]_t = c = \sum_{j=0}^m [H_jZ] + \sum_{j=0}^{m-1} [MH_jZ] \quad (9'')$$

$$[H]_t = c \cdot g = \sum_{j=1}^m j \cdot [H_jZ] + \sum_{j=1}^{m-1} j \cdot [MH_jZ] \quad (10'')$$

Es ist wenig günstig, diese drei Gleichungen zu einer einzigen zusammenzuziehen, die neben den experimentellen Bestimmungsstücken c , g und $[H]$ nur noch die gesuchten Bildungskonstanten enthält, da die Ausdrücke dabei sehr kompliziert werden. Hingegen ist es möglich, die Äquivalentkurve auszuwerten, wenn die Erfahrung aus der Überschussskurve beigezogen wird. Eine vollständige Überschussskurve liefert wie gezeigt worden ist, die Bildungskonstanten

$$K_{MZ}^M, K_{MHZ}^M, K_{MH_2Z}^M \text{ usw.}$$

Damit sind auch die Basizitätskonstanten der Komplexe bekannt:

$$K_{MH_jZ}^H \equiv \frac{[MH_jZ]}{[H] \cdot [MH_{j-1}Z]} = \frac{K_{MH_jZ}^M \cdot K_{H_jZ}^H}{K_{MH_{j-1}Z}^M} \quad (19)$$

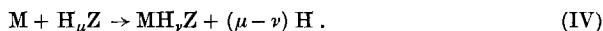
Wir können also ausrechnen, wie sich Z und MZ über die verschiedenen Aciditätsstufen verteilen, so dass folgende Substitution möglich wird:

$$\left. \begin{array}{ll} \sum_{j=0}^m [H_jZ] = \alpha \cdot [H_\mu Z] & \text{wobei: } \alpha \equiv \sum_{j=0}^m [H]^j \cdot \frac{\bar{K}_{H_jZ}^H}{\bar{K}_{H_\mu Z}^H} \\ \sum_{j=0}^m j \cdot [H_jZ] = \beta \cdot [H_\mu Z] & \text{wobei: } \beta \equiv \sum_{j=0}^m j \cdot [H]^j \cdot \frac{\bar{K}_{H_jZ}^H}{\bar{K}_{H_\mu Z}^H} \\ \sum_{j=0}^{m-1} [MH_jZ] = \gamma \cdot [MH_\nu Z] & \text{wobei: } \gamma \equiv \sum_{j=0}^{m-1} [H]^j \cdot \frac{\bar{K}_{MH_jZ}^H}{\bar{K}_{MH_\nu Z}^H} \\ \sum_{j=0}^{m-1} j \cdot [MH_jZ] = \delta \cdot [MH_\nu Z] & \text{wobei: } \delta \equiv \sum_{j=0}^{m-1} j \cdot [H]^j \cdot \frac{\bar{K}_{MH_jZ}^H}{\bar{K}_{MH_\nu Z}^H} \end{array} \right\} \quad (20)$$

Die Gleichungen (8'') bis (10'') erhalten durch diese Substitution die folgende einfache Form:

$$\left. \begin{array}{l} c = [M] + \gamma \cdot [M_\nu Z] \\ c = \alpha \cdot [H_\mu Z] + \gamma \cdot [MH_\nu Z] \\ g \cdot c = \beta \cdot [H_\mu Z] + \delta \cdot [MH_\nu Z] \end{array} \right\} \quad (21)$$

so dass man die Konzentrationen $[M]$, $[H_\mu Z]$, $[MH_\nu Z]$ leicht ausrechnen kann, womit die Gleichgewichtskonstante K_{IV} der folgenden Austauschreaktion erhalten wird:



Die Zahlen für μ und ν können beliebig gewählt werden, z. B. kann man sie auch 0 setzen, womit K_{IV} direkt identisch wird mit der Bildungskonstanten K_{MZ}^M . Es ist aber günstiger, als $H_\mu Z$ und $MH_\nu Z$ gerade diejenigen Partikeln zu wählen, welche im pH-Bereich des Puffergebietes der Äquivalentkurve in der grössten Konzentration vorkommen. Dann stellt die Reaktion (IV) den hauptsächlichsten Pufferungsvorgang der Äquivalentkurve dar, was eine leichtere Kontrolle der Richtigkeit der Rechnung ermöglicht und weiter die Annehmlichkeit mit sich bringt, dass alle drei Partikelkonzentrationen in (21) von derselben Grössenordnung sind.

Aus K_{IV} wird dann natürlich die Bildungskonstante irgendeines der Metallkomplexe leicht erhalten, z. B. diejenige von MZ folgendermassen:

$$K_{MZ}^M = K_{IV} \cdot \frac{\bar{K}_{H_\mu Z}^H}{\bar{K}_{MH_\nu Z}^H}. \quad (22)$$

Diese oder die Bildungskonstante irgendeines anderen der Metallkomplexe $MH_\nu Z$ kann derart aus jedem Punkt des Puffergebietes der Äquivalentkurve erhalten werden. Man darf mit dem Resultat zufrieden sein, wenn die Zahlen, die man aus verschiedenen Punkten erhält, miteinander übereinstimmen und sie zudem identisch sind mit dem Ergebnis der Auswertung der Überschusskurve.

Schliesslich soll noch betont werden, dass Gleichungen vom Typus (21) nicht nur für Äquivalentkurven eingesetzt werden können, sondern auch für die Überschusskurven. Man hat dann nur in der ersten dieser drei Gleichungen $[M]_t$ statt c einzutragen. Sobald $[M]_t$ jedoch kleiner wird als $[Z]_t$, d. h. bei den Unterschusskurven, kommen neue Glieder hinzu.

Für den eben beschriebenen Weg der Auswertung einer Kurve ist es jedoch notwendig, Kenntnis zu haben von sämtlichen Basizitätskonstanten $K_{MH_\nu Z}^H$. Wie gezeigt wurde, kann man diese Konstanten alle aus der Überschusskurve gewinnen, aber natürlich nur dann, wenn diese vollständig aufgenommen werden kann. Beim Triamin „ptn“ war es nun nicht möglich, für alle Metalle vollständige Überschusskurven zu gewinnen, da Metallhydroxyd auszufallen begann. Auf diesen Fall muss dann im Artikel V dieser Serie noch eingegangen werden.

d) Unterschusskurven wurden einzig bei den Triaminen „den“ und „ptn“ aufgenommen, und zwar mit dem Verhältnis $[Z]_t : [M]_t = 2:1$. Man kann derartige Kurven praktisch nur dann auswerten, wenn im Puffergebiet höchstens zwei Metallkomplexe berücksichtigt werden müssen. Es hat sich gezeigt, dass man das bei den Systemen mit „den“ tun darf, weil hier keine Hydrogenkomplexe gebildet werden, sondern

einzig $M(\text{den})$ und $M(\text{den}_2)$. Die Gleichungen (8), (9) und (10) nehmen dann die folgende Gestalt an:

$$[M]_t = c/2 = [M] + [MZ] + [MZ]_2 \quad (8''')$$

$$[Z]_t = c = \sum_{j=0}^{j=m} [H_j Z] + [MZ] + 2 \cdot [MZ_2] \quad (9''')$$

$$[H]_t = c \cdot g = \sum_{j=0}^{j=m} j \cdot [H_j Z] \quad (10''')$$

Für die beiden Summen nehmen wir wieder eine Substitution gemäss (20) vor, während $[M]$ mit Hilfe der Bildungskonstanten K_{MZ}^M ersetzt wird, welche aus der Überschuss- oder der Äquivalentkurve bekannt ist. Dann erhält man:

$$\left. \begin{aligned} c/2 &= [MZ] \cdot \left(1 + \frac{[H]^\mu \cdot \bar{K}_{H_\mu Z}^H}{[H_\mu Z] \cdot K_{MZ}^M} \right) + [MZ_2] \\ c &= \alpha \cdot [H_\mu Z] + [MZ] + 2 [MZ_2] \\ c \cdot g &= \beta \cdot [H_\mu Z] \end{aligned} \right\} \quad (23)$$

Damit können die drei Konzentrationen $[H_\mu Z]$, $[MZ]$ und $[MZ_2]$ berechnet und für jeden Punkt der Unterschusskurve die Gleichgewichtskonstante der Reaktion (V) und damit die Bildungskonstante $K_{ZM_2}^Z$ erhalten werden.



Wenn im Puffergebiet der Unterschusskurve aber nicht nur MZ und MZ_2 als Metallkomplexe, sondern noch Hydrogenkomplexe, wie MHZ , MHZ_2 und MH_2Z_2 zu berücksichtigen sind, wird die Auswertung ausserordentlich kompliziert. Das ist bei der Bildung der Komplexe des Triaminopropans „ptn“ der Fall, wo es uns einzig beim Cu^{++} gelang, die Bildungskonstanten der nöhern Komplexe auszurechnen. Hier gelingt es deshalb, weil die Bildung von $Cu(Hptn)$ und $Cu(Hptn)_2$ in einem viel tiefern pH-Bereich stattfindet als die Neutralisation dieser beiden Komplexe zu $Cuptn$, $CuH(ptn)_2$ und $Cu(ptn)_2$.

B. Grenzen der Anwendbarkeit und Genauigkeit.

Die beschriebenen Methoden der Ermittlung von Komplexbildungskonstanten aus exakt aufgenommenen Neutralisationskurven können natürlich nur angewandt werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Erstens ist zu sagen, dass die Puffergebiete, die ausgewertet werden sollen, innerhalb der pH-Grenzen von etwa 3 und 11 liegen müssen. Das ist die Auswirkung von Gleichung (3), aus welcher ersehen werden kann, dass bei einer Polyaminkonzentration von 10^{-3} ausserhalb des erwähnten pH-Gebietes nicht mehr alle Werte zwischen 0 und m für den wahren Neutralisationsgrad g erhalten werden können. Bei den Aminen kommen zu hohe pH-Werte allerdings nicht vor, weil sie alle schwache Protonenakzeptoren sind. Hingegen treten pH-Werte unter 3 auf, sobald der entsprechende Metallkomplex sehr stabil ist, so dass sich das Gemisch von M und

H_mZ^{+m} wie eine starke Säure verhält. Derartigen Verhältnissen sind wir beim Kupfer und Quecksilber begegnet. Wir haben diese Schwierigkeit aber dadurch überwinden können, dass wir das Polyamin nicht mit dem Metallkation selbst, sondern in Verbindung mit einem Hilfskomplexpартner umsetzten. Beim Kupfer verwendeten wir als solchen Äthylendiamintetraacetat und beim Quecksilber die Halogenionen Cl^- oder Br^-).

Während mit Hilfskomplexpартnern auch die Bildungskonstanten sehr stabiler Komplexe der Messung zugänglich sind, kann bei zu kleinen Konstanten nicht viel getan werden. Wegen der Notwendigkeit der Konstanz der ionalen Stärke darf man die Konzentration des Polyamins und des Metalls nicht zu stark steigern. Erstere war stets 10^{-3} und letztere war bei den Überschusskurven von der Grössenordnung von 10^{-2} . Daraus kann man entnehmen, dass der Komplex mindestens eine Bildungskonstante von 10 haben muss, wenn er der Erfassung noch einigermaßen sicher zugänglich sein soll. In der Tat haben die kleinsten von uns noch gemessenen Bildungskonstanten, diejenigen einiger Silberkomplexe, etwa diese Grösse. Bei den übrigen Metallen liegt die Grenze der Erfassbarkeit viel höher als bei Silber, nämlich etwa bei 10^4 . Ist der Komplex schwächer, so findet die Komplexbildung erst bei derart hohen pH-Werten statt, dass Hydroxydfällungen auftreten. Das ist der Fall für die Assoziante des Mn und Fe mit den beiden Triaminen „den“ und „ptn“, wo also keine Zahlen erhältlich waren.

Die Genauigkeit der von uns berechneten Bildungskonstanten ist schwer abzuschätzen. Man gewinnt darüber einen Anhaltspunkt, wenn man die Streuung der Einzelwerte aus verschiedenen Punkten der Kurven betrachtet. Die Zahl dieser Einzelwerte betrug 5 bis 10. Die Streuung war recht verschieden. Bei vielen Messungen lag sie innerhalb 0,1 Einheiten im Logarithmus der Konstanten. In andern Fällen war sie etwas grösser, so dass die Fehlergrenze etwa mit $\pm 0,1$ für den Logarithmus angegeben werden kann.

Zusammenfassung.

Die Gleichgewichte, die bei der Komplexbildung zwischen Metallkationen und Polyaminen auftreten, werden allgemein besprochen und es wird gezeigt, wie man mit Hilfe von Neutralisationskurven zu den Bildungskonstanten solcher Komplexe gelangen kann. Die Methode ist insbesondere zur Erfassung derjenigen Komplexe geeignet, welche nur eine Polyaminmolekel pro Partikel enthalten.

Die Methoden, deren Theorie in diesem Artikel beschrieben worden ist, haben sich im Laufe der letzten Jahre in Zusammenarbeit mit den Herren Dr. A. Ackermann, Dr. J. E. Prue, Dr. A. Willi und Jürg Heller entwickelt. Der Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung und der Chemischen Fabrik Uetikon möchten wir für Unterstützung danken, welche die Teilnahme von zwei der genannten Herren (P. und W.) ermöglicht hat.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. **32**, 1543 (1949).

128. Metallkomplexe mit Polyaminen II:

Mit Triamino-triäthylamin = „tren“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Die Reindarstellung des Trihydrochlorides $\{[H_3tren]Cl_3\}$ vom β, β', β'' -Triamino-triäthylamin ist von uns früher beschrieben worden¹⁾. Dieses Salz diente zur Aufnahme sämtlicher Neutralisationskurven. Für die Untersuchung der Quecksilber- und der Silberkomplexe wurde das Trihydronitrat verwendet, gewonnen aus dem Hydrochlorid durch Umsatz mit drei Molen Silbernitrat.

Über die Reindarstellung der verwendeten Metallsalze ist folgendes zu sagen: Mangansulfat, Nickelsulfat und Eisen(II)-sulfat wurden mehrmals umkristallisiert und als Heptahydrate eingewogen. Kobalt(II)-sulfat wurde völlig frei von Nickel aus Hexaminkobalt(III)-chlorid durch Glühen des Komplexsalzes und nachheriges Abrauchen des Rückstandes mit konz. H_2SO_4 gewonnen. Bei Kupfer wurde teilweise käufliches Sulfat und teilweise aus reinstem Elektrolytkupfer dargestelltes Chlorid oder Perchlorat verwendet. Zinkchlorid wurde aus reinstem Elektrolytzink durch Lösen in HCl dargestellt. Bei Cadmium ist käufliches Sulfat verwendet worden und bei Quecksilber frisch sublimiertes $HgCl_2$. Bei Silber diente käufliches Silbernitrat für die Messungen.

Die einfachen Neutralisationskurven sowie die Überschuss- und Äquivalentkurven bei Gegenwart der Kationen von Mn, Fe, Co und Ni wurden mit der Wasserstoffelektrode aufgenommen. Besonders bei Anwesenheit von Mn^{+2} , Fe^{+2} und Co^{+2} hatten wir dabei anfänglich Schwierigkeiten, weil die Elektrode sich leicht vergiftete und dann stets zu positive Potentialwerte anzeigte. Schliesslich fanden wir, dass man ausgezeichnet rasche Einstellung des Potentials erhält, wenn man die fertigen Lösungen vorerst in einer Hydrierbirne mit Palladiumkohle versetzt und mit Wasserstoffgas sättigt. Aus der Hydrierbirne wurden die Lösungen dann durch eine Glasfritte, welche die Palladiumkohle zurückhält, in das vorher mit Wasserstoff ausgespülte Titriergefäss gedrückt, dann wurde sofort mit den Messungen begonnen. Bei Gegenwart von Palladiumkohle oder kolloidalem Palladium kann nicht titriert werden, da diese Stoffe kleine Mengen Alkali verbrauchen.

Die pH-Messungen mit der Glaselektrode bei der Aufnahme der Neutralisationskurven bei Gegenwart von Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2} und Ag^+ wurden mit einem Beckman-pH-Meter Modell G ausgeführt. Die verwendeten Glaskugelelektroden wurden alle selbst geblasen. In langer Erfahrung zeigte sich dabei, dass Elektroden aus dem von M. Dole²⁾ empfohlenen Glas mit 72% SiO_2 , 22% Na_2O und 6% CaO , welches aus reinsten Chemikalien im Laboratorium von Prof. Treadwell³⁾ hergestellt worden war, wesentlich schneller einstellten und leichter reproduzierbare Potentialwerte lieferten als Elektroden aus käuflichem Corning-015, welches teilweise direkt von den Corning-Werken und teilweise über die Interplas AG., Zürich, erhalten worden war.

A. Die Basizitätskonstanten des „tren“.

Die Basizitätskonstanten des Tetramins in 0,1-n. KCl sind schon früher mitgeteilt worden. Wir haben sie in Tabelle 1 nochmals zusammengestellt und die für ein Lösungsmittel von der ionalen Stärke

¹⁾ H. Ackermann & G. Schwarzenbach, *Helv.* **32**, 1543 (1949).

²⁾ M. Dole, *The Glass Electrode*, New York 1941

³⁾ Herrn Dr. H. Kubli möchten wir bestens für die Überlassung des Glases danken.

0,5 geltenden Werte hinzugefügt, die wir für die Auswertung der mit Quecksilber ausgeführten Messungen benötigen.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten des Tetramins „tren“ bei 20°.

in 0,1-n. KCl: $\lg K_{H_{tren}}^H = 10,29$; $\lg K_{H_2tren}^H = 9,59$; $\lg K_{H_3tren}^H = 8,56$
in 0,5-n. KCl: $\quad \quad \quad = 10,29 \quad \quad \quad = 9,84 \quad \quad \quad = 8,79$

B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart komplexbildenden Metalls.

a) Die Überschusskurven entstanden durch Titration der Kationsäure H_3tren^{+3} ($[tren]_t = 10^{-3}$) bei Gegenwart eines 10fachen Überschusses an Schwermetallsalz ($[M]_t = 10^{-2}$). Der Zusatz bewirkt eine scheinbare Abnahme der Basizität des Amins, die in den drei neuen Basizitätskonstanten:

$$'K_{H_{tren}}^H, 'K_{H_2tren}^H, 'K_{H_3tren}^H$$

zum Ausdruck kommt, die in Tabelle 2 zusammengestellt sind. Man beachte, dass sie alle kleiner sind als die Werte in Tabelle 1.

Tabelle 2.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „tren“ ($c = 10^{-3}$) bei Gegenwart einer 10fachen Menge ($c = 10^{-2}$) verschiedener Schwermetalle.

Metallkation	Mn ⁺²	Fe ⁺²	Co ⁺²	Ni ⁺²	Cu ⁺²	Zn ⁺²	Cd ⁺²	Hg ⁺²		Ag ⁺	
Lösungsmittel	I	I	I	I	I	I	I	II	III	IV	V
$\lg 'K_{H_{tren}}^H \dots$	(6½)	(3½)	—	(4½)	—	—	—	(5,6)	(4,3)	7,5	8,2
$\lg 'K_{H_2tren}^H \dots$	(9½)	(9½)	—	(4½)	—	—	—	(5,3)	(9,8)	7,3	7,0
$\lg 'K_{H_3tren}^H \dots$	(8½)	(8½)	—	(6½)	—	—	—	(7,7)	(8,8)	7,3	8,6
$\lg 'K_{H_3tren}^H \dots$	24,8	21,8	17,7	15,8	11,6	15,9	18,9	18,7	22,9	22,1	23,8

Lösungsmittel: $I = 0,1\text{-n. KCl} + 0,01\text{-m. MSO}_4$
 $II = 0,5\text{-n. KCl} + 0,01\text{-m. HgCl}_2$
 $III = 0,5\text{-n. KBr} + 0,01\text{-m. HgCl}_2$
 $IV = 0,1\text{-n. NaNO}_3 + 0,01\text{-n. AgNO}_3$
 $V = 0,09\text{-n. KBrO}_3 + 0,01\text{-n. KNO}_3$
mit Suspension von $\{AgBrO_3\}$ fest

$[M] = 10^{-4} = \text{const.}$
 $[Ag] = 6,6 \cdot 10^{-4} = \text{const.}$

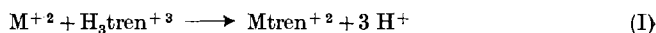
Im Falle von Co, Cu, Zn und Cd als Schwermetallkation weisen die Überschusskurven zwischen $a = 0$ und $a = 3$ ($a = \text{Mole Hydroxyd pro } H_3tren^{+3}$) ein aussergewöhnlich flaches Puffergebiet auf, welches dem Fall von drei Protonen in einem Schritt entspricht. (Siehe Kurve B, Fig. 1 in Komplexone XVI¹⁾). Man kann dieses leicht feststellen, wenn

¹⁾ H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. **32**, 1543 (1949).

die pH-Differenz zwischen den Punkten: $g = \frac{1}{2}$ und $g = 1\frac{1}{2}$ sowie zwischen: $g = 1\frac{1}{2}$ und $g = 2\frac{1}{2}$ gemessen wird (der wahre Neutralisationsgrad g berechnet sich nach Gleichung I—12 und ist ungefähr identisch mit 3 — a). Diese Differenz beträgt nämlich bei den erwähnten Metallen nur 0,23 pH-Einheiten, also $= \frac{1}{3} \cdot \lg 5$. Dieser Befund bedeutet, dass die Basizitätskonstanten von H_2tren und $Htren$ grösser sind als diejenige von $tren$, sowie dass sie einzeln nicht messbar sind, sondern dass man nur ihr Produkt:

$$\overline{K}_{H_3tren}^H = \overline{K}_{Htren}^H \cdot \overline{K}_{H_2tren}^H \cdot \overline{K}_{Htren}^H$$

erhalten kann, welches mit Hilfe von Gleichung: I—18' direkt die Bildungskonstante von $Mtren$ liefert. Der Fall von „drei Protonen in einem Schritt“ bedeutet weiter, dass keine Hydrogenkomplexe im Gleichgewichtsgemisch auftreten, dass also die Teilchen MH_2tren^{+4} und $MHtren^{+3}$ nicht entstehen, sondern dass die Neutralisation nach folgender Gleichung vor sich geht:



Mit den Kationen Mn^{+2} und Fe^{+2} ist die Überschusskurve etwas steiler, die genannte pH-Differenz also etwas grösser als 0,23 Einheiten. Es zeigte sich jedoch, dass diese Erscheinung lediglich davon herrührt, dass trotz der Anwesenheit der Metallkationen die Neutralisation von H_3tren^{+3} bei pH-Werten oberhalb 7 stattfindet und man damit in das Puffergebiet hineinkommt, welches das Tetramin bei Abwesenheit von komplexbildendem Metall aufweist. Wohl handelt es sich nicht exakt um den Fall von drei Protonen in einem Schritt, aber es treten trotzdem keine Hydrogenkomplexe auf, sondern die Zwischenstufen bestehen aus metallfreiem $Htren^+$ und H_2tren^{+2} . Das geht eindeutig aus den scheinbaren Konstanten $\overline{K}_{H_2tren}^H$ und $\overline{K}_{H_3tren}^H$ hervor, die die Werte 9,6 und 8,6 besitzen, also gleich gross sind wie die Zahlen der Tabelle 1. Nach den Gleichungen I—17 bedeutet das aber, dass die Bildungskonstanten K_{MHtren}^M und $K_{MH_2tren}^M$ unmessbar klein sein müssen. Exakter bestimmbar als die individuellen Basizitätskonstanten ist wieder ihr Produkt, welches uns auch hier wieder die Bildungskonstante K_{Mtren}^M liefert.

Nickel ist in zweifacher Hinsicht aussergewöhnlich. Erstens stellen sich die Potentiale an der Wasserstoff- oder Glaselektrode bei Anwesenheit seines Kations nicht prompt und rasch ein, was nur davon herrühren kann, dass es sich hier bei der Komplexbildung um eine Zeitreaktion handelt. Wir haben diese Erscheinung nicht nur beim Tetramin „tren“, sondern auch beim „trien“ und beim Triamin „den“ beobachtet. Wenn man nach jeder Zugabe der Masslösung lange genug wartet ($\frac{1}{2}$ Stunde), so kann man aber auch mit Nickel eine recht gute Überschusskurve erhalten, wobei es sich zweitens zeigte, dass diesmal die drei Protonen nicht in einem einzigen Schritt abgegeben

werden. Die rechnerische Auswertung mit Hilfe von Determinanten hat die in Tabelle 2 registrierten scheinbaren Basizitätskonstanten ergeben. Diese Zahlen zeigen, dass auch hier die zweite und die dritte Konstante grösser sind als die erste. Es handelt sich also auch bei Nickel fast um den Fall von drei Protonen in einem Schritt, und deshalb ist es schwer, für die individuellen Konstanten genaue Werte zu erhalten. Die langsame Einstellung der Potentiale ist natürlich eine weitere ernste Fehlerquelle, so dass die angegebenen Zahlen mit Vorsicht verwendet werden müssen. Aber es scheint doch nicht zweifelhaft, dass sich bei Nickel kleine Mengen der Hydrogenkomplexe NiH_2tren und NiHtren bilden, deren Bildungskonstanten sich aus $'K_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}}$ und $'K_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}}$ nach den Gleichungen I—17 berechnen lassen (siehe Resultate). Im Gegensatz zu den individuellen Basizitätskonstanten ist ihr Produkt auch hier wieder mit der üblichen Genauigkeit angebbare, so dass die Bildungskonstante von Ni(tren) sicher erhalten worden ist.

Einen zweiten Ausnahmefall bildet die Überschusskurve mit Quecksilber in 0,5-n. KCl. Ihr Puffergebiet zwischen $a = 0$ und $a = 3$ ist unzweifelhaft steiler, als dem Fall von drei Protonen in einem Schritt entspricht, und ist in bezug auf den Punkt bei $a = 1,5$ auch deutlich etwas unsymmetrisch. Die drei scheinbaren Basizitätskonstanten (siehe Tabelle 2), welche diese Kurve lieferte, besagen, dass im Gleichgewicht auch wieder Hydrogenkomplexe auftreten, das Teilchen HgH_2tren allerdings im Maximum nur mit einer Konzentration von etwa 2% der total anwesenden Menge Tetramin, die Neutralisationsstufe HgHtren aber mit maximal 17%. Zwei Protonen von H_3tren werden also bei Gegenwart von Quecksilber nahezu in einem Schritt abgegeben und das dritte verlässt die Partikel einzeln.

Anders als in der Kaliumchloridlösung verhält sich das Quecksilber in 0,5-n. KBr als Lösungsmittel. Das Puffergebiet dieser Überschusskurve liegt wesentlich höher, mit dem Mittelpunkt $a = 1\frac{1}{2}$ bei $\text{pH} = 7,83$ gegenüber 6,25 bei der Chloridkurve. Zudem hat es auch eine etwas andere Form. Diese entspricht etwa dem Fall des Mangans oder des Eisens, und in der Tat zeigte die rechnerische Auswertung, dass die zweite und die dritte scheinbare Basizitätskonstante innerhalb der hier beträchtlichen Fehlergrenzen unverändert sind gegenüber der Lösung ohne Metall, dass also keine Hydrogenkomplexe auftreten. Es entsteht also hier wieder gemäss Gleichung I direkt der normale Komplex Hg(tren) .

In deutlichen Stufen verläuft schliesslich die Neutralisation von $\text{H}_3\text{tren}^{+3}$ auch bei Gegenwart von Silberionen. Hier wurde neben der gewöhnlichen Überschusskurve mit einem Überschuss von Silbernitrat (Lösungsmittel IV der Tabelle 2) auch eine Kurve bei Gegenwart von festem, suspendierten Silberbromat (Lösungsmittel V der Tabelle 2) aufgenommen. Diese Suspension wurde einfach durch Zugabe von

Silbernitrat zu der 0,1-m. KBrO_3 -Lösung erzeugt. Neben der Fällung von Silberbromat entsteht dann eine äquivalente Menge von KNO_3 , so dass die am Schluss der Tabelle 2 angegebene Zusammensetzung des Lösungsmittels zustande kommt. Da während der Titration die Konzentration von BrO_3^- praktisch konstant ist, haben wir auch eine konstante Konzentration von freien Silberionen in dieser Suspension. Diese wurde einfach dadurch ermittelt, dass ein Teil der Suspension, nach Einstellen des Gleichgewichtes im Thermostaten, filtriert und die Silberkonzentration im Filtrat potentiometrisch mit HCl ermittelt wurde, wobei sich ergab: $[\text{Ag}] = 6,6 \cdot 10^{-4}$.

b) Die Äquivalentkurven, entstanden durch Titration eines äquimolekularen Gemisches von $\text{H}_3\text{tren}^{+3}$ ($c = 10^{-3}$) und Schwermetallkationen ($c = 10^{-3}$), können nicht durch scheinbare Basizitätskonstanten wiedergegeben werden, da Gleichung I—13' nicht anwendbar ist. Ihr Puffergebiet zwischen $a = 0$ und $a = 3$ liegt stets bei etwas höhern pH-Werten als dasjenige der Überschusskurven, weil die Konzentration $[\text{M}]$ des komplexbildenden Metalls kleiner ist. Zudem verläuft das Puffergebiet steiler, weil $[\text{M}]$ nicht konstant ist, sondern im Verlauf der Titration von 10^{-3} auf einen sehr kleinen Wert abnimmt.

Die höhern pH-Werte des Puffergebietes haben zur Folge, dass die Hydrogenkomplexe MH_2tren und MHtren weniger günstige Gelegenheit haben aufzutreten als bei der Überschusskurve, denn diese Partikeln sind ziemlich starke Protonendonatoren und gehen natürlich bei Erhöhung des pH Wertes in den normalen Komplex über:



Die Gleichgewichtskonstanten von Reaktion (II) sind die reziproken Werte der beiden Basizitätskonstanten $\text{K}_{\text{MH}_2\text{tren}}^{\text{H}}$ und $\text{K}_{\text{MHtren}}^{\text{H}}$, die sich nach Gleichung I—19 leicht berechnen lassen. Für die beiden Hydrogenkomplexe des Nickels werden dabei pK-Werte von etwa 4 bis 4,5 erhalten. Da nun aber die Äquivalentkurve ein Puffergebiet zwischen den pH-Werten von 5,3 bis 6,0 aufweist, können die Hydrogenkomplexe des Nickels praktisch nicht entstehen, so dass wir sie nicht zu berücksichtigen brauchen. Natürlich gilt dieses erst recht für die Fälle, bei denen Hydrogenkomplexe nicht einmal bei der Überschusskurve auftreten.

Durch die Nichtberücksichtigung der Hydrogenkomplexe ergeben sich aus den allgemeinen Beziehungen I—21 die folgenden Gleichungen (die sich nur deshalb von den Formeln 8 im Artikel Komplexone XVI¹⁾ unterscheiden, weil g andersartig definiert ist):

$$\left. \begin{aligned} [\text{M}]_t &= c = [\text{M}] + [\text{Mtren}] \\ [\text{Z}]_t &= c = \alpha \cdot [\text{H}_3\text{tren}] + [\text{Mtren}] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta \cdot [\text{H}_3\text{tren}] \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

¹⁾ H. Ackermann & G. Schwarzenbach, *Helv.* **32**, 1543 (1949).

Der wahre Neutralisationsgrad g des Triamins ist durch Gleichung I—12 gegeben, und α , β tragen der Tatsache Rechnung, dass das nicht an das Metall gebundene Tetramin nicht nur in Form der Partikel H_3tren^{+3} , sondern auch als H_2tren^{+2} , $Htren^{+}$ und $tren$ innerhalb des Puffergebietes der Äquivalentkurve vorkommen kann (Gleichungen I—20):

$$\alpha \cdot [H_3tren] = [H_3tren] + [H_2tren] + [Htren] + [tren]$$

$$\text{also: } \alpha \equiv 1 + 1/[H] \cdot K_{H_3tren}^H + 1/([H]^2 \cdot K_{H_2tren}^H \cdot K_{H_3tren}^H) + 1/[H]^3 \cdot \bar{K}_{H_3tren}^H$$

$$\beta \cdot [H_3tren] = 3 \cdot [H_3tren] + 2 \cdot [H_2tren] + [Htren]$$

$$\beta \equiv 3 + 2/[H] \cdot K_{H_3tren}^H + 1/([H]^2 \cdot K_{H_3tren}^H \cdot K_{H_2tren}^H)$$

Mit Hilfe der Gleichungen (1) wurden für 7 Punkte innerhalb des Puffergebietes der Äquivalentkurve die Konzentrationen $[M]$, $[Mtren]$ und $[H_3tren]$ ausgerechnet und daraus mit dem entsprechenden pH-Wert die Gleichgewichtskonstante der Reaktion I berechnet:

$$K_I = \frac{[Mtren] \cdot [H]^3}{[M] \cdot [H_3tren]}$$

Die 7 Werte für K_I , die für jede Äquivalentkurve aus den 7 Punkten erhalten wurden, stimmten in jedem Fall innerhalb der Grenzen $\pm 0,05$ für den Logarithmus von K_I miteinander überein. Die Mittelwerte sind in Tabelle 3 zusammengestellt:

Tabelle 3.

Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten K_I in 0,1-n. KCl bei 20°.

	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Cd
$\lg K_I$	-22,6	-19,6	-15,6	-13,6	-9,6	-13,8	-16,7
$\lg K_{Mtren}^M$ aus K_I . . .	5,8	8,8	12,8	14,8	18,8	14,6 ₅	11,7
$\lg K_{Mtren}^M$ aus \bar{U} -Kurve .	5,6	8,6	12,7	14,7	18,8	14,5	11,5

Aus der Gleichgewichtskonstante K_I wird nun leicht wieder die Bildungskonstante K_{Mtren}^M erhalten:

$$K_{Mtren}^M = K_I \cdot \bar{K}_{H_3tren}^H \quad (2)$$

Die sich dabei ergebenden Werte sind ebenfalls in Tabelle 3 registriert worden. In der untersten Zeile befinden sich sodann die Konstanten K_{Mtren}^M aus der Überschusskurve, die aus der scheinbaren Bruttobasizitätskonstante $\bar{K}_{H_3tren}^H$ der Tabelle 2 mit Hilfe der Beziehung I—18' berechnet wurden:

$$K_{Mtren}^M = \frac{1}{[M]} \cdot \left(\frac{\bar{K}_{H_3tren}^H}{\bar{K}_{H_3tren}^H} - 1 \right) \quad (3)$$

Ein Vergleich der beiden untersten Zeilen der Tabelle 3 zeigt, dass aus der Überschusskurve fast stets etwas kleinere Werte für die Bildungskonstante von M_{tren} erhalten werden als aus der Äquivalentkurve. Die beiden verschiedenen Kurventypen wurden, wie in Artikel I erläutert, aufgenommen, um eine Aussage über die Existenz von mehrkernigen Komplexen zu erhalten. Würden sich derartige Assoziate bilden, z. B. M_2tren^{+4} , so müsste man aus den Überschusskurven mit Hilfe von Gleichung (3) zu hohe Zahlen für $K_{M_{tren}}^M$ erhalten, denn diese ist ja aus der allgemein gültigen Gleichung I—18 durch Wegstreichen der Glieder mit den Bildungskonstanten der mehrkernigen Komplexe entstanden. Der Vergleich der Tabelle 3, wonach aus der Äquivalentkurve grössere Bildungskonstanten gefunden werden, beweist somit, dass bimetallische Komplexe bei den zweiwertigen Metallen keine Rolle spielen (wegen des Sonderfalls des Silbers siehe hinten).

Warum sind nun aber die Resultate für $K_{M_{tren}}^M$ aus Überschuss- und Äquivalentkurve nicht identisch? Dazu ist zu sagen, dass ein Teil der Differenz auf die Vernachlässigung zurückzuführen ist, die wir bei den Überschusskurven dadurch begangen haben, dass wir die Metallkonzentration $[M]$ konstant setzten, während in Wirklichkeit diese Konzentration während der Neutralisation von $10 \cdot 10^{-3}$ auf $9 \cdot 10^{-3}$ abnimmt. Man erkennt, dass ein zu grosser Wert für $[M]$ nach Gleichung (3) die Konstante zu klein werden lässt. Man kann diesen Fehler jetzt, nachdem wir uns von der Abwesenheit bimetallischer Komplexe überzeugt haben, dadurch eliminieren, dass man auch die Überschusskurven nach den Gleichungen (1) auswertet. Man kommt aber dabei zu Werten für $K_{M_{tren}}^M$, die nur um etwa 0,05 im Logarithmus grösser sind als die über die scheinbare Basizitätskonstante $\bar{K}_{H_3tren}^H$ berechneten Zahlen. Von grösserem Einfluss dürfte die etwas höhere ionale Stärke bei der Aufnahme der Überschusskurve sein. Diese wird dadurch bedingt, dass die Lösung ein zweiwertiges Kation in wesentlicher Konzentration enthält, so dass μ etwas grösser ist als 0,1. Zwar sind wahrscheinlich die Komplexbildungskonstanten von M_{tren} kaum stark von der ionalen Stärke abhängig, da sich bei der Bildung dieses Komplexes keine Ladungen assoziieren, aber in Gleichung (3) geht ja auch die Bruttokonstante $\bar{K}_{H_3tren}^H$ ein, die nach Tabelle 1 bei der ionalen Stärke $\mu = 0,5$ einen Wert hat, der im Logarithmus um bereits etwa 0,5 Einheiten grösser ist als bei $\mu = 0,1$. Diese Überlegung zeigt auch, dass die aus den Äquivalentkurven erhaltenen Komplexbildungskonstanten etwas besser sind als die Zahlen aus der Überschusskurve. Für die endgültige Zusammenstellung sind deshalb nur erstere berücksichtigt worden.

Bei Quecksilber sind keine Äquivalentkurven aufgenommen worden.

C. Komplexbildungskonstanten.

1. Mangan(II): $\lg K_{\text{Mn}(\text{tren})}^{\text{Mn}} = 5,8 \pm 0,05$
2. Eisen(II): $\lg K_{\text{Fe}(\text{tren})}^{\text{Fe}} = 8,8 \pm 0,05$
3. Kobalt(II): $\lg K_{\text{Co}(\text{tren})}^{\text{Co}} = 12,8 \pm 0,05$
4. Nickel(II): $\lg K_{\text{NiH,tren}}^{\text{Ni}} = \text{ca. } 4$
 $\lg K_{\text{NiH,tren}}^{\text{Ni}} = \text{ca. } 9$
 $\lg K_{\text{Ni}(\text{tren})}^{\text{Ni}} = 14,8 \pm 0,05$
5. Kupfer(II): $\lg K_{\text{Cu}(\text{tren})}^{\text{Cu}} = 18,8 \pm 0,07$

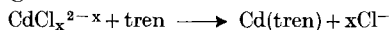
Diese Konstante beim Kupfer ist wahrscheinlich mit etwas grösseren Fehlern behaftet, da die Puffergebiete der Überschuss- und der Äquivalentkurve bei pH-Werten zwischen 3 und 4,5 verlaufen, was sich in einer kleinern Genauigkeit von g auswirken muss.

6. Zink: $\lg K_{\text{Zn}(\text{tren})}^{\text{Zn}} = 14,6 \pm 0,05$

7. Cadmium: Bei Cadmium beträgt die direkt gefundene Bildungskonstante für den tren-Komplex nach Tabelle 3:

$$\lg^* K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = 11,7$$

mit der üblichen Genauigkeit von $\pm 0,05$ Einheiten. Nun ist es aber so, dass dieses Metallkation stark zur Bildung von Chlorokomplexen neigt, so dass im verwendeten Lösungsmittel: 0,1-n. KCl, das nicht an das Tetramin gebundene Metall gar nicht als gewöhnliches hydratisiertes Cd^{+2} -Ion vorliegt. Die erwähnte Konstante misst deshalb die freie Energie der folgenden Reaktion:



Dieser besondern Bedeutung gemäss ist die Konstante mit einem * versehen worden.

Die eingehendsten Untersuchungen über die Halogenokomplexe des Cadmiums stammen von *I. Leden*¹⁾, der jedoch in 3-n. NaClO_4 als Lösungsmittel gearbeitet hat, so dass seine Komplexbildungskonstanten von uns nicht direkt verwendet werden können. Immerhin lässt sich aus den Arbeiten *Leden*'s entnehmen, dass wir bei einer Chlorionenkonzentration von 0,1 nur die komplexe Partikel CdCl^+ zu berücksichtigen brauchen. Für dieses einfache Assoziat liegen aber Angaben über die thermodynamische Dissoziationskonstante vor, und zwar geben *Righellato & Davies*²⁾ 0,01 und *Harned & Fitzgerald*³⁾ 0,011 an. Der Mittelwert dieser Zahlen (= 0,0105) wurde nun mit dem Aktivitätskoeffizienten f_2 für ein zweiwertiges Ion dividiert, berechnet nach der halbempirischen Formel:

$$-\lg f_2 = \frac{2 \cdot \sqrt{\mu}}{1 + \sqrt{\mu}} - 0,4 \cdot \mu = 0,44, \text{ wobei: } \mu = 0,1.$$

¹⁾ *Ido Leden*, Dissertation, Lund 1943.

²⁾ *Righellato & Davies*, Trans. Faraday Soc. **26**, 592 (1930).

³⁾ *H. S. Harned & M. E. Fitzgerald*, Am. Soc. **58**, 2624 (1926).

Derart erhielten wir die Konzentrationsdissoziationskonstante von CdCl^+ für das von uns verwendete Lösungsmittel und daraus das Konzentrationsverhältnis:

$$r = \frac{[\text{Cd}^*]}{[\text{Cd}^{+2}]} = 4,45, \text{ wobei: } [\text{Cd}^*] = [\text{Cd}^{+2}] + [\text{CdCl}^+].$$

Mit Hilfe von r wird nun aus der scheinbaren Konstante $*K$ die wahre Bildungskonstante von $\text{Cd}(\text{tren})$ erhalten:

$$*K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = \frac{[\text{Cd}(\text{tren})]}{[\text{Cd}^*] \cdot [\text{tren}]}, \text{ und somit: } K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = r \cdot *K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}}$$

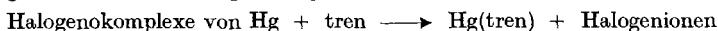
Als Ergebnis erhalten wir:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = 12,3 \pm 0,05$$

8. Quecksilber (II): Das Hg^{+2} -Ion bildet besonders stabile Halogenkomplexe, die kürzlich von *Sillen* einer eingehenden Untersuchung unterzogen worden sind. Die Gleichgewichtskonstanten aus dieser Arbeit gelten für ein Lösungsmittel von der ionalen Stärke 0,5, und aus diesem Grunde wurde von uns das Quecksilber auch bei $\mu = 0,5$ durchgemessen. Als Lösungsmittel für die Neutralisationskurven dienten 0,5-n. KCl und 0,5-n. KBr, wo wir fanden:

$$\lg *K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}} = 11,8 \text{ (in KCl) und: } = 7,5 \text{ (in KBr)}$$

Wie mit $*$ angedeutet werden soll, hat diese Konstante wieder die Bedeutung der freien Energie folgender Reaktion:



Dass die Konstante in KBr wesentlich kleiner ist als in KCl, bedeutet einfach, dass die Bromokomplexe stabiler sind als die Chlorokomplexe.

Wie es beim Cadmium angegeben wurde, berechnen wir nun mit Hilfe der Angaben von *Sillen*¹⁾ den Quotienten r :

$$r = \frac{[\text{Hg}^*]}{[\text{Hg}]}, \text{ wobei: } [\text{Hg}^*] = \sum_{x=0}^{x=4} [\text{HgCl}_x] \text{ bzw. } \sum_{x=0}^{x=4} [\text{HgBr}_x]$$

In 0,5-n. KCl beträgt: $r = 9,2 \cdot 10^{13}$, und in 0,5-KBr: $r = 7,0 \cdot 10^{19}$. Wenn wir die scheinbaren Konstanten $*K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}}$ mit diesen r -Werten multiplizieren, so kommen wir zu den wahren Bildungskonstanten des Tetraminkomplexes. Das Ergebnis lautet:

$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}} = 25,8 \pm 0,1$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}} = 27,3 \pm 0,1$$

Bemerkenswert an diesem Ergebnis ist nun der Befund, dass sich verschiedene Zahlen für die Bildungskonstante von $\text{Hg}(\text{tren})$ ergeben, je nach der Lösung, in welcher gearbeitet worden ist. Beim Metallion ist der Einfluss der Komplexbildung durch die Rechnung ausgeschaltet worden, d. h. es handelt sich um die freie Energie der Bildung des Tetraminkomplexes, ausgehend vom gewöhnlichen Hg^{+2} -Ion.

¹⁾ L. G. *Sillen*, Acta Chem. Scand. **3**, 539 (1949).

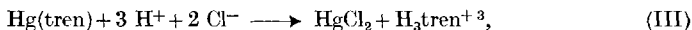
Auch das Amin ist sicher in den beiden Alkalihalogenidlösungen nicht in einem verschiedenen Zustand vorhanden. Der Unterschied der beiden Zahlen kann also nur darauf zurückgeführt werden, dass sich in der Chloridlösung und der Bromidlösung ein verschiedener Komplex bildet, nämlich im einen Fall ein solcher, der noch Chlorionen und im andern Falle ein solcher, der noch Bromionen als Hetero-Liganden des Zentralatoms enthält. Aus den Kristallstrukturen verschiedener Quecksilberverbindungen darf der Schluss gezogen werden, dass Hg die maximale Koordinationszahl 6 betätigt, wobei allerdings die 6 Stellen den Liganden ungleich stark festhalten. Weiter dürfen wir annehmen, dass im Komplex Hg(tren) alle vier basischen Stickstoffatome der Tetraminmolekel dem Metall als Liganden dienen und nicht etwa eine oder zwei von ihnen nicht benützt werden und seitlich abstehen. Man kann das einmal daraus ersehen, dass der Hydrogenkomplex HgHtren sehr stark acid ist (pK in Chloridlösung = 6) und dann weiter aus einem Vergleich von $*K_{Hg(tren)}^{Hg}$ mit $*K_{Hg(den)}^{Hg}$, der Bildungskonstanten des Triaminkomplexes, der zeigt, dass die vierte Amingruppe im „tren“ die Stabilität des Komplexes stark steigert ($\lg *K_{Hg(den)}^{Hg}$ in 0,5-n. KCl: = 7,8 und in 0,5-n. KBr: = 4,2). Im Tetraminkomplex Hg(tren) sind also noch zwei schwache Koordinationsstellen unbesetzt, an welche sich in der Chloridlösung zwei Cl- und in der Bromidlösung zwei Br- angelagert haben werden. Das erklärt auch den Befund zwanglos, dass die Bildungskonstante in KBr grösser und nicht kleiner ist, denn die bekannte grössere Stabilität der Merkuribromokomplexe gegenüber den Chlorokomplexen gilt offenbar auch für die restlichen zwei Koordinationsstellen, welche das Tetramin übrig lässt.

Ein Gemisch von Quecksilbernitrat oder -perchlorat und H_3tren^{+3} verhält sich wie eine starke Säure, d. h. das Puffergebiet der Neutralisationskurve liegt bei derart tiefen pH-Werten, dass die Auswertung unmöglich ist. Das gilt aber nur für die beiden ersten Protonen. Nach $a = 2$ steigt die Kurve an und man erhält für den Übergang: Htren \rightarrow tren pH-Werte zwischen 4 und 5, so dass ein Wert für die erste scheinbare Basizitätskonstante $*K_{Htren}^H$ zu erhalten ist. Diese Zahl hat die Bedeutung der Basizitätskonstanten $K_{HgHtren}^H$ und gilt für:

$$0,1\text{-n. NaClO}_4: \lg K_{HgHtren}^H = 4,5 \pm 0,2$$

Dieser Wert ist deshalb von einem gewissen Interesse, weil er zeigt, dass HgHtren in halogenfreier Lösung eine wesentlich stärkere Säure ist als in 0,5-n. KCl, wo der pK -Wert 6,2 gefunden wurde. Das ist erneut ein Beweis dafür, dass der basische Stickstoff, der im Hydrogenkomplex das Proton trägt, bei dessen Verlust in die Koordinationssphäre des Metallatoms hineingenommen wird.

Wir haben nun weiter dadurch versucht, zu einem Wert für die Bildungskonstante des halogenfreien Komplexes Hg(tren) zu kommen, dass wir ein äquimolekulares Gemisch von $Hg(NO_3)_2$ und der „tren“-Base mit einer Standard-Säure titrierten, welche Wasserstoffionen und Chlorionen im Verhältnis 3:2 enthielt (Standardlösung = 0,032-n. $HClO_4$ + 0,066-n. HCl). Dabei muss sich folgende Reaktion abspielen:



wobei man den Vorteil hat, dass der „tren“-Komplex halogenfrei, das nicht an „tren“ gebundene Quecksilber aber als Chlorokomplex am Gleichgewicht teilnimmt, wodurch das Puffergebiet wieder zu höheren pH-Werten verschoben wird. In der Tat liegt es nun zwischen $a = \frac{1}{2}$ und $a = 2\frac{1}{2}$ wieder bei $\text{pH} = 5,4$ bis $4,4$, so dass der wahre Neutralisationsgrad g genau zu ermitteln ist. Die Unsicherheit einer rechnerischen Auswertung einer Titrationskurve nach (III) besteht aber darin, dass der pH-Wert und damit das Endergebnis sehr empfindlich ist auf kleine, unvermeidliche Fehler in der Zusammensetzung der Masslösung. Enthält diese eine Spur zu wenig Cl^- im Verhältnis zu H^+ , so wird freies Hg^{+2} -Ion entstehen und der pH-Wert stark hinabgedrückt. Ist umgekehrt das Verhältnis von HCl zu HClO_4 etwas grösser als 2:1, so wird das Umgekehrte passieren, und es werden zu hohe pH-Werte resultieren. Um diesem Umstand zu begegnen, haben wir deshalb in die zu titrierende Lösung noch eine kleine Menge überschüssiger Chlorionen untergebracht in einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$. Das sind etwa $2\frac{1}{2}\%$ der Chlormenge, die während der Titration insgesamt zuzufügen ist, so dass ein Fehler in der Zusammensetzung der Masslösung von vielleicht maximal 0,5% das Ergebnis nicht wesentlich fälschen kann. Andererseits ist diese Chloridkonzentration derart klein, dass sich die Komplexe HgCl_3^- und HgCl_4^{-2} noch nicht bilden können und sicher auch vom $\text{Hg}(\text{tren})$ kein Cl^- angelagert wird.

Die rechnerische Auswertung dieser Titrationskurve mit Hilfe der Gleichungen (1), die zu diesem Zweck noch etwas abzuändern sind, lieferte:

$$\text{in } 0,5\text{-n NaClO}_4: \lg K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Ag}} = 22,8 \pm 0,5$$

Diese Zahl zeigt, dass der Halogen-freie Tetraminkomplex wirklich eine wesentlich kleinere freie Bildungsenergie besitzt als die Halogen-trenkomplexe.

9. Silber: Hier wurden die scheinbaren Basizitätskonstanten von „tren“ bei Gegenwart der konstant bleibenden freien Silberkonzentrationen $[\text{Ag}] = 10^{-2}$ und $6,6 \cdot 10^{-4}$, die in Tabelle 2 registriert sind, ausgewertet. Dazu wurde die Annahme gemacht, es würden sich keine trimetallischen Komplexe: Ag_3tren und keine bimetallischen Hydrogenkomplexe wie: Ag_2Htren bilden. Dann reduzieren sich die Gleichungen I—17 auf die folgenden:

$$\left. \begin{aligned} K_{\text{Htren}}^{\text{H}} &= K_{\text{Htren}}^{\text{H}} \cdot \frac{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}}}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Ag}(\text{tren})}^{\text{Ag}} + [\text{Ag}]^2 \cdot K_{\text{Ag}_2\text{tren}}^{\text{Ag}}} \\ K_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}} &= K_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}} \cdot \frac{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgH}_2\text{tren}}^{\text{Ag}}}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}}} \\ K_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}} &= K_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}} \cdot \frac{1}{1 + \text{Ag} \cdot K_{\text{AgH}_2\text{tren}}^{\text{Ag}}} \end{aligned} \right\} (4)$$

Wenn man die Zahlen aus Tabelle 2 einsetzt, so bekommt man einen Wert für $K_{\text{AgH}_2\text{tren}}^{\text{Ag}}$ (deshalb nur einen, weil der Hydrogenkomplex während der Bromatkurve nicht entsteht), zwei Werte für $K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}}$, nämlich $10^{5,6}$ (aus Kurve in Lösungsmittel IV) und $10^{5,8}$ (aus Bromatkurve) und je einen Wert für die Bildungskonstanten von $\text{Ag}(\text{tren})$ und Ag_2tren . Die Resultate lauten:

$$\begin{aligned} \lg K_{\text{AgH}_2\text{tren}}^{\text{Ag}} &= 3,3 \pm 0,3 \\ \lg K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}} &= 5,6 \pm 0,15 \\ \lg K_{\text{Ag}(\text{tren})}^{\text{Ag}} &= 7,8 \pm 0,2 \\ \lg K_{\text{Ag}_2\text{tren}}^{\text{Ag}} &= 2,4 \pm 0,3 \end{aligned}$$

Zusammenfassung.

Es wurden die Gleichgewichte bei der Komplexbildung mit β, β', β'' -Triaminotriäthylamin (= „tren“) und den folgenden Metallkationen: Mn^{+2} , Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2} und Ag^{+} untersucht. Bei den zweiwertigen Metallen bilden sich einzig bei Nickel und Quecksilber sehr instabile Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung: MH_2tren^{+4} und $MHtren^{+3}$ als Zwischenstufen. Bei den andern ist das Gleichgewicht sehr einfach, indem daran einzig das Metallkation, die Tetraminmolekel in den Neutralisationsstufen: H_3tren^{+3} , H_2tren^{+2} , $Htren^{+}$, $tren$ und der Komplex $M(tren)$ teilnehmen. Bei Silber ist es komplizierter, indem die folgenden Partikeln auftreten: AgH_2tren^{+3} , $AgHtren^{+2}$, $Ag(tren)^{+}$ und Ag_2tren^{+2} . Von all diesen 16 Komplexionen sind die Bildungskonstanten ermittelt worden.

Wenn man Quecksilbersalze in einer Lösung, welche Chlorid oder Bromid enthält, mit dem Tetramin ins Gleichgewicht setzt, so bilden sich Komplexe, die neben „tren“ noch Halogen als Koordinationspartner enthalten.

Der *Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung* und der *Chemischen Fabrik Uetikon am Zürichsee* möchten wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit danken.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

129. Metallkomplexe mit Polyaminen III:

Mit Triäthylentetramin = „trien“

von G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Herstellung reiner $[H_4trien]$ -perchlorat-Lösungen.

Ein technisch reines, gelb gefärbtes Präparat¹⁾ von β, β' -Diamino-N,N'-diäthyläthylendiamin wurde im Hochvakuum über Natriummetall abdestilliert und nachher fraktioniert. Dabei ging die Hauptmenge völlig farblos bei 110°/ca. 0,1 mm über. Davon wurde schliesslich eine kleine Zwischenfraktion bei einer erneuten Destillation abgetrennt, deren Analysendaten mit der Formel übereinstimmten. Es zeigte sich jedoch bei der Ausführung der Messungen mit diesem Produkt, dass sowohl die Basizitätskonstanten als auch die Komplexbildungskonstanten, berechnet aus verschiedenen Punkten der Kurven, eine merkwürdig grosse Streuung aufwiesen, der sich über 0,2 bis 0,4 Einheiten im Log. der Konstanten erstreckte. Das war nur durch eine Uneinheitlichkeit des verwendeten Präparates erklärbar, und wir vermuten, dass das technische Produkt etwas β, β', β'' -Triamino-triäthylamin (= „tren“) enthält, welches nicht durch Destillation entfernt werden kann und natürlich dieselben Analysendaten liefert wie das „trien“.

¹⁾ Der *CIBA Aktiengesellschaft* sei für die Überlassung des Präparates bestens gedankt.

Zusammenfassung.

Es wurden die Gleichgewichte bei der Komplexbildung mit β, β', β'' -Triaminotriäthylamin (= „tren“) und den folgenden Metallkationen: Mn^{+2} , Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2} und Ag^{+} untersucht. Bei den zweiwertigen Metallen bilden sich einzig bei Nickel und Quecksilber sehr instabile Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung: MH_2tren^{+4} und $MHtren^{+3}$ als Zwischenstufen. Bei den andern ist das Gleichgewicht sehr einfach, indem daran einzig das Metallkation, die Tetraminmolekel in den Neutralisationsstufen: H_3tren^{+3} , H_2tren^{+2} , $Htren^{+}$, $tren$ und der Komplex $M(tren)$ teilnehmen. Bei Silber ist es komplizierter, indem die folgenden Partikeln auftreten: AgH_2tren^{+3} , $AgHtren^{+2}$, $Ag(tren)^{+}$ und Ag_2tren^{+2} . Von all diesen 16 Komplexionen sind die Bildungskonstanten ermittelt worden.

Wenn man Quecksilbersalze in einer Lösung, welche Chlorid oder Bromid enthält, mit dem Tetramin ins Gleichgewicht setzt, so bilden sich Komplexe, die neben „tren“ noch Halogen als Koordinationspartner enthalten.

Der *Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung* und der *Chemischen Fabrik Uetikon am Zürichsee* möchten wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit danken.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

129. Metallkomplexe mit Polyaminen III:

Mit Triäthylentetramin = „trien“

von G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Herstellung reiner $[H_4trien]$ -perchlorat-Lösungen.

Ein technisch reines, gelb gefärbtes Präparat¹⁾ von β, β' -Diamino-N,N'-diäthyläthylendiamin wurde im Hochvakuum über Natriummetall abdestilliert und nachher fraktioniert. Dabei ging die Hauptmenge völlig farblos bei 110°/ca. 0,1 mm über. Davon wurde schliesslich eine kleine Zwischenfraktion bei einer erneuten Destillation abgetrennt, deren Analysendaten mit der Formel übereinstimmten. Es zeigte sich jedoch bei der Ausführung der Messungen mit diesem Produkt, dass sowohl die Basizitätskonstanten als auch die Komplexbildungskonstanten, berechnet aus verschiedenen Punkten der Kurven, eine merkwürdig grosse Streuung aufwiesen, der sich über 0,2 bis 0,4 Einheiten im Log. der Konstanten erstreckte. Das war nur durch eine Uneinheitlichkeit des verwendeten Präparates erklärbar, und wir vermuten, dass das technische Produkt etwas β, β', β'' -Triamino-triäthylamin (= „tren“) enthält, welches nicht durch Destillation entfernt werden kann und natürlich dieselben Analysendaten liefert wie das „trien“.

¹⁾ Der *CIBA Aktiengesellschaft* sei für die Überlassung des Präparates bestens gedankt.

Zur weitem Reinigung wurde das technische Tetramin nun zweimal in das Addukt mit Kohlendioxyd verwandelt: Das Amin wurde in absolutem Äthanol gelöst und CO_2 eingeleitet, wobei ein voluminöser Niederschlag entstand, der abfiltriert und im Vakuum der Wasserstrahlpumpe auf 100° erwärmt wurde, wobei das CO_2 wieder abgegeben wird. Schliesslich wurde das Öl wieder im Hochvakuum destilliert. Dieses Produkt wurde dann mit genau drei Molen frisch destillierten Benzaldehydes zusammengegeben und die dabei entstehende *Schiff'sche* Base aus Petroläther umkristallisiert. Man erhält sie in schönen, blassgelben Nadelchen, F 86° , in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *van Alphen*¹⁾. Dieses Kondensat wird mit Säure sehr leicht wieder zerlegt, so dass wir es direkt für die Einwaage verwendet haben. 4,105 g (= 0,01 Mol) eines frisch kristallisierten und über Nacht an der Luft getrockneten Präparates wurden mit 40 cm³ n. HClO_4 versetzt, mit Wasserdampf von Benzaldehyd befreit und auf 1 Liter verdünnt. Derart entstand eine Lösung von $[\text{H}_4\text{trien}]$ -perchlorat, aus der die zur Titration gelangenden Lösungen hergestellt wurden.

A. Die Basizitätskonstanten des „trien“.

Die Basizitätskonstanten des Tetramins in Lösungsmitteln mit der ionalen Stärke 0,1 und 0,5 sowie bei Gegenwart von Magnesiumsulfat, sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten des Tetramins „trien“ bei 20° .

Lösungsmittel	$\lg \cdot K_{\text{Htrien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot K_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot K_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot K_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot \bar{K}_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$
0,1-n. KCl . .	9,92	9,20	6,67	3,32	29,11
0,5-n. KCl . .	9,92	9,25	7,00	3,85	30,02
0,064-n. KCl + 0,01-m. MgSO_4	9,92	9,20	6,81	3,87	29,80

Das Tetramin „trien“ ist für die ersten zwei Protonen eine Base von der für aliphatische Amine üblichen Stärke. Die Differenz der beiden ersten pK-Werte beträgt nur 0,7, entsprechend dem grossen räumlichen Abstand der beiden endständigen Aminogruppen, auf welchen die beiden Protonen des Ions $\text{H}_2\text{trien}^{+2}$ sitzen. Ähnliches gilt ja auch für das Tetramin „tren“, wo die Differenz der ersten pK-Werte auch 0,7 beträgt. Für die Anlagerung des dritten Protons unterscheiden sich aber „tren“ und „trien“ wesentlich voneinander. Das rührt davon her, dass beim „trien“ sich dieses dritte H^+ an eines der mittelständigen Stickstoffatome anlagern muss, während beim „tren“ hierfür nochmals eine endständige Aminogruppe zur Verfügung steht. Die mittelständigen N sind aber durch die endständigen Ammoniumgruppen im $\text{H}_2\text{trien}^{+2}$ schon stark acidifiziert. So kommt es, dass der dritte pK-Wert beim „trien“ viel kleiner ist als beim „tren“. Dafür vermag aber das linear gebaute „trien“ noch ein viertes Wasserstoffion anzulagern, was das „tren“ im Aciditätsbereich des Wassers nicht tut. Auch das ist verständlich, denn das letzte basische Stickstoffatom im Kation $\text{H}_3\text{trien}^{+3}$ wird nur von zwei nah gelegenen Ammoniumgrup-

¹⁾ *van Alphen*, R. 55, 415 (1936).

pen acidifiziert, dasjenige im H_3tren^{+3} , es ist das zentrale Atom, hingegen von deren drei. Deshalb betätigt sich das „trien“ als eine vierprotonige Base, und wir bekommen vier zu berücksichtigende Basizitätskonstanten.

Auch der Einfluss der ionalen Stärke auf die 4 pK-Werte von „trien“ ist ohne weiteres verständlich, da theoretisch zu erwarten ist, dass er mit jedem folgenden auf die Basenmolekel sitzenden Proton grösser wird. So sind denn die beiden ersten pK-Werte nicht oder nur sehr wenig, die Konstante $K_{H_4trien}^H$ dagegen sehr stark von μ abhängig. Die Konstante $K_{H_3trien}^H$ nimmt in dieser Beziehung eine mittlere Stellung ein.

Unerwartet ist hingegen der grosse Einfluss von Magnesiumsulfat. Dieser wurde deshalb untersucht, weil für die Überschusskurven die Sulfate der Schwermetalle in einer Konzentration von 0,01-m. zugefügt und dafür, zur Konstanthaltung der ionalen Stärke, die Konzentration des KCl kleiner gehalten wurde. Diese Kurven zeigten alle eine Verlagerung des Puffergebietes zwischen $a = 0$ und $a = 1$: $H_4trien^{+4} \rightarrow H_3trien^{+3}$, nach höhern pH-Werten, also gerade umgekehrt wie die andern Puffergebiete, bei denen die Komplexbildung mit dem zugesetzten Metallkation eine Senkung der pH-Werte bedingt. Es zeigte sich dann, dass diese Erscheinung auf das Sulfation zurückzuführen ist. Man kann sie auch mit $\{K_2SO_4\}$ erzeugen und es erscheint nicht mehr zweifelhaft, dass sowohl das Ion H_4trien^{+4} als auch das Ion H_3trien^{+3} mit SO_4^{-2} assoziierte Ionenpaare von der Zusammensetzung: $[H_4trien, SO_4]^{+2}$ und $[H_3trien, SO_4]^{+1}$ bilden. Die Bildungskonstanten dieser Partikeln sind überraschend gross und betragen etwa 700 für das erste und etwa 50 für das zweite Assoziat. Bei den Neutralisationskurven des Tetramins „tren“ und des Triamins „den“ ist auch ein gewisser Einfluss der Sulfationen auf die Puffergebiete zu verspüren; er ist jedoch viel geringer, so dass es nicht nötig war, auf ihn speziell Rücksicht zu nehmen. Hingegen wird das tiefst liegende Puffergebiet des Triamins „ptn“ ebenfalls stark durch Sulfationen beeinflusst. Offenbar entstehen derartige Ionenpaare immer dann, wenn die Ladungen des Polyammoniumions, also die Aminogruppen des Polyamins, räumlich nah beisammen sitzen. Wahrscheinlich spielen für deren Zusammenhalt auch Wasserstoffbrücken zwischen den N der Aminogruppen und den O des Sulfats eine Rolle.

Um dem erwähnten Einfluss der Sulfationen Rechnung zu tragen, sind in der Tabelle 1, letzte Zeile, die Basizitätskonstanten von „trien“ bei Gegenwart von Magnesiumsulfat registriert worden. Die Zusammensetzung dieses Lösungsmittels ist genau gleich wie diejenige, die während der Aufnahme der Überschusskurven herrschte, nur dass ein zweiwertiges Kation verwendet wurde, welches bei den verwendeten Konzentrationen keine Komplexe mit dem Tetramin bildet.

B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart komplexbildender Metalle.

a) Die Überschussskurven entstanden durch Titration der Kationsäure $H_4\text{trien}^{+4}$ ($[t\text{rien}]_t = 10^{-3}$) bei Gegenwart der zehnfachen Menge an Schwermetallsalz ($[M]_t = 10^{-2}$). Die durch diesen Zusatz bewirkte Abnahme der Basizität des Tetramins findet in den vier neuen scheinbaren Basizitätskonstanten $'K_{HJ(t\text{rien})}^H$ ihren quantitativen Ausdruck. Diese Konstanten sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „trien“ ($c = 10^{-3}$) bei Gegenwart einer 10fachen Menge ($c = 10^{-2}$) verschiedener Schwermetalle.

Metallkation	Mn ⁺²	Fe ⁺²	Co ⁺²	Ni ⁺²	Zn ⁺²	Cd ⁺²	Hg ⁺²		Ag ⁺	
Lösungsmittel	I	I	I	I	I	I	II	III	IV	V
lg $'K_{H\text{trien}}^H$. . .	16,2	13,3	5,7	4,8	5,1	6,3	5,6	7,2	7,4	8,0
lg $'K_{H_2\text{trien}}^H$. . .			11,5	9,4	10,9	11,6	11,2	7,5	6,3	6,7
lg $'K_{H_3\text{trien}}^H$. . .	6,8	6,8						7,0	5,8	6,5
lg $'K_{H_4\text{trien}}^H$. . .	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,8 ₅	3,8 ₅	3,3	3,3
lg $'K_{H_4\text{trien}}^H$. . .	26,9 ₀	23,9 ₅	21,0 ₆	18,0 ₅	19,9 ₀	21,8 ₃	20,6 ₉	25,5 ₀	22,8 ₇	24,5 ₈

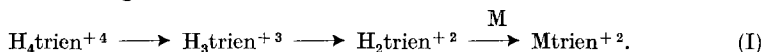
Lösungsmittel: $\left. \begin{array}{l} \text{I} = 0,064\text{-n. KCl} + 0,01\text{-m. MSO}_4 \\ \text{II} = 0,5\text{-n. KCl} + 0,01\text{-m. HgCl}_2 \\ \text{III} = 0,5\text{-n. KBr} + 0,01\text{-m. HgCl}_2 \\ \text{IV} = 0,09\text{-n. NaNO}_3 + 0,01\text{-n. AgNO}_3 \\ \text{V} = 0,09\text{-m. KBrO}_3 + 0,01\text{-n. KNO}_3 \\ \text{mit Suspension von } \{\text{AgBrO}_3\} \end{array} \right\} \begin{array}{l} [M] = 10^{-2} \\ [Ag] = 6,6 \cdot 10^{-4} \end{array}$

Die Tabelle 2 zeigt, dass der Wert der vierten Basizitätskonstante, durch die Gegenwart keines der untersuchten Metalle beeinflusst wird ($'K_{H_4\text{trien}}^H = K_{H_4\text{trien}}^H$). [Man beachte bei dem Vergleich der Konstanten der Tabelle 2 und der Tabelle 1, dass das Lösungsmittel I dem dritten der Lösungsmittel der Tabelle 1 entspricht, die Lösungsmittel II und III demjenigen der mittleren Zeile von Tabelle 1 und schliesslich IV und V dem gewöhnlichen 0,1-n. KCl, erste Zeile der Tabelle 1.] Dieser Befund bedeutet, dass weder die Partikel $H_4\text{trien}^{+4}$ (was ja selbstverständlich ist) noch $H_3\text{trien}^{+3}$ sich an ein Metallkation anzulagern vermag, so dass das Puffersystem: $H_4\text{trien}^{+4} \rightleftharpoons H_3\text{trien}^{+3}$ unbeeinflusst bleibt, was selbst eine flüchtige Betrachtung der Kurven ohne weiteres zeigt (siehe Fig. 1, Artikel I).

Auf das unverändert gebliebene Flachstück zwischen $a = 0$ und $a = 1$ ($a = \text{Mole Alkalihydroxyd pro } H_4\text{trien}^{+4}$), das durch einen pH-Sprung abgeschlossen wird, folgt ein zweites Puffergebiet, das sich

bis $a = 4$ erstreckt. Das ist genau so wie bei den Überschusskurven mit „tren“, wo ebenfalls drei Protonen in ein und demselben Flachgebiet austreten. Eine genauere Analyse dieses Gebietes hat jedoch ergeben, dass es bei „tren“ deutlich steiler ist als bei „tren“. Bei jenem treten meistens drei Protonen in einem Schritt aus, während beim „tren“ Zwischenstufen entstehen. In dieser Beziehung können wir drei Fälle unterscheiden:

1. Bei Mangan und Eisen ist das Puffergebiet zwischen $a = 1$ und $a = 4$ im ersten Drittel etwas steiler und nachher flacher. (Siehe Kurve B, Fig. 1, Artikel I.) Man kann noch einen Wert bekommen für die Konstante $'K_{H_3\text{tren}}^H$, die sich als von derselben Grösse erweist wie $K_{H_3\text{tren}}^H$, so dass die vermutete Zwischenstufe nicht etwa ein Hydrogenkomplex, sondern das einfache Diammoniumion $H_2\text{tren}^{+2}$ ist. Hingegen kann man keine Zahlen finden für die individuellen Konstanten $'K_{H_2\text{tren}}^H$ und $'K_{H\text{tren}}^H$, sondern nur für deren Produkt. Die Neutralisation findet also nach folgendem Schema statt:



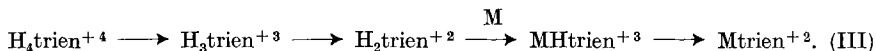
Die letzten beiden Protonen treten also in einem Schritt aus und es gibt keine Partikel mit $H\text{tren}$ im Gleichgewichtsgemisch.

2. Etwas anders ist es bei Kobalt, Nickel, Zink, Cadmium und Quecksilber in KCl. Hier ist das Puffergebiet zwischen $a = 1$ und $a = 4$ etwas flacher im ersten und etwas steiler im zweiten Teil. Die Komplexbildung setzt nicht erst nach $a = 2$, sondern schon nach $a = 1$ ein und erfasst gleich zwei Protonen, die in einem einzigen Schritt hinausgeworfen werden. Wir können also schreiben:



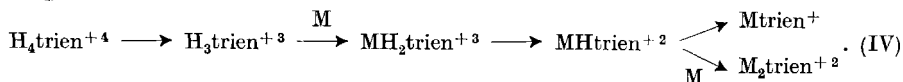
Als Zwischenprodukt entsteht demnach der Hydrogenkomplex $MH\text{tren}^{+3}$ und erst dann der normale Komplex $M\text{tren}^{+2}$.

Ähnlich ist es mit Quecksilber in KBr. Der Unterschied gegenüber dem Umsatz mit Chloro-Quecksilber besteht nur darin, dass nicht schon das $H_2\text{tren}^{+3}$, sondern erst das Monoammoniumion $H\text{tren}^{+2}$ mit dem am Metall sitzenden Halogenion zu konkurrieren vermag, so dass wir die Reaktion (III) bekommen:



3. Einen besondern Fall finden wir wiederum beim Silber. Zwar setzt die Komplexbildung schon bei $a = 1$ ein, denn bereits $'K_{H_3\text{tren}}^H$ ist viel kleiner als $K_{H_3\text{tren}}^H$. Sie führt aber im Gegensatz zu den Fällen 2 über zwei Zwischenstufen, die beide Hydrogenkomplexe sein müssen. Zudem zeigt ein Vergleich mit der Kurve im Lösungsmittel V, dass auch

der bimetallische Komplex am Gleichgewicht teilnimmt, so dass wir folgendes Schema bekommen:



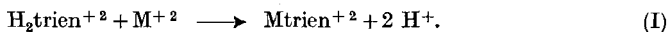
Die Berechnung der Bildungskonstanten dieser vier Silberkomplexe ist hinten im Teil C erläutert.

Beim Kupfer kann die Überschusskurve nicht ausgewertet werden. Sie verläuft bis $a = 3$ bei sehr tiefen pH-Werten, d. h. das Gemisch von $\text{H}_4\text{trien}^{+3}$ und Cu^{+2} verhält sich wie eine starke Säure. Zwischen $a = 3$ und 4 beginnt sich ein höher gelegenes Puffergebiet abzuzeichnen, doch wird es überlappt von der durch die Fällung des Hydrochlorides $\{\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{Cl}\}$ bewirkten Pufferung. (Siehe Kurve E, Fig. 1, Artikel I.)

b) Die Äquivalentkurven entstanden wieder durch Titration eines äquimolekularen Gemisches von $\text{H}_4\text{trien}^{+4}$ und Schwermetallkation, beide angewandt in einer Konzentration von 10^{-3} . Sie sehen äusserlich nicht viel anders aus als die Überschusskurven. Zwischen $a = 0$ und $a = 1$ haben wir wieder das unverändert liegende Puffergebiet: $\text{H}_4\text{trien} \rightarrow \text{H}_3\text{trien}$. Auf den pH-Sprung, der dieses abschliesst, folgt zwischen $a = 1$ und $a = 4$ wieder ein langes Flachgebiet, welches gegenüber der Überschusskurve bei etwas höhern pH-Werten liegt und etwas steiler verläuft. Dieses flache Stück wird bei den Äquivalentkurven bei $a = 4$ durch einen kräftigen pH-Sprung abgeschlossen, was bei den Überschusskurven deshalb nicht der Fall ist, weil das überschüssig anwesende Metallkation dann als Hydroxyd oder Hydroxysalz auszufallen beginnt. Der scharfe pH-Sprung, der das Ende der Neutralisation bei den Äquivalentkurven anzeigt, wirkt sich sehr günstig auf die Genauigkeit zur Bestimmung von a (Abszissenwert) aus und das ist ein Grund mehr, weshalb die Resultate aus den Äquivalentkurven besser sind.

Die Auswertung der Äquivalentkurven geschah nach den allgemeinen Gleichungen I—21. Für die Koeffizienten μ und ν wurden dabei je nach dem Metall verschiedene Werte verwendet, nämlich:

Mn und Fe: $\mu = 2$ und $\nu = 0$, weil das Puffergebiet der Äquivalentkurve bei pH-Werten oberhalb 7 liegt, so dass unter den Aciditätsstufen von „trien“ die Partikel $\text{H}_2\text{trien}^{+2}$ die wichtigste ist und weil keine Hydrogenkomplexe auftreten. Deshalb müssen wir nach der Gleichgewichtskonstante K_1 der folgenden Reaktion suchen:



Demgemäss haben die Gleichungen I—21 die folgende Gestalt:

$$\left. \begin{aligned} c &= [\text{M}] + [\text{Mtrien}] \\ c &= \alpha \cdot [\text{H}_2\text{trien}] + [\text{Mtrien}] \\ g \cdot c &= \beta \cdot [\text{H}_2\text{trien}] \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

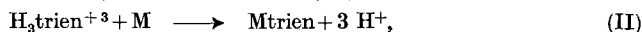
Da keine Hydrogenkomplexe vorkommen, sind die beiden Koeffizienten γ und δ in I—21 beide gleich 1, während α und β nach I—20 folgendermassen zu berechnen sind:

$$\alpha \equiv \frac{1}{[\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{Htri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{tri}}^{\text{H}}} + \frac{1}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{tri}}^{\text{H}}} +$$

$$+ 1 + [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}} + [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{tri}}^{\text{H}}$$

$$\beta \equiv \frac{1}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{tri}}^{\text{H}}} + 2 + 3 \cdot [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}} + 4 \cdot [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{tri}}^{\text{H}}$$

Bei Co, Ni, Zn, Cd und Ag wurde aus der Äquivalentkurve die Gleichgewichtskonstante \mathbf{K}_{II} der Reaktion (II) berechnet:



was natürlich heisst: $\mu = 3$ und $\nu = 0$. Da überall Hydrogenkomplexe auftreten, sind die Koeffizienten γ und δ diesmal nicht 1, so dass wir an Stelle der Beziehungen (1) bekommen:

$$\left. \begin{aligned} c &= [\text{M}] + \gamma \cdot [\text{Mtri}] \\ c &= \alpha \cdot [\text{H}_3\text{tri}] + \gamma \cdot [\text{Mtri}] \\ c \cdot g &= \beta \cdot [\text{H}_3\text{tri}] + \delta \cdot [\text{Mtri}], \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

für welche nach I—20 die folgenden Koeffizienten zu verwenden sind:

$$\alpha \equiv \frac{1}{[\text{H}]^3 \cdot \mathbf{K}_{\text{Htri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{tri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}}} + \frac{1}{[\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{tri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}}} + \frac{1}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}}} +$$

$$+ 1 + [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{tri}}^{\text{H}}$$

$$\beta \equiv \frac{1}{[\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{tri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}}} + \frac{2}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{tri}}^{\text{H}}} + 3 + 4 \cdot [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{tri}}^{\text{H}}$$

$$\gamma \equiv 1 + [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtri}}^{\text{H}} + [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{MH}_2\text{tri}}^{\text{H}}$$

$$\delta \equiv [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtri}}^{\text{H}} + 2 \cdot [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtri}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{MH}_2\text{tri}}^{\text{H}}$$

Das letzte Glied rechts in den Ausdrücken für γ und δ kommt nur für Silber in Betracht, während es bei Co, Ni, Zn und Cd gestrichen werden kann, weil ja bei diesen Metallen der Dihydrogenkomplex $\text{MH}_2\text{tri} + 4$ nicht vorkommt. Die Basizitätskonstanten $\mathbf{K}_{\text{HMtri}}^{\text{H}}$ und $\mathbf{K}_{\text{MH}_2\text{tri}}^{\text{H}}$ gewinnt man aus den scheinbaren Konstanten der Tabelle 2 mit Hilfe der Gleichungen I—17 und I—19. Bei Co, Ni, Zn und Cd ist übrigens $\mathbf{K}_{\text{MHtri}}^{\text{H}}$ identisch mit $\mathbf{K}_{\text{Htri}}^{\text{H}}$ aus der Überschusskurve. Das geht aus der ersten der Beziehungen I—17 hervor, denn im Ausdruck rechts darf man im Zähler und im Nenner sowohl die 1 als auch die Glieder mit $[\text{M}]^2$ als klein gegenüber dem Glied mit $[\text{M}]$ streichen. Dann kann man durch $[\text{M}]$ kürzen und erhält den Ausdruck rechts der Gleichung I—19 für $j = 1$.

Man kennt also aus den Überschusskurven alle Daten für die Anwendung der Gleichungen (1) und (2). Bei jeder Äquivalentkurve wurden 7 gleichmässig über das Puffergebiet zwischen $a = 1$ und $a = 4$

verteilte Punkte ausgewählt, aus den betreffenden pH-Werten g , α , β , γ und δ berechnet und in die Beziehungen (1) oder (2) eingesetzt. Mit den durch Auflösen der Gleichungen erhaltenen Konzentrationen $[M]$, $[M_{\text{trien}}]$, $[H_2\text{trien}]$ bzw. $[H_3\text{trien}]$ wurden dann die Gleichgewichtsausdrücke der Reaktionen I oder II gebildet.

Das Resultat dieser Berechnungen ist in Tabelle 3 zusammengestellt. Über die Genauigkeit der Konstanten K_I und K_{II} ist zu sagen, dass die Übereinstimmung der aus den 7 Punkten der Äquivalentkurven erhaltenen Zahlen recht gut war, lagen sie doch ohne Ausnahme innerhalb einer Fehlerbreite von 0,15 Einheiten für den Logarithmus der Konstanten.

Tabelle 3.

Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten K_I bzw. K_{II} bei 20°, $\mu = 0,1$.

	Mn	Fe	Co	Ni	Zn	Cd	Ag (IV) (V)	
$\lg K_I$	-14,1 ₇	-11,2 ₀						
$\lg K_{II}$			-14,7 ₀	-11,6 ₄	-13,6 ₄	-15,7 ₁	-18,1 ₄	
$\lg K_{M_{\text{trien}}}^M$ aus K_I bzw. K_{II}	4,9 ₅	7,8 ₃	11,0 ₉	14,1 ₆	12,1 ₄	10,0 ₉	7,6 ₅	
$\lg K_{M_{\text{trien}}}^M$ aus Überschusskurve	4,9 ₀	7,8 ₅	10,7 ₄	13,7 ₅	11,9 ₀	9,9 ₇	(8,24)	(7,73)

Aus K_I bzw. K_{II} ist sodann die Bildungskonstante von M_{trien} berechnet worden nach den Gleichungen:

$$K_{M_{\text{trien}}}^M = K_I \cdot K_{H_{\text{trien}}}^H \cdot K_{H_2\text{trien}}^H = K_{II} \cdot K_{H_{\text{trien}}}^H \cdot K_{H_2\text{trien}}^H \cdot K_{H_3\text{trien}}^H,$$

wobei als Basizitätskonstanten die Werte der ersten Zeile der Tabelle 1 dienen. Die Resultate für die 7 Metalle, bei welchen Äquivalentkurven aufgenommen worden sind, finden sich in Zeile 3 der Tabelle 3. Sie sind nun zu vergleichen mit den Ergebnissen aus den Überschusskurven, die mit Hilfe von Gleichung I—18' erhalten worden sind. Die Übereinstimmung ist bei Mn und Fe ausgezeichnet, bei Zn und Cd befriedigend, während bei Co und Ni der Wert aus der Überschusskurve ziemlich viel kleiner ist. Wie im Artikel II auseinandergesetzt worden ist, müssen die Zahlen aus der Überschusskurve etwas kleiner ausfallen. Die Differenz sollte aber 0,2 Einheiten im Logarithmus nicht übersteigen. Bei Nickel ist die grosse Differenz von etwa 0,4 wahrscheinlich auf die langsame Einstellung der Potentiale zurückzuführen, denn hier ist die Komplexbildungsreaktion ein Zeitvorgang, und es wird deshalb bei der Überschusskurve leichter sein, an die Gleichgewichtspotentiale heranzukommen, als bei der Äquivalentkurve. Als besten Wert haben wir bei Mn, Fe, Co, Zn und Cd die Zahl aus der Äquivalentkurve gewählt, während bei Nickel die Resultate aus Äquivalent- und Überschusskurve gemittelt worden sind.

Bei Silber liefert die Überschusskurve, besonders im Lösungsmittel IV, einen viel grösseren Wert als die Äquivalentkurve, was natürlich darauf zurückzuführen ist, dass sich hier bimetallische Komplexe bilden und deshalb Gleichung I—18' nicht angewendet werden darf.

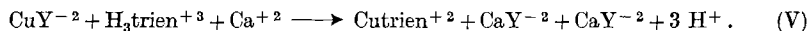
Bei Quecksilber wurde keine Äquivalentkurve aufgenommen.

Wir müssen uns nun noch mit den Äquivalentkurven des Kupfers beschäftigen. Diejenige mit $\{\text{CuSO}_4\}$ verläuft, genau wie die Überschusskurve, bis $a = 3$ bei zu tiefen pH-Werten, als dass eine Auswertung möglich wäre. Zwischen $a = 3$ und $a = 4$ sind die pH-Werte aber höher, nämlich zwischen 3,5 und 4,5. Es kann sich dabei nur um das Puffergebiet der Reaktion: $\text{CuHtrien} \rightarrow \text{Cutrien}$ handeln, so dass man einen Wert bekommen kann für die Konstante:

$$\lg K_{\text{CuHtrien}}^{\text{H}} = 3,5 \pm 0,15.$$

Natürlich kann dieser nicht sehr genau werden, da CuHtrien^{+3} eine recht starke Säure ist.

Um nun eine Zahl für die Bildungskonstante von Cutrien^{+2} zu bekommen, haben wir uns wieder des Kunstgriffs bedient, das Metall in Form eines Komplexes mit der Base „trien“ ins Gleichgewicht zu setzen. Als Hilfskomplexbpartner diene Äthylendiamin-tetraessigsäure, deren Anion mit Kupfer den Komplex CuY^{-2} bildet, der auch in stark sauren Lösungen stabil ist. Die Salze $\{\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}\}$ (= Komplexon III von *Siegfried*), $\{\text{CuSO}_4\}$ und $\{\text{H}_4\text{trien Cl}_4\}$ wurden alle in derselben Konzentration von 10^{-3} in die Lösung gebracht, $\{\text{CaCl}_2\}$ in einer Konzentration von 10^{-2} zugefügt, die ionale Stärke mit $\{\text{KCl}\}$ auf 0,1 eingestellt und mit $\{\text{NaOH}\}$ die Neutralisationskurve aufgenommen. Dabei werden zuerst in stark saurem Gebiet drei Mole OH^- aufgenommen, die für die Bildung von CuY^{-2} (nach: $\text{H}_2\text{Y}^{-2} + \text{Cu}^{+2} \rightarrow \text{CuY}^{-2} + 2\text{H}^+$) und die Überführung von $\text{H}_4\text{trien}^{+4}$ in $\text{H}_3\text{trien}^{+3}$ dienen. Nach einem schwachen pH-Sprung geht die Kurve dann in ein neues Puffergebiet zwischen den pH-Werten 4,5 und 6 über, innerhalb welchem erneut drei Äquivalente OH^- aufgenommen werden und sich der folgende Prozess abspielt:



Die Auswertung geschah mit Hilfe der folgenden Gleichungen (3):

$$\left. \begin{aligned} [\text{Cu}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{Cutrien}] \\ [\text{trien}]_t &= c = \alpha \cdot [\text{H}_3\text{trien}] + [\text{Cutrien}] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta \cdot [\text{H}_3\text{trien}] \\ [\text{Ca}]_t &= 10 \cdot c = [\text{Ca}] + [\text{CaY}] \\ [\text{Y}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{CaY}] \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

α und β haben wieder die Bedeutung wie bei den Gleichungen (2). Für die Ermittlung des wahren Neutralisationsgrades g nach I—12, werden die a -Werte am besten aus der Kurve selbst entnommen: Beim Eintritt in das auszuwertende Puffergebiet, angezeigt durch eine

deutliche Inflexion, beträgt $a = 1$ und am Schluss des Puffergebietes, der durch einen guten pH-Sprung ausgezeichnet ist, beträgt $a = 4$.

Mit Hilfe von (3) wurden für 7 Punkte der beschriebenen Austauschkurve die Konzentrationen: $[\text{CuY}]$, $[\text{CaY}]$, $[\text{Ca}]$, $[\text{Cutrien}]$ und $[\text{H}_3\text{trien}]$ berechnet und die Gleichgewichtskonstante für die Reaktion (V) gefunden. Der grösste und der kleinste Wert des Logarithmus von K_V differierten dabei nur um 0,06 Einheiten. Das Resultat lautet:

$$\lg K_V = -13,6_4 \pm 0,05.$$

Daraus erhalten wir nun die gesuchte Bildungskonstante von $\text{Cu}(\text{trien})$:

$$K_{\text{Cu}(\text{trien})}^{\text{Cu}} = K_V \cdot K_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}} \cdot \frac{K_{\text{CuY}}}{K_{\text{CaY}}} = 20,3_5$$

C. Zusammenstellung der Komplexbildungskonstanten.

1. Mangan(II): $\lg K_{\text{Mn}(\text{trien})}^{\text{Mn}} = 4,9 \pm 0,05$

Der Hydrogenkomplex MnHtrien bildet sich nicht.

2. Eisen(II): $\lg K_{\text{Fe}(\text{trien})}^{\text{Fe}} = 7,8 \pm 0,05$

Der Hydrogenkomplex FeHtrien bildet sich nicht.

3. Kobalt(II): $\lg K_{\text{Co}(\text{trien})}^{\text{Co}} = 11,0 \pm 0,1$

$$\lg K_{\text{Co}(\text{Htrien})}^{\text{Co}} = 6,8 \pm 0,3$$

4. Nickel(II): $\lg K_{\text{Ni}(\text{trien})}^{\text{Ni}} = 14,0 \pm 0,2$

$$\lg K_{\text{Ni}(\text{Htrien})}^{\text{Ni}} = 8,9 \pm 0,3$$

5. Kupfer(II): $\lg K_{\text{Cu}(\text{trien})}^{\text{Cu}} = 20,4 \pm 0,1$

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Htrien})}^{\text{Cu}} = 14,0 \pm 0,3$$

6. Zink: $\lg K_{\text{Zn}(\text{trien})}^{\text{Zn}} = 12,1 \pm 0,05$

$$\lg K_{\text{Zn}(\text{Htrien})}^{\text{Zn}} = 7,3 \pm 0,3.$$

7. Cadmium: Die in Tabelle 3 angegebene Zahl für die Bildungskonstante von $\text{Cd}(\text{trien})$ gilt für ein Lösungsmittel mit Chlorionen, so dass sie die freie Energie des folgenden Prozesses misst:



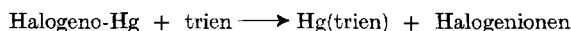
Wir müssen deshalb diese Konstante besonders kennzeichnen:

$$\lg^* K_{\text{Cd}(\text{trien})}^{\text{Cd}} = 10,1 \pm 0,05.$$

Um zu der wahren Bildungskonstante zu kommen, haben wir wieder mit $r = 4,45$ zu multiplizieren (Begründung siehe Artikel II), so dass wir bekommen:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{trien})}^{\text{Cd}} = 10,7_5 \pm 0,05 \quad \lg K_{\text{Cd}(\text{Htrien})}^{\text{Cd}} = 7,1 \pm 0,3.$$

8. Quecksilber(II): Auch hier gelten die aus den scheinbaren Basizitätskonstanten der Tabelle 2 mit Hilfe der Gleichung I—18' berechenbaren Werte der Bildungskonstanten des Quecksilbertetramin-komplexes für den Umsatz:



$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg *K_{\text{Hg(trien)}}^{\text{Hg}} = 11,3 \pm 0,05$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg *K_{\text{Hg(trien)}}^{\text{Hg}} = 6,5 \pm 0,05.$$

Um zu den wahren Bildungskonstanten zu kommen, haben wir auch hier mit einem r zu multiplizieren, welches das Verhältnis des Gesamtquecksilbers zur Konzentration des freien Hg^{+2} -Ions in den beiden Lösungsmitteln angibt. r beträgt $9,2 \cdot 10^{13}$ für die KCl-Lösung und $7,0 \cdot 10^{19}$ für die KBr-Lösung. Derart bekommen wir:

$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg(trien)}}^{\text{Hg}} = 25,26 \pm 0,05$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg(trien)}}^{\text{Hg}} = 26,35 \pm 0,05.$$

Auch diesmal finden wir wieder verschiedene Zahlen für diese Bildungskonstante, je nachdem das Lösungsmittel Chloridionen oder Bromidionen enthält, so dass angenommen werden muss, dass auch der Komplex mit dem Tetramin „trien“ noch Halogenionen als Heteroliganden enthält.

Für die Hydrogenkomplexe bekommen wir:

$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg(Htrien)}}^{\text{Hg}} = 20,9 \pm 0,3$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg(Htrien)}}^{\text{Hg}} = 23,6 \pm 0,3.$$

9. Silber(I): Wie es der Vergleich der Ergebnisse aus Äquivalent- und Überschusskurve der Tabelle 3 beweist, bilden sich beim Silber wieder mehrkernige Komplexe. Um ihre Bildungskonstanten zu finden, ist die Gleichung I—18 durch Einsetzen der beiden Bruttobasizitätskonstanten der Überschusskurven in den Lösungsmitteln IV und V (siehe Tabelle 2) angewandt worden. Die dabei resultierenden Gleichungen wurden aufgelöst nach K_{MZ}^{M} und $\bar{K}_{\text{M}_2\text{Z}}^{\text{M}}$ mit dem Ergebnis: $10^{7,66}$ und $10^{10,11}$ für die beiden Konstanten. Nun wurde die erste Gleichung der Beziehungen I—17 herangezogen. In dieser darf man im Ausdruck rechts, oben, das Glied mit $[\text{M}]^2$ wegstreichen, was bedeutet, dass die Partikel Ag_2Htrien nicht vorkommen soll. Dann erhält man die Möglichkeit $K_{\text{MHZ}}^{\text{M}}$ auszurechnen, sowohl mit dem Wert von $K_{\text{Htrien}}^{\text{H}}$ aus der Überschusskurve in IV, als auch mit demjenigen aus der Überschusskurve in V. Die Ergebnisse lauten: $K_{\text{MHZ}}^{\text{M}} = 10^{5,74}$ und $= 10^{5,84}$. Schliesslich wurde noch mit Hilfe des Wertes $K_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}}$ der Überschusskurve in IV und der zweiten der Gleichungen I—17 die Bildungskonstante von AgH_2trien ausgerechnet.

Zusammengestellt lauten die Resultate folgendermassen:

$$\lg K_{\text{Ag(trien)}}^{\text{Ag}} = 7,7 \pm 0,05 \quad \lg K_{\text{Ag(H}_2\text{trien)}}^{\text{Ag}} = 2,8 \pm 0,2$$

$$\lg K_{\text{Ag(Htrien)}}^{\text{Ag}} = 5,8 \pm 0,1 \quad \lg K_{\text{Ag}_2\text{trien}}^{\text{Ag}} = 2,4 \pm 0,3$$

Man beachte, dass die erste dieser vier Konstanten in ausgezeichneter Übereinstimmung ist mit dem aus der Äquivalentkurve erhaltenen Wert in Tabelle 3.

Zusammenfassung.

Es wurden die Gleichgewichte bei der Komplexbildung mit β, β' -Diamino-N,N'-diäthyl-äthylendiamin (= „trien“) und folgenden Metallkationen: Mn^{+2} , Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2} und Ag^+ untersucht. Dieses Tetramin unterscheidet sich vom „tren“, das kompakter gebaut ist, vor allem dadurch, dass bei der Komplexbildung fast stets — eine Ausnahme machen nur Mn und Fe — Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung MH_{trien} auftreten. Die Bildungskonstanten von M_{trien} sind fast alle kleiner als diejenigen von M_{tren} . Besonders gross ist der Unterschied bei Co, Zn und Cd. Kupfer bildet als einziges mit „trien“ einen stabileren Komplex als mit „tren“. Die Silberkomplexe der beiden Tetramine sind etwa von derselben Stabilität und es treten auch wieder die Partikeln: AgH_{trien} , AgH_2_{trien} und Ag_2_{trien} auf.

Fast alle Titrationskurven, welche für diesen Artikel verwertet wurden, sind von unserem Laboranten, Herrn *Bernhard Maissen*, mit grosser Sorgfalt und Geduld aufgenommen worden, wofür ihm hier bestens gedankt sei.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

130. Metallkomplexe mit Polyaminen IV: Mit Diäthylentriamin = „den“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Für die Reindarstellung des Triamins β, β' -Diaminodiäthylamin (= „den“) wurden grössere Mengen eines technischen Produktes¹⁾ mit Hilfe einer *Widmer*-Kolonne im Vakuum der Wasserstrahlpumpe fraktioniert destilliert. Für die Messungen wurde eine kleine, bei völlig konstanter Temperatur übergehende Zwischenfraktion verwendet: $K_p = 89^\circ/12$ mm. Die Einwäge geschah in zugeschmolzenen kleinen tarierten Glaskügelchen. Sie wurde in doppelt destilliertem Wasser gelöst und genau drei Mole HCl oder HNO_3 zugegeben, so dass eine Lösung des Salzes $\{[H_3den]X_3\}$ entstand. Diese Lösung diente nach entsprechender Verdünnung und Zugabe des Fremdelektrolyten (zur Konstanthaltung der ionalen Stärke) sowie eventuell des Salzes des komplexbildenden Metalls für die Aufnahme der Neutralisationskurven.

A. Die Basizitätskonstanten von „den“.

Die Basizitätskonstanten von „den“ für die ionalen Stärken $\mu = 0,1$ und $\mu = 0,5$ sind in Tabelle 1 registriert. Diejenigen in 0,5-n. Lösung werden wir für die Auswertung der bei Gegenwart von Quecksilber(II)-Ion aufgenommenen Kurven benötigen.

¹⁾ Für die Überlassung des Präparates möchten wir der *CIBA Aktiengesellschaft* bestens danken.

Zusammenfassung.

Es wurden die Gleichgewichte bei der Komplexbildung mit β, β' -Diamino-N,N'-diäthyl-äthylendiamin (= „trien“) und folgenden Metallkationen: Mn^{+2} , Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2} und Ag^+ untersucht. Dieses Tetramin unterscheidet sich vom „tren“, das kompakter gebaut ist, vor allem dadurch, dass bei der Komplexbildung fast stets — eine Ausnahme machen nur Mn und Fe — Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung MHtrien auftreten. Die Bildungskonstanten von Mtrien sind fast alle kleiner als diejenigen von Mtren . Besonders gross ist der Unterschied bei Co, Zn und Cd. Kupfer bildet als einziges mit „trien“ einen stabileren Komplex als mit „tren“. Die Silberkomplexe der beiden Tetramine sind etwa von derselben Stabilität und es treten auch wieder die Partikeln: AgHtrien , AgH_2trien und Ag_2trien auf.

Fast alle Titrationskurven, welche für diesen Artikel verwertet wurden, sind von unserem Laboranten, Herrn *Bernhard Maissen*, mit grosser Sorgfalt und Geduld aufgenommen worden, wofür ihm hier bestens gedankt sei.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

130. Metallkomplexe mit Polyaminen IV: Mit Diäthylentriamin = „den“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Für die Reindarstellung des Triamins β, β' -Diaminodiäthylamin (= „den“) wurden grössere Mengen eines technischen Produktes¹⁾ mit Hilfe einer *Widmer*-Kolonne im Vakuum der Wasserstrahlpumpe fraktioniert destilliert. Für die Messungen wurde eine kleine, bei völlig konstanter Temperatur übergehende Zwischenfraktion verwendet: $K_p = 89^\circ/12$ mm. Die Einwäge geschah in zugeschmolzenen kleinen tarierten Glaskügelchen. Sie wurde in doppelt destilliertem Wasser gelöst und genau drei Mole HCl oder HNO_3 zugegeben, so dass eine Lösung des Salzes $\{[\text{H}_3\text{den}] \text{X}_3\}$ entstand. Diese Lösung diente nach entsprechender Verdünnung und Zugabe des Fremdelektrolyten (zur Konstanthaltung der ionalen Stärke) sowie eventuell des Salzes des komplexbildenden Metalls für die Aufnahme der Neutralisationskurven.

A. Die Basizitätskonstanten von „den“.

Die Basizitätskonstanten von „den“ für die ionalen Stärken $\mu = 0,1$ und $\mu = 0,5$ sind in Tabelle 1 registriert. Diejenigen in 0,5-n. Lösung werden wir für die Auswertung der bei Gegenwart von Quecksilber(II)-Ion aufgenommenen Kurven benötigen.

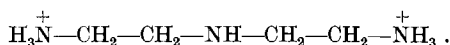
¹⁾ Für die Überlassung des Präparates möchten wir der *CIBA Aktiengesellschaft* bestens danken.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „den“ bei 20°.

	$\lg K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$	$\lg K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$	$\lg K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$	$\lg \bar{K}_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$
in 0,1-n. KCl . .	9,94	9,13	4,34	23,41
in 0,5-n. KCl . .	9,98	9,21	4,61	23,80

Im Ion Hden^+ kann das Proton sowohl am mittleren als auch an einem der endständigen Stickstoffatome sitzen. Hingegen ist über die Struktur des Diammoniumions $\text{H}_2\text{den}^{+2}$ kein Zweifel möglich, da die beiden Protonen aus elektrostatischen Gründen einen möglichst grossen Abstand in der Molekel einnehmen werden, so dass wir zu folgender Formel kommen:



Dem grossen räumlichen Abstand der beiden aciden Wasserstoffe im $\text{H}_2\text{den}^{+2}$ entspricht der geringe Unterschied der beiden ersten pK-Werte. Die beiden Ammoniumgruppen müssen aber die Basizität des mittelständigen Stickstoffatoms stark schwächen, so dass vorauszu-
sehen ist, dass der dritte pK-Wert besonders klein wird.

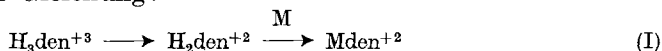
Auch die Veränderung ist verständlich, welche die drei Basizitätskonstanten bei Erhöhung der ionalen Stärke erleiden. Die erste Konstante $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$ wird praktisch nicht verschoben, da in der Definitionsgleichung sowohl im Zähler als auch im Nenner die Konzentration eines einfach geladenen positiven Ions steht, so dass sich bei Einführung der Aktivitätskoeffizienten diese herausheben. Die beiden andern Basizitätskonstanten nehmen hingegen mit steigender ionaler Stärke zu, und zwar die dritte Konstante stärker als die zweite, da die freie Energie der Assoziation gleichsinnig geladener Ionen kleiner wird.

B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart komplexbildenden Metalls.

a) Überschussskurven wurden einzig mit Ni^{++} , Cd^{++} und Ag^+ aufgenommen. Auf diejenigen mit den andern Metallkationen durfte deshalb verzichtet werden, weil die Bildung von Hydrogenkomplexen zum voraus sehr unwahrscheinlich war, da auch das Tetramin „tren“ (siehe Artikel II) keine solchen bildet. Das „tren“ ist ja ein Substitutionsprodukt von „den“ und hat weit bessere Möglichkeiten zur gleichzeitigen Anlagerung von sowohl M als auch H.

Die Überschussskurven mit Ni^{+2} und Cd^{+2} von der Konzentration: $[\text{M}]_t = 10^{-2} = 10 \cdot [\text{den}]_t$, ergaben einen unveränderten Wert für die dritte Basizitätskonstante ($K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}} = K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$). Das beweist, dass weder $\text{H}_3\text{den}^{+3}$ noch $\text{H}_2\text{den}^{+2}$ ein Metallkation anzulagern vermögen. Das auf die Neutralisation: $\text{H}_3\text{den} \rightarrow \text{H}_2\text{den}$ folgende

Puffergebiet zwischen $a = 1$ und $a = 3$ ist ein solches für zwei Protonen in einem Schritt (siehe Fig. 2, Artikel I), was zeigt, dass auch der Hydrogenkomplex MHden^{+3} nicht im Gleichgewichtsgemisch auftritt. Der Neutralisationsvorgang bei Gegenwart von M entspricht also der folgenden Gleichung:



Da die beiden Protonen von $\text{H}_2\text{den}^{+2}$ in einem Schritt austreten, sind $\text{'K}_{\text{Hden}}^{\text{H}}$ und $\text{'K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ nicht einzeln zu erhalten, sondern nur ihr Produkt, welches uns nach Gleichung I—18' die Bildungskonstante von Mden liefert.

Tabelle 2.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „den“ ($c = 10^{-3}$) bei Gegenwart eines Überschusses verschiedener Schwermetallsalze.

Metallkation	Ni	Cd	Ag		
Lösungsmittel	I	I	II	III	IV
$\lg \text{'K}_{\text{Hden}}^{\text{H}} \cdot \cdot \cdot \cdot$	10,6	13,4	6,8 ₉	7,0 ₂	16,1 ₀
$\lg \text{'K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} \cdot \cdot \cdot \cdot$			7,6 ₂	7,8 ₈	
$\lg \text{'K}_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}} \cdot \cdot \cdot \cdot$	4,3 ₄	4,3 ₄	4,3 ₄	4,3 ₄	4,3 ₄
$\lg \text{'K}_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}} \cdot \cdot \cdot \cdot$	14,9 ₄	17,7 ₄	18,8 ₅	19,2 ₄	20,5 ₃

Lösungsmittel: I: 0,1-n. KCl+0,01-m. MSO_4 $[\text{M}] = 10^{-2}$
 II: 0,08-n. NaNO_3 +0,02-n. AgNO_3 $[\text{Ag}] = 2 \cdot 10^{-2}$
 III: 0,09-n. NaNO_3 +0,01-n. AgNO_3 $[\text{Ag}] = 10^{-2}$
 IV: 0,09-m. KBrO_3 +0,01-n. KNO_3 } $[\text{Ag}] = 6,6 \cdot 10^{-4}$
 mit Suspension von AgBrO_3

In deutlichen Stufen verläuft hingegen die Neutralisation von $\text{H}_2\text{den}^{+2}$ bei Gegenwart eines 20- und eines 10fachen Überschusses von Silber. $\text{'K}_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$ ist wiederum identisch mit $\text{K}_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$, aber $\text{'K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ ist kleiner als die entsprechende Konstante bei Abwesenheit von Schwermetall, was die Bildung des Hydrogenkomplexes AgHden^{+2} vermuten lässt. Man beachte aber, dass $\text{'K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ auch in den Lösungsmitteln II und III grösser ist als $\text{'K}_{\text{Hden}}^{\text{H}}$. Also findet auch bei Gegenwart des Silberions die Neutralisation von H_2den fast in einem Schritt statt, und der Hydrogenkomplex tritt als Zwischenprodukt nur in kleiner Konzentration auf, und zwar in um so kleinerer, je geringer die Silberkonzentration ist. Im Lösungsmittel IV, wo das überschüssige Silber als festes Silberbromat anwesend ist und die Silberkonzentration $[\text{Ag}]$ nur $6,6 \cdot 10^{-4}$ beträgt, kann man die Zwischenstufe nicht mehr nachweisen, und die Neutralisation von H_2den findet wieder in einem Schritt statt, wie es bei Gegenwart von Nickel und Cadmium der Fall ist, so dass

nur noch das Produkt der beiden ersten Basizitätskonstanten messbar ist, nicht mehr hingegen die individuellen Werte. Diese Erscheinung hängt damit zusammen, dass die Bildung von AgHden^{+2} ($\text{H}_2\text{den}^{+2} + \text{Ag}^+ \rightarrow \text{AgHden}^{+2} + \text{H}^+$) bei um so höhern pH-Werten stattfindet, je geringer die Metallkonzentration ist. Andererseits ist aber die Acidität dieses Hydrogenkomplexes natürlich nicht von der Metallkonzentration abhängig. Bei sinkender Metallkonzentration steigt also $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ an, während $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$ ungefähr konstant bleibt, so dass sich die beiden Puffergebiete immer mehr überlappen.

b) Äquivalentkurven sind aufgenommen worden mit Co, Ni, Cu, Zn, Cd in 0,1-n. KCl als Lösungsmittel und mit Hg sowohl in 0,5-n. KCl als auch in 0,5-n. KBr und 0,5-n. NaClO_4 . Bei Gegenwart von Mangan(II)- und Eisen(II)-salzen ist es nicht möglich Neutralisationskurven von $\text{H}_3\text{den}^{+3}$ zu erhalten, da nach Zugabe von etwas mehr als 1 Äquivalent Alkalihydroxyd Fällungen entstehen. Zur Untersuchung der Komplexbildung von Fe und Mn mit dem Triamin „den“ müsste bei Gegenwart eines grösseren Überschusses des Hydrochlorides gearbeitet werden, wie es für den Fall der Komplexe des Äthylen-diamins von J. Bjerrum¹⁾ gemacht worden ist. Dieses Bjerrum'sche Verfahren dürfte deshalb anwendbar sein, weil man offenbar beim „den“, ähnlich wie beim Äthylen-diamin, die Bildung von Hydrogenkomplexen vernachlässigen darf.

Den Fall von Kupfer und Quecksilber in $\{\text{NaClO}_4\}$ ausgenommen, verlaufen alle Äquivalentkurven zuerst über das unverändert liegende Puffergebiet von: $\text{H}_3\text{den}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{den}^{+2}$, welches durch einen kleinen pH-Sprung abgeschlossen wird. Von $a = 1$ ab beginnt die Komplexbildung, die nach (I) vor sich geht, d. h. ohne Hydrogenkomplexe als Zwischenstufen. Deshalb kann das Puffergebiet nach den folgenden Gleichungen (1) ausgewertet werden, die aus I—21 bei Berücksichtigung der erwähnten Vereinfachungen hervorgehen.

$$\left. \begin{aligned} [\text{M}]_t &= c = [\text{M}] + [\text{Mden}] \\ [\text{Z}]_t &= c = \alpha [\text{H}_2\text{den}] + [\text{Mden}] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta [\text{H}_2\text{den}] \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

Die beiden Koeffizienten α und β findet man wieder nach I—20:

$$\alpha \equiv 1/[\text{H}]^2 \cdot K_{\text{Hden}}^{\text{H}} \cdot K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} + 1 + [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$$

$$\beta \equiv 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{Hden}}^{\text{H}} + 2 + 3 \cdot [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$$

und g nach I—12:

$$g = 3 - a + ([\text{OH}] - [\text{H}])/c.$$

Für jede Kurve wurden 7 Punkte innerhalb des Puffergebietes zwischen $a = 1$ und $a = 3$ ausgewählt und mit Hilfe von (1) die Konzentrationen $[\text{M}]$, $[\text{Mden}]$ und $[\text{H}_2\text{den}]$ ausgerechnet und derart zu-

¹⁾ Jannik Bjerrum & P. Andersen, Kgl. Danske Videnskabernes Selskab XXII, No. 7.

sammen mit dem pH-Wert die Gleichgewichtskonstante K_I der Reaktion (I) erhalten.

$$K_I = \frac{[H]^2 \cdot [Mden]}{[M] \cdot [H_2den]}$$

Die Resultate sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Diese Tabelle enthält auch die Bildungskonstanten der Komplexe Mden, die aus K_I mit Hilfe von Gleichung (2) zu bekommen sind:

$$K_{Mden}^M = K_I \cdot K_{Hden}^H \cdot K_{H_2den}^H \quad (2)$$

Tabelle 3.

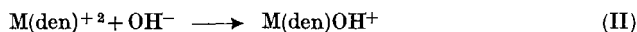
Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten K_I , gültig für 20°.

	Co	Ni	Cu	Zn	Cd	Hg in KCl	Hg in KBr
$\lg K_I =$	-11,0	-8,4	(-3,2)	-10,2	-11,3	-11,4	-15,0
$\lg K_{Mden}^M$ aus K_I . . .	8,1	10,7	(15,9)	8,9	7,8	7,8	4,2
$\lg K_{Mden}^M$ aus Ü. K. . .		10,5			7,7		

Bei Nickel und Cadmium haben wir nun wieder die Möglichkeit, den Wert aus der Äquivalentkurve mit der Konstante K_{Mden}^M aus der Überschusskurve (letzte Zeile, Tabelle 3) zu vergleichen. Wir finden dabei, genau wie bei der Untersuchung von „tren“ und „trien“, dass die Überschusskurve etwas kleinere Konstanten liefert. Die Gründe, die das wahrscheinlich bedingen, sind im Artikel II besprochen worden. Wir dürfen auch diesmal wieder die Zahl aus der Äquivalentkurve für genauer ansehen und das Resultat aus der Überschusskurve lediglich als Beweis betrachten, dass sich keine bimetalischen Komplexe bilden.

Bei Kupfer liefert die normale Äquivalentkurve nur einen vorläufigen Wert für die Bildungskonstante von Cu(den), weil das Puffergebiet der Reaktion (I) sich hier mit demjenigen des ersten Protons von H_3den^{+3} überlappt. Aus verschiedenen Punkten wurden Werte zwischen 15,7 und 16,2 gefunden für $\lg K_{Cuden}^{Cu}$, also ziemlich stark streuende Zahlen, während sonst die Einzelresultate, deren Mittelwerte in Tabelle 3 aufgeführt sind, alle innerhalb von nur 0,1 Einheiten liegen.

Die Äquivalentkurve des Kupfers hat noch eine weitere Eigentümlichkeit. Bei $a = 3$ ist nämlich die Fähigkeit des äquimolekularen Gemisches von Kupfer(II)-salz und H_3den^{+3} zur Aufnahme von Alkalihydroxyd noch keineswegs erschöpft. Nach einem gut ausgeprägten Sprung bei $a = 3$ beginnt ein neues Puffergebiet, welches zwischen pH = 9 und 10 liegt, in dem sich nur der Vorgang (II) abspielen kann:

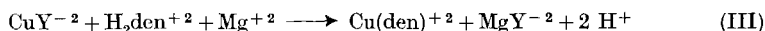


Der Komplex $\text{Cu}(\text{den})^{+2}$ ist also eine Säure (ein Protonendonator) vom pK -Wert 9,5. Diesem Umstand muss dann bei der Auswertung der Unterschusskurve des Kupfers Rechnung getragen werden. Aus dem erwähnten pK -Wert erhält man mit Hilfe von K_w die Bildungskonstante des Hydroxokomplexes:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{den})\text{OH}}^{\text{OH}} = 4,5 \pm 0,1.$$

Natürlich muss man sich bei der Bildung dieses Hydroxokomplexes vorstellen, dass ein Proton aus der Wassermolekel abgegeben wird, welche im Komplex $\text{Cu}(\text{den})^{+2}$ noch als vierter Ligand des Zentralatoms dient.

Um zu einem zuverlässigeren Wert für die Bildungskonstante von $\text{Cu}(\text{den})^{+2}$ zu kommen, haben wir noch eine Äquivalentkurve mit CuY^{-2} aufgenommen, ähnlich wie es bei der Untersuchung von „trien“ gemacht wurde. Um das Anion Y^{-4} der Äthylendiamin-tetraessigsäure abzufangen, haben wir diesmal das Magnesiumion verwendet, da MgY^{-2} eine für den Umsatz mit dem schwächeren Komplexbildner „den“ günstigere Stabilitätskonstante besitzt. Es wurde also ein äquimolekulares Gemisch von Kupfer(II)-salz ($[\text{M}]_t = 10^{-3}$), Äthylendiamin-tetracetat ($[\text{Y}]_t = 10^{-3}$) und Triaminhydrochlorid ($[\text{den}]_t = 10^{-3}$) bei Gegenwart eines Überschusses von Magnesiumsalz ($[\text{M}']_t = 10^{-2}$) neutralisiert. Dieses Gemisch enthält in saurer Lösung alles Kupfer in Form des Komplexes CuY^{-2} . Bei Zugabe von Alkalihydroxyd während der Titration wird wiederum zuerst das Puffergebiet: $\text{H}_3\text{den}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{den}^{+2}$ durchlaufen. Nach einem kleinen pH -Sprung folgt dann zwischen $a = 1$ und $a = 3$ ein weiteres Flachgebiet innerhalb der pH -Werte 6,6 bis 8,4. Hier findet der folgende Umsatz statt:



Für die Berechnung der Massenwirkungskonstanten der Reaktion (III) dienen die folgenden Gleichungen:

$$\left. \begin{aligned} [\text{M}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{Cuden}] \\ [\text{den}]_t &= c = \alpha \cdot [\text{H}_2\text{den}] + [\text{Cuden}] \\ [\text{Y}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{MgY}] \\ [\text{M}']_t &= 10 \cdot c = [\text{Mg}] + [\text{MgY}] \\ [\text{H}]_t &= g \cdot c = \beta \cdot [\text{H}_2\text{den}] \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

Dabei haben α , β und g die bei den Gleichungen (1) angegebene Bedeutung. Mit Hilfe der fünf Gleichungen (3) wurden für 7 Punkte der Austauschkurve zwischen $a = 1$ und $a = 3$ die Konzentrationen $[\text{CuY}]$, $[\text{Cuden}]$, $[\text{MgY}]$, $[\text{Mg}]$ und $[\text{H}_2\text{den}]$ berechnet und der folgende Massenwirkungsdruck gebildet:

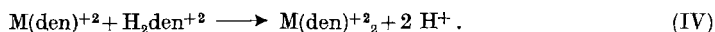
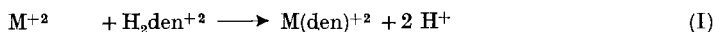
$$K_{\text{III}} = \frac{[\text{Cuden}] \cdot [\text{MgY}] \cdot [\text{H}]^2}{[\text{CuY}] \cdot [\text{H}_2\text{den}] \cdot [\text{Mg}]}$$

Für $\lg K_{III}$ wurden Werte zwischen $-13,07$ und $-13,18$, im Mittel: $-13,12$ gefunden. Daraus erhält man nun die Bildungskonstante von $Cu(den)^{+2}$ folgendermassen:

$$K_{Cu(den)}^{Cu} = \frac{K_{III} \cdot K_{CuY} \cdot K_{Hden}^H \cdot K_{H_2den}^H}{K_{MgY}} = 10^{16,05}.$$

Als Bildungskonstanten von CuY^{-2} und MgY^{-2} wurden $10^{18,8}$ und $10^{8,7}$ eingesetzt. Man beachte, dass dieser bessere Wert für die Bildungskonstante von $Cu(den)^{+2}$ in Übereinstimmung ist mit dem oben mitgeteilten vorläufigen Wert aus der gewöhnlichen Äquivalentkurve.

c) Unterschusskurven von H_3den^{+3} mit einer totalen Aminkonzentration von wieder: $[den]_t = 10^{-3}$ und einer Metallkonzentration von: $[M]_t = \frac{1}{2} \cdot 10^{-3}$ wurden mit Co^{++} , Ni^{++} , Cu^{++} , Zn^{++} , Cd^{++} und Hg^{++} aufgenommen. Bei diesen Kurven folgen auf das unverändert liegende Puffergebiet: $H_3den^{+3} \rightarrow H_2den^{+2}$ die sich leicht überlappenden Puffergebiete der Reaktionen I und IV:



Wie im Artikel I ausgeführt wurde, kann eine derartige Unterschusskurve nur dann ausgewertet werden, wenn die zwei Protonen von (IV) in einem Schritt austreten. Dann kann man die Gleichungen I–23 anwenden,

$$\left. \begin{aligned} [M]_t &= \frac{c}{2} = [Mden] \cdot \left(1 + \frac{[H]^2 \cdot K_{Hden}^H \cdot K_{H_2den}^H}{[H_2den] \cdot K_{Mden}^M} \right) + [M(den)_2] \\ [Z]_t &= c = \alpha \cdot [H_2den] + [Mden] + 2 [M(den)_2] \\ [H]_t &= c \cdot g = \beta \cdot [H_2den] \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

α, β und g haben wieder die oben bei Gleichungen (1) angegebene Bedeutung. Für jede Kurve wurden aus dem Stück zwischen $a = 2$ und $a = 3$ die Wertepaare $g, [H]$ von 6 bis 8 Punkten in (4) eingesetzt und die Gleichungen nach den Konzentrationen $[H_2den]$, $[Mden]$, $[M(den)_2]$ aufgelöst. Als Bildungskonstante K_{Mden}^M diente der Mittelwert aus der Äquivalentkurve (Tabelle 3). Die erhaltenen Konzentrationen kann man dann zur Gleichgewichtskonstante der Reaktion (IV) zusammensetzen. Die aus jeder Kurve erhaltenen 6 bis 8 Einzelwerte für K_{IV} stimmten, wenn man von den Fällen des Kupfers und Quecksilbers absieht, vorzüglich miteinander überein, indem sie alle innerhalb der Grenzen von $\pm 0,05$ für den Logarithmus lagen. Diese gute Übereinstimmung rechtfertigt nachträglich die gemachte Annahme der Nichtexistenz der Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung $[M(den)(Hden)]^{+3}$.

Tabelle 4.

Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten K_{IV} , gültig für 20°.

	Co	Ni	Cu	Zn	Cd	Hg(KCl)	Hg(NaClO ₄)
lg K_{IV} . .	-13,1	-10,8	(-13,8)	-13,6	-13,7	[M(den) ₂] = klein	(-12)

Aus den Zahlen der Tabelle IV sind dann die Bildungskonstanten für $M(\text{den})_2$ berechnet worden, die unter C aufgeführt sind:

$$K_{M(\text{den})_2}^{\text{den}} = K_{IV} \cdot K_{H\text{den}}^H \cdot K_{H_2\text{den}}^H.$$

Weniger sicher sind die Resultate bei Kupfer, weil das Puffergebiet der Reaktion (IV) sich hier überlappt mit demjenigen der Bildung des Hydroxokomplexes nach (II) und zugleich mit demjenigen des Überganges von $H_2\text{den}^{+2}$ in „den“. Beim Punkt a = 2,5 der Unterschusskurve des Kupfers sind z. B. 40% des Triamins metallfrei, 25% liegen als $\text{Cu}(\text{den})$ vor und nur je etwa 17% als $\text{Cu}(\text{den})\text{OH}$ und $\text{Cu}(\text{den})_2$, so dass die Konzentration des höheren Komplexes nur etwa $8 \cdot 10^{-5}$ beträgt. Um die Kurve auszuwerten, muss man in jeder der Gleichungen (4) noch das Glied: $[M(\text{den})\text{OH}] = [M\text{den}] \cdot K_{\text{CudenOH}}^{\text{OH}} \cdot K_w/[H]$ hinzufügen, und zwar in den beiden ersten Gleichungen mit positivem und in der dritten mit negativem Vorzeichen. K_w bedeutet das Ionenprodukt des Wassers.

Bei Quecksilber wird in der 0,5-n. KCl und der 0,5-n. KBr-Lösung kein höherer Komplex $\text{Hg}(\text{den})_2$ gebildet. Die Rechnung liefert für die Konzentration dieser Partikel kleine Zahlen (unterhalb $3 \cdot 10^{-5}$), die bald negativ und bald positiv sind, d. h. innerhalb der Fehlergrenzen die Konzentration: $[\text{Hg}(\text{den})_2] = 0$. Bei der Unterschusskurve mit Quecksilberniträt in 0,5-n. NaClO_4 steht es ähnlich wie bei Kupfer, nur dass die Verhältnisse noch etwas ungünstiger sind. Die Ergebnisse sind unter C (Abschnitt in Kleindruck) wiedergegeben.

C. Die Komplexbildungskonstanten.

1. Kobalt(II): $\lg K_{\text{Co}(\text{den})}^{\text{Co}} = 8,1 \pm 0,05$
 $\lg K_{\text{Co}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 6,0 \pm 0,05$
2. Nickel(II): $\lg K_{\text{Ni}(\text{den})}^{\text{Ni}} = 10,7 \pm 0,05$
 $\lg K_{\text{Ni}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 8,2 \pm 0,05$
3. Kupfer(II)¹⁾: $\lg K_{\text{Cu}(\text{den})}^{\text{Cu}} = 16,0 \pm 0,1$
 $\lg K_{\text{Cu}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 5,3 \pm 0,3$
 $\lg K_{\text{Cu}(\text{den})\text{OH}}^{\text{OH}} = 4,5 \pm 0,1$

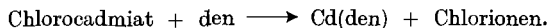
¹⁾ Der Kupferkomplex des Diäthylentriamins ist von H. A. Laitinen, E. I. Onstott, J. C. Bailar & S. Swann polarographisch untersucht worden (Am. Soc. 71, 1550 (1949)). Sie fanden dabei für die Dissoziationskonstante von $\text{Cu}(\text{den})_2$ den Wert von $1,4 \cdot 10^{-21}$, was angenähert mit dem reziproken Wert des Produktes der von uns gefundenen beiden Konstanten übereinstimmt.

$$4. \text{ Zink: } \lg K_{\text{Zn}(\text{den})}^{\text{Zn}} = 8,9 \pm 0,05$$

$$\lg K_{\text{Zn}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 5,5 \pm 0,1.$$

Die Genauigkeit dieser letzteren Bildungskonstante ist deshalb etwas weniger gross, weil sich auch beim Zink der Hydrogenkomplex $\text{Zn}(\text{den})\text{OH}$ bildet, allerdings bei höhern pH-Werten als bei Kupfer, so dass die Störung nicht stark ist.

5. Cadmium: Die in der Tabelle 3 angegebene Zahl für die Bildungskonstante von $\text{Cd}(\text{den})$ gilt für ein Lösungsmittel mit Chlorionen, so dass sie ein Mass für die freie Energie des folgenden Vorganges ist:



Ihrer besondern Bedeutung gemäss soll die Konstante wieder mit einem Stern gekennzeichnet werden:

$$\lg *K_{\text{Cd}(\text{den})}^{\text{Cd}} = 7,8 \pm 0,05.$$

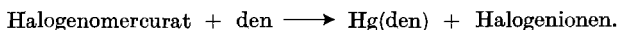
Um die wahre Bildungskonstante von $\text{Cd}(\text{den})$ zu bekommen, haben wir wieder mit dem Faktor 4,45 zu multiplizieren (Begründung siehe Artikel II):

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{den})}^{\text{Cd}} = 8,45 \pm 0,05.$$

Die Unterschusskurve liefert uns hingegen direkt die richtige Bildungskonstante von $\text{Cd}(\text{den})_2$, in deren Definitionsgleichung ja die Konzentration der freien Cadmiumionen gar nicht eingeht:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 5,4 \pm 0,05.$$

6. Quecksilber(II): Auch hier gelten die aus der Äquivalentkurve in 0,5-n. KCl und 0,5-n. KBr erhaltenen Konstanten für den Umsatz:



$$\text{In 0,5-n. KCl gilt: } \lg *K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 7,8 \pm 0,05$$

$$\text{In 0,5-n. KBr: } \lg *K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 4,2 \pm 0,05.$$

Durch Multiplikation mit den Faktoren $9,2 \cdot 10^{13}$ bzw. $7,0 \cdot 10^{19}$ erhalten wir die freie Bildungsenergie des Komplexes $\text{Hg}(\text{den})$ ausgehend von freiem Hg^{+2} und Triaminbase:

$$\text{In 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 21,8 \pm 0,1$$

$$\text{In 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 24,0 \pm 0,1.$$

Auch diesmal erhalten wir also wieder verschiedene Bildungskonstanten, je nachdem in Chlorid- oder Bromidlösung gearbeitet wird, was bedeutet, dass auch der Komplex mit dem Triamin „den“ Halogen als weiteren Koordinationspartner enthält. Man beachte, dass der Unterschied der beiden Konstanten hier wesentlich grösser ist als beim „tren“- und beim „trien“- , so dass also dem Halogen ein grösserer Einfluss zukommt.

Leider erwies es sich als unmöglich, zu einem Wert für die Bildungskonstante des Halogen-freien „den“-Komplexes zu gelangen. Die Überschuss- und Äquivalentkurve mit Quecksilberniträt in 0,5-n. NaClO_4 , an Stelle von KCl und KBr , verlaufen zwischen $a = 0$ und $a = 2$ bei derart niedrigen pH-Werten, dass die Auswertung nicht durchführbar ist. Aber diese Kurven zeigten, dass die Komplexbildung bei Abwesenheit von Halogen über einen Hydrogenkomplex führt, da zwischen $a = 2$ und $a = 3$ das Puffergebiet einer schwachen Säure vorhanden ist, aus welchem $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$ berechnet werden kann. Nach der ersten Gleichung I—17 (man darf im Ausdruck rechts sowohl im Zähler als auch im Nenner die 1 und die Glieder mit $[\text{M}]^2$ streichen, so dass durch $[\text{M}]$ gekürzt werden kann) hat diese scheinbare Konstante die Bedeutung der Bildungskonstanten des Hydrogenkomplexes $\text{Hg}(\text{Hden})$ aus $\text{Hg}(\text{den})$ und dem Proton. Es wurde folgende Zahl gefunden:

$$K_{\text{Hden}}^{\text{H}} = K_{\text{Hg}(\text{Hden})}^{\text{H}} = \frac{[\text{Hg}(\text{Hden})]}{[\text{H}] \cdot [\text{Hg}(\text{den})]} = 10^{3.9}.$$

Dieser Befund ist deshalb interessant, weil er zeigt, dass das Quecksilber(II)-ion auch gegenüber Polyaminen die Koordinationszahl 2 betätigen kann wie gegenüber Ammoniak, wo der Komplex $\text{Hg}(\text{NH}_3)_2$ gebildet wird, welcher erst bei grossen Ammoniakkonzentrationen weitere NH_3 -Molekeln anlagert.

Das Puffergebiet bei $\text{pH} = 3.9$ der Äquivalentkurve mit $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ wird bei $a = 3$ nur durch einen kleinen Sprung abgeschlossen, worauf weiter Alkali aufgenommen wird, und zwar in einem Puffergebiet zwischen $a = 3$ und $a = 4$, in dessen Mittelpunkt der pH-Wert 7,6 herrscht. Natürlich handelt es sich hierbei wieder um die Hydroxokomplexbildung nach (II) und man kann die folgende Bildungskonstante ausrechnen:

$$K_{\text{Hg}(\text{den})\text{OH}}^{\text{OH}} = \frac{[\text{Hg}(\text{den})\text{OH}]}{[\text{Hg}(\text{den})] \cdot [\text{OH}]} = 10^{6.3}$$

Die Bildung des Hydroxokomplexes zeigt erneut, dass $\text{Hg}(\text{den})$ leicht weitere Liganden aufnimmt, also nicht nur Cl^- und Br^- , sondern auch OH^- .

Das Verhalten von $\text{Hg}(\text{den})$ als Säure gemäss Vorgang (II) ist natürlich auch für die Auswertung der Unterschusskurve von Bedeutung. Solche Kurven, aufgenommen in 0,5-n. KCl und KBr zeigten, dass bei Gegenwart von Halogen die Partikel $\text{Hg}(\text{den})$ keine Tendenz zeigt, eine zweite Triaminmolekel anzulagern. Bei Abwesenheit von Halogenion ist es jedoch anders. Die Unterschusskurve mit Quecksilberniträt in 0,5-n. NaClO_4 zeigt die Bildung von $\text{Hg}(\text{den})_2$ deutlich. Die Puffergebiete für die Reaktionen (II) und (IV) überlappen sich aber derart stark, dass man keine genauen Werte für die Bildungskonstante erhalten kann. Wir haben gefunden:

$$\lg K_{\text{Hg}(\text{den})_2}^{\text{den}} \simeq 7.$$

7. Bei Silber wurde die Komplexbildung mit dem Triamin mit Hilfe von drei verschiedenen Überschusskurven studiert (s. Tabelle 2). Da die Komplexbildung erst mit der Neutralisationsstufe $\text{H}_2\text{den}^{+2}$ beginnt, reduzieren sich die zur Auswertung dienenden Beziehungen I—17 auf zwei Gleichungen, die ferner noch dadurch vereinfacht werden, dass wir annehmen dürfen, dass sich die Partikeln $\text{Ag}_2\text{Hden}^{+3}$ und $\text{Ag}_3\text{den}^{+3}$ nicht bilden:

$$\left. \begin{aligned} K_{\text{Hden}}^{\text{H}} &= K_{\text{Hden}}^{\text{H}} \cdot \frac{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Ag}(\text{Hden})}^{\text{Ag}}}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Agden}}^{\text{Ag}} + [\text{Ag}]^2 \cdot \bar{K}_{\text{Ag}_2\text{den}}^{\text{Ag}}} \\ K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} &= K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} \cdot \frac{1}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgHden}}^{\text{Ag}}} \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Als Produkt dieser Gleichungen (5) bekommen wir die Gleichung, welche I—18 entspricht:

$$\bar{K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} = \bar{K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} \cdot \frac{1}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Agden}}^{\text{Ag}} + [\text{Ag}]^2 \cdot \bar{K}_{\text{Ag}_2\text{den}}^{\text{Ag}}} \quad (6)$$

Die drei Unbekannten, nämlich die Bildungskonstanten von Ag(den), Ag₂(den) und Ag(Hden) können nun gefunden werden durch Einsetzen der Werte für $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$, $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ und [Ag] aus Tabelle 2 sowie von $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$ und $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ aus Tabelle 1. Dabei werden 5 Gleichungen erhalten, was für jede Konstante zwei Lösungen ergibt. Ihre Mittelwerte betragen:

$$\lg K_{\text{Ag(den)}}^{\text{Ag}} = 6,1 \pm 0,1$$

$$\lg K_{\text{AgHden}}^{\text{Ag}} = 3,2 \pm 0,2$$

$$\lg K_{\text{Ag}_2\text{den}}^{\text{Ag}} = 1,4 \pm 0,2.$$

Die erhaltenen Resultate wurden dann noch weiter geprüft durch Auswertung einer Äquivalentkurve nach den Gleichungen I–21, wobei für $\lg K_{\text{Ag(den)}}^{\text{Ag}}$ die Zahl 6,0 gefunden wurde, die wir etwas weniger genau halten als den Wert aus den Überschusskurven.

Zusammenfassung.

Mit β, β' -Diaminodiäthylamin (= „den“) bilden sich die folgenden Metallkomplexe, deren Bildungskonstanten ermittelt worden sind: Co(den), Co(den)₂, Ni(den), Ni(den)₂, Cu(den), Cu(den)₂, Cu(den)OH, Zn(den), Zn(den)₂, Cd(den), Cd(den)₂, Hg(den), Hg(den)₂, Hg(Hden), Hg(den)OH, Ag(den), Ag₂(den), Ag(Hden). Das Zentralatom im Komplex Hg(den) ist noch imstande, Halogenionen anzulagern.

Der *Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung* und der *Chemischen Fabrik Uetikon* möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit unsern besten Dank aussprechen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

131. Metallkomplexe mit Polyaminen V.

Mit Triaminopropan = „ptn“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

1,2,3-Triaminopropan wurde ausgehend von Zitronensäure über Aceton-dicarbon-säure¹⁾, Di-isonitroso-aceton²⁾, Diamino-aceton, dessen N,N'-Diacetylderivat, welches wiederum in das Oxim verwandelt und schliesslich reduziert wurde³⁾, hergestellt. Vor der Verwendung wurde das Trihydrochlorid {C₃H₁₁N₃, 3 HCl} so oft aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bis alle Analysendaten und das alkalimetrisch bestimmte Äquivalentgewicht der Theorie entsprachen.

Die Lösungen, mit denen die Neutralisationskurven aufgenommen wurden, entstanden alle durch Einwage des reinen Trihydrochlorids.

¹⁾ K. K. Koessler & M. T. Hanke, Am. Soc. **40**, 1717 (1918).

²⁾ H. v. Pechmann & K. Wehsager, B. **19**, 2465 (1886).

³⁾ Mann & Pope, Proc. Roy. Soc. **107**, (A), 80 (1925).

Die drei Unbekannten, nämlich die Bildungskonstanten von Ag(den), Ag₂(den) und Ag(Hden) können nun gefunden werden durch Einsetzen der Werte für $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$, $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ und [Ag] aus Tabelle 2 sowie von $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$ und $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$ aus Tabelle 1. Dabei werden 5 Gleichungen erhalten, was für jede Konstante zwei Lösungen ergibt. Ihre Mittelwerte betragen:

$$\lg K_{\text{Ag(den)}}^{\text{Ag}} = 6,1 \pm 0,1$$

$$\lg K_{\text{AgHden}}^{\text{Ag}} = 3,2 \pm 0,2$$

$$\lg K_{\text{Ag}_2\text{den}}^{\text{Ag}} = 1,4 \pm 0,2.$$

Die erhaltenen Resultate wurden dann noch weiter geprüft durch Auswertung einer Äquivalentkurve nach den Gleichungen I–21, wobei für $\lg K_{\text{Ag(den)}}^{\text{Ag}}$ die Zahl 6,0 gefunden wurde, die wir etwas weniger genau halten als den Wert aus den Überschusskurven.

Zusammenfassung.

Mit β, β' -Diaminodiäthylamin (= „den“) bilden sich die folgenden Metallkomplexe, deren Bildungskonstanten ermittelt worden sind: Co(den), Co(den)₂, Ni(den), Ni(den)₂, Cu(den), Cu(den)₂, Cu(den)OH, Zn(den), Zn(den)₂, Cd(den), Cd(den)₂, Hg(den), Hg(den)₂, Hg(Hden), Hg(den)OH, Ag(den), Ag₂(den), Ag(Hden). Das Zentralatom im Komplex Hg(den) ist noch imstande, Halogenionen anzulagern.

Der *Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung* und der *Chemischen Fabrik Uetikon* möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit unsern besten Dank aussprechen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

131. Metallkomplexe mit Polyaminen V.

Mit Triaminopropan = „ptn“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

1,2,3-Triaminopropan wurde ausgehend von Zitronensäure über Aceton-dicarbon-säure¹⁾, Di-isonitroso-aceton²⁾, Diamino-aceton, dessen N,N'-Diacetylderivat, welches wiederum in das Oxim verwandelt und schliesslich reduziert wurde³⁾, hergestellt. Vor der Verwendung wurde das Trihydrochlorid {C₃H₁₁N₃, 3 HCl} so oft aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bis alle Analysendaten und das alkalimetrisch bestimmte Äquivalentgewicht der Theorie entsprachen.

Die Lösungen, mit denen die Neutralisationskurven aufgenommen wurden, entstanden alle durch Einwage des reinen Trihydrochlorids.

¹⁾ K. K. Koessler & M. T. Hanke, Am. Soc. **40**, 1717 (1918).

²⁾ H. v. Pechmann & K. Wehsager, B. **19**, 2465 (1886).

³⁾ Mann & Pope, Proc. Roy. Soc. **107**, (A), 80 (1925).

A. Die Basizitätskonstanten von „ptn“.

Diese Konstanten sind in Tabelle 1 registriert. Es ist wieder das übliche Lösungsmittel von der ionalen Stärke $\mu = 0,1$, und für die Auswertung der Kurven mit Quecksilber ein solches von der ionalen Stärke $\mu = 0,5$ verwendet worden. Die Überschusskurven mit Schwermetallsulfaten liessen dann vermuten, dass der dritte der pK-Werte von $\text{H}_3\text{ptn}^{+3}$ speziell empfindlich auf das Sulfation reagieren würde. Deshalb sind auch noch Studien bei Gegenwart von Magnesiumsulfat ausgeführt worden, d. h. mit einem Salz, das den bei den Überschusskurven zugesetzten Schwermetallsulfaten völlig entspricht, dessen Kation jedoch das Triamin nicht komplex zu binden vermag.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten des Triamins „ptn“ bei 20°.

	$\lg K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$	$\lg K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}}$	$\lg K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}}$	$\lg \bar{K}_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}}$
In 0,1-n. KCl	9,59	7,95	3,72	21,26
In 0,5-n. KCl	9,63	8,08	3,99	21,70
In 0,1-n. KCl mit 0,009-m. MgSO_4	9,59	7,95	3,95	21,49

Die beiden ersten pK-Werte des Triamins „ptn“ liegen erheblich weiter auseinander als beim Triamin „den“, was der grösseren räumlichen Nähe der beiden endständigen Aminogruppen entspricht, die nur durch eine Atomkette von drei Gliedern voneinander entfernt sind. Diese räumliche Nähe der drei Aminogruppen macht sich dann auch wieder beim dritten pK-Wert geltend, da das mittelständige NH_2 natürlich durch die beiden endständigen Ammoniumgruppen im $\text{H}_2\text{ptn}^{+2}$ eine starke Acidifizierung erfährt.

Auch der Einfluss der ionalen Stärke beim Übergang von 0,1-n. KCl zu 0,5-n. KCl ist durchaus normal. Die erste Basizitätskonstante wird wieder praktisch nicht beeinflusst, wohl aber die zweite und insbesondere die dritte, die 1,9mal ($\lg 1,9 = 0,27$) grösser wird.

Unerwartet ist hingegen wieder der Einfluss des Magnesiumsulfates. Der Zusatz erhöht die ionale Stärke von 0,1 auf 0,136, was die dritte Basizitätskonstante um nur etwa 0,03 im Logarithmus grösser machen sollte. Demgegenüber findet eine Erhöhung um 0,23 Einheiten statt. Das muss wahrscheinlich auf die Bildung des Assoziates $[\text{H}_3\text{ptn} \cdot \text{SO}_4]^+$ zurückgeführt werden, welches elektrostatisch oder durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird. Offenbar hängt die recht grosse Stabilität dieses Assoziates — man kann dafür eine Bildungskonstante von etwa 80 berechnen — damit zusammen, dass die drei $-\text{NH}_3^+$ im $\text{H}_3\text{ptn}^{+3}$ sich räumlich sehr nahe sind, denn im Falle von $\text{H}_3\text{den}^{+3}$ ist der spez. Einfluss des Sulfats auf die dritte Basizitätskonstante nur unwesentlich. Wir sind dieser interessanten Erscheinung nicht weiter nachgegangen, da sie die Untersuchung der

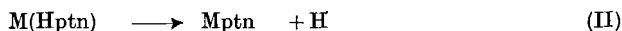
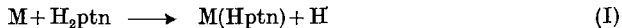
Metallkomplexe nicht stört, denn diese setzt erst mit den Stufen Hptn^+ und ptn ein.

B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart von komplexbildendem Metall.

a) Die Überschussskurven, d. h. die Neutralisationskurven von $\text{H}_3\text{ptn}^{+3}$ (von der Konzentration: $[\text{ptn}]_t = 10^{-3}$) bei Gegenwart eines etwa 10fachen Überschusses an Schwermetallkation ($[\text{M}]_t = 10^{-2}$), offenbaren auf den ersten Blick den grossen Unterschied gegenüber der Komplexbildung mit dem Triamin „den“, da sie viel steiler verlaufen. Das rührt davon her, dass überall Hydrogenkomplexe auftreten.

Bei sämtlichen Überschussskurven liegt das Puffergebiet: $\text{H}_3\text{ptn}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{ptn}^{+2}$ an derselben Stelle wie bei Abwesenheit des Schwermetalls. Bei Co, Zn, Cd, Ag und Halogeno-Hg wird es bei $a = 1$ durch einen deutlichen pH-Sprung abgeschlossen, während es bei Ni und Cu vom nachfolgenden Puffergebiet überlappt wird. Bei Ni und Cu kann also nur die Rechnung zeigen, dass $'K_{\text{H}_3\text{ptn}}$ identisch ist mit $K_{\text{H}_3\text{ptn}}$.

Das sich nun anschliessende Kurvengebiet zwischen $a = 1$ und $a = 3$ ist viel steiler als beim Triamin „den“, weil die beiden Protonen von $\text{H}_2\text{ptn}^{+2}$ auch bei Gegenwart von Schwermetall nicht in einem Schritt, sondern stufenweise austreten (vgl. Fig. 2 und Fig. 3 im Artikel I), so dass wir die beiden Vorgänge I und II unterscheiden müssen:



Das bedeutet natürlich, dass $'K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$ grösser ist als $'K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}}$. Aber leider lassen sich nur bei Ni, Cd, Ag und Bromo-Hg beide Konstanten aus der Überschussskurve entnehmen, weil sich bei den andern Metallen schon kurz nach $a = 2$ Niederschläge zu bilden beginnen.

Die Überschussskurven liefern also folgende Konstanten:

Bei Ni, Cd, Ag, Hg (in KBr): $'K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}} (= K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}})$, $'K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}}$ und $'K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$

Bei Co, Zn, Hg (in KCl): $'K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}} (= K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}})$, $'K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}}$ nicht aber $'K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$

Wenn wir nun die Gleichungen I–17 anwenden, die hier die folgende Gestalt annehmen:

$$'K_{\text{Hptn}}^{\text{H}} = K_{\text{Hptn}}^{\text{H}} \cdot \frac{1 + [\text{M}] \cdot K_{\text{MHptn}}^{\text{M}}}{1 + [\text{M}] \cdot K_{\text{Mptn}}^{\text{M}}} \quad (1)$$

und

$$'K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} = K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} \cdot \frac{1}{1 + [\text{M}] \cdot K_{\text{MHptn}}^{\text{M}}}$$

so erkennt man, dass bei Co, Ni, Zn und Chloro-Hg nur die Bildungskonstante von MHptn : $K_{\text{MHptn}}^{\text{H}}$ aus der Überschussskurve erhältlich ist, während man bei Ni, Cd, Ag und Bromo-Hg dazu noch die Bildungskonstante von Mptn bekommt.

Tabelle 2.

Scheinbare Basizitätskonstanten vom Triamin „ptn“ bei Gegenwart von Schwermetallsalzen.

Metallkation	Co	Ni	Zn	Cd	Hg		Ag	
Lösungsmittel	I	I	I	I	II	III	IV	V
$\lg 'K_{H_1ptn}^H$	—	6,3 ₂	—	7,8 ₅	—	9,2 ₃	7,2 ₄	7,6 ₃
$\lg 'K_{H_2ptn}^H$	5,8 ₅	3,9 ₀	5,7 ₀	5,8 ₅	6,1 ₈	7,9 ₇	6,5 ₈	7,5 ₁
$\lg 'K_{H_3ptn}^H$	3,9 ₅	3,9 ₅	3,9 ₅	3,9 ₅	3,9 ₉	3,9 ₉	3,7 ₂	3,7 ₂
$\lg 'K_{H_3ptn}^H$	—	14,1 ₅	—	17,6 ₅	—	21,1 ₉	17,5 ₄	18,8 ₆

Lösungsmittel	I: 0,1-n. KCl+0,01-m. MSO ₄	} [M] = 10 ⁻²
	II: 0,5-n. KCl+0,01-m. HgCl ₂	
	III: 0,5-n. KBr+0,01-m. HgBr ₂	
	IV: 0,09-n. NaNO ₃ +0,01-n. AgNO ₃	
	V: 0,09-m. KBrO ₃ +0,01-n. KNO ₃	
	AgBrO ₃ in Suspension	[Ag] = 6,6·10 ⁻⁴

Die Überschusskurven mit Mangan und Eisen sind nicht brauchbar, da die Niederschlagsbildung bereits kurz nach $a = 1$ einsetzt, so dass nicht einmal $'K_{H_2ptn}^H$ erhalten werden kann. Auch die Kurve mit Kupfer kann nicht ausgewertet werden. Hier liegt der Ast bis $a = 2$ bei zu tiefen pH-Werten und nachher entstehen ebenfalls Fällungen.

b) Die Äquivalentkurven konnten mit Ausnahme derjenigen von Mn und Fe alle vollständig erhalten werden, da hier nirgends Niederschläge entstehen. Sie beginnen wieder mit dem Puffergebiet: $H_3ptn^{+3} \rightarrow H_2ptn^{+2}$, welches bei $a = 1$ durch einen etwas grösseren pH-Sprung abgeschlossen wird als bei den Überschusskurven, da die Komplexbildung nach (I) wegen der geringeren Konzentration [M] bei etwas höhern pH-Werten einsetzt. Der Verlauf der Kurve zwischen $a = 2$ und $a = 3$ ist gegenüber der Überschusskurve (solange diese nicht durch Niederschlagsbildung gestört ist) wenig verändert, da ja das Gleichgewicht (II) nicht durch die Metallkonzentration [M] beeinflusst wird. Die Äquivalentkurven unterscheiden sich also von den Überschusskurven dadurch, dass das Kurvenstück zwischen $a = 1$ und 2 nach höhern pH-Werten verschoben erscheint. (Siehe Fig. 3, Artikel I.)

Um die Äquivalentkurven auszuwerten, haben wir die Gleichungen (8'') bis (10'') aus Artikel I:

$$[M]_t = [M] + [MHptn] + [Mptn]$$

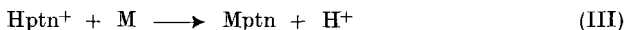
$$[Z]_t = [H_3ptn] + [H_2ptn] + [Hptn] + [ptn] + [MHptn] + [Mptn]$$

$$[H]_t = 3 \cdot [H_3ptn] + 2 \cdot [H_2ptn] + [Hptn] + [MHptn]$$

folgendermassen umgeformt:

$$\left. \begin{aligned} c &= [M] + [M] \cdot [Hptn] \cdot K_{MHptn}^M + [Mptn] \\ c &= \alpha \cdot [Hptn] + [M] \cdot [Hptn] \cdot K_{MHptn}^M + [Mptn] \\ c \cdot g &= \beta \cdot [Hptn] + [M] \cdot [Hptn] \cdot K_{MHptn}^M \\ \text{wobei: } \alpha &\equiv [H]^2 \cdot K_{H_2ptn}^H \cdot K_{H_3ptn}^H + [H] \cdot K_{H_2ptn}^H + 1 + 1/[H] \cdot K_{Hptn}^H \\ \beta &\equiv 3 \cdot [H]^2 \cdot K_{H_2ptn}^H \cdot K_{H_3ptn}^H + 2 \cdot [H] \cdot K_{H_2ptn}^H + 1 \\ g &\equiv 3 - a + ([OH] - [H])/c; c = 10^{-3}. \end{aligned} \right\} (2)$$

Man beachte, dass wir diesmal bei der Umformung die Konzentration von MHZ nicht nach den Gleichungen I—20 mit Hilfe von [MZ] ausdrückten wie in allen vorhergehenden Artikeln, sondern mit Hilfe von [M] und der Bildungskonstanten K_{MHZ}^M . Dadurch werden die Ausdrücke komplizierter und ihre algebraische Auflösung mühsamer. Dieser Weg ist aber der einzig gangbare, da diesmal ja die Basizitätskonstanten K_{MHZ}^H (numerisch identisch mit $K_{H_2Z}^H$, wenn keine bimetalischen Partikeln entstehen) nicht in allen Fällen bekannt sind. So wurde denn ein Mittelwert der Bildungskonstanten von MHptn aus der Überschusskurve für die Auswertung der Äquivalentkurve verwendet und in (2) eingesetzt. Die Gleichungen (2) wurden für je 6 Punkte mit a zwischen 1 und 3 nach den Konzentrationen [M], [Hptn], [Mptn] aufgelöst und damit die Gleichgewichtskonstante K_{III} der folgenden Reaktion erhalten:



Aus einem Mittelwert von K_{III} , der in Tabelle 3 zu finden ist, wurden sodann K_{Mptn}^M und K_{MHptn}^H nach (3) und (4) berechnet. Die erste dieser Konstanten ist im Abschnitt C zu finden und die zweite ebenfalls in der Tabelle 3.

$$K_{Mptn}^M = K_{III} \cdot K_{Hptn}^H \quad (3)$$

$$K_{MHptn}^H = K_{MHptn}^M / K_{III} \quad (4)$$

Tabelle 3.

Gleichgewichtskonstanten der Reaktion III aus den Äquivalentkurven.

	Co	Ni	Zn	Cd	Hg		Ag
	0,1-KCl	0,1-KCl	0,1-KCl	0,1-KCl	0,5-KCl	0,5-KBr	0,1-NaNO ₃
lg K_{III} . .	-2,7 ₉	-0,2 ₉	-2,8 ₄	-4,0 ₉	-3,7 ₃	-7,7 ₃	-4,0 ₉
lg K_{MHptn}^H .	6,8 ₉	6,3 ₄	7,0 ₉	7,8 ₉	7,9 ₃	9,2 ₈	7,6 ₀ (Lsg. IV) 7,5 ₂ (Lsg. V)

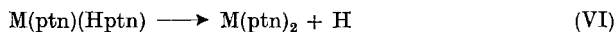
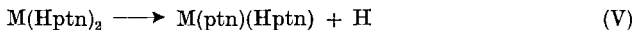
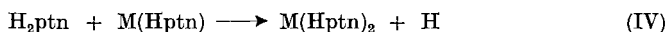
Bei Nickel, Cadmium, Bromoquecksilber und Silber ist ein Vergleich von K_{MHptn}^H aus Tabelle 3 mit dem Wert von K_{Hptn}^H aus Tabelle 2 möglich. Dieser ergibt, dass die Übereinstimmung ausgezeichnet ist

Beim Silber erhält man natürlich zwei Werte für K_{MHptn}^H , da man in (4) die Zahl für K_{MHptn}^M aus der Überschusskurve im Lösungsmittel (IV) oder diejenige aus der Überschusskurve im Lösungsmittel (V) einsetzen kann, wobei man im ersteren Falle ein zuverlässigeres Resultat erhält. Man beachte, dass das Ergebnis mit K_{Hptn}^H der Überschusskurve in (V), nicht aber mit dem Wert aus der Überschusskurve im Lösungsmittel (IV), übereinstimmt. Das ist darauf zurückzuführen, dass sich bei Gegenwart der höhern Metallkonzentration im Lösungsmittel (IV) bimetallische Komplexe bilden und infolgedessen die erste der Gleichungen (1) nicht mehr anwendbar ist, sondern auf die allgemeinen Beziehungen I—17 zurückgegriffen werden muss. Dabei erhält man natürlich die Bildungskonstante von Ag_2ptn .

Die gute Übereinstimmung von K_{MHptn}^H der Tabelle 3 mit K_{Hptn}^H der Tabelle 2 bei den zweiwertigen Metallen beweist andererseits die Abwesenheit der bimetallischen Komplexe im Gleichgewichtsgemisch der Überschusskurve. Dieser Beweis ist bei Co, Zn und Cu wegen der Unvollständigkeit der Überschusskurve nicht zu erbringen. Es erscheint aber völlig ausgeschlossen, dass bei diesen Metallen bimetallische Komplexe von der Zusammensetzung M_2ptn existieren, nachdem sie bei den andern Polyaminen nicht auftreten, die doch viel eher befähigt sind, derartige Assoziate zu bilden, als „ptn“. Zudem zeigte die gute Übereinstimmung der aus den 6 Punkten erhaltenen 6 Einzelwerte für K_{III} , dass offenbar die gegebene Interpretation der Messungen richtig ist.

Bei Kupfer stellt auch die Äquivalentkurve einen Spezialfall dar. Ihre rechnerische Behandlung ist im Abschnitt C besprochen.

c) Die Unterschusskurven haben sich beim Triamin „ptn“ als nicht verwertbar herausgestellt, mit alleiniger Ausnahme der Kurve beim Kupfer (siehe unten). Das Puffergebiet ist bei diesen Kurven über viele pH-Einheiten ausgezogen. So steigt z. B. beim Nickel der pH-Wert zwischen $\alpha = 0$ und $\alpha = 3$ fast linear von 3 auf 10 an. Dieser Befund beweist, dass eine ganze Reihe von verschiedenen Neutralisationsvorgängen ineinander hineingreifen. Offenbar überlagern sich die Vorgänge I und II mit den Reaktionen IV, V und VI:



C. Die Komplexbildungskonstanten.

(Die Werte gelten für 20° und ein Lösungsmittel von der ionalen Stärke 0,1, ausgenommen beim Quecksilber.)

1. Kobalt(II): $\lg K_{Co(ptn)}^{Co} = 6,8 \pm 0,05$
 $\lg K_{Co(Hptn)}^{Co} = 4,1 \pm 0,1$

$$\begin{aligned} 2. \text{ Nickel (II):} \quad \lg K_{\text{Ni}(\text{ptn})}^{\text{Ni}} &= 9,3 \pm 0,05 \\ \lg K_{\text{Ni}(\text{Hptn})}^{\text{Ni}} &= 6,0_s \pm 0,1 \end{aligned}$$

3. Kupfer (II): Bei diesem Kation müssen die Äquivalent- und Unterschussskurve speziell besprochen werden. Die Überschussskurve wurde nicht ausgewertet.

Die Äquivalentkurve zeigt zwischen $a = 0$ und 1 ein tief liegendes Puffergebiet bei pH-Werten von 3 bis $4,2$, welches durch einen kräftigen Sprung abgeschlossen wird, worauf sich bei $\text{pH} = 7$ ein neues Puffergebiet abzuzeichnen beginnt. Dieses wird hingegen bei $a = 3$ nicht etwa durch einen zweiten Sprung beendet, sondern es wird weiter Alkalihydroxyd verbraucht. Die Lösung bleibt oberhalb $a = 2$ zunächst völlig klar, beginnt sich aber dann gegen $a = 3$ zu trüben.

Von diesen beiden Puffergebieten der Äquivalentkurve wurde das erste unter der Annahme ausgewertet, dass es sich um eine Überlagerung der Vorgänge: $\text{H}_3\text{ptn}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{ptn}^{+2}$, und: $\text{H}_2\text{ptn}^{+2} + \text{Cu}^{+2} \rightarrow \text{CuHptn}^{+3} + \text{H}(\text{I})$ handeln würde. Wir haben dabei die Gleichungen I—21 angewandt, mit $\mu = 2$ und $\nu = 1$. Die beiden Koeffizienten γ und δ bekommen den Wert 1 . Aus 7 Punkten des Puffergebietes gewannen wir derart 7 Einzelwerte für die Bildungskonstante von MHptn , die maximal $0,17$ Einheiten im Logarithmus auseinanderlagen. Für ein derart bei niedrigen pH-Werten liegendes Puffergebiet müssen die Fehler natürlich recht gross sein, so dass die gegenseitige Übereinstimmung als befriedigend zu bezeichnen ist. Als Resultat bekamen wir den folgenden Mittelwert:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})}^{\text{Cu}} = 8,8 \pm 0,1$$

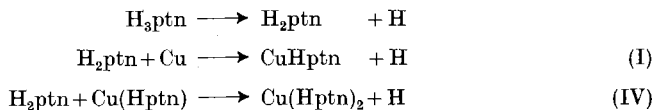
Das zweite, obere Puffergebiet der Äquivalentkurve kommt sicher dadurch zustande, dass einmal CuHptn^{+3} zu $\text{Cu}(\text{ptn})^{+2}$ neutralisiert wird (II) und sich aber dann auch der Hydroxydkomplex von der Zusammensetzung $\text{Cu}(\text{ptn})\text{OH}^+$ bildet. Zwischen mehreren derartigen Teilchen findet dann Vernetzung statt, die schliesslich zur Niederschlagsbildung führt. Der erste Teil dieses oberen Flachstückes, etwa bis $a = 2,6$, gehorcht genau der Gleichung des Puffergebietes einer einfachen einprotonigen Säure. Wenn wir nun annehmen, dass es sich dabei um die ungestörte Neutralisation des Protonendonators CuHptn^{+3} (Reaktion II) handelt und die Hydroxokomplexbildung erst später einsetzt, so erhalten wir den pK-Wert des Hydrogenkomplexes, also:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})}^{\text{H}} = 7,3 \pm 0,05.$$

Damit kennen wir aber nach I—19 auch die Bildungskonstante von $\text{Cu}(\text{ptn})$:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{ptn})}^{\text{Cu}} = 11,1 \pm 0,1$$

Die Unterschusskurve ist beim Kupfer ebenfalls eine Ausnahme. Die Kurve zeigt zwei scharf durch einen guten pH-Sprung bei $a = 2$ getrennte Flachgebiete. Das erste durchläuft die pH-Werte 3,3 bis 4,8 und kommt durch die Überlagerung folgender Vorgänge zustande:



Da die Gleichgewichtskonstanten der beiden ersten dieser drei Reaktionen bekannt sind, kann man die Gleichgewichtskonstante für die dritte aus jedem Punkt dieses ersten Puffergebietes ausrechnen. Man verwendet dabei die Gleichungen I—23, in welchen für Z einfach Hptn zu setzen ist. Wegen der tiefen Lage dieses Puffergebietes ist die Genauigkeit allerdings nicht gross. Wir haben erhalten:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}} = 7,5 \pm 0,3$$

Beim oberen Puffergebiet der Unterschusskurve, welches sich zwischen $a = 2$ und 3 und pH-Werten von 7 bis 9 befindet, handelt es sich um die Neutralisation der zweiprotonigen Säure: $\text{Cu}(\text{Hptn})_2^{+4}$, also um die Reaktionen (V) und (VI). Die Auswertung geschah nach der im Artikel I im Abschnitt Aa (einfache Neutralisationskurven) beschriebenen graphischen Methode und lieferte folgendes Resultat:

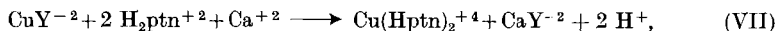
$$\begin{aligned} \text{p}K_1 &= \lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{H}} = 7,3 \pm 0,05 \\ \text{p}K_2 &= \lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})(\text{ptn})}^{\text{H}} = 7,9 \pm 0,05 \end{aligned}$$

Diese beiden Basizitätskonstanten sind viel genauer als die Bildungskonstante von $\text{Cu}(\text{Hptn})_2$ aus dem untern Puffergebiet der Unterschusskurve. Wir haben uns deshalb bemüht, noch einen bessern Wert für diese zu erhalten. Dazu muss man die Komplexbildung wider in ein höheres pH-Gebiet verlegen. Wir haben zu diesem Zweck eine zweite Unterschusskurve aufgenommen, bei welcher der Kupferkomplex CuY^{-2} der Äthylendiamin-tetraessigsäure mit dem Triamin „ptn“ umgesetzt wird. Die Lösung enthielt:

$$[\text{Cu}]_t = \frac{1}{2} \cdot 10^{-3}, \quad [\text{Y}]_t = \frac{1}{2} \cdot 10^{-3}, \quad [\text{H}_3\text{den}] = 10^{-3}$$

und einen grossen Überschuss an Calciumsalz: $[\text{Ca}]_t = 10^{-2}$, um das Y bei der Komplexbildung zwischen Cu und ptn abzufangen. Diese zweite Unterschusskurve zeigt zuerst die Neutralisation: $\text{H}_3\text{den} \rightarrow \text{H}_2\text{den}$, die durch einen kräftigen pH-Sprung abgeschlossen wird. Dann tritt man in ein Puffergebiet zwischen $a = 1$ und $a = 3$ ein, das sich über den weiten pH-Bereich von 5,8 bis 9 erstreckt. Für die rechnerische Auswertung wurde die einzige Annahme gemacht, dass sich beim Austausch von Y gegen ptn am Kupfer keine Komplexe bilden würden, die sowohl Y als auch ptn enthalten, dass man also die Par-

tikeln $\text{CuY}(\text{H}_j\text{ptn})$ ($j = 1$ oder 0) nicht zu berücksichtigen brauche. Dann kann die Neutralisationsreaktion zwischen $a = 1$ und $a = 3$ nur folgendermassen formuliert werden:



gefolgt von der Neutralisation des Protonendonators $\text{Cu}(\text{Hptn})_2$, also den Reaktionen (V) und (VI).

Die rechnerische Auswertung erfolgte nach den Gleichungen (5):

$$\left. \begin{aligned} [\text{Cu}]_t &= c/2 = [\text{CuY}] + \gamma \cdot [\text{Cu}(\text{Hptn})_2] \\ [\text{Y}]_t &= c/2 = [\text{CuY}] + [\text{CaY}] \\ [\text{ptn}]_t &= c = \alpha' \cdot [\text{H}_2\text{ptn}] + 2 \cdot \gamma \cdot [\text{Cu}(\text{Hptn})_2] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta' \cdot [\text{H}_2\text{ptn}] + \delta \cdot [\text{Cu}(\text{Hptn})_2] \\ [\text{Ca}]_t &= 10 \cdot c = [\text{Ca}] + [\text{CaY}] \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

g ist wieder der wahre Neutralisationsgrad des Triamins, berechenbar nach S. 951 und die Verteilungsfunktionen haben die folgende Bedeutung:

$$\begin{aligned} \alpha' &= [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}} + 1 + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} + 1/[\text{H}]^2 \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} \cdot K_{\text{Hptn}}^{\text{H}} \\ \beta' &= 3 \cdot [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} + 2 + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} \\ \gamma &= 1 + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{CuH}_2(\text{ptn})_2}^{\text{H}} + 1/[\text{H}]^2 \cdot K_{\text{CuH}_2(\text{ptn})_2}^{\text{H}} \cdot K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{H}} \\ \delta &= 2 + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{CuH}_2(\text{ptn})_2}^{\text{H}} \end{aligned}$$

Mit Hilfe der 5 Gleichungen (5) kann man für jeden Punkt des obern Puffergebietes der zweiten Unterschusskurve die Konzentrationen: $[\text{CuY}]$, $[\text{CaY}]$, $[\text{Ca}]$, $[\text{H}_2\text{ptn}]$, $[\text{Cu}(\text{Hptn})_2]$ ausrechnen und damit die Gleichgewichtskonstante der Reaktion (VII) bekommen. Diese Rechnung wurde für 6 Punkte ausgeführt, und zwar solche mit a -Werten zwischen 1 und 2, weil oberhalb $a = 2$ vor allem die Reaktionen (V) und (VI) massgebend sind. Dabei wurden für die Gleichgewichtskonstante K_{VII} Werte erhalten, die zwischen $10^{-8,08}$ und $10^{-8,00}$ lagen. Der Mittelwert beträgt:

$$\lg K_{\text{VII}} = -8,03 \pm 0,05$$

Daraus bekommt man nun die Bildungskonstanten des Komplexes $\text{Cu}(\text{Hptn})_2$ folgendermassen:

$$\bar{K}_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}} = \frac{[\text{Cu}(\text{Hptn})_2]}{[\text{Cu}] \cdot [\text{Hptn}]^2} = \frac{K_{\text{VII}} \cdot K_{\text{CuY}} \cdot (K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}})^2}{K_{\text{CaY}}} = 10^{16,1}$$

Für die Bildungskonstanten von CuY^{-2} und CaY^{-2} wurden die Zahlen $10^{18,8}$ und $10^{10,6}$ eingesetzt. Durch Kombination mit der Bildungskonstante von $\text{Cu}(\text{Hptn})$ aus der Äquivalentkurve erhält man aus der obigen Bruttokonstante:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}} = 7,3 \pm 0,1$$

Die Übereinstimmung mit dem direkt aus der ersten Unterschusskurve erhaltenen Zahl ist innerhalb der Fehlergrenzen und zeigt, dass die verschiedenen Kurven richtig interpretiert worden und die gemachten Annahmen gerechtfertigt sind.

Durch Kombination der Bildungskonstanten $K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}}$ mit den Basizitätskonstanten $K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{H}}$, $K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{H}}$ und $K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$ lassen sich dann weiter die folgenden interessanten Grössen gewinnen:

$$\lg K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{ptn}} = 9,6$$

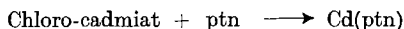
$$\lg K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{Hptn}} = 7,3$$

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{ptn})_2}^{\text{ptn}} = 9,0$$

4. Zink: $\lg K_{\text{Zn}(\text{ptn})}^{\text{Zn}} = 6,75 \pm 0,05$

$$\lg K_{\text{Zn}(\text{Hptn})}^{\text{Zn}} = 4,25 \pm 0,1$$

5. Cadmium: Hier bekommt man in 0,1-n. KCl-Lösung vorerst wieder die Gleichgewichtskonstante des Umsatzes:



und



mit den folgenden Werten:

$$\lg *K_{\text{Cd}(\text{ptn})}^{\text{Cd}} = 5,8 \pm 0,05$$

$$\lg *K_{\text{Cd}(\text{Hptn})}^{\text{Cd}} = 4,1 \pm 0,1$$

Für die wahren Bildungskonstanten erhält man hingegen:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{ptn})}^{\text{Cd}} = 6,45 \pm 0,05$$

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{Hptn})}^{\text{Cd}} = 4,75 \pm 0,1$$

6. Quecksilber (II):

scheinbare Konstanten in 0,5-n. KCl:	$\left\{ \begin{array}{l} \lg *K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 5,6 \pm 0,1 \\ \lg *K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 3,9 \pm 0,1 \end{array} \right.$
scheinbare Konstanten in 0,5-n. KBr:	$\left\{ \begin{array}{l} \lg *K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 1,9 \pm 0,1 \\ \lg *K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 1,5 \pm 0,2 \end{array} \right.$
wahre Konstanten in 0,5-n. KCl:	$\left\{ \begin{array}{l} \lg K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 19,6 \pm 0,1 \\ \lg K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 17,9 \pm 0,1 \end{array} \right.$
wahre Konstanten in 0,5-n. KBr:	$\left\{ \begin{array}{l} \lg K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 21,8 \pm 0,1 \\ \lg K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 21,3 \pm 0,2 \end{array} \right.$

Genau wie bei den in den Artikeln II, III und IV untersuchten Polyaminen, finden wir auch hier beim „ptn“ wieder einen grossen Unterschied in der wahren Bildungskonstante von $\text{Hg}(\text{ptn})$ und

Hg(Hptn), je nachdem in Chlorid- oder in Bromidlösung gearbeitet wird. Auch der Komplex mit dem Triaminopropan nimmt also noch Halogenionen auf und diese müssen hier besonders wichtig sein, da das „ptn“ gegenüber „den“ und besonders gegenüber den Tetraminen ein schlechter Koordinationspartner ist. Deshalb sind die Unterschiede der Konstanten in KCl und KBr auch besonders gross. Bemerkenswert ist, dass der Komplex Hg(ptn) in KBr kaum stabiler ist als Hg(Hptn). Die dritte Aminogruppe trägt also kaum mehr etwas zur Stabilisierung des Komplexes bei, so dass man annehmen kann, sie diene überhaupt nicht als Koordinationspartner.

7. Silber: Hier wurden vor allem die beiden Überschusskurven in den Lösungsmitteln (IV) und (V) (siehe Tabelle 2) für die Berechnung der Komplexbildungskonstanten herangezogen. Das Resultat nach den Gleichungen I—17 lautet:

$$\lg K_{\text{Ag}(\text{ptn})}^{\text{Ag}} = 5,65 \pm 0,1$$

$$\lg K_{\text{Ag}(\text{Hptn})}^{\text{Ag}} = 3,4 \pm 0,1$$

$$\lg K_{\text{Ag}_2(\text{ptn})}^{\text{Ag}} = 1,2 \pm 0,3$$

Die Äquivalentkurve (siehe Tabelle 3) bestätigte die erste dieser Zahlen mit dem Ergebnis: $\lg K_{\text{Ag}(\text{ptn})}^{\text{Ag}} = 5,5$.

Zusammenfassung.

Das 1,2,3-Triaminopropan (= „ptn“) ist dadurch ausgezeichnet, dass am Gleichgewicht mit Schwermetallsalzen nicht nur die Komplexe: $\text{M}(\text{ptn})^{+2}$ und $\text{M}(\text{ptn})_2^{+2}$, sondern auch die Hydrogenkomplexe: $\text{M}(\text{Hptn})^{+3}$, $\text{M}(\text{ptn})(\text{Hptn})^{+3}$ und $\text{M}(\text{Hptn})_2^{+4}$ teilnehmen. Die vollständige Aufklärung des Gleichgewichts und die Ermittlung der Bildungskonstanten aller 5 Komplexe ist nur beim Kupfer ($\text{M} = \text{Cu}$) möglich gewesen. Bei den Metallen: Co, Ni, Zn, Cd, Hg wurden Zahlen erhalten für die Bildungskonstante der Assoziate $\text{M}(\text{ptn})^{+2}$ und $\text{M}(\text{Hptn})^{+3}$. Beim Ag kann sich neben $\text{Ag}(\text{Hptn})^{+2}$ und $\text{Ag}(\text{ptn})^{+}$ auch noch der bimetallische Komplex $\text{Ag}_2\text{ptn}^{+2}$ bilden, für dessen Bildungskonstante ebenfalls ein Wert gefunden werden konnte.

Der *Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung* und der *Chemischen Fabrik Utikon* möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit bestens danken.

Chemisches Institut der Universität Zürich.

132. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Courmontii* *Sacl.*

Glykoside und Aglykone, 58. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(4. V. 50.)

Als weiterer Beitrag zur systematischen Untersuchung der verschiedenen *Strophanthus*-Arten wurden die Samen von *Strophanthus Courmontii* *Sacl.* untersucht. Soweit uns bekannt, sind aus dieser Art bisher noch keine kristallisierten Glykoside isoliert worden²⁾. *Jacobs & Heidelberg*³⁾ erwähnen, dass sie aus den Samen von *Str. Courmontii*, die sie von Herrn J. B. Clements, Chief Forest Officer des Lands and Forests Department in Nyasaland Protectorate, erhielten, nur Spuren bitterer Glykoside isolieren konnten. Hingegen benutzten sie solche Samen wiederholt zur Gewinnung von *Strophanthobiase*⁴⁾.

Beschaffung des Samenmaterials. Auch diese Samen verdanken wir den Bemühungen von Pater Dr. J. Gerstner †. Es standen uns die folgenden Proben zur Verfügung:

a) 100 g (unreif)	gesammelt	3. Juli	1949	am Ndanda-Fluss-Damm
b) 170 g (frühreif)	gesammelt	1. August	1949	am Ndanda-Fluss-Damm
c) 470 g (frühreif)	gesammelt	10. August	1949	bei Nyangayo
d) 700 g (fast reif)	gesammelt	12. August	1949	bei Lupaso
e) 4830 g (reif)	gesammelt	15. August	1949	bei Lupaso
f) 400 g (vollreif)	gesammelt	15. August	1949	bei Lupaso

Die genannten Orte liegen alle im südlichen Teil des Tanganyika Terr. (Br. East Africa). Ndanda liegt nahe am Lukuledi-Fluss, der bei Lindi ins Meer mündet. Der kleine Ndanda-Fluss fliesst von Süden her in den Lukuledi; Nyangayo liegt an demselben Fluss zwischen Ndanda und Lindi, Lupaso liegt südwestlich von Ndanda etwa in der Mitte zwischen dem Lukuledi und dem Ruvuma-Fluss.

Pater Gerstner fand *Str. Courmontii* zuerst reichlich in den immergrünen Galleriewäldern der „afrikanischen Schweiz“ auf ca. 4000 Fuss Höhe in Nyasaland am Palombe und Likagala-Fluss, die beide in den Lake Shirwa fliessen, auch am Tuchila-Fluss, der zum Shire hinunterfliesst. Auch die Galleriewälder der Savannen der Provinzen Nyasa und Zambesi (Port. E. Afr.) scheinen diese Art reichlich zu beherbergen. Aus praktischen Gründen wurde das erwähnte Material in Süd-Tanganyika auf nur ca. 100–500 m Höhe gesammelt. Er schrieb uns dazu: „*Courmontii* ist eine immergrüne⁵⁾, ca. 30–40 Fuss hohe, windende Liane und wächst am oder im Wasser. Das haarlose Blatt ist dunkelgrün, und von den Seitennerven sind auch diejenigen des 2. und 3. Grades noch sichtbar⁶⁾. Die Rinde

¹⁾ 57. Mitteilung, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 666 (1950).

²⁾ Nach brieflicher Mitteilung von Herrn Dr. R. Major, *Merck & Co., Inc.*, Rahway, N. J. (USA.), sind inzwischen in den Laboratorien dieser Firma aus den Samen von *Str. Courmontii* Sarverogenin und Sarmentogenin in ungefähr gleichen Mengen isoliert worden.

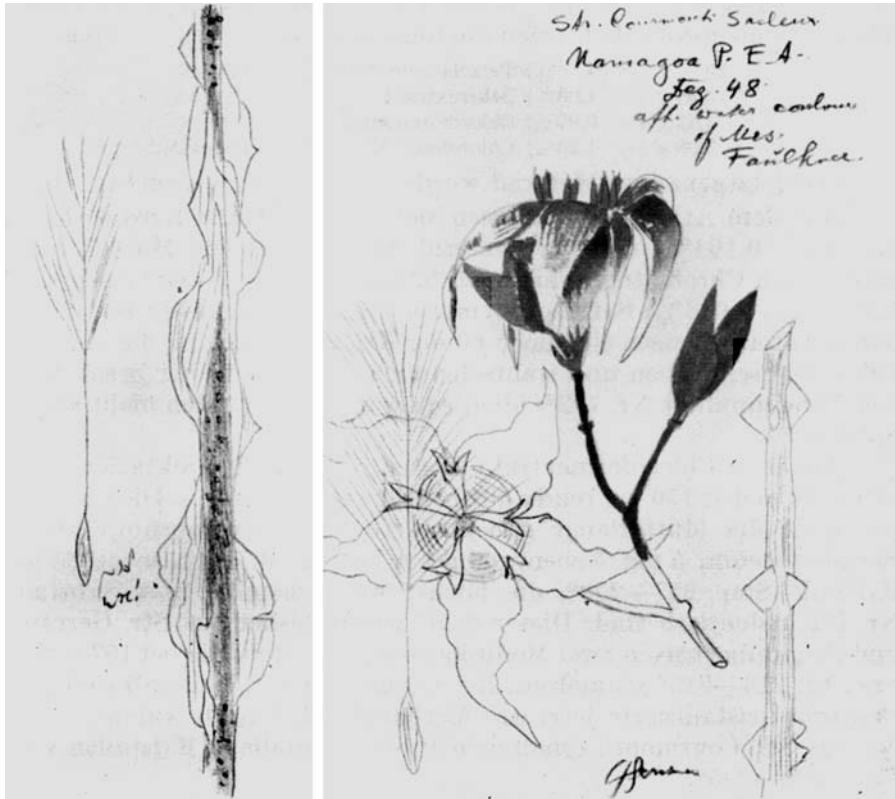
³⁾ W. A. Jacobs & M. Heidelberg, *J. Biol. Chem.* **81**, 765 (1929).

⁴⁾ W. A. Jacobs & A. Hoffmann, *J. Biol. Chem.* **69**, 153 (1926); **79**, 519 (1928).

⁵⁾ *Str. kombé*, *Str. grandiflorus* und *Str. Gerrardi* werfen in der Trockenzeit das Laub ab.

⁶⁾ Bei *Str. grandiflorus* ist dies nicht der Fall.

ist hellgrau/weiss, ‚geflügelt‘ (vgl. Skizze), am ganz alten dicken Stamm feinrissig. Die unreifen, dunkelgrünen Schoten haben senfbraune Lenticellen, sind am Ende breit und stumpf¹⁾, ohne ‚Elefantenrüssel‘²⁾. Reif sind sie holzig und sehr dickwandig (ca. 1 cm Wandstärke)³⁾“. Auf Grund dieser Merkmale glaubte Dr. *Gerstner* dafür garantieren zu können, uns absolut einwandfreies Material zu schicken. Er sandte ausserdem auch Herbarmaterial und farbige Aquarellskizzen. Hingegen fand er auch Pflanzen, die Übergangsformen zu *Str. Petersianus* *Klotzsch* oder *Str. grandiflorus* (*N. E. Br.*) *Gilg* zeigten; er glaubte an gelegentliche natürliche Kreuzung. Eine Samenprobe solchen Materials, das er auch sammelte, aber ganz gesondert hielt, erhielten wir ebenfalls und werden über das Resultat später berichten.



Reproduktion nach Aquarellskizze, 0,54 natürlicher Grösse.
Samen mit Flugapparat, Zweigstücke mit charakteristischen korkigen Zacken („Flügeln“) und Blüte. Letztere ist karminrosa und weiss mit gelben Staubgefässen.

Nur Probe f) stammte von Früchten, die sich freiwillig geöffnet haben; alle anderen von künstlich nachgereiften Früchten. Bei Probe e) waren aber auch diese praktisch reif; wegen der herrschenden Feuchtigkeit hatte Dr. *Gerstner* Schwierigkeiten, sie zu trocknen. Die Schoten scheinen auch etwas hygroskopisch zu sein.

¹⁾ Ähnlich wie die Schoten von *Str. sarmentosus* *P. DC.*

²⁾ *Str. kombé* hat einen solchen.

³⁾ *Str. Courmontii* besitzt nach Dr. *Gerstner* die dickste und holzigste Schote aller *Strophanthus*-arten, manchmal über 1 cm dick.

Isolierung der Glykoside.

Die Aufarbeitung der Samen geschah genau wie in früheren Fällen¹⁾, d. h. wir verzichteten darauf, die darin enthaltenen Di- oder Polyglykoside zu isolieren, sondern liessen den wasserlöslichen Anteil der in den Samen enthaltenen Fermente zur Einwirkung gelangen und isolierten anschliessend die Monoglykoside. Diese wurden nach üblicher Reinigung mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ wie früher durch fraktioniertes Ausschütteln aus Wasser mit Äther, Chloroform sowie Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch²⁾³⁾ in drei Rohfraktionen erhalten. Aus 250 g ganz frischer Samenprobe d) wurden die folgenden Ausbeuten erhalten:

85 g (= 34 %)	Petrolätherextrakt (fettes Öl)
2,65 g (= 1,06%)	Ätherextrakt
2,43 g (= 0,97%)	Chloroformextrakt
3,08 g (= 1,23%)	Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Das letztgenannte Material wurde noch nicht untersucht.

Aus dem Ätherextrakt liessen sich durch direkte Kristallisation 0,41 g (= 0,164%) rohes Sarverosid abscheiden. Die Mutterlaugen gaben nach Chromatographie noch 52 mg (= 0,02%) Sarverosid und 120 mg (= 0,048%) Sarmencocymarin. Aus den am schwersten eluierbaren Anteilen liessen sich noch 60 mg Kristalle erhalten, die bei etwa 290—310° schmolzen und wahrscheinlich mit dem früher beschriebenen Nebenprodukt Nr. 752⁴⁾ identisch waren. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Aus dem Chloroformextrakt liessen sich durch direkte Kristallisation zunächst 150 mg reines Sarmencocinin abtrennen. Die Chromatographie der Mutterlauge gab noch 105 mg Sarverocinin, 110 mg Sarmencocinin, 5 mg Nebenprodukt A (Smp. ca. 300°) sowie 65 mg Kristalle Smp. 227—230°, die höchst wahrscheinlich mit Substanz Nr. 762⁵⁾ identisch sind. Dieser Stoff wurde bisher aus Str. Gerrardi und Str. amboensis in zwei Modifikationen erhalten, die bei 157—159° bzw. bei 213—215° schmolzen. Ein solches aus Str. Gerrardi isoliertes Präparat kristallisierte jetzt aus Methanol-Äther nach Animpfen mit der aus Str. Courmontii erhaltenen Probe ebenfalls in Kristallen vom Smp. 228—235°.

Total wurden aus Samenprobe d) somit erhalten:

0,462 g (= 0,185%)	Sarverosid, 120 mg (= 0,048%)	Sarmencocymarin,
0,105 g (= 0,042%)	Sarverocinin, 0,260 g (= 0,104%)	Sarmencocinin,
60 mg Subst. Nr. 752,	wenig Nebenprodukt A (Smp. ca. 310°),	65 mg (= 0,026%)

Subst. Nr. 762.

¹⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 465 (1950).

²⁾ Verhältnis der Volumteile.

³⁾ Von A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. **20**, 1484 (1937), zum Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

⁴⁾ Vgl. A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 465 (1950). Dieser Stoff wurde auch aus unreifen Samen anderer Strophanthusarten erhalten.

⁵⁾ Vgl. Beschreibung dieser Substanz bei Str. Gerrardi, Helv. **33**, 522 (1950).

Die Bildung der 2 freien Genine dürfte bei der Aufarbeitung durch die Wirkung von Fermenten erfolgt sein, wie dies auch in andern Fällen bei der Verarbeitung sehr frischer Strophanthussamen beobachtet wurde.

Ganz analog wurden 400 g Samen der besser ausgereiften Probe e) untersucht, nur dass die Extraktion erst nach einjährigem Liegen erfolgte. Dabei wurden erhalten:

126 g (= 31,5 %)	Petrolätherextrakt (fettes Öl)
6,3 g (= 1,58%)	Ätherextrakt
1,92 g (= 0,48%)	Chloroformextrakt
4,72 g (= 1,18%)	Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt

Letzterer wurde noch nicht untersucht. Aus den beiden vorgenannten wurden insgesamt erhalten: 1,42 g (= 0,355% Sarverosid, 1,044 g (= 0,26%) Sarmentocymarin, 0,110 g (= 0,0275%) Sarmentogenin, 20 mg Substanz Nr. 761, 5 mg Nebenprodukt A (Smp. 310°), 145 mg (= 0,036%) Substanz Nr. 762. Dagegen wurde hier keine Substanz Nr. 752 gefunden.

Der Unterschied gegenüber der Probe d) dürfte dadurch bedingt sein, dass Probe e) besser ausgereift war und dass sie ausserdem erst nach einjährigem Liegen extrahiert wurde, so dass die darin enthaltenen Enzyme weniger aktiv waren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass *Str. Courmontii* in bezug auf den Glykosidgehalt die grösste Ähnlichkeit mit *Str. Gerrardi* zeigt. Im Vergleich zu *Str. sarmentosus* ist besonders der Gehalt an Sarmentocymarin erheblich höher.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

Farbreaktion¹⁾ der Samen (Probe e)

Die Samen waren hellbraun gefärbt und kurz behaart. Für die folgende Prüfung wurden mit dem Mikrotom 0,050 mm dicke Schnitte in Querrichtung ungefähr aus der Mitte des Samens entnommen, auf dem Objektträger mit 80-proz. H₂SO₄ bedeckt und offen (ohne Deckglas) bei 50facher Vergrösserung im durchfallenden Licht beobachtet. Endosperm und Cotyledonen wurden nicht getrennt.

Zeit in Minuten	Cotyledonen	Endosperm
1 Min.	grünlich	farblos
2 Min.	grünlich, teilw. braunrot	blassrosa
5 Min.	braungelb	rosa
10 Min.	hell- und dunkelbraun	lila
30 Min.	braunviolett	lila
60 Min.	violett	lila

¹⁾ *E. Gilg & J. Schuster*, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **29**, 290 (1919); *F. J. Mathiesen*, Pharmac. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

Erster Versuch.

Extraktion der Samenprobe d) (ausgeführt Anfang September 1949).

250 g Samen wurden genau wie bei *Str. sarmentosus* beschrieben¹⁾ behandelt und gaben 85 g Petrolätherextrakt (fettes Öl), 2,65 g Ätherextrakt, 2,43 g Chloroformextrakt und 3,08 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Trennung des Ätherextrakts aus erstem Versuch.

Die 2,65 g Ätherextrakt gaben aus Methanol-Äther Nadeln; Smp. $122^{\circ} \rightarrow 138^{\circ}$. Umkristallisieren aus Methanol lieferte 0,41 g Sarverosid; Smp. $125^{\circ} \rightarrow 146^{\circ}$. Die Mutterlaugen (2,23 g) wurden nach der Durchlaufmethode an 60 g alkalifreiem Al_2O_3 ²⁾ chromatographiert.

Die Fraktionen 1—11 (eluiert mit Benzol, Benzol-Chloroform sowie 2mal mit reinem Chloroform) gaben total 410 mg leicht ätherlösliches Öl (verworfen).

Fraktion 12 (eluiert mit Chloroform) (892 mg) gab aus Methanol-Äther noch 52 mg Sarverosid.

Die Fraktionen 13—16 (eluiert mit Chloroform sowie Chloroform mit 1; 2 und 4% Methanol) (513 mg) gaben aus feuchtem Methanol-Äther 120 mg rohes Sarmentocymarin. Fraktion 17 war amorph und wurde mit den Mutterlaugen von 13—16 vereinigt.

Die Fraktionen 18—24 (eluiert mit Chloroform-Methanol bis 30% sowie Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1), zuletzt unter Zugabe von 0,2; 0,5; 1 und 1,5% Eisessig), gaben noch 520 mg Eluat. Aus Methanol-Äther zuerst 10 mg Kristalle; Smp. $145\text{—}155^{\circ}$ (H_2SO_4 -Reaktion farblos). Aus der Mutterlauge durch Einengen und Zugabe von mehr Äther noch 60 mg farblose, wollige Nadeln; Smp. $290\text{—}310^{\circ}$ (H_2SO_4 -Reaktion farblos), wahrscheinlich identisch mit Substanz Nr. 752⁴⁾. Mischprobe mit Präparat aus *Strophanthus sarmentosus*³⁾ gab keine Depression.

Trennung des Chloroformextrakts aus erstem Versuch.

Aus wenig Methanol-Äther nach längerem Stehen 150 mg krist. Sarmentogenin; Smp. $260\text{—}274^{\circ}$. Die Mutterlaugen (2,28 g) wurden an 60 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Zur Ablösung jeder Fraktion dienten 200 cm³ Lösungsmittel.

Fraktion 1 (eluiert mit Chloroform-Benzol) gab nur 18 mg leicht ätherlösliches Öl (verworfen).

Fraktion 2' (395 mg eluiert mit Chloroform) gab aus Methanol 105 mg krist. Sarverogenin.

Fraktion 3 (210 mg eluiert mit Chloroform) gab aus Methanol-Äther 15 mg Kristallgemisch vom Smp. $175\text{—}200^{\circ}$.

Die Fraktionen 4—7 (zusammen 365 mg, eluiert mit Chloroform sowie Chloroform-Methanol (99:1)) gaben aus Methanol-Äther 125 mg rohes krist. Sarmentogenin.

Die Fraktionen 8 und 9 (zusammen 90 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (99:1) und (98:2)) gaben aus Methanol-Äther 5 mg unreines Nebenprodukt A; Smp. $270\text{—}300^{\circ}$.

Die Fraktionen 10—13 (zusammen 300 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol von 2—4% Methanolgehalt) gaben aus Methanol-Äther nach Impfen langsam 65 mg Substanz Nr. 762 vom Smp. $227\text{—}230^{\circ}$.

Die Fraktionen 14—18 (zusammen 305 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol von 5—15% Methanolgehalt) kristallierten nicht.

Die Fraktionen 19—24, eluiert mit Chloroform-Methanol (70:30), Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1) sowie mit demselben Gemisch unter Zusatz von 0,4—2,5% Eisessig lieferten 370 mg braunes Harz, das bisher nicht kristallisierte (verworfen).

¹⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).

²⁾ Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292, Fussnote 2, reaktiviert bei 190° .

³⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).

Zweiter Versuch.

Extraktion der Samenprobe e) (ausgeführt 6. Februar 1950).

400 g Samenprobe e) gaben genau gleich behandelt:

126 g (= 31,5%) Petrolätherextrakt (fettes Öl, verworfen),

6,3 g (= 1,58%) Ätherextrakt, 1,92 g (= 0,48%) Chloroformextrakt und

4,72 g (= 1,18%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Letzterer wurde noch nicht untersucht.

Trennung des Ätherextraktes aus zweitem Versuch.

Die 6,3 g gaben aus Methanol und wenig Äther 1,67 g rohe Kristalle. Diese wurden in Aceton gelöst, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol 0,985 g reines Sarverosid. Die verbliebenen Kristallmutterlaugen (0,690 g) wurden an 20 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Die Fraktionen 6–21 (305 mg eluiert mit Benzol-Chloroform sowie reinem Chloroform) gaben aus Methanol noch 120 mg reines Sarverosid; die Mutterlaugen (185 mg) gingen zur nächsten Chromatographie. Die Fraktionen 22–29 (269 mg eluiert mit Chloroform sowie Chloroform-Methanol) gaben aus feuchtem Methanol-Äther 69 mg reines Sarmentocymarin; die 200 mg Mutterlaugen wurden zur nächsten Chromatographie verwendet, ebenso die 30 mg Material der Fraktionen 30–36 (eluiert mit Chloroform-Methanol und reinem Methanol).

Die ersten Mutterlaugen, aus denen die 1,67 g Rohkristalle abgetrennt worden waren, und die amorphen Anteile der obigen Chromatographie wurden vereinigt und die ganze Menge (4,8 g) an 125 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 400 cm³ Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–6 (eluiert mit Benzol-Chloroform von 4–30% Chloroformgehalt) gaben 0,55 g petrolätherlösliches Öl (verworfen).

Die Fraktionen 7–12 (1,20 g, eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform) gaben aus Methanol 0,32 g krist. Sarverosid.

Die Fraktionen 13–20 (1,735 g eluiert mit Chloroform-Methanol von 1–10% Methanolgehalt) gaben aus feuchtem Methanol-Äther 0,975 g rohes Sarmentocymarin.

Die Fraktionen 21–23 (eluiert mit Chloroform-Methanol von 15 und 30% Methanolgehalt sowie Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1)) gaben 0,510 g amorphes Material.

Die Fraktionen 24–28 (eluiert mit dem zuletzt genannten Gemisch unter Zusatz von 0,2–2,5% Eisessig) gaben noch 0,850 g braungrünes Harz (verworfen).

Chromatographie des Chloroformextraktes aus zweitem Versuch.

Die 1,92 g wurden direkt an 60 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert; zur Ablösung jeder Fraktion dienten 200 cm³ Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Benzol-Chloroform bis zu 45% Chloroformgehalt) gaben nur 14 mg ätherlösliches Öl (verworfen).

Fraktion 6 (90 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (2:3)) gab aus Methanol-Äther (1:1) 20 mg rohe Substanz Nr. 761; Smp. 185–195°.

Die Fraktionen 7–11 (400 mg, eluiert mit reinem Chloroform sowie Chloroform-Methanol (99:1)) gaben aus Methanol-Äther 136 mg krist. Sarmentogenin.

Fraktion 12 (105 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (98:2)) gab aus Methanol-Äther 5 mg Nebenprodukt A; Smp. 309–314° (Zers.). Aus Mutterlauge noch 30 mg Kristallgemisch (Körner, Smp. 150°, Rest feine Nadeln bis 310°).

Die Fraktionen 13–15 (zusammen 625 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (97:3) bis (92:8)) gaben aus Methanol-Äther nach Impfen langsam 165 mg Substanz Nr. 762. Fraktion 15 gab nur noch Spuren dieses Stoffes.

Die erhaltenen Substanzen.

Sarverosid aus *Str. Courmontii*. Die aus Methanol erhaltenen farblosen Nadeln zeigten Smp. 125° → 146°, $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +11,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,9662$ in Aceton).

19,674 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = +0,22^\circ \pm 0,02^\circ$

Authentisches Material sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 waren gleich.

Sarmentocymarin aus Str. Courmontii. Die 120 mg Rohkristalle gaben aus feuchtem Methanol-Äther 98 mg farblose, grobe Körner und Prismen, Smp. 131—133°; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -12,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,1013$ in Methanol).

21,026 mg Subst. zu 1,0006 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = -0,25^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet.

4,020 mg Subst. gaben 9,888 mg CO_2 und 3,100 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,12 H 8,63%

Authentisches Sarmentocymarin sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 waren gleich.

Substanz Nr. 761 aus Str. Courmontii. Aus Aceton-Äther (1:1) 12 mg farblose feine Nadeln, Smp. 200—202°, $[\alpha]_{\text{D}}^{16,5} = +15,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0787$ in Aceton).

10,794 mg Subst. zu 1,0006 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16,5} = +0,17^\circ \pm 0,02^\circ$

Keller-Kiliani-Reaktion: positiv (blau), Legal-Probe: positiv (weinrot), Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 genau wie Sarverosid. Substanz Nr. 761 aus Str. Gerrardi sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Sarverogenin aus Str. Courmontii. Aus Methanol-Äther Nadeln mit Doppel-Smp. 140—150°/214—222°. Zur Reinigung in Methanol gelöst und dieses in der Hitze durch Aceton verdrängt. Farblose kleine Prismen, wurden bei 150° opak und schmolzen bei 218—222°. Authentisches Sarverogenin (aus reinem Sarverosid) schmolz nach analoger Reinigung genau gleich, ebenso Mischprobe. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 genau gleich, auch gleich wie Substanz Nr. 762. Mischprobe mit Substanz Nr. 762 schmolz bei 185—205°.

Sarmentogenin aus Str. Courmontii. Rohprodukt vom Smp. 250—270° in Dioxan-Methanol gelöst, zum Sirup eingeeengt, mit Methanol und wenig Äther verdünnt. Farblose, kleine Körner; Smp. 273—276° (Zers.). Authentisches Sarmentogenin nach analoger Reinigung sowie Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 waren gleich: hellgelb-blaugrün (nach 1 Stunde).

Substanz Nr. 762 aus Str. Courmontii. Aus Methanol-Äther (Impfen) langsam farblose, kleine Prismen, Smp. 228—233°; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +27,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0503$ in Methanol).

10,510 mg Subst. zu 1,0006 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = +0,285^\circ \pm 0,02^\circ$

Authentisches Material aus Str. Gerrardi zeigte nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther (Impfen) Smp. 228—235°, Mischprobe 226—232°. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 waren gleich, dagegen schmolz die Mischprobe mit Sarverogenin bereits bei 185—210°.

Nebenprodukt A. Aus Methanol farblose, feine Nadeln, Smp. 310—312° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +15,7^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,4139$ in Methanol).

4,142 mg Subst. zu 1,0006 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,065^\circ \pm 0,02^\circ$

Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelblichbraun-braun (nach 30 Min.); Keller-Kiliani-Reaktion: negativ, Legal-Reaktion: positiv (braunrot). Die Mischprobe mit Substanz Nr. 752 schmolz bei 290—310° (Zers.). Die Substanz zeigt grosse Ähnlichkeit mit Sarmentogenin. In Methanol ist sie schwer, in Aceton sehr schwer löslich.

Zusammenfassung.

Die Beschaffung von Samen von *Strophanthus Courmontii* Sael. wird beschrieben und einige ergiebige Standorte angegeben.

Nach Einwirkung des wasserlöslichen Teiles der in den Samen enthaltenen Fermente liessen sich aus der besseren Samenprobe 0,36% Sarverosid und 0,26% Sarmentocymarin isolieren. Daneben wurden noch ca. 0,03% Sarmentogenin, 0,036% Substanz Nr. 762 und kleine Mengen von Substanz Nr. 761 sowie eines Nebenproduktes erhalten, das wir Nebenprodukt A nennen. In bezug auf den Glykosidgehalt zeigten diese Samen somit die grösste Ähnlichkeit mit denjenigen von *Strophanthus Gerrardi*.

Die Mikroanalyse wurde im Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

133. Über die Glykoside der Blätter von *Cryptostegia grandiflora* (*Roxb.*) *R. Br.* (*Asclepiadaceae*).

Glykoside und Aglykone, 59. Mitteilung¹⁾2)

von *A. Aebi* und *T. Reichstein*.

(4. V. 50.)

Cryptostegia grandiflora (*Roxb.*) *R. Br.* ist eine in Madagaskar heimische Asclepiadazee, wo auch die sehr nahe verwandte Art *C. madagascariensis* *Boj.* vorkommt. Es soll sich nur um Varietäten derselben Art handeln, die sich auch leicht kreuzen.

Die Giftigkeit beider Varianten ist bekannt³⁾4)5). *Mercier & Balansard*⁶⁾ isolierten aus Wurzeln und Stengeln von *C. madagascariensis* 2 amorphe Glykoside, die digitalisartige Wirkung besaßen. *Perrot & Raymond-Hamet*⁷⁾ fanden mehrere Glykoside, darunter in sehr geringer Menge ein kristallisiertes, das sie „Lombirine“ nannten⁸⁾. Nach *Chen & Robbins*⁹⁾ zeigten 1,6 mg getrocknete, gepulverte Pflanze an der Katze dieselbe Wirksamkeit wie 0,65 mg standard. Digitalispulver. Nach Privatmitteilung von Herrn Dr. *M. Frèrejacque* hat er aus *Cryptostegia madagascariensis* auch ein krist. Glykosid isoliert. Diese Versuche sind noch nicht publiziert¹⁰⁾.

¹⁾ Auszug aus Diss. *A. Aebi*, die demnächst erscheint.

²⁾ 58. Mitteilung, *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1006 (1950).

³⁾ *H. Jumelle*, „Le *Cryptostegia grandiflora* dans le Sud-Ouest de Madagascar“, zitiert nach ⁶⁾.

⁴⁾ *Hooper*, *Bull. of Pharm.* **1891**, 5, 41, zitiert nach *C. Wehmer*, „Die Pflanzenstoffe“, Bd. II., p. 1000, 2. Aufl. (Jena 1931).

⁵⁾ *Raynal*, *Ann. méd. et Pharm. coloniales* **23**, 358 (1925), zitiert nach ⁷⁾.

⁶⁾ *F. Mercier & J. Balansard*, *C. r.* **195**, 1427 (1932). Vgl. auch *Jules Balansard*, Thèse, Université D'Aix-Marseille (1933).

⁷⁾ *E. Perrot & Raymond-Hamet*, *Bull. Académ. de médecine* [3], **108**, 1475 (1932).

⁸⁾ Lombiry ist der Eingeborenennamen der Pflanze.

⁹⁾ *K. K. Chen & E. B. Robbins*, *J. Pharmacol. Exp. Thérap.* **69**, 279 (1940).

¹⁰⁾ Herr Dr. *M. Frèrejacque* machte uns noch auf die Publikation von *P. Chaux*, *Annales du Musée Colonial de Marseille* [5] **3**, 5 (1935), „*Cryptostegia grandiflora* et *C. madagascariensis*“ aufmerksam, in der viele botanische Angaben enthalten sind.

Nach Einwirkung des wasserlöslichen Teiles der in den Samen enthaltenen Fermente liessen sich aus der besseren Samenprobe 0,36% Sarverosid und 0,26% Sarmentocymarin isolieren. Daneben wurden noch ca. 0,03% Sarmentogenin, 0,036% Substanz Nr. 762 und kleine Mengen von Substanz Nr. 761 sowie eines Nebenproduktes erhalten, das wir Nebenprodukt A nennen. In bezug auf den Glykosidgehalt zeigten diese Samen somit die grösste Ähnlichkeit mit denjenigen von *Strophanthus Gerrardi*.

Die Mikroanalyse wurde im Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

133. Über die Glykoside der Blätter von *Cryptostegia grandiflora* (*Roxb.*) *R. Br.* (*Asclepiadaceae*).

Glykoside und Aglykone, 59. Mitteilung¹⁾2)

von **A. Aebi** und **T. Reichstein**.

(4. V. 50.)

Cryptostegia grandiflora (*Roxb.*) *R. Br.* ist eine in Madagaskar heimische Asclepiadazee, wo auch die sehr nahe verwandte Art *C. madagascariensis* *Boj.* vorkommt. Es soll sich nur um Varietäten derselben Art handeln, die sich auch leicht kreuzen.

Die Giftigkeit beider Varianten ist bekannt³⁾4)5). *Mercier & Balansard*⁶⁾ isolierten aus Wurzeln und Stengeln von *C. madagascariensis* 2 amorphe Glykoside, die digitalisartige Wirkung besaßen. *Perrot & Raymond-Hamet*⁷⁾ fanden mehrere Glykoside, darunter in sehr geringer Menge ein kristallisiertes, das sie „Lombirine“ nannten⁸⁾. Nach *Chen & Robbins*⁹⁾ zeigten 1,6 mg getrocknete, gepulverte Pflanze an der Katze dieselbe Wirksamkeit wie 0,65 mg standard. Digitalispulver. Nach Privatmitteilung von Herrn Dr. *M. Frèrejacque* hat er aus *Cryptostegia madagascariensis* auch ein krist. Glykosid isoliert. Diese Versuche sind noch nicht publiziert¹⁰⁾.

¹⁾ Auszug aus Diss. *A. Aebi*, die demnächst erscheint.

²⁾ 58. Mitteilung, *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1006 (1950).

³⁾ *H. Jumelle*, „*Le Cryptostegia grandiflora* dans le Sud-Ouest de Madagascar“, zitiert nach ⁶⁾.

⁴⁾ *Hooper*, *Bull. of Pharm.* **1891**, 5, 41, zitiert nach *C. Wehmer*, „*Die Pflanzenstoffe*“, Bd. II., p. 1000, 2. Aufl. (Jena 1931).

⁵⁾ *Raynal*, *Ann. méd. et Pharm. coloniales* **23**, 358 (1925), zitiert nach ⁷⁾.

⁶⁾ *F. Mercier & J. Balansard*, *C. r.* **195**, 1427 (1932). Vgl. auch *Jules Balansard*, Thèse, Université D'Aix-Marseille (1933).

⁷⁾ *E. Perrot & Raymond-Hamet*, *Bull. Académ. de médecine* [3], **108**, 1475 (1932).

⁸⁾ Lombiry ist der Eingeborenennamen der Pflanze.

⁹⁾ *K. K. Chen & E. B. Robbins*, *J. Pharmacol. Exp. Thérap.* **69**, 279 (1940).

¹⁰⁾ Herr Dr. *M. Frèrejacque* machte uns noch auf die Publikation von *P. Chaux*, *Annales du Musée Colonial de Marseille* [5] **3**, 5 (1935), „*Cryptostegia grandiflora* et *C. madagascariensis*“ aufmerksam, in der viele botanische Angaben enthalten sind.

Die zwei *Cryptostegia*-Varietäten werden verschiedentlich als Zierpflanzen kultiviert und wurden öfters auch als Kautschuklieferanten vorgeschlagen. Während des Krieges hat die Regierung der Vereinigten Staaten Versuchskulturen für diesen Zweck durchführen lassen, die später aufgegeben wurden. Herr Dr. K. K. Chen erhielt im Januar 1948 durch Herrn *Manley L. Boss* 50 kg frische Pflanzen von *Cryptostegia grandiflora*. Es waren kultivierte Pflanzen, die von Coral Gables, Florida, USA., stammten, so dass er für einwandfreie botanische Bestimmung garantieren konnte. Nach Trocknung wurden Tinkturen bereitet und an der Katze geprüft. Er fand als geometrisches Mittel der letalen Dosis

für Blattpulver $0,0851 \pm 0,0037$ g/kg

für Zweigpulver $0,2315 \pm 0,0096$ g/kg.

Für standardisiertes Digitalispulver gilt der Wert: 0,1 g/kg, so dass obiges Blattpulver etwas stärker wirksam war als dieses. Herr Dr. Chen sandte uns darauf 3,96 kg Blattpulver, das für diese Untersuchung benützt wurde¹⁾.

Die Isolierung aktiver Glykoside stiess zunächst auf Schwierigkeiten. Die Abtrennung des Chlorophylls und anderer stark gefärbter Begleitstoffe gelang nur durch Chromatographie. An Al_2O_3 wurden die aktiven Glykoside, besonders eines davon, aber teilweise zersetzt, so dass in den ersten Versuchen nur die kristallisierten Desacetyl-anhydro-Verbindungen VIII und III erhalten wurden. Erst bei Verwendung von Magnesiumsilikat²⁾ liessen sich auch die für *Cryptostegia* typischen Glykoside fassen, die wir Cryptograndosid A und Cryptograndosid B nennen.

Aufarbeitung.

Zur Aufarbeitung wurden zwei verschiedene Wege eingeschlagen. Ein Teil des Blattpulvers wurde direkt mit 50-proz. Alkohol bei 18° erschöpfend extrahiert (Extrakt A). Nach üblicher Reinigung mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ wurde der Alkohol im Vakuum entfernt und die wässrige Suspension mit Äther, dann mit Chloroform und schliesslich mit Chloroform-Alkohol-(2:1)³⁾ ausgeschüttelt. Bei diesem Versuch wurde sowohl der Ätherextrakt wie der Chloroformextrakt an alkalifreiem Al_2O_3 ⁴⁾ chromatographiert, worauf sich Kristalle isolieren liessen, die als 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) bezeichnet werden (siehe unten). Aus dem Chloroformextrakt wurde noch eine kleine Menge weiterer Kristalle erhalten, die wahrscheinlich nicht ganz reines 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III) (siehe unten) darstellten. Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und anschliessend an Al_2O_3 chromato-

¹⁾ Wir möchten Herrn Dr. K. K. Chen, Indianapolis, auch an dieser Stelle sowohl für die Überlassung dieses Materials wie für die Ausführung zahlreicher biologischer Bestimmungen bestens danken. Über seine Resultate wird er gesondert berichten.

²⁾ K. Dobriner, S. Lieberman & C. P. Rhoads, J. Biol. Chem. **172**, 241 (1941), bes. p. 249—251.

³⁾ Von A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. **20**, 1484 (1937) zum Ausschütteln leicht wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

⁴⁾ J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1292, Fussnote 2 (1944), aber reaktiviert bei 190°.

graphiert, worauf sich Digitalinum-verum-hexacetat (XVII) isolieren liess, das nach dem UV.-Spektrum etwa 6–7% 16-Desacetyl-anhydro-Verbindung enthalten hat.

Bessere Resultate gab der zweite Versuch. Hier wurde das Blattpulver zuerst mit reinem Alkohol extrahiert (Extrakt B), der bereits einen grossen Teil des Chlorophylls aufnahm. Das verbleibende Blattpulver wurde hierauf mit 50-proz. Alkohol fertig extrahiert (Extrakt C). Beide Teile wurden wie oben mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ gereinigt, vom Alkohol befreit und aus wässriger Lösung mit Äther und mit Chloroform ausgeschüttelt. Ätherextrakt und Chloroformextrakt von Extrakt B wurden wieder an Al_2O_3 chromatographiert, worauf sich 2 herzwirksame Glykoside isolieren liessen. Cryptograndosid A (V) wurde in Kristallen erhalten. Cryptograndosid B (I) konnte nur amorph, aber nach nochmaliger Chromatographie an Magnesiumsilikat¹⁾ in nahezu analysenreiner Form isoliert werden. Daneben konnten wieder die beiden Desacetyl-anhydro-Verbindungen III und VIII erhalten werden.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde Extrakt C gar nicht mehr mit Aluminiumoxyd behandelt, sondern direkt an Magnesiumsilikat chromatographiert. Es gelang darauf, eine genügende Menge Cryptograndosid A zu isolieren, um seine Konstitution zu ermitteln. Ausserdem wurden auch hier die 2 Desacetyl-anhydro-Verbindungen III und VIII erhalten sowie eine kleine Menge des Acetats eines weiteren Stoffes, den wir Cryptograndosid C nennen. Das Acetat war dem kürzlich beschriebenen Honghelosid-D-acetat ausserordentlich ähnlich, gab aber bei der Mischprobe damit eine starke Schmelzpunktniedrigung, so dass es mit diesem Stoff nicht identisch ist.

Cryptograndosid A.

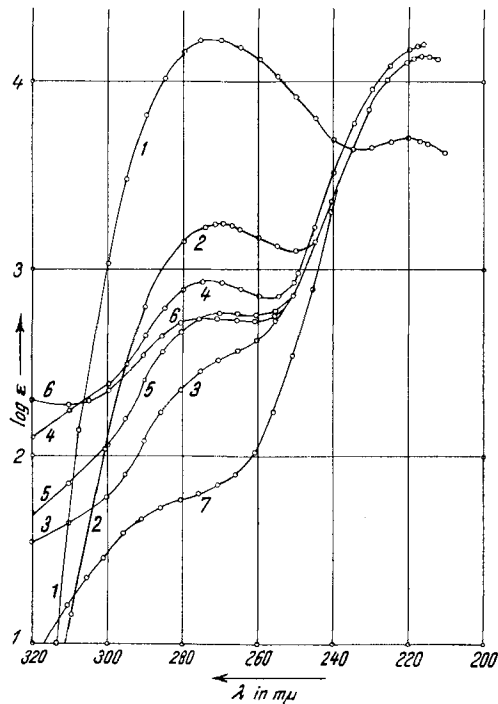
Dieses Glykosid besitzt Formel V, wobei lediglich die Verknüpfungsart des Zuckers mit dem Aglykon unsicher ist. Der Stoff kristallisierte bisher nur aus Wasser. Bei der Chromatographie an Al_2O_3 wird wie bei anderen Oleandrigenin-Derivaten²⁾³⁾ leicht 1 Mol Essigsäure abgespalten, wobei 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) entsteht. Dieser Stoff ist biologisch unwirksam und zeigt im Ultraviolett die für 16-Anhydro-gitoxigenin-Derivate typische Absorption mit einem Maximum bei 270 m μ . Auch die Drehung ist typisch. Auf Grund des Absorptionsspektrums lässt sich feststellen, dass unser reinstes Präparat von V noch ca. 4% VIII als Verunreinigung enthält. Vorsichtige Verseifung von V mit KHCO_3 in wässrigem Methanol lieferte das Desacetyl-cryptograndosid A (VI), das noch er-

¹⁾ K. Dobriner, S. Lieberman & C. P. Rhoads, J. Biol. Chem. **172**, 241 (1942), bes. p. 249–251.

²⁾ K. Meyer, Helv. **29**, 718 (1946).

³⁾ A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **33**, 76 (1950).

hebliche biologische Wirksamkeit besitzt. Durch Acetylierung wurde das Acetat VII erhalten, das mit Al_2O_3 in IX übergeführt werden kann. IX liess sich auch durch Acetylierung von VIII gewinnen.



Ultraviolett-Absorptionsspektren in Alkohol.

1: 16-Desacetyl-anhydro-oleandrin (XV). Identische Kurven gaben: III, VIII und IX.

2: Digitalinum-verum-hexacetat (XVII) aus *Cryptostegia grandiflora*, ca. 8% Anhydroverbindung enthaltend.

3: Desacetyl-cryptograndosid A (VI).

4: Cryptograndosid-C-acetat, berechnet auf Mol.-Gew. = 676,8.

5: Cryptograndosid B (I), ca. 3% Anhydroverbindung III enthaltend.

6: Cryptograndosid A (V), ca. 3% Anhydroverbindung VIII enthaltend.

7: Oleandrigenon (XIII) aus Cryptograndosid A (V).

Milde Hydrolyse von V mit 0,05-n. H_2SO_4 in 50-proz. Methanol gab Oleandrigenin (X) und Sarmentose (XIV). Letztere konnte in kristallisierter Form gewonnen werden und erwies sich mit authentischem Material aus Sarmentocymarin als identisch. X wurde zur Charakterisierung noch in Oleandrigenon (XIII) übergeführt. Ganz analog liess sich VIII in 16-Anhydro-gitoxigenin (XI) und Sarmentose (XIV) spalten. XI wurde weiter als Acetat XII charakterisiert.

Zum Vergleich wurde auch Oleandrin durch Chromatographie an Al_2O_3 in 16-Desacetyl-anhydro-oleandrin (XV)^e) übergeführt und dieses als Acetat XVI charakterisiert. XV und XVI erwiesen sich als eindeutig verschieden von VIII und IX.

Cryptograndosid B.

Dieses Glykosid besitzt Formel I, wobei lediglich die Verknüpfungsart der Zucker willkürlich formuliert ist. Dies folgt aus dem enzymatischen Abbau mit dem Fermentpräparat aus *Adenium multiflorum*¹⁾. Dabei wurde unter Abspaltung von D-Glucose das oben beschriebene Cryptograndosid A (V) erhalten, das aber wieder VIII enthielt und daher zur Charakterisierung durch Behandlung mit Al_2O_3 ganz in VIII übergeführt wurde. Mit demselben Ferment gelang auch die Spaltung von III, wobei auch VIII erhalten wurde.

Herr Dr. K. K. Chen hatte die Freundlichkeit, eine Reihe der hier beschriebenen Glykoside an der Katze zu prüfen. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle, worin auch die entsprechenden Werte einiger verwandter Glykoside angegeben sind.

Glykosid	Zahl der verwendeten Tiere	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg
Cryptograndosid A (V)	10	$0,2198 \pm 0,0107$
Cryptograndosid B (I) ²⁾	10	$0,4767 \pm 0,0319$
Honghelosid A	11	$0,3871 \pm 0,0251^3)$
Honghelosid C	10	$0,3642 \pm 0,0201^3)$
Oleandrin	—	$0,1971 \pm 0,0104^4)$
Desacetyl-anhydro-honghelosid A . .	2	unwirksam ³⁾
Digitalinum verum aus Digit. purp. .	10	$3,331 \pm 0,2981^3)$

Die zwei neuen Glykoside entsprechen in ihrem Bau und ihren Eigenschaften weitgehend dem Honghelosid A und Honghelosid C aus *Adenium Honghel*, nur enthalten sie einen anderen Zucker. Auffallend ist, dass aus beiden Pflanzen auch Digitalinum verum (als Hexacetat) isoliert werden konnte.

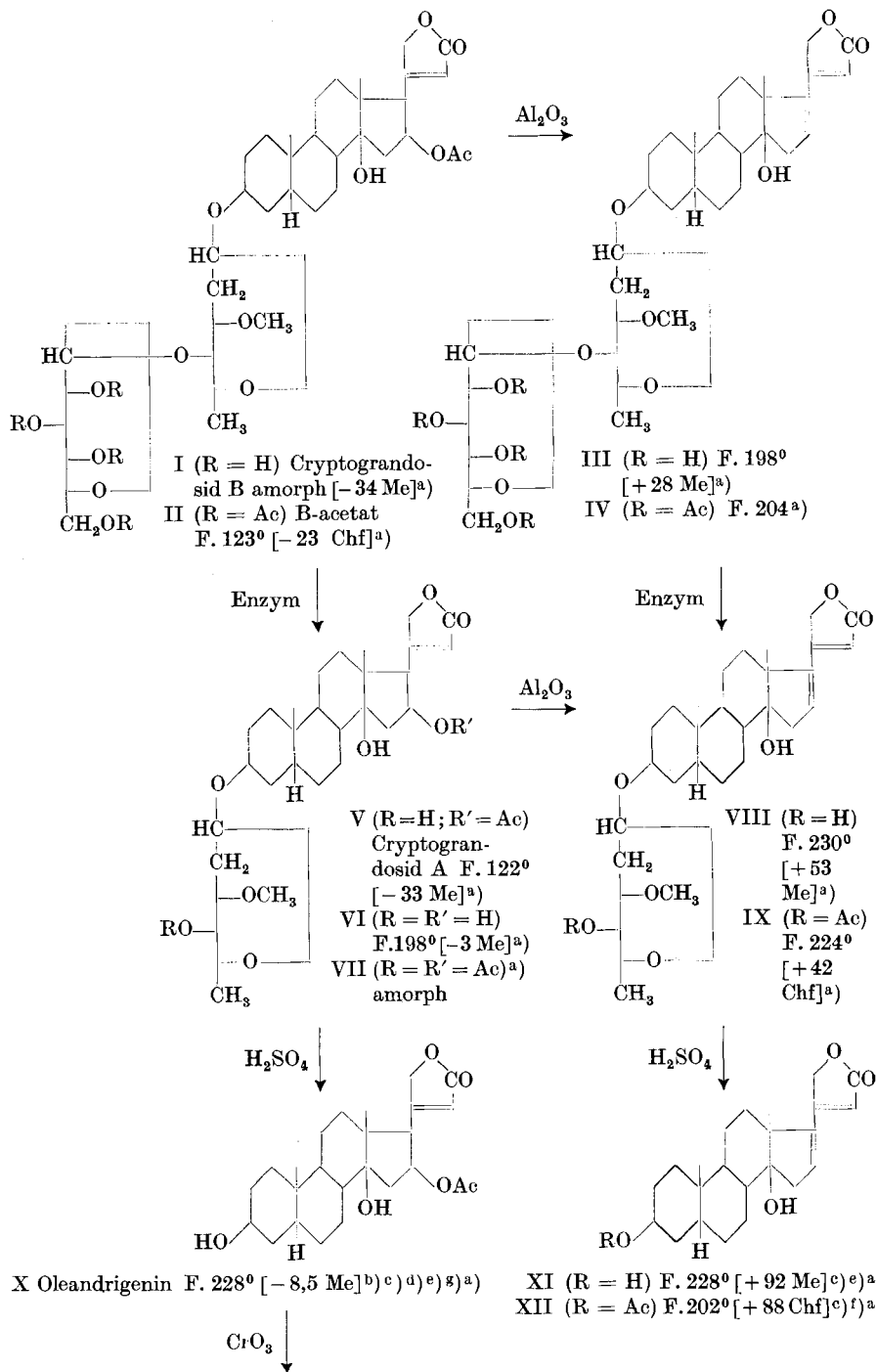
Wir danken Herrn P. D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

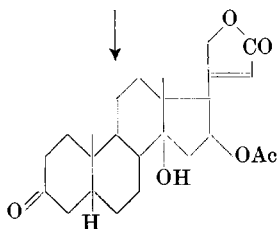
¹⁾ A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **33**, 76 (1950).

²⁾ Dieses Präparat war amorph und enthielt etwa 5% Anhydroverbindung III, die biologisch unwirksam sein dürfte.

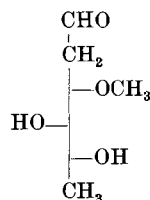
³⁾ A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **33**, 76 (1950).

⁴⁾ K. K. Chen, R. C. Anderson & E. B. Robbins, J. Am. Pharmac. Assoc. **26**, 214 (1937). Vgl. K. K. Chen, Ann. Review of Physiol. **7**, 677 (1945), sowie W. Neumann & W. Lindner, Arch. Exp. Pathol. und Pharmakol. **185**, 630 (1937).

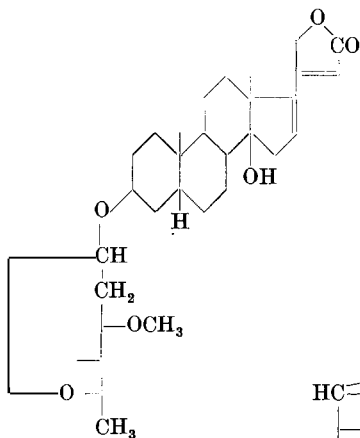




XIII Oleandrigenon
F. 252° [–4,5 Chf]^g)^a)

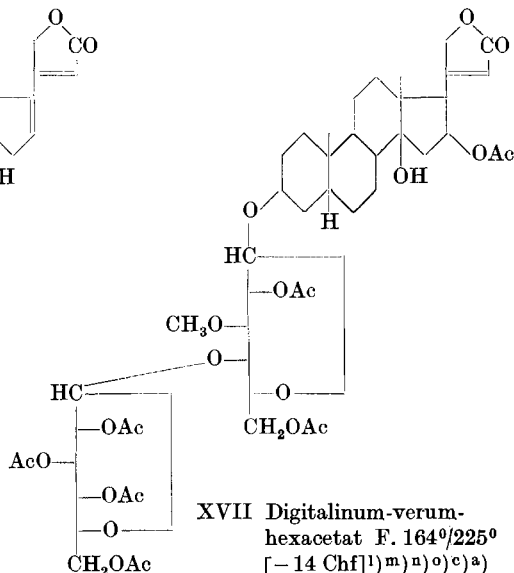


XIV Sarmetose
F. 75° [+15 W]^b)^l)^k)^a)



XV (R = H) 16-Desacetyl-anhydrooleandrin
F. 230° [+18 Me]^e)^a)

XVI (R = Ac)
F. 207° [+8 Chf]^a)



XVII Digitalinum-verum-hexacetat F. 164°/225°
[–14 Chf]^l)^m)ⁿ)^o)^c)^a)

Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform; Me = Methanol; W = Wasser. Die α -glykosidische Bindung beim Cryptograndosid B wurde willkürlich gewählt.

^a) Siehe exper. Teil dieser Arbeit.

^b) W. Neumann, B. **70**, 1547 (1937).

^c) A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **33**, 76 (1950).

^d) K. Meyer, Helv. **32**, 1993 (1949).

^e) G. Hesse, B. **70**, 2264 (1937).

^f) K. Meyer, Helv. **29**, 718 (1946).

^g) R. Tschesche, B. **70**, 1554 (1937).

^h) W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **81**, 765 (1929); **96**, 355 (1932); **96**, 755 (1932).

ⁱ) C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942).

^k) H. Hauenstein & T. Reichstein, Helv. **33**, 446 (1950).

^l) A. Windaus & E. Haack, B. **62**, 475 (1929).

^m) K. Mohr & T. Reichstein, Pharmac. acta Helv. **24**, 246 (1949).

ⁿ) C. Mannich, P. Mohs & W. Mauss, Arch. Pharmaz. **268**, 453 (1930).

^o) P. Mohs, Arch. Pharmaz. **271**, 393 (1933).

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° ca. $\pm 2^{\circ}$, darüber ca. $\pm 3^{\circ}$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 3–4 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P_2O_5 . „Schweinchen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Wasser und Äther (oder Chloroform), Waschen mit verdünnter HCl (bei CrO_3 -Oxydationen mit H_2SO_4), Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Extraktion mit Petroläther.

Die 3,96 kg feines Blattpulver wurden in zwei Portionen ca. 10 Tage mit Petroläther bei 18° perkoliert. Es resultierten 160,7 g ($= 4,06\%$) dunkelgrüner, dickflüssiger Petrolätherextrakt, der nicht weiter untersucht wurde.

Ansatz I (Extraktion mit 50-proz. Alkohol).

2,686 kg entfettetes $=$ 2,80 kg ursprüngliches Blattpulver wurden mit 10 Litern 50-proz. Alkohol gut durchgemischt und 20 Stunden unter öfterem Umschütteln bei 18° stehengelassen. Dann wurde scharf abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol nachgewaschen. Das verbleibende Blattpulver wurde noch 2mal mit je 6 Litern 50-proz. Alkohol analog extrahiert, worauf es nicht mehr bitter war und verworfen wurde. Die vereinigten Filtrate (23 Liter) wurden im Vakuum bei 50° Badtemperatur auf 2 Liter eingengt, mit 2 Litern 95-proz. Alkohol und dem frisch aus 2,8 kg Bleiacetat-trihydrat mit der berechneten Menge verdünnter NaOH kalt gefällt und mit destilliertem Wasser gewaschenem $Pb(OH)_2$ versetzt und 20 Minuten energisch geschüttelt. Dann wurde etwas Kieselgur (Hyflo Super Cel) zugegeben und durch eine Schicht desselben Materials abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol gewaschen. Das leicht alkalische, klare Filtrat wurde mit etwas verdünnter H_2SO_4 bis zur eben sauren Reaktion auf Lackmus versetzt, das ausfallende $PbSO_4$ durch Filtration entfernt und die dunkelbraungrüne Lösung im Vakuum auf 1 Liter eingengt (Extrakt A). Die erhaltene Suspension wurde zunächst 3mal mit je 800 cm^3 , dann noch ein viertes Mal mit 500 cm^3 Äther ausgeschüttelt. Die im Gegenstrom der Reihe nach je einmal mit 100 cm^3 Wasser, 30 cm^3 2-n. Sodalösung und 20 cm^3 Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösungen gaben nach Eindampfen 6,15 g ($= 0,22\%$) dunkelbraungrünen Ätherextrakt, der stark bitter schmeckte.

Die wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden nun 5mal mit je 400 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt und wie oben mit 50 cm^3 Wasser, 25 cm^3 2-n. Sodalösung und 20 cm^3 Wasser gewaschen und getrocknet. Es resultierten 5 g ($= 0,18\%$) brauner Chloroformextrakt, der ebenfalls bitter schmeckte.

Die verbleibende wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden zusammen im Vakuum auf 300 cm^3 eingengt und 5mal mit je 400 cm^3 eines Gemisches von zwei Volumteilen Chloroform und einem Volumteil 95-proz. Alkohol ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen Auszüge gaben 10,15 g ($= 0,365\%$) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt als dunkelbraunen, stark bitter schmeckenden Schaum.

Ansatz II (Extraktion mit 95-proz., dann mit 50-proz. Alkohol).

1,113 kg entfettetes ($=$ 1,160 kg ursprüngliches) Blattpulver wurden mit 4 Litern 95-proz. Alkohol 1 Stunde geschüttelt und dann abgenutscht. Der Rückstand wurde noch 3mal mit je 2 Litern 95-proz. Alkohol je 20 Stunden bei 18° stehengelassen. Der letzte Extrakt schmeckte nicht mehr bitter. Verarbeitung der vereinigten Filtrate (Extrakt B) siehe weiter unten.

Das verbliebene Blattpulver wurde an der Luft getrocknet, mit 2,75 Liter Wasser gut durchgemischt, 3 Stunden bei 18° stehengelassen, mit 2,75 Litern 95-proz. Alkohol vermischt und nochmals 20 Stunden stehengelassen. Dann wurde abgenutscht, der Rückstand mit 1,75 Litern Wasser und 1,75 Litern Alkohol wie oben behandelt und dies nochmals wiederholt, worauf keine bitter schmeckenden Anteile mehr extrahierbar waren. Der Rückstand wurde verworfen. Verarbeitung der Filtrate (Extrakt C) siehe unten.

Trennung von Extrakt B (Ansatz II).

Die vereinigten Filtrate (10 Liter) wurden im Vakuum bei 45° auf 200 cm³ eingengt, mit 200 cm³ Wasser, dann mit 700 cm³ 50-proz. Alkohol vermischt, mit 600 cm³ und dann nochmals mit 400 cm³ Petroläther energisch ausgeschüttelt. Die Petrolätherauszüge wurden 2mal mit je 50 cm³ 50-proz. Alkohol ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es verblieben 1,5 g dunkelgrüner Petrolätherextrakt, der weitgehend kristallisierte. Aus Äther-Petroläther, dann aus Aceton liessen sich Kristalle vom Smp. 254–262° erhalten, die im Hochvakuum bei 250–270° unzersetzt sublimierbar waren. Mit Tetranitromethan gaben sie eine deutliche Gelbfärbung; die Legal-Reaktion war negativ. Es dürfte sich um ein Terpendervat¹⁾ handeln. Der Stoff wurde nicht weiter untersucht.

Die 50-proz. alkoholischen Phasen wurden vereinigt und wie bei Versuch A mit dem Pb(OH)₂ aus 1,1 kg Bleiacetat-trihydrat gereinigt, dann eingengt und mit Äther, Chloroform sowie Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. Erhalten wurden 1,17 g (= 0,10 %) Ätherextrakt als grüner, kaum bitter schmeckender Schaum, 1,7 g (= 0,15 %) Chloroformextrakt, der stark bitteren Geschmack zeigte, sowie 5,83 g (= 0,52 %) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt als brauner, stark bitter schmeckender Schaum.

Die verbleibende wässrige Phase schmeckte nicht mehr bitter und wurde verworfen.

Trennung von Extrakt C (Ansatz II).

Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 750 cm³ eingengt, mit 750 cm³ Alkohol versetzt, mit 1 Liter 50-proz. Alkohol verdünnt, mit dem Pb(OH)₂ aus 1 kg Pb-acetat-trihydrat gereinigt und wie bei Versuch A weiterbehandelt. Erhalten wurden 2,1 g (= 0,19 %) grüner, stark bitter schmeckender Ätherextrakt, 3,18 g (= 0,286 %) grünbrauner Chloroformextrakt, der ebenfalls bitter schmeckte. Auf ein Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol wurde hier verzichtet.

Trennung des Ätherextrakts aus Ansatz I.

Die 6,15 g Material wurden an 180 g alkalifreiem Al₂O₃ nach dem Durchlaufverfahren chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 10–16 (eluiert mit Benzol-Chloroform (4:1) und (1:1), total 3,327 g Material) kristallisierten. Aus Aceton-Äther gaben sie 1,5 g rohes Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 220–230°.

Trennung des Chloroformextraktes aus Ansatz I.

Die 5 g Chloroformextrakt wurden an 150 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 7–11 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1), total 1,884 g) kristallisierten. Aus Aceton-Äther wurden 0,461 g rohes 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 220–230° erhalten. Die erst mit Chloroform-Methanol sowie mit reinem Methanol eluierbaren Anteile gaben aus Methanol-Äther 198 mg Kristallgemisch vom Smp. 150–175° (wurde nicht getrennt).

Trennung des Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extraktes aus Ansatz I.

Die 10,15 g schaumiges Material wurden in 60 cm³ absolutem Pyridin und 50 cm³ Acetanhydrid gelöst und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 12,21 g rohes Acetat. Es wurde an 200 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 5–10 (eluiert mit Benzol-Chloroform (9:1)–(1:1) (total 3,743 g Material) gaben aus Aceton-Äther, dann aus Aceton-Benzol 150 mg reines Digitalinum-verum-hexacetat (XVII).

Trennung des Ätherextrakts aus Extrakt B (Ansatz II).

Die 1,17 g Rohprodukte wurden zur Vorreinigung in 200 cm³ Äther aufgenommen und 3mal mit je 5 cm³ n. Sodälösung und 1mal mit Wasser gewaschen. Alle Auszüge passierten noch einen zweiten Scheidetrichter mit 50 cm³ Äther. Die über Na₂SO₄ getrock-

¹⁾ S. B. Hendricks & S. G. Wildman, Arch. Biochem. **10**, 157 (1946), isolierten aus dem Latex von *Cryptostegia madagascariensis* einen Triterpenester vom Smp. 72–75°. K. K. Chen & E. B. Robbins, J. Pharmacol. u. Exp. Therap. **60**, 279 (1940), isolierten aus dem Ätherextrakt der Blätter von *Cryptostegia madagascariensis* einen krist. Stoff vom Smp. 84,5–85,5°, der 83,59% C und 14,21% H enthält.

neten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 0,72 g Rückstand, der an 21 g alkali-freiem Al_2O_3 chromatographiert wurde¹⁾. Die ersten 8 Fraktionen (eluiert mit Benzol-Chloroform (9:1)—(4:1)) (total 258 mg Material) waren amorph, gaben aber starke *Keller-Kiliani*-Reaktion.

Die Fraktionen 9 und 10 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1). Zusammen 89,2 mg) gaben aus Aceton-Äther rohes 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 155—180°.

Die oben genannten 258 mg amorphes Material aus den Fraktionen 1—8 wurden an 8 g eines Gemisches von zwei Teilen Magnesiumsilikat und einem Teil Kieselgur (Celite) chromatographiert. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol (95:5) eluierten Anteile (total 152,1 mg) wurden in alkoholischer Lösung mit Tierkohle entfärbt, vereinigt mit der Mutterlauge der Fraktionen 9 und 10 (vgl. oben) und nochmals an 3 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (4:1), Chloroform und Chloroform-Methanol (95:5) eluierten Fraktionen gaben aus Aceton-Wasser 50,9 mg rohes Cryptograndosid A vom Smp. 117—118°. Die vereinigten Mutterlauge sowie die benachbarten Fraktionen kristallisierten bis jetzt nicht.

Trennung des Chloroformextrakts aus Extrakt B (Ansatz II).

Die 1,7 g Rohprodukt wurden in 150 cm³ Chloroform gelöst, je einmal mit 10 cm³ n. Sodalösung und 5 cm³ Wasser gewaschen. Diese Auszüge wurden noch 2mal mit je 50 cm Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrockneten Chloroformlösungen hinterliessen beim Eindampfen 1,5 g gereinigten Extrakt. Beim Stehen in Aceton-Äther trat

Fraktionsnummer-	Lösungsmittel	Eindampfrückstand		<i>Keller-Kiliani</i> -Reaktion	<i>Legal</i> -Reaktion
		Gewicht in mg	Habitus		
1	Benzol-Chloroform (9:1)	0,5	amorph	—	—
2	Benzol-Chloroform (4:1)	8,0	amorph	—	—
3	Benzol-Chloroform (4:1)	7,3	amorph	—	—
4	Benzol-Chloroform (4:1)	1,7	amorph	—	—
5	Benzol-Chloroform (1:1)	2,0	amorph	—	—
6	Benzol-Chloroform (1:1)	2,5	amorph	—	—
7	Benzol-Chloroform (1:1)	1,0	amorph	—	—
8	Benzol-Chloroform (1:4)	51,6	krist.	+	+
9	Benzol-Chloroform (1:4)	11,2	krist.	+	+
10	Benzol-Chloroform (1:4)	2,0	krist.	+	+
11	Chloroform	—	—	—	—
12	Chloroform	3,0	amorph	—	—
13	Chloroform-Methanol (9:1)	47,2	amorph	+	+
14	Chloroform-Methanol (9:1)	65,1	amorph	—	+
15	Chloroform-Methanol (9:1)	36,2	amorph	—	+
16	Chloroform-Methanol (4:1)	65,0	amorph	—	+
17	Chloroform-Methanol (4:1)	47,8	amorph	—	+
18	Chloroform-Methanol (4:1)	27,0	amorph	—	+
19	Chloroform-Methanol (1:1)	57,0	amorph	—	+
20	Chloroform-Methanol (1:1)	29,0	amorph	—	+
21	Chloroform-Methanol (1:1)	15,0	amorph	—	+
22	Methanol	19,0	amorph	—	+
23	Methanol	10,0	amorph	—	+
24	Methanol	6,0	amorph	—	—

¹⁾ Auch hier wäre die Verwendung von Magnesiumsilikat besser gewesen.

langsame Kristallisation ein. Es resultierten 200 mg fast farblose Kristalle vom Smp. 160–180°, die sich als Gemisch erwiesen. Nach dem UV.-Absorptionsspektrum enthielt das Präparat etwa 66% Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III). Die gesamte Menge wurde daher in wenig Chloroform auf eine Säule aus 4 g alkalifreiem Al_2O_3 gebracht, drei Tage stehengelassen und hierauf mit Chloroform-Methanol-Gemischen eluiert. Die genannten Eluate gaben aus Methanol-Äther 38 mg Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III) vom Smp. 198–206°.

0,65 g Mutterlaugen obiger Rohkristalle wurden an 30 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 8–10 wurden vereinigt, sie gaben aus Methanol-Äther 46 mg krist. Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 232–236°.

Die Fraktionen 14–23 stellten das rohe Cryptograndosid B (I) dar. Zur Kontrolle wurden von den Fraktionen 14, 19 und 22 genaue UV.-Absorptionsspektren aufgenommen. Sie zeigten in Alkohol zwei Maxima bei 216 und 270 μ , aus denen sich der Gehalt an Anhydroverbindung III ersehen lässt.

	$\log \epsilon$ für $\lambda = 216\text{m}\mu$ ¹⁾	$\log \epsilon$ für $\lambda = 270\text{m}\mu$ ²⁾	Berechneter Gehalt an III
Fraktion 14	ca. 4,18	3,52	18,6%
Fraktion 19	ca. 4,18	3,46	16,2%
Fraktion 22	ca. 4,20	3,40	14,1%

Die vereinigten Fraktionen 14–23 wogen 317,2 mg.

Trennung des Ätherextrakts aus Extrakt C (Ansatz II).

Die 2,1 g stark grün gefärbten Materials wurden zur Vorreinigung in 250 cm^3 50-proz. Methanol gelöst, 1mal mit 300 und ein weiteres Mal mit 200 cm^3 Petroläther ausgeschüttelt. Die grünen Petrolätherlösungen wurden noch 2mal mit je 25 cm^3 50-proz. Methanol ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es verblieben 0,3 g grüner Rückstand, der verworfen wurde.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht in mg	Habitus bzw. Smp.
1	Benzol-Chloroform (1:1)	—	—
2	Benzol-Chloroform (1:4)	—	—
3	Chloroform	13,1	amorph
4	Chloroform	56,6	112–120°
5	Chloroform	71,0	120–122°
6	Chloroform	40,0	100–120°
7	Chloroform	47,0	98–110°
8	Chloroform-Methanol (98:2)	43,3	116–118°
9	Chloroform-Methanol (98:2)	59,0	98–122°
10	Chloroform-Methanol (95:5)	44,8	112–118°
11	Chloroform-Methanol (95:5)	237,5	118–120°
12	Chloroform-Methanol (95:5)	142,7	amorph
13	Chloroform-Methanol (95:5)	43,6	amorph
14	Chloroform-Methanol (95:5)	34,2	248–254°
15	Chloroform-Methanol (95:5)	12,6	amorph
16	Chloroform-Methanol (9:1)	4,5	amorph
17	Chloroform-Methanol (9:1)	9,4	amorph
18	Chloroform-Methanol (1:1)	17,5	amorph
19	Chloroform-Methanol (1:1)	20,5	amorph
20	Methanol	10,5	amorph

¹⁾ Undeutlich wegen starker Endabsorption.

²⁾ Berechnet für Mol.-Gew. = 738,84, entsprechend Formel $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{14}$.

Die wässerig-methanolischen Phasen wurden im Vakuum auf 100 cm³ eingengt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen 1,56 g Schaum, der immer noch grün gefärbt war. Er wurde daher in 70 cm³ 50-proz. Methanol gelöst und 3mal mit je 100 cm³ Äther-Petroläther (1:4) ausgeschüttelt, wobei noch 0,365 g grünes Öl entfernt wurde, das aus Äther-Petroläther nicht kristallisierte. Das aus der wässerig-methanolischen Phase regenerierte Material (1,16 g) war ein hellgelb gefärbter Schaum. Er wurde an 30 g Magnesiumsilikat-Kieselgur (Celite) (2:1) chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm³ der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 4—11 stellten das rohe Cryptograndosid A (V) dar. Sie waren gut löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. Dieser Stoff V konnte bisher nur aus Aceton-Wasser oder Methanol-Wasser kristallisiert werden. Die Fraktionen 5, 9 und 11 wurden einzeln umkristallisiert und von den erhaltenen Kristallen genaue UV.-Absorptionsspektren aufgenommen. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle.

Fraktionsnummer	Smp.	log ϵ für $\lambda = 217 \text{ m}\mu$ ¹⁾	log ϵ für $\lambda = 270 \text{ m}\mu$ ¹⁾	Gehalt an VIII
5	120—122°	4,10	3,48	16%
9	120—122°	4,11	2,75	3%
11	119—122°	4,13	2,80	3%

Die Fraktionen 8—11 wurden daher vereinigt (176,8 mg) und zur Bereitung des reinsten Präparates von V benützt. Ferner wurden auch die Fraktionen 4—7 vereinigt (165,6 mg) und nochmals an 8 g Magnesiumsilikat-Celite chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:4) eluierten Fraktionen gaben aus Aceton-Wasser 76 mg feine, farblose Nadeln vom Smp. 118—119°, $\lambda_{\text{max}} = 217 \text{ m}\mu$ mit log $\epsilon = 4,10$ und $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$ mit log $\epsilon = 3,50$, entsprechend 17% Anhydroverbindung VIII. Die mit Chloroform eluierten Fraktionen gaben 54,5 mg lange, farblose Nadeln vom Smp. 118—119°, $\lambda_{\text{max}} = 217 \text{ m}\mu$ mit log $\epsilon = 4,11$ und $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$ mit log $\epsilon = 3,13$, entsprechend 7,5% Anhydroverbindung VIII.

Auch die Fraktionen 8—11 liessen sich aus Aceton-Wasser kristallisieren, doch waren die Kristalle immer grünlich gefärbt. Da nochinalige Chromatographie an Magnesiumsilikat keinen Erfolg brachte, wurden die vereinten Fraktionen (151 mg) in wenig Alkohol gelöst und mit 50 mg gut gewaschener Tierkohle kurz geschüttelt. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen 146 mg. Aus Aceton-Wasser lieferte es 48 mg farblose Nadeln; Smp. 119°. Nach den UV.-Spektren war es relativ reines Cryptograndosid A und enthielt 6% Anhydroverbindung (VIII).

Trennung des Chloroformextrakts aus Extrakt C (Ansatz II).

Die 3,18 g schaumiges Material gaben aus Methanol-Äther insgesamt 350 mg grün gefärbte Kristalle, von denen der erste Teil bei 190—215°, die weiteren Kristallisate bei 180—190° schmolzen.

Reinigung der Kristalle. Die vereinigten Kristalle (350 mg) wurden in 60 cm³ 50-proz. Methanol gelöst und 3mal mit je 60 cm³ Äther-Petroläther (1:1) ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden noch einmal mit 10 cm³ 50-proz. Methanol gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 35 mg grünes Öl resultierte, das verworfen wurde. Die wässerig-methanolische Phase wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und das so erhaltene, immer noch grüne Material (305 mg) an 9 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert.

Die ersten mit Chloroform eluierten Anteile enthielten nur Spuren Material und waren amorph. Fraktion 11 (17,5 mg) und 12 (8,6 mg) (eluiert mit Chloroform-Methanol (98:2) und (95:5)) gaben Kristalle vom Smp. ca. 190—230°, die eine positive *Keller-Kiliani*-Reaktion zeigten. (Rohes Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).)

¹⁾ Berechnet für Formel C₃₂H₄₈O₉ (576,70), nicht im Hochvakuum getrocknet.

Die Fraktionen 13–22 (eluiert mit Chloroform-Methanol (95:5)–(80:20)) zeigten bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion keine Färbung und schmolzen bei ungefähr 200°. Sie wurden vereinigt (201 mg) und gaben nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 93 mg reines Anhydro-cryptograndosid B (III) vom Smp. 198–202°.

Trennung der Mutterlaugen.

Die grünen Mutterlaugen im Vakuum eingedampft, Rückstand (2,8 g) in 70 cm³ Chloroform gelöst, mit 20 cm³ n. Sodalösung und Wasser gewaschen, Auszüge passierten weitere Chloroformschicht von 40 cm³. Getrocknete, immer noch grüne Chloroformlösungen im Vakuum eingedampft, Rückstand in 60 cm³ 50-proz. Alkohol gelöst, filtriert und 2mal mit 100 cm³ Äther-Petroläther (1:4) ausgeschüttelt. Auszüge, mit 15 cm³ 50-proz. Alkohol gewaschen, getrocknet und eingedampft, gaben 238 mg grünen Rückstand (verworfen). Die wässrig-alkoholische Phase im Vakuum vom Alkohol befreit und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge hinterliessen 0,961 g noch stark braungrünen Rückstand. Dieser wurde an 29 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert.

Fraktionen Nr. 4–11 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:4)) (350,9 mg) gaben aus Methanol-Äther 108 mg reines 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht in mg	Habitus
1	Chloroform	–	
2	Chloroform-Methanol (99:1)	–	
3	Chloroform-Methanol (99:1)	–	
4	Chloroform-Methanol (99:1)	–	
5	Chloroform-Methanol (98:2)	30,9	Krist.
6	Chloroform-Methanol (98:2)	44,0	Krist.
7	Chloroform-Methanol (98:2)	15,7	Krist.
8	Chloroform-Methanol (98:2)	37,1	amorph auch nach Acetylierung
9	Chloroform-Methanol (98:2)	19,0	
10	Chloroform-Methanol (98:2)	20,5	
11	Chloroform-Methanol (95:5)	7,9	
12	Chloroform-Methanol (95:5)	25,9	
13	Chloroform-Methanol (95:5)	40,1	Gibt C-Acetat
14	Chloroform-Methanol (95:5)	10,1	
15	Chloroform-Methanol (95:5)	3,1	
16	Chloroform-Methanol (90:10)	–	
17	Chloroform-Methanol (90:10)	–	
18	Chloroform-Methanol (90:10)	–	
19	Chloroform-Methanol (1:1)	12,9	<i>Legal-Reaktion</i> negativ, verworfen
20	Chloroform-Methanol (1:1)	104,4	
21	Chloroform-Methanol (1:1)	18,0	
22	Chloroform-Methanol (1:1)	7,8	
23	Methanol	5,0	
24	Methanol	21,3	
25	Methanol	9,5	
26	Methanol		
27	Methanol	6,2	

Die mit reinem Chloroform eluierten Fraktionen hinterliessen praktisch keinen Rückstand.

Die mit Chloroform-Methanol sowie Methanol eluierten Anteile (braungrün) (585 mg) kristallisierten nicht. *Legal*-Reaktion positiv. Dieses Material wurde in Methanol gelöst, mit 190 mg mit Methanol ausgekochter Tierkohle geschüttelt, filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat nochmals mit 100 mg Tierkohle geschüttelt. Das erhaltene, fast farblose Filtrat lieferte beim Eindampfen 485 mg hellgelben Schaum, der nicht kristallisierte. Es wurde nochmals an 14 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Für jede Fraktion wurden je 30 cm³ der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel verwendet.

Fraktion 5 gab aus Methanol-Äther wenig 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII), aus den Mutterlaugen mit Aceton-Wasser noch wenig Cryptograndosid A (V).

Die Fraktionen 6 und 7 gaben aus Aceton-Wasser noch 30 mg Cryptograndosid A (V).

Die Fraktionen 8—10 waren amorph und gaben auch nach Acetylierung keine Kristalle.

Die Fraktion 13 stellte das rohe Cryptograndosid C dar; sie war amorph, gab aber ein krist. Acetat (siehe daselbst).

Die amorphen Fraktionen 11—12 und 14—15 wurden vereinigt und acetyliert, gaben aber kein krist. Acetat mehr.

Die Fraktionen 19—27 wurden verworfen.

Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).

Aus Aceton-Äther farblose Körner, Smp. 230—232°; $[\alpha]_D^{21} = +53,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,071$ in Methanol).

10,750 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,57^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung der ersten zwei Analysen 10 Stunden, der dritten 4 Stunden, Schweinchen.

3,394 mg Subst. gaben 8,72 mg CO₂ und 2,65 mg H₂O (*S.W.*)

3,724 mg Subst. gaben 9,448 mg CO₂ und 2,855 mg H₂O (*ETH*)

3,010 mg Subst. gaben 7,73 mg CO₂ und 2,31 mg H₂O (*S.W.*)

2,646 mg Subst. verbr. 1,57 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S.W.*)

1,960 mg Subst. verbr. 1,18 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S.W.*)

C ₃₀ H ₄₄ O ₇	Ber. C 69,74	H 8,58	—OCH ₃ 6,00%
(516,66)	Gef. „ 70,17	„ 8,74	„ 6,14%
	Gef. „ 69,24	„ 8,58%	
	Gef. „ 70,08	„ 8,59	„ 6,23%

Der Stoff gab eine rote *Legal*-Reaktion und eine blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion¹⁾. Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: gelb (nach 1 Minute), braungelb (nach 15 Minuten), braunrot (nach 1 Stunde), rotbraun (nach 3 Stunden), dunkelrot (nach 6 Stunden), graugrün (nach 24 Stunden). Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform, Methanol, Äthanol und Aceton, schwer in Äther und Wasser. Die gesättigte wässrige Lösung schmeckte deutlich bitter.

Acetat IX. 50 mg Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) vom Smp. 230—232° wurden in 1,25 cm³ absolutem Pyridin und 0,83 cm³ Acetanhydrid zwei Tage bei 18° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung (mit Chloroform-Äther) gab 54,2 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther-Petroläther farblose Blättchen, Smp. 224—227°; $[\alpha]_D^{21} = +42,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9377$ in Chloroform).

9,372 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,393^\circ \pm 0,02^\circ$

3,510 mg Subst. gaben 8,862 mg CO₂ und 2,555 mg H₂O (OAB)

C₃₂H₄₆O₈ (558,69) Ber. C 68,79 H 8,29% Gef. C 68,90 H 8,15%

¹⁾ Ausführung nach J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **31**, 883 (1948).

Cryptograndosid A (V).

Das reinste Präparat gab aus Aceton-Wasser farblose Nadeln, Smp. 122–124°; $[\alpha]_D^{17.5} = -32,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9947$ in Methanol).

9,941 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17.5} = -0,327^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung (4 Stunden bei 100°, Schweinchen) gab 11,88 bzw. 10,07% Gewichtsverlust.

3,186 mg Subst. gaben 7,751 mg CO₂ und 2,519 mg H₂O (ETH)

C₃₂H₄₈O₉, 4 H₂O (648,76) Ber. H₂O 11,1% Gef. 11,9; 10,1%

C₃₂H₄₈O₉ (576,70) Ber. C 66,59 H 8,39% Gef. C 66,35 H 8,85%

Das Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum noch 4,5% Anhydroverbindung VIII. *Legal*-Reaktion war rot, *Keller-Kühni*-Reaktion blau. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ genau wie bei VIII, auch die Löslichkeiten sind ganz ähnlich, nur dass dieser Stoff V in Äther relativ gut löslich ist.

Acetat. 30 mg Cryptograndosid A (V) vom Smp. 118–119° (dieses Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum ca. 17% Anhydroverbindung VIII) wurden mit 0,75 cm³ absolutem Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 37 mg amorphes Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

Desacetyl-cryptograndosid A (VI).

100 mg Cryptograndosid A (V) vom Smp. 118–119° (dieses Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum ca. 7% Anhydroverbindung VIII) in 10 cm³ Methanol mit der kalt bereiteten Lösung von 50 mg KHCO₃ in 1 cm³ Wasser vermischt zehn Tage bei 20° stehengelassen. Das Methanol wurde im Vakuum bei 20° entfernt, der Rückstand mit 2 cm³ Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 40 mg farblosen Schaum, der an 1,2 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert wurde. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol (99:1) eluierten Anteile (29 mg) gaben aus Aceton-Äther 10 mg farblose, kugelige Kristalldrusen. Smp. 198–199°; $[\alpha]_D^{15} = -3,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,7610$ in Methanol).

7,606 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,026^\circ \pm 0,02^\circ$

3,199 mg Subst. gaben 7,92 mg CO₂ und 2,47 mg H₂O (S.W.)

C₃₀H₄₆O₈ (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,57 H 8,64%

Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett ein Maximum der Absorption bei 217 m μ und $\log \epsilon = 4,21$ mit nur sehr geringer Inflexion bei 270 m μ (vgl. Kurve theoretischer Teil). Die Substanz war leicht löslich in Aceton, Methanol, Äthanol und Chloroform, schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther. Farbreaktionen praktisch gleich wie Cryptograndosid A (V).

Hydrolyse von Cryptograndosid A (V).

100 mg Cryptograndosid A (V) vom Smp. 118–119° (das Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum 12% Anhydroverbindung VIII) wurden in 5 cm³ Methanol und 5 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Methanol bei 20° im Vakuum entfernt, das kristallin ausfallende Aglykon abgenutscht, nochmals mit wenig Wasser gewaschen und über CaCl₂ getrocknet; Ausbeute 60,7 mg. Die wässrigen Mutterlaugen und Waschwässer wurden 1 Stunde auf 60° erwärmt, dann 6mal mit je 20 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen noch 9,2 mg rohes Aglykon (Ausbeute total 69,9 mg).

Die saure wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden im Vakuum von Chloroformresten befreit, mit frisch gefälltem, reinem BaCO₃ neutralisiert und durch ein mit BaCO₃ gedichtetes Filter genutscht. Das klare Filtrat wurde mit 2 mg BaCO₃ versetzt und im Vakuum bei 30° vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde mit 0,5 cm³ Ace-

ton vermischt, dann mit 2 cm³ absolutem Äther versetzt und filtriert. Der Rückstand wurde noch 3mal analog mit Aceton-Äther ausgezogen. Die vereinigten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 20 mg rohen Zucker (Sarmentose, siehe unten).

Oleandrigenin (X) aus Cryptograndosid A (V).

Die 69,9 mg rohes Aglykon gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 28 mg farblose Körner. Smp. 228—231°; $[\alpha]_D^{14} = -8,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,7829$ in Methanol).

7,825 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0,067^\circ \pm 0,02^\circ$

3,414 mg Subst. gaben 8,68 mg CO₂ und 2,48 mg H₂O (S.W.)

C₂₅H₃₆O₈ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39% Gef. C 69,38 H 8,13%

Authentisches Oleandrigenin aus Oleandrin sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war gleich: gelborange (5 Minuten), beigebraun (1 Stunde). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 216 mμ und log ε = 4,15, mit geringer Inflexion bei ca. 270 mμ.

Oleandrigenon aus obigem Oleandrigenin.

33 mg Oleandrigenin (X) aus V (Reste vom Smp. 220—226°) in 2 cm³ reinstem Eisessig innerhalb 4 Stunden mit 0,464 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und weitere 2 Stunden stehengelassen. Mit 2 Tropfen Methanol versetzt und noch 14 Stunden stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 29,5 mg Neutralprodukt. Aus Aceton-Äther 20 mg farblose Plättchen. Smp. 252°; $[\alpha]_D^{17} = -4,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8373$ in Chloroform).

8,368 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,038^\circ \pm 0,02^\circ$

3,232 mg Subst. gaben 8,26 mg CO₂ und 2,30 mg H₂O (S.W.)

C₂₅H₃₄O₈ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,75 H 7,96%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 216 mμ und log ε = 4,16 sowie Inflexion zwischen ca. 270—290 mμ (verursacht durch Ketogruppe). Authentisches Oleandrigenon sowie die Mischprobe schmolzen gleich; auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄ waren gleich.

Hydrolyse von 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).

500 mg 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) vom Smp. 229—232° wurden genau wie bei V beschrieben hydrolysiert. Es resultierten 386 mg rohes, krist. Aglykon sowie 145 mg roher Zuckersirup (Sarmentose).

16-Anhydro-gitoxigenin (XI) aus VIII.

237 mg von obigem Aglykon wurden an 7 g alkalifreiem Al₂O₃ nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (4:1) eluierbaren Anteile (228,5 mg) gaben aus Methanol-Äther 95 mg farblose Würfel. Sie sinterten bei ca. 206°, schmolzen bei 228—232° zu einer leicht trübten Schmelze, die bei 240° klar wurde; $[\alpha]_D^{16} = +92,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,597$ in Methanol).

5,966 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,55^\circ \pm 0,02^\circ$

3,718 mg Subst. gaben 10,050 mg CO₂ und 2,985 mg H₂O (OAB)

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,77 H 8,99%

Die Mischprobe mit authentischem 16-Anhydro-gitoxigenin gab keine Schmelzpunkterniedrigung; auch die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war gleich: gelborange (5 Minuten), hellbraun (1 Stunde).

Acetat XII. 120 mg 16-Anhydro-gitoxigenin (XI) aus VIII vom Smp. 228–232° in 3,4 cm³ absolutem Pyridin und 2,3 cm³ Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 135 mg Rohprodukt, wovon 60 mg an 2 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert wurden. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) und (1:1) eluierten Anteile (43,3 mg) gaben aus Aceton-Äther-Petroläther 36 mg farblose Nadeln; Smp. 202–204°; $[\alpha]_D^{16} = +88,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,875$ in Chloroform).

8,741 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,77^\circ \pm 0,02^\circ$

4,027 mg Subst. gaben 10,658 mg CO₂ und 3,034 mg H₂O (OAB)

C₂₅H₃₄O₅ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,22 H 8,43%

Authentisches 16-Anhydro-gitoxigenin-acetat sowie die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war gleich. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 271 mμ und log ε = 4,27 (vgl. Kurve theoretischer Teil).

Sarmentose (XIV) aus V und VIII.

Der rohe Zuckersirup aus VIII (145 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 80–130° Badtemperatur destilliert. Das farblose Destillat zeigte $[\alpha]_D^{16} = +14,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,390$ in Wasser¹⁾).

13,843 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,194^\circ \pm 0,02^\circ$

Der Sirup kristallisierte auch nach längerem Stehen nicht und diente zur Oxydation (siehe unten). Die 20 mg Zuckersirup aus V wurden mit den 13,8 mg von der Drehung regeneriertem Material vereinigt und im Molekularkolben destilliert. Das Destillat kristallisierte auch nach längerem Stehen nicht, aber sofort nach Animpfen mit krist. Sarmentose aus Sarverosid. Aus wenig absolutem Äther rhombische Plättchen, Smp. 75–77°. Mischprobe ebenso.

Sarmentonsäure-lacton. 138 mg Sarmentose aus VIII wurden in 2,3 cm³ Wasser mit 63 mm³ Brom oxydiert²⁾ und gaben 107 mg destilliertes Lacton; $[\alpha]_D^{16} = +19,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,454$ in Chloroform).

24,530 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,475^\circ \pm 0,02^\circ$

Sarmentonsäure-phenylhydrazid. 25 mg Lacton und 15 mg Phenylhydrazin 30 Minuten auf 100° erhitzt. Das Produkt kristallisierte nicht.

S-Benzylthiuroniumsalz der Sarmentonsäure. 84 mg Lacton gaben 117 mg aus Methanol mit Aceton gefälltes³⁾ Bariumsalz. Dieses wurde mit 100 mg S-Benzylthiuroniumsulfat umgesetzt. Aus Methanol-Aceton farblose Blättchen, Smp. 146–147°; $[\alpha]_D^{17} = -22,8^\circ \pm 2^\circ$ (nach 5 Minuten) bzw. $+9,5^\circ \pm 2^\circ$ (nach 1 Stunde konstant) ($c = 0,963$ in Methanol).

9,630 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,268^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 5 Minuten) bzw. $+0,092^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 1 Stunde konstant).

Eine Mutarotation des Benzylthiuroniumsalzes ist früher nie beobachtet worden, doch zeigte das alte Originalpräparat⁴⁾ denselben Effekt mit einem Endwert von $[\alpha]_D^{17} = +8,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,125$ in Methanol).

¹⁾ W. A. Jacobs & N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. **96**, 355 (1932), fanden für krist. Sarmentose Smp. 78–79° und $[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ$ in Wasser.

²⁾ C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. **23**, 975 (1940).

³⁾ Vgl. E. Vischer & T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

⁴⁾ C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942), fanden damals $[\alpha]_D^{18} = +6,5^\circ$ (in Methanol).

Zur Analyse wurde 12 Stunden im Hochvakuum bei 20° über P_2O_5 getrocknet, Schweinchen.

3,838 mg Subst. gaben 7,332 mg CO_2 und 2,460 mg H_2O (OAB)

$C_{15}H_{24}O_5N_2S$ (344,42) Ber. C 52,31 H 7,03% Gef. C 52,13 H 7,17%

Die Mischprobe mit authentischem Vergleichsmaterial schmolz gleich.

Cryptograndosid B (I).

Es lagen 317 mg amorphes, durch nochmalige Chromatographie an Magnesiumsilikat gereinigtes Material vor, das nach dem UV.-Absorptionsspektrum etwa 15% Desacetyl-anhydro-Derivat (III) enthielt. Da alle Kristallisationsversuche scheiterten, wurden 83 mg davon nochmals an 2,5 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (9:1) eluierten Anteile (51,5 mg) stellten einen farblosen Schaum dar; $[\alpha]_D^{17} = -34,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0008$ in Methanol).

10,004 mg Subst. zu 0,9994; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,34^\circ \pm 0,02^\circ$

3,188 mg Subst. gaben 7,231 mg CO_2 und 2,275 mg H_2O (OAB)

$C_{38}H_{58}O_{14}$ (738,84) Ber. C 61,77 H 7,91% Gef. C 61,88 H 7,98%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte zwei Maxima bei 215 $m\mu$ und $\log \epsilon = 4,13$ sowie bei 270 $m\mu$ und $\log \epsilon = 3,35$. Das Präparat enthielt trotz scheinbar stimmender Analyse somit noch etwa 12% der Anhydroverbindung III. Die Substanz war leicht löslich in Aceton, Äthanol und Methanol, schwer löslich in Äther und Wasser. Legal-Reaktion: rot; Keller-Kiliani-Reaktion: farblos. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelborange-orange (5 Minuten), rot (7 Minuten), braunrot (18 Minuten), grauschwarz (1 Stunde).

Acetat. 156 mg Cryptograndosid B (15% III enthaltend) wurden mit 3,9 cm^3 absolutem Pyridin und 2,7 cm^3 Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 184 mg Rohprodukt, das an 5,5 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert wurde. Die ersten 10 mit Benzol-Chloroformgemischen eluierten Fraktionen wurden verworfen. Weitere 6 mit reinem Chloroform eluierte Fraktionen (37,4 mg) gaben aus Aceton-Äther nadelige Kristalle, Smp. 119–123°. Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett $\lambda_{max} = 215 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,15$) und $\lambda_{max} 270 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,03$). Dieses Kristallisat enthielt somit noch 6% Anhydroverbindung IV.

Weitere 10 mit Chloroform-Methanol (99:1) sowie (98:2) eluierte Fraktionen (77 mg) gaben aus Aceton-Äther 50 mg farblose Blättchen; Smp. 123–125°; $[\alpha]_D^{15} = -22,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2087$ in Chloroform).

12,080 mg Subst. zu 0,9998 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,274^\circ \pm 0,02^\circ$

3,911 mg Subst. gaben 8,730 mg CO_2 und 2,510 mg H_2O (OAB)

$C_{46}H_{66}O_{18}$ (906,99) Ber. C 60,91 H 7,34% Gef. C 60,91 H 7,18%

Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett ein Maximum bei 215 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,15$) sowie eine Stufe bei 270 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,76$). Dieses Präparat enthielt somit nur ca. 3% Anhydroverbindung IV. Die Kristalle waren leicht löslich in Methanol, Aceton und Chloroform, schwer löslich in Äther. Farbreaktion mit H_2SO_4 wie I.

Enzymatische Spaltung von Cryptograndosid B.

55 mg amorphes Cryptograndosid B (I) (das 12% Anhydroverbindung III enthielt) in 200 cm^3 destilliertem Wasser gelöst, mit 180 mg Enzympräparat aus den Samen von Adenium multiflorum¹⁾ und 2 cm^3 Toluol versetzt und vier Tage bei 30° stengelassen. Im Vakuum bei 45° auf 5 cm^3 eingengt und mit 100 cm^3 96-proz. Alkohol versetzt, durch Kieselgur filtriert und mit 30 cm^3 Alkohol nachgewaschen. Filtrat im Vakuum auf 5 cm^3 eingengt, mit 100 cm^3 Wasser versetzt, alle Alkoholreste im Vakuum entfernt und 1mal

¹⁾ A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **33**, 76 (1950).

mit 120 cm³, dann noch 7mal mit 50 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen Chloroformauszüge über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft gaben 38 mg rohes Cryptograndosid A.

Die wässrige Phase wurde im Vakuum auf 50 cm³ eingengt und 6mal mit je 60 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Diese Auszüge hinterliessen beim Eindampfen nur 8,7 mg Rückstand (verworfen).

Die verbleibende wässrige Lösung diente zur Isolierung des Zuckers. Ausführung siehe bei enzymat. Spaltung des Desacetyl-anhydro-cryptograndosids B (III).

Identifizierung des Mono-Glykosids aus enzymat. Spaltung.

Die 38 mg Rohprodukt wurden an Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (98:2) eluierbaren Anteile (20 mg) gaben aus Aceton-Wasser fast farblose Nadeln, Smp. 95–100°.

2,558 mg Subst. gaben 6,322 mg CO₂ und 1,994 mg H₂O (ETH)

C₃₂H₄₈O₉ (576,70) Ber. C 66,59 H 8,39% Gef. C 67,45 H 8,72%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte zwei Maxima bei 215 mμ (log ε = 4,16) und 270 mμ (log ε = 3,43), was auf einen Gehalt an VIII von 15% hinweist. *Keller-Kiliani*-Reaktion: blau. Der Einfachheit halber wurde die ganze Menge wie folgt in das besser kristallisierende VIII übergeführt.

Kristalle, Mutterlauge und benachbarte Fraktionen (zusammen 22 mg) wurden in absolutem Benzol gelöst, durch eine mit Benzol bereitete Säule aus 1 g alkalifreiem Al₂O₃ filtriert und mit Benzol gedeckt drei Tage bei 20° stehengelassen. Anschliessend nochmals chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) sowie (1:4) eluierten Anteile (17 mg) gaben aus Aceton-Äther-Petroläther 9 mg farblose Körner, Smp. 232–234°; [α]_D¹⁸ = +50,2° ± 5° (c = 0,3707 in Methanol).

3,705 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; α_D¹⁸ = +0,186° ± 0,02°

2,289 mg Subst. gaben 5,88 mg CO₂ und 1,82 mg H₂O (S.W.)

C₃₀H₄₄O₇ (516,66) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 70,10 H 8,90%

Legal-Reaktion: rot, *Keller-Kiliani*-Reaktion: blau. Mischprobe mit VIII schmolz gleich, auch die Farbreaktion mit H₂SO₄ war gleich.

16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III).

Aus Methanol-Äther kugelige Drusen, Smp. 198–202°; [α]_D²³ = +28,3° ± 2° (c = 1,154 in Methanol).

11,538 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; α_D²³ = +0,327° ± 0,02°

3,124 mg Subst. gaben 7,27 mg CO₂ und 2,25 mg H₂O (S.W.)

5,097 mg Subst. verbr. 2,50 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (S.W.)

C₃₈H₅₄O₁₂ Ber. C 63,73 H 8,02 —OCH₃ 4,57%

(678,79) Gef. „ 63,51 „ 8,06 „ 5,08%

Legal-Reaktion: rot, *Keller-Kiliani*-Reaktion: farblos. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei 270 mμ und log ε = 4,21. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: orangefarbig (1 Minute), rot (7 Minuten), braunrot (18 Minuten), braungrau (1 Stunde), grauschwarz (1 3/4 Stunden), grüngrau (2 1/4 Stunden). Leicht löslich in Chloroform, Methanol und Äthanol, schwer in Aceton, sehr schwer in Wasser, fast unlöslich in Äther.

Acetat IV. 15 mg Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B vom Smp. 198–202° mit 0,4 cm³ absolutem Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 19 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther-Petroläther farblose Kristalldrusen, Smp. 204–206°.

Enzymatische Spaltung von 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (VIII).

84 mg 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B vom Smp. 198–202° wurden in 250 cm³ destilliertem Wasser mit 200 mg Enzympräparat aus den Samen von *Adenium*

multiflorum sowie 2 cm³ Toluol versetzt und fünf Tage bei 32° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei Spaltung von III gab 77 mg rohen Chloroformextrakt. Verbleibende wässrige Lösung siehe Isolierung des Zuckers.

Isolierung von 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII)
aus Enzymspaltung von III.

Die 77 mg Chloroformextrakt wurden an 2,5 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol (95:5) eluierbaren Anteile (27 mg) gaben aus Methanol-Äther 18 mg farblose körnige Kristalle, Smp. 229—231°; $[\alpha]_D^{14} = +53,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,8192$ in Methanol).

8,187 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{25} = +0,436^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

2,989 mg Subst. gaben 7,68 mg CO₂ und 2,72 mg H₂O (S.W.)

C₃₀H₄₄O₇ (516,66) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 70,12 H 8,50%

Mischprobe mit VIII schmolz ebenso. Auch die Farbreaktionen waren gleich, insbesondere auch *Keller-Kiliani*-Reaktion positiv.

Die mit Chloroform-Methanol (9:1) und (1:1) eluierten Anteile (10 mg) gaben aus Methanol-Äther noch wenig Ausgangsmaterial (III) vom Smp. 198—202°.

Nachweis der Glucose.

Es wurde nur das von der Spaltung der Anhydroverbindung III erhaltene Material verwendet, weil nur dieses aus krist. Ausgangsprodukt stammte.

Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Lösung wurde noch 6mal mit Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt, dann im Vakuum zum dünnen Sirup eingedampft und dieser mit viel Methanol versetzt. Die flockige Fällung abfiltriert, klare Lösung im Vakuum eingedampft und die Fällung mit Methanol noch 2mal wiederholt. Der so erhaltene Sirup wurde in 5 cm³ Methanol aufgenommen, die Lösung mit 30 cm³ absolutem Äthanol versetzt und die flockige Fällung durch Filtration entfernt. Das klare Filtrat wurde im Vakuum ganz eingedampft, der verbleibende gelbliche Sirup in 2 cm³ Wasser gelöst, mit wenig gewaschener Kohle geschüttelt und erneut filtriert. Das farblose Filtrat hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 15 mg fast farblosen Zuckersirup, der beim Stehen teilweise kristallisierte. Als Hauptkomponente konnte durch Papierchromatographie darin Glucose festgestellt werden. Die Chromatographie wurde von Herrn Dr. A. M. Jermin¹⁾ in Cambridge (England) ausgeführt, dem wir auch hier den besten Dank dafür aussprechen möchten. Als Resultat stellte er folgendes fest: „Als Hauptkomponente enthielt der Sirup 60—80% Glucose ($R_F = 0,195$ in Äthylacetat-Pyridin-Wasser (2:2:1)), daneben einen zweiten Bestandteil B, 15—30% des Sirups ($R_F = 0,22$) sowie kleine Mengen von drei weiteren Stoffen. In Anbetracht der Verunreinigungen, die oft durch enzymatische Spaltungen eingeführt werden, glaubt er, dass ausser Glucose höchstens noch B als Komponente des ursprünglichen Glykosids in Betracht kommt. Ähnliche R_F -Werte wie B zeigen Mannose (0,24), Allose (0,22) und Gulose (0,23).

Identifizierung des Digitalinum-verum-hexacetats (XVII).

Aus Aceton-Benzol farblose Nadeln mit Doppel-Smp. 164—168°/225—230°; $[\alpha]_D^{18} = -13,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,022$ in Chloroform).

10,225 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,142^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,311 mg Subst. gaben 7,25 mg CO₂ und 2,10 mg H₂O (S.W.)

4,107 mg Subst. verbr. 1,35 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (S.W.)

C ₄₈ H ₈₈ O ₂₀	Ber. C 59,73	H 7,12	—OCH ₃ 3,25%
(965,02)	Gef. „ 59,75	„ 7,08	„ 3,41%

¹⁾ Ausgeführt nach der Methode von M. A. Jermin & F. A. Isherwood, Biochem. J. **44**, 402 (1949).

Legal-Reaktion: rot. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte zwei Maxima bei 216 m μ ($\log \epsilon = 4,14$) und bei 270 m μ ($\log \epsilon = 3,24$) (ungetrocknetes Präparat, aber berechnet auf Mol.-Gew. = 965). Demnach enthielt das Präparat etwa 8% 16-Desacetyl-anhydro-Verbindung. Die Mischprobe mit authentischem Digitalinum-verum-hexacetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war gleich: gelb-gelborange (5 Minuten), orange (30 Minuten), braunrot (1 Stunde), braungrau (2 Stunden), graugrün (3 Stunden).

Cryptograndosid-C-acetat.

40,1 mg amorphes „Cryptograndosid C“ in 1 cm³ absolutem Pyridin und 0,7 cm³ Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 41,6 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 18 mg einseitig zugespitzte Nadeln, Smp. 241–247°; $[\alpha]_D^{14} = -35,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9014$ in Chloroform).

9,009 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0,322^\circ \pm 0,02^\circ$

3,792 mg Subst. gaben 8,89 mg CO₂ und 2,54 mg H₂O (OAB)

C₃₆H₅₂O₁₂ (676,78) Ber. C 63,89 H 7,75% Gef. C 63,96 H 7,50%

Legal-Reaktion: rot, *Keller-Kiliani-Reaktion:* negativ. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte zwei Maxima bei ca. 216 m μ ($\log \epsilon = 4,22$) und bei ca. 275 m μ ($\log \epsilon = 2,93$). (Berechnet auf 676,78.) Das Präparat dürfte damit ca. 6% einer Desacetylanhydro-Verbindung enthalten haben. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: gelb-gelborange (1 Minute), orange (35 Minuten), rot (1 Stunde), braunrot (2 Stunden), beigebraun (3 Stunden), graubraun (4 Stunden).

16-Desacetyl-anhydro-oleandrin aus Oleandrin mit Al₂O₃.

200 mg Oleandrin¹⁾ wurden in 20 cm³ Benzol-Chloroform (4:1) gelöst, durch eine mit Benzol bereitete Säule aus 10 g alkalifreiem Al₂O₃ filtriert, mit Benzol gedeckt drei Tage bei 20° stehengelassen und anschliessend normal chromatographiert. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfdruckstand		UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol		Gehalt Anhydro-Verbind.
		Gewicht	Smp.	λ_{\max}	$\log \epsilon$	
1	Chloroform-Benzol (1:1)	—	—	—	—	—
2	Chloroform-Benzol (1:1)	83 mg	215–226°	216 m μ 270 m μ	3,92 4,002	56%
3	Chloroform-Benzol (1:1)	65 mg	224–232°	270 m μ	4,24	100%
4	Chloroform-Benzol (1:1)	—	—	—	—	—
5	Chloroform	45 mg	222–224°	270 m μ	4,24	100%
6	Chloroform	—	—	—	—	—
7	Chloroform	6,8 mg	amorph	—	—	—

Die Fraktionen 3 und 5 wurden zusammen aus Aceton-Äther umkristallisiert. Rechteckige Tafeln, Smp. 230–234°; $[\alpha]_D^{20} = +18,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,018$ in Methanol)²⁾.

10,172 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,187^\circ \pm 0,02^\circ$

3,248 mg Subst. gaben 8,33 mg CO₂ und 2,49 mg H₂O (S.W.)

C₃₀H₄₄O₇ (516,66) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 69,99 H 8,58%

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. W. Schoeller für dieses Material.

²⁾ G. Gesse²⁾ fand für ein durch Pyrolyse bereitetes Präparat Smp. 221°.

Keller-Kiliani-Reaktion: blau, *Legal-Reaktion*: rot. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelb-gelborange (2 Minuten), braungelb (6 Minuten), braun (2 Stunden), grau (6 Stunden).

Acetat. Wie üblich bereitet. Aus Aceton-Äther farblose Körner, Smp. 207—212°; $[\alpha]_D^{18} = +8,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,399$ in Chloroform).

13,980 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = +0,115^0 \pm 0,02^0$

3,877 mg Subst. gaben 9,745 mg CO_2 und 2,923 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (558,69) Ber. C 68,79 H 8,30% Gef. C 68,59 H 8,44%

UV-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$ und $\log \epsilon = 4,23$. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 analog wie freies Glykosid.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.), Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S.W.*). Die Ultraviolett-Absorptionsspektren wurden von Herrn *P. Zoller* mit einem *Beckman*-Quarz-Spectrophotometer Modell DU in alkoholischer Lösung aufgenommen.

Zusammenfassung.

Aus den Blättern von *Cryptostegia grandiflora* (*Roxb.*) *R. Br.* wurden zwei neue herzwirksame Glykoside isoliert, die als Cryptograndosid A und Cryptograndosid B bezeichnet werden. Von diesen war ersteres kristallisiert, das zweite amorph, gab aber ein krist. Acetat. Als dritten herzwirksamen Stoff enthielt das Material Digitalinum verum (evtl. partiell acetyliert), das als krist. Acetat isoliert wurde. Ausserdem liessen sich noch zwei krist. Glykoside isolieren, die aus den zwei Cryptograndosiden durch Abspaltung von einem Mol Essigsäure entstehen und die vermutlich keine Herzwirksamkeit besitzen. In sehr geringer Menge wurde schliesslich noch ein krist. Acetat gefasst, das als Cryptograndosid-C-acetat bezeichnet wird, aber nicht genauer untersucht wurde.

Cryptograndosid A erwies sich als Verbindung von Oleandrigenin mit Sarmantose, Cryptograndosid B enthält noch ein Mol Glucose mehr und liess sich mit einem Enzym aus den Samen von *Adenium multiflorum* in Cryptograndosid A überführen.

Cryptostegia grandiflora enthält somit ganz ähnlich gebaute Glykoside wie *Adenium Honghel*. Zwei von ihnen unterscheiden sich nur im Zuckeranteil, das dritte ist, bis auf eine Unsicherheit im Acetylgehalt, identisch.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

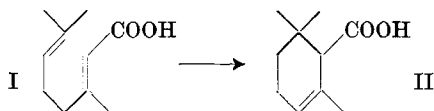
134. L'acide allo-cyclogéranique, un isomère des acides α - et β -cyclogéraniques

par Ch. A. Vodoz¹⁾ et H. Schinz.

(4 V 50)

A. Formation et propriétés de l'acide allo-cyclo-géranique.

L'acide géranique (I), préparé en oxydant le citral par l'oxyde d'argent, fournit, par traitement à chaud à l'acide formique 98 %, de l'acide α -cyclogéranique (II) en très bon rendement²⁾. En revanche,



l'acide géranique «synthétique», que nous avons obtenu à partir de l'ester β -hydroxy- α , β -dihydrogéranique par déshydratation au tri-bromure de phosphore en présence de pyridine et saponification de l'ester non saturé, ne donne par un traitement analogue que des pourcentages médiocres d'acide α -cyclogéranique³⁾, variables selon les conditions dans lesquelles l'élimination d'eau a été effectuée. Du mélange formé lors de cette réaction, l'acide α -cyclogéranique peut être facilement séparé: grâce à l'encombrement stérique que subit son groupe carboxyle il n'est pas estérifié par chauffage avec de l'alcool contenant 10 % d'acide sulfurique concentré, alors que les autres acides contenus dans le mélange le sont.

Si ces parties facilement estérifiables consistaient en acide géranique non cyclisé, elles devraient, par un second traitement à l'acide formique, fournir une nouvelle quantité d'acide α -cyclogéranique. Ceci n'est cependant pas le cas. Un examen approfondi nous a montré qu'elles contiennent de notables quantités, variant fortement suivant les conditions d'expérience, d'un acide monocyclique $C_{10}H_{16}O_2$, liquide, inconnu jusqu'à présent, que nous avons appelé «allo-cyclogéranique». Le même acide se forme d'ailleurs aussi à partir de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydrogéranique par traitement à l'acide sulfurique à 70 %⁴⁾.

La nature monocyclique de ce nouveau composé est prouvée par l'hydrogénation catalytique jusqu'à saturation, qui fournit un dérivé dihydrogéné, ainsi que par les constantes physiques. L'acide allo-

¹⁾ Voir Thèse Ch. A. Vodoz, E.P.F., parue en 1950.

²⁾ K. Bernhauer & R. Forster, J. pr. **147**, 199 (1936).

³⁾ L. Ruzicka & H. Schinz, Helv. **23**, 959 (1940).

⁴⁾ Cette réaction sera décrite dans un prochain mémoire.

cyclogéranique n'a pas le même squelette que les acides α - et β -cyclogéraniques, car son estérification, de même que la saponification de ses esters sont aisées.

L'acide allo-cyclogéranique est un liquide incolore, huileux. A l'état pur il a les propriétés suivantes: $E_{12} = 142^0$; $d_D^{17} = 0,9921$; $n_D^{17} = 1,4765$. La courbe du spectre d'absorption dans l'ultraviolet, analogue à celle de l'acide α -cyclogéranique, ne montre pas de maximum aux environs de $225\text{ m}\mu$; la double liaison ne se trouve donc pas en position α, β par rapport au groupe COOH . Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 145^0 , l'amide à 150^0 . Traité à l'acide sulfurique 80% , à froid, l'acide allo se transforme en une lactone $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$; l'hydrazide de l'hydroxyacide correspondant fond à 134^0 .

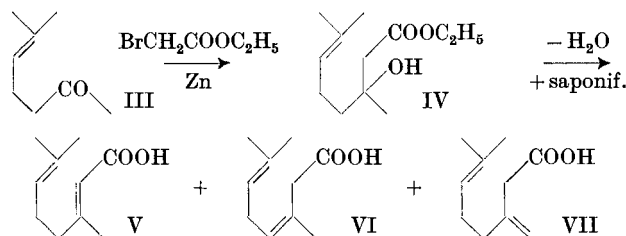
L'acide dihydro-allo-cyclogéranique, obtenu par hydrogénation dans l'acide acétique glacial en présence d'oxyde de platine, est solide, F. $36\text{--}37^0$; le sel de benzyl-isothio-urée fond à 156^0 . Ses esters sont, comme ceux de l'acide non saturé, facilement saponifiables.

Il est à noter que le type allo-cyclique a également été rencontré lors de la cyclisation de l'acide ε -méthyl-géranique¹⁾.

B. Hypothèse sur la constitution de l'acide allo-cyclogéranique.

L'acide géranique préparé à partir du citral ne fournit pas d'acide allo-cyclogéranique par traitement avec des agents cyclisants; il faut en conclure que l'acide géranique «synthétique», obtenu à partir de l'ester hydroxy-dihydro-géranique par la méthode décrite, contient d'autres acides, isomères de l'acide géranique.

D'après *Kon & Nargund*²⁾, un β -hydroxyester dont l'hydroxyle est lié à un atome de carbone portant un groupe méthyle et un autre alcoyle peut donner par déshydratation les esters non saturés aussi bien en β, γ qu'en α, β . L'ester hydroxy-dihydro-géranique (IV), obtenu par condensation de la méthylhepténone (III) et du bromoacétate d'éthyle selon *Reformatsky*, peut donc — après élimination d'eau et saponification du produit de déshydratation — nous conduire aux acides V, VI, et VII, dont les deux premiers peuvent exister sous les formes *cis* et *trans*.



¹⁾ G. Schäppi & C. F. Seidel, *Helv.* **30**, 2201, note 3, 2209, note 1 (1947).

²⁾ Soc. **1932**, 2461; voir aussi R. L. Shriner, *Organic Reactions*, Vol. I, p. 11 (éd. 1942).

Lequel de ces trois acides, V, VI et VII peut-il engendrer un isomère cyclique à squelette autre que celui de l'acide α -cyclogéranique? En admettant pour la cyclisation provoquée par les acides un mécanisme électronique comme en ont proposé *G. F. Bloomfield*¹⁾ et d'autres auteurs²⁾, c'est l'acide VII (resp. VIIbis) qui pourrait se transformer le plus facilement en un isomère cyclique de formule VIII. Celui-ci posséderait donc la structure d'un acide (diméthyl-1,1-cyclohexène)-acétique-3³⁾4). Quant à la double liaison, qui d'après le spectre d'absorption n'est pas en position α , β par rapport au groupe carboxyle, on peut admettre qu'elle se trouve soit en 2,3 soit en 3,4; car il semble établi que lors de la cyclisation des terpènes de ce type elle n'est jamais décalée du groupe fonctionnel de plus d'un atome de carbone.



Les acides V et VI sont moins aptes à former des isomères semblables, comme le démontrent les considérations suivantes.

D'après *F. Tiemann*⁵⁾, un composé cis du type V donne par cyclisation le même produit que son isomère trans⁶⁾, observation dont l'exactitude a été confirmée dans notre laboratoire⁷⁾.

L'acide VI ne pourra former des isomères à cycle hexagonal qu'après transposition d'une des liaisons éthyléniques. La formation directe d'isomères cycliques, impossible selon les théories modernes, impliquerait la création d'un pont partant d'un côté d'un groupe $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_3$ activé par le voisinage d'une double liaison en position α , β ⁸⁾.

La formation de pentacycles ou d'heptacycles, enfin, semble très improbable à cause des polarisabilités relatives des points de jonction.

Nous remercions la Maison *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scrs*, Genève, de leur soutien pour ce travail.

¹⁾ Soc. **1943**, 289.

²⁾ Voir les indications de *A. Eschenmoser & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 172 (1950).

³⁾ Pour des raisons pratiques, nous numérotions les atomes de C du noyau cyclohexanique de la façon indiquée, en commençant à compter par celui du groupe diméthyle.

⁴⁾ Ce squelette a été envisagé de manière purement hypothétique par *K. v. Auwers & W. Moosbrugger* pour un produit obtenu par cyclisation d'un dihydro-myrcène, *A.* **387**, 189 (1912).

⁵⁾ *B.* **33**, 3720 (1900); voir aussi *A. G. Caldwell & E. R. H. Jones*, *Soc.* **1946**, 599.

⁶⁾ Le citral naturel possède en majeure partie la forme trans, *A. Blumann & O. Zettschel*, *B.* **39**, 1780 (1906); **44**, 2590 (1911).

⁷⁾ *H. Grütter*, Thèse E. P. F., à paraître.

⁸⁾ La possibilité d'un tel mécanisme a été envisagée pour certains cas par *J. W. Batty, J. M. Heilbron & W. E. Jones*, *Soc.* **1939**, 1556, et plus tard par *H. L. Simon & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 1568 (1949). Des recherches plus récentes exécutées dans notre laboratoire ont démontré que ce genre de réaction est très peu probable, voir Thèse *A. Lauchenauer*, E. P. F., 1949.

Partie expérimentale¹⁾.

Préparation de l'acide allo-cyclogéranique par cyclisation de l'acide géranique «synthétique».

Acide géranique «synthétique». L'ester géranique synthétique a été préparé d'après L. Ruzicka & H. Schinz²⁾. L'hydroxyester qu'on obtient par condensation de la méthylhepténone (purifiée par simple distillation) avec le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc a été saponifié dans les conditions indiquées par ces auteurs. On écarte les parties neutres non attaquées, acidifie la couche alcaline avec un excès d'HCl 1:1 et isole ainsi l'acide géranique «synthétique». Après rectification celui-ci passe à 94—97° (0,06 mm).

Cyclisation. On digère pendant 2 heures au bain-marie bouillant une solution de 49,8 g d'acide géranique (d_4^{20} 0,9824; n_D^{20} 1,4783) dans 150 g d'acide formique cristallisable 98—100%. La solution claire au début vire rapidement au brun-mauve. On distille alors l'acide formique sous vide partiel. On reprend le résidu dans de l'éther qu'on épuise au carbonate dilué et sépare en parties neutres (1,44 g) et acides. Ces dernières fournissent 35,1 g d'un mélange d'acide allo-cyclogéranique et d'acide α -cyclogéranique. $E_{0,1}$ = 91 à 94°; d_4^{20} = 0,9950; n_D^{20} = 1,4799; résidu 11,7 g d'huile visqueuse.

Estérification des acides cyclisés. On porte à ébullition à reflux pendant 2 heures 35 g d'acides cyclisés distillés dans 90 cm³ de méthanol contenant 9 cm³ d'H₂SO₄ conc. On distille alors la moitié du méthanol, laisse refroidir et ajoute 100 cm³ d'eau glacée. Par traitement à l'éther et au carbonate on obtient 4,85 g d'acide α -cyclogéranique fondant à 104—105° après 4 recrystallisations dans le méthanol aqueux, et 32 g de parties neutres. Ces dernières sont distillées et rectifiées après réunion avec 52,1 g de substance provenant d'un autre essai identique. On isole une fraction de tête E_{12} = 88—93,5° (5,7 g), deux fractions de queue resp. E_{11} = 95,5—98° (8,7 g) et E_{11} = 98—101° (21,6 g), et une fraction de cœur E_{11} = 94—95° (44,4 g) consistant en allo-cyclogéraniate de méthyle assez pur. d_4^{12} = 0,9626; n_D^{12} = 1,4636; C₁₁H₁₈O₂ \overline{I} RM_D calculée 51,98; trouvée 52,18.

Saponification de l'allo-cyclogéraniate de méthyle. On fait bouillir pendant 2 heures une solution de 10 g d'ester allo-cyclogéranique et de 5 g de KOH dans 50 cm³ de méthanol. On isole 0,23 g de produit neutre huileux et 8,98 g d'acide allo brut. Distillé une première fois, ce dernier passe dès le début à la bonne température, mais abandonne 1,84 g de résidu.

Variante. 41,6 g d'acides cyclisés sont estérifiés à 0°, en solution étherée, par le diazométhane. Le produit brut obtenu qui contient les esters α - et allo-cyclogéraniques, est saponifié directement. L' α -cyclogéraniate de méthyle présent, insaponifiable, reste dans les parties neutres.

Propriétés de l'acide allo-cyclogéranique.

Constantes physiques. La fraction de cœur a E_{14} = 145°; d_4^{20} = 0,9950; n_D^{20} = 1,4737; C₁₀H₁₆O₂ \overline{I} RM_D calculée 47,25; trouvée 47,49.

Analyse et spectre.

3,424 mg fournissent 8,938 mg de CO₂ et 2,949 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₂ Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,23 H 9,65%

La courbe d'absorption dans l'ultraviolet (solution alcoolique) débute à 260 m μ , log ϵ = 1,0. A 240 m μ log ϵ = 2,55, à 216 m μ (limite d'observation) log ϵ = 3,25.

Amide. On met en présence 0,5 g d'ester méthylique allo et 5 cm³ d'ammoniaque concentrée pendant un mois à température ambiante, en agitant périodiquement. Des cristaux apparaissent dès la première semaine. On évapore presque à sec dans le vide et filtre les cristaux qu'on recrystallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. F. 150°; très minces paillettes rectangulaires nacrées.

3,781 mg fournissent 9,957 mg CO₂ et 3,467 mg H₂O

C₁₀H₁₇ON Calculé C 71,81 H 10,25% Trouvé 71,87 H 10,26%

¹⁾ Les points de fusion sont corrigés.

²⁾ Helv. **23**, 959 (1940).

Sel de benzyl-isothio-urée: F. 145° après recristallisation dans l'alcool.

3,758 mg fournissent 8,888 mg CO₂ et 2,617 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₂N₂S Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,54 H 7,79%

Purification de l'acide allo-cyclogéranique. 3 g de sel de benzyl-isothio-urée F. 145° sont humectés avec un peu d'éther et agités avec 5 cm³ d'HCl 2-n., à température ambiante. Le sel est scindé très rapidement. L'éther est lavé avec peu d'HCl, puis épuisé au carbonate. Celui-ci est lavé à l'éther de pétrole, puis acidifié à l'HCl 2-n. L'acide allo remis en liberté est extrait à l'éther après relarguage au NaCl. Il est distillé et la fraction de cœur est rectifiée: E_{0,04} = 82°; d₄¹⁷ = 0,9921; n_D¹⁷ = 1,4765; C₁₀H₁₆O₂ | $\overline{\text{T}}$ RM_D calculée 47,25; trouvée 47,87.

Hydrogénation de l'acide allo-cyclogéranique.

1 g d'acide allo-cyclogéranique est dissous dans 10 cm³ d'acide acétique glacial et hydrogéné en présence de 50 mg de PtO₂. 0,95 mol. d'H₂ sont absorbés en 2 heures 30. Pour compléter la réaction, l'opération est continuée pendant la nuit. La solution est alors saturée envers le C(NO₂)₄. L'acide acétique est distillé sous vide partiel. Le résidu cristallise lentement après grattage de la paroi du ballon. Après 4 cristallisations dans le méthanol aqueux, il fond à 36–37°. Petits cristaux tabulaires compacts.

Il est cependant plus pratique d'identifier l'acide dihydro-*allo-cyclogéranique* sous forme de son sel de benzyl-isothio-urée qui, recristallisé dans l'alcool, fond à 156°. Paillettes blanches nacrées.

3,785 mg fournissent 8,933 mg CO₂ et 2,828 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₂N₂S Calculé C 64,24 H 8,39% Trouvé C 64,41 H 8,36%

Lactonisation de l'acide allo-cyclogéranique.

On dissout 1,6 g d'acide allo-cyclogéranique dans 5 cm³ d'H₂SO₄ 80% (léger échauffement) et laisse reposer une semaine à 0°. On dilue alors avec 20 cm³ d'eau plus quelques morceaux de glace, sature avec du sulfate d'ammonium et extrait à l'éther, lui-même épuisé ensuite au carbonate 2-n. Ce dernier est acidifié à l'HCl et extrait, on obtient ainsi 0,1 g d'acide. L'éther abandonne 1,35 g de neutre qui distille en laissant 0,2 g de résidu. On le rectifie et obtient une fraction de cœur: E₁₃ = 138–139°; d₄¹⁷ = 1,0458; n_D¹⁷ = 1,4801; C₁₀H₁₆O₂ RM_D calculée 45,63; trouvée 45,71.

2,880 mg fournissent 7,520 mg CO₂ et 2,500 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₂ Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,26 H 9,71%

Hydrazide de l'hydroxyacide correspondant. 0,24 g de lactone sont digérés au bain-marie bouillant avec 0,18 g d'hydrate d'hydrazine pur et 0,2 g de xylène anhydre pendant ½ heure. On élimine le solvant et le réactif en excès à 70° sous 11 mm et laisse reposer la nuit. Le résidu cristallise après adjonction de CHCl₃ et précipitation par le cyclohexane. On recristallise dans un mélange de ces deux solvants. L'hydrazide obtenu fond à 134°. Fines paillettes allongées translucides.

3,634 mg fournissent 7,942 mg CO₂ et 3,236 mg H₂O

C₁₀H₂₀O₂N₂ Calculé C 59,97 H 10,07% Trouvé C 59,64 H 9,96%

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

A. Le mélange d'acides qui résulte de la déshydratation de l'ester β -hydroxy- α , β -dihydro-géranique par le mélange PBr₃-pyridine et de la saponification des esters non saturés donne sous l'action de l'acide formique, outre l'acide α -cyclogéranique, un autre acide cyclique

$C_{10}H_{16}O_2$. Les propriétés de ce dernier, que nous avons appelé acide allo-cyclogéranique, sont décrites.

B. Pour le nouvel acide cyclique, le squelette d'un acide (diméthyl-1,1-cyclohexène)-acétique-3 semble probable.

Laboratoire de Chimie organique de
l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

135. Constitution de l'acide allo-cyclogéranique

par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

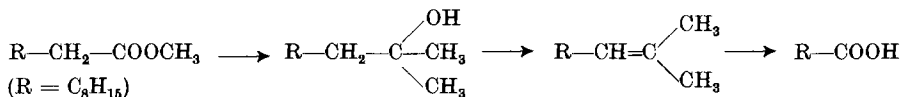
(4 V 50)

A. Dégénération de l'ester dihydro-allo-cyclogéranique.

Dans le mémoire précédent¹⁾ nous avons décrit l'acide allo-cyclogéranique et envisagé pour ce corps les formules hypothétiques I et II. Pour obtenir plus de clarté sur la constitution du nouveau composé, nous avons effectué une dégradation du dérivé dihydrogéné selon la méthode proposée par *Barbier & Locquin*²⁾ ainsi que par *Wieland*³⁾.

Nous avons traité l'ester dihydro-allo-cyclogéranique par 2 mol.-g de CH_3MgI . Le carbinol tertiaire obtenu a été déshydraté à l'acide formique, et l'hydrocarbure éthylénique, ozoné. Outre un faible pourcentage d'un produit neutre cétonique, on obtient un acide $C_9H_{16}O_2$, homologue inférieur de l'acide allo-cyclogéranique. Ce composé est liquide, son sel de benzyl-isothio-urée fond à 147^0 .

Ceci prouve que le groupe carboxyle de l'acide allo-cyclogéranique n'est pas attaché directement au cycle, mais qu'il est lié à un groupe CH_2 , car dans le premier cas, il se serait formé une cétone. Le schéma des réactions est donc le suivant:



Si notre hypothèse sur la constitution de l'acide allocyclogéranique est juste, le dérivé dihydrogéné possède la formule III et l'acide $C_9H_{16}O_2$ la formule IV⁴⁾.

¹⁾ Helv. **33**, 1035 (1950).

²⁾ C. r. **156**, 1443 (1913).

³⁾ Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926).

⁴⁾ Pour un essai de déshydrogénation au sélénium de l'acide $C_9H_{16}O_2$ ayant conduit, après oxydation permanganique de l'hydrocarbure formé, à l'acide benzoïque, voir la thèse de Ch. A. Vodoz.

$C_{10}H_{16}O_2$. Les propriétés de ce dernier, que nous avons appelé acide allo-cyclogéranique, sont décrites.

B. Pour le nouvel acide cyclique, le squelette d'un acide (diméthyl-1,1-cyclohexène)-acétique-3 semble probable.

Laboratoire de Chimie organique de
l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

135. Constitution de l'acide allo-cyclogéranique

par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

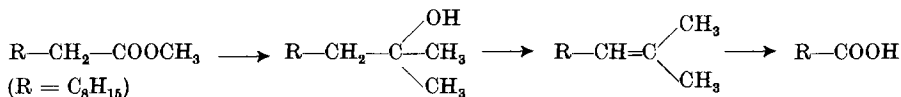
(4 V 50)

A. Dégénération de l'ester dihydro-*allo-cyclogéranique*.

Dans le mémoire précédent¹⁾ nous avons décrit l'acide allo-cyclogéranique et envisagé pour ce corps les formules hypothétiques I et II. Pour obtenir plus de clarté sur la constitution du nouveau composé, nous avons effectué une dégradation du dérivé dihydrogéné selon la méthode proposée par *Barbier & Locquin*²⁾ ainsi que par *Wieland*³⁾.

Nous avons traité l'ester dihydro-*allo-cyclogéranique* par 2 mol.-g de CH_3MgI . Le carbinol tertiaire obtenu a été déshydraté à l'acide formique, et l'hydrocarbure éthylénique, ozoné. Outre un faible pourcentage d'un produit neutre cétonique, on obtient un acide $C_9H_{16}O_2$, homologue inférieur de l'acide *allo-cyclogéranique*. Ce composé est liquide, son sel de benzyl-isothio-urée fond à 147^0 .

Ceci prouve que le groupe carboxyle de l'acide *allo-cyclogéranique* n'est pas attaché directement au cycle, mais qu'il est lié à un groupe CH_2 , car dans le premier cas, il se serait formé une cétone. Le schéma des réactions est donc le suivant:



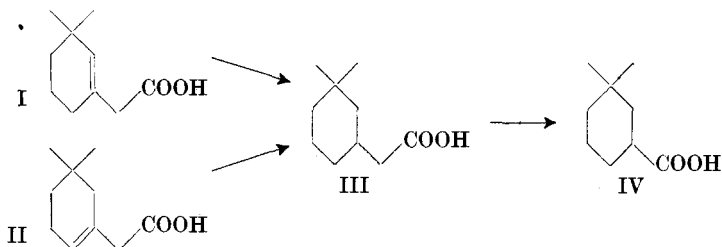
Si notre hypothèse sur la constitution de l'acide *allocyclogéranique* est juste, le dérivé dihydrogéné possède la formule III et l'acide $C_9H_{16}O_2$ la formule IV⁴⁾.

¹⁾ Helv. **33**, 1035 (1950).

²⁾ C. r. **156**, 1443 (1913).

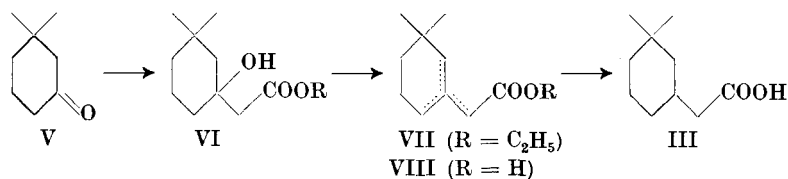
³⁾ Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926).

⁴⁾ Pour un essai de déshydrogénation au sélénium de l'acide $C_9H_{16}O_2$ ayant conduit, après oxydation permanganique de l'hydrocarbure formé, à l'acide benzoïque, voir la thèse de Ch. A. Vodoz.



B. Synthèse de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique.

Pour vérifier notre hypothèse concernant le squelette de l'acide allo-cyclogéranique, la synthèse du dérivé dihydrogéné a été entreprise.



La diméthyl-1,1-cyclohexanone-3 (V), cétone résultant de la réduction partielle de la dimédone (diméthyl-1,1-cyclohexane-dione-3,5)¹⁾ est condensée avec le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc. L'hydroxyester VI obtenu est déshydraté par le chlorure de thionyle et la pyridine et fournit ainsi l'ester (ou un mélange d'esters isomères) VII. L'acide VIII, un mélange d'isomères lui aussi, possède des constantes assez voisines de celles de l'acide allo-cyclogéranique. La présence de l'isomère non saturé en α, β dans le produit VIII est accusée par le spectre d'absorption dans l'ultraviolet, dont la courbe a un maximum à $225 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,3$.

Sous l'action de l'acide formique 98 % à 95°, la double liaison se transpose en grande partie dans le noyau. Le point de fusion du sel de benzyl-isothio-urée s'élève un peu et le produit semble homogène.

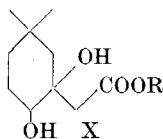
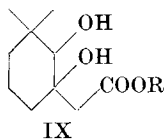
L'acide VIII absorbe rapidement une mole d'hydrogène. Le sel de benzyl-isothio-urée de l'acide saturé III fond à $156\text{--}157^\circ$. A l'essai de mélange avec le sel de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique (F. 156°) on n'observe aucune dépression. Les deux produits sont donc identiques.

C. Dégradation de l'acide allo-cyclogéranique au permanganate.

Après avoir déterminé le squelette de l'acide allo-cyclogéranique, il fallait trouver l'emplacement exact de la double liaison. Dans cette intention, la dégradation permanganique a été tentée en premier lieu.

¹⁾ A. W. Crossley & N. Renouf, Soc. **91**, 63 (1907).

Sur l'acide neutralisé par un léger excès de potasse caustique diluée, on fait agir à froid une solution diluée de permanganate de potassium, équivalente à 3 «O». Les parties acides sont estérifiées au diazométhane. La distillation des esters fournit 2 fractions: 1. E₁₄ 84—90°, un ester de formule brute C₁₀H₁₈O₃, qui ne donne pas de semicarbazone; 2. E_{0,1} 82—84°, un ester glycolique C₁₁H₂₀O₄, auquel on peut attribuer la formule IX ou X. L'ester glycolique fournit par saponification l'acide correspondant C₁₀H₁₈O₄ (F. 122°) qui ne se lactonise pas. Ceci s'explique par le fait que l'action du permanganate sur une oléfine conduit toujours à un glycol-1,2 cis¹⁾. Ainsi, dans notre cas, le groupe méthyle portant le carboxyle est en position trans par rapport à l'hydroxyle en 2 ou en 4, ce qui est défavorable à la lactonisation.



Un second essai d'oxydation, avec 4 «O» cette fois, a de nouveau conduit à l'acide glycolique. En outre, on a obtenu de faibles quantités d'un acide dicarboxylique, dont l'analyse correspondait approximativement à la formule C₈H₁₄O₄.

Un troisième essai à plus grande échelle, mais avec 1,5 «O» seulement, a fourni, après traitement des parties acides au diazométhane, un ester saturé solide (F. 83—84°) de composition C₁₁H₁₈O₄ (acide correspondant C₁₀H₁₆O₄) et contenant un «H» actif. D'autre part, 40% de l'ester allo n'ayant pas réagi ont été récupérés. Le composé C₁₁H₁₈O₄ pourrait être p. ex. l'ester méthylique d'un acide [diméthyl-1,1-hydroxy-3-oxo-2(ou 6)-cyclohexane]-acétique-3. On n'a pas pu en obtenir de dérivés cristallisés.

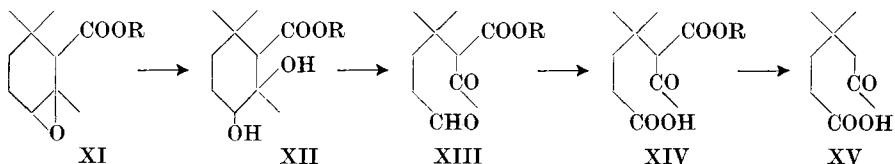
Les oxydations permanganiques ne sont donc pas satisfaisantes. Le rendement en acide glycolique n'est que de 7%, et celui-ci semble être oxydé plus facilement que l'acide allo lui-même, qu'on retrouve inattaqué en partie.

D. Dégradation de l'acide allo-cyclogéranique en passant par l'époxyde correspondant.

1° *Essai modèle sur l'α-cyclogéraniate d'éthyle.* Cet ester a été traité par l'acide monoperphthalique en solution étherée. L'époxyde correspondant XI est un liquide stable, distillable. Sans isoler les intermédiaires, on l'hydrate par l'acide chlorhydrique dilué en glycol XII qu'on oxyde au moyen de tétra-acétate de plomb. Le cétoaldéhyde XIII résultant est oxydé à l'oxyde d'argent, en monoester α-acétyl-

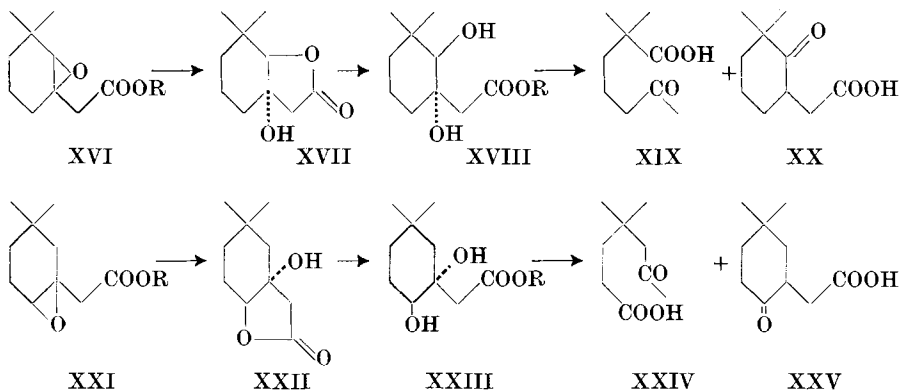
¹⁾ W. Hüchel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, Vol. I, p. 405 (3^e éd.).

β,β -diméthyl-adipique (XIV). Celui-ci est saponifié par l'eau de baryte et on obtient ainsi pour finir l'acide isogéronique (XV) (semicarbazone F. 196—198°) avec un rendement de 18 % à partir de l'époxyde.



2. *Essai sur l'allo-cyclogéraniate de méthyle.* L'époxyde correspondant (XVI ou XXI) est obtenu de la façon décrite pour l'essai modèle. L'hydratation s'est avérée requérir des conditions assez énergiques pour que l'ester glycolique soit saponifié et lactonisé. On sait que les époxydes donnent toujours des glycols-1,2 trans: le méthylène adjacent au carbonyle est alors en position cis avec l'hydroxyle en 2 ou en 4, ce qui favorise la lactonisation¹⁾.

L'hydroxylactone (XVII ou XXII) est cristallisée, F. 98—99°. Pour en régénérer l'ester glycolique, elle a été transformée en sel de potassium, puis en sel d'argent, et celui-ci a été méthylé par ébullition avec l'iodure de méthyle. Sans isoler les produits intermédiaires, l'ester brut obtenu est traité par un équivalent de tétra-acétate de plomb, puis par un léger excès d'oxyde d'argent. Après saponification à l'eau de baryte, on prépare la semicarbazone des parties acides.



Par analogie avec l'essai modèle, nous attendions comme produit de dégradation l'acide géronique (XIX) (à partir de l'époxyde XVI) ou l'acide isogéronique (XXIV) (à partir de l'époxyde XXI). Un premier essai, exécuté sans isoler l'hydroxylactone, a permis d'obtenir à partir de la fraction de tête des acides, la semicarbazone de l'acide isogéronique (F. 196°) qui, bien qu'impure à l'analyse, n'abaissait pas le point de fusion d'une préparation authentique.

¹⁾ Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, Vol. III, p. 223.

La fraction de queue donne une semicarbazone très peu soluble et facile à purifier (F. 214—215°), correspondant à un acide cétonique $C_{10}H_{16}O_3$, pour lequel on peut proposer la constitution XX ou XXV. Il doit provenir d'une déshydratation de l'ester glycolique¹⁾.

Un autre essai n'a donné que le cétoacide.

L'obtention de l'acide isogéronique, même en rendement minime, incite à envisager pour l'acide allo-cyclogéranique la constitution II plutôt que I. Des preuves convaincantes pour l'exactitude de cette supposition ont été apportées plus tard par la synthèse de l'acide cétonique XXV²⁾.

Nous remercions la *Maison Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scrs*, Genève, ainsi que la *Fondation Lunge* d'avoir bien voulu encourager ce travail.

Partie expérimentale³⁾.

Passage de l'ester dihydro-allo-cyclogéranique à l'acide $C_8H_{16}O_2$.

Dihydro-allo-cyclogéraniate de méthyle. 10,65 g d'ester méthylique allo, dissous dans 16 cm³ d'acide acétique glacial, sont hydrogénés en présence de 100 mg de PtO₂. On interrompt au premier tiers de l'hydrogénation et rajoute 15 cm³ de CH₃COOH et 150 mg de PtO₂, ce qui a pour effet de tripler la vitesse d'absorption. Celle-ci est terminée après une nuit. On neutralise l'acide acétique par NaOH 30% en refroidissant énergiquement et extrait à l'éther qu'on lave à l'eau. La solution éthérée fournit 8,97 g d'ester dihydro-géné, E₁₄ 94—95°.

Cet ester est aisé à saponifier par KOH/CH₃OH 10%. L'acide obtenu donne le sel de benzyl-isothio-urée F. 156° décrit plus haut.

Carbinol tertiaire. Le magnésien est préparé à partir de 30 g de CH₃I et de 5,14 g de Mg dans 140 cm³ d'éther absolu. On ajoute alors à cette solution refroidie à 10° 8,97 g d'ester dihydro, goutte à goutte, puis on chauffe le tout 15 heures à reflux. On ajoute 215 cm³ d'HCl 2-n. en refroidissant à 0°, relargue au NaCl, extrait à l'éther et lave avec un peu de NaHSO₃, puis à l'eau. Le résidu de la solution éthérée est dissous dans 27 cm³ de KOH/CH₃OH 10% et chauffé 2 heures à reflux. Après séparation en parties acides (0,04 g) et neutres, on obtient le carbinol tertiaire qui distille à 106—108°/16 mm. Rendement 7,86 g soit 88% de la théorie.

L'allophanate fond à 117°, après recristallisation dans le méthanol.

3,623 mg subst. ont donné 8,266 mg CO₂ et 3,132 mg H₂O

$C_{14}H_{26}O_3N_2$ Calculé C 62,19 H 9,69% Trouvé C 62,26 H 9,67%

Déshydratation du carbinol. 7,5 g de carbinol sont digérés ½ heure à 95° avec 20 cm³ d'acide formique à 85%. On ajoute de l'eau et extrait à l'éther. L'hydrocarbure brut est distillé sur du sodium. E₁₇ = 78—79°. Rendement 5,44 g soit 80% de la théorie.

Ozonolyse de l'hydrocarbure. On fait passer dans la solution de 4,9 g d'hydrocarbure dans 30 cm³ de CCl₄ anhydre refroidie à 0° un courant d'oxygène ozoné, jusqu'à saturation. Il s'échappe pendant cette opération de l'aldéhyde formique, qui est déterminé selon *L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz & Ch. Tavel*⁴⁾. Trouvé 1,4% C (compte tenu du facteur de correction), correspondant à la forme limonénique de l'hydrocarbure. Le CCl₄ est alors évaporé dans le vide à température ambiante. On rajoute 30 cm³ d'eau et chauffe 1 heure à 90°. On distille alors sous vide partiel 20 cm³ d'eau recueillie à —15°, on en rajoute 20 cm³ qu'on distille, et répète encore une fois cette opération.

¹⁾ *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsermittlung, p. 374 (éd. 1938).

²⁾ Thèse *G. Tschudi*, E. P. F., 1950.

³⁾ Les F. sont corrigés.

⁴⁾ *Helv.* **31**, 257 (1948).

Dans le distillat se séparent quelques cristaux de peroxyde d'acétone (F. 129°) et un peu d'huile. On extrait ce distillat à l'éther, qu'on lave au carbonate et à l'eau, puis évapore. Obtenu 0,62 g de neutre (a).

Le résidu de la distillation de l'eau est repris dans l'éther et séparé en parties neutres (b) et acides. Ces dernières donnent à la distillation 2,07 g passant à 137–140° (15 mm). Une fraction de cœur rectifiée a les constantes: $E_{n,01} = 70^\circ$; $d_4^{18} = 0,9943$; $n_D^{18} = 1,4590$; $C_9H_{16}O_2$ RM_D calculée 43,10; trouvée 42,93.

3,566 mg subst. ont donné 9,030 mg CO₂ et 3,423 mg H₂O

$C_9H_{16}O_2$ Calculé C 69,19 H 10,32% Trouvé C 69,11 H 10,74

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 147° (alcool absolu).

3,780 mg subst. ont donné 8,748 mg CO₂ et 2,769 mg H₂O

$C_{17}H_{26}O_2N_2S$ Calculé C 63,32 H 8,13% Trouvé C 63,16 H 8,20%

Les neutres (b) (1,9 g) fournissent une petite quantité d'une semicarbazone $C_{11}H_{21}ON_3$ (composé carbonylé $C_{10}H_{18}O$), dont le F. n'est cependant pas constant.

Synthèse de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique.

Diméthyl-1,1-cyclohexanone-3. Cette cétone V a été préparée suivant les indications de Crossley & Renouf¹⁾. La dinitro-2,4-phénylhydrazone, non mentionnée dans la littérature, fond à 141°. Longues aiguilles jaune-orange (mélange $CHCl_3$ – C_2H_5OH).

3,700 mg subst. ont donné 7,447 mg CO₂ et 1,908 mg H₂O

$C_{14}H_{18}O_4N_4$ Calculé C 54,89 H 5,92% Trouvé C 54,93 H 5,77%

Hydroxyester VI. On condense selon Reformatsky 5,6 g de la cétone V avec 7,4 g (1 mol.) de bromoacétate d'éthyle en présence de 3,2 g de laine de zinc activée, en solution benzénique. Il résulte de cette opération 7,56 g soit 80,5% d'hydroxyester passant à 124–125° (13 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: $d_4^{17} = 0,9910$; $n_D^{17} = 1,4561$; $C_{12}H_{22}O_3$ RM_D calculée 58,59; trouvée 58,79.

3,838 mg subst. ont donné 9,446 mg CO₂ et 3,516 mg H₂O

$C_{12}H_{22}O_3$ Calculé C 67,25 H 10,35% Trouvé C 67,17 H 10,25%

Ester non saturé VII. Dans un ballon se trouve une solution de 4 g de $SOCl_2$ (1,1 mol.), 7,8 g de pyridine anhydre (3,3 mol.-g) et 4 cm³ de $CHCl_3$, le tout refroidi à 0°. On introduit alors goutte à goutte une solution de 6,44 g (1 mol.-g) d'hydroxyester dans 4 cm³ de $CHCl_3$, en agitant énergiquement. On ajoute encore 5 cm³ de $CHCl_3$. On laisse 30 minutes à la température ambiante, puis on chauffe très lentement jusqu'à 120° en distillant 10 cm³ de $CHCl_3$. On laisse refroidir. Les deux couches formées se prennent en masse, qu'on jette par petits morceaux dans 200 cm³ d'eau. On reprend dans l'éther et élimine soigneusement la pyridine par lavage. La distillation de la solution étherée fournit 5,22 g (soit 88%) d'ester déshydraté passant à 105–108° (14 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: $E_{14} = 107^\circ$; $d_4^{17} = 0,9370$; $n_D^{17} = 1,4590$; $C_{12}H_{20}O_2$ RM_D calculée 56,60; trouvée 57,26.

3,825 mg subst. ont donné 10,289 mg CO₂ et 3,499 mg H₂O

$C_{12}H_{20}O_2$ Calculé C 73,42 H 10,27% Trouvé C 73,41 H 10,24%

Acide VIII. 1,5 g d'ester déshydraté sont chauffés à reflux 2 heures dans 5,5 cm³ d'alcool à 96% contenant 0,55 g de KOH. On isole des traces de neutre et, à la distillation, 1,12 g d'acide passant à 140° (14 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: $d_4^{18} = 0,9943$; $n_D^{18} = 1,4753$; $C_{10}H_{16}O_2$ RM_D calculée 47,25; trouvée 47,66.

3,710 mg subst. ont donné 9,678 mg CO₂ et 3,160 mg H₂O

$C_{10}H_{16}O_2$ Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,19 H 9,53%

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 144–145° (alcool).

3,704 mg subst. ont donné 8,763 mg CO₂ et 2,581 mg H₂O

$C_{18}H_{26}O_2N_2S$ Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,56 H 7,80

¹⁾ Soc. 1903, 117; 1907, 69, 80.

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet montre un maximum à 225 m μ , log ϵ = 3,3.

Essai d'isomérisation de l'acide VIII. 1,03 g d'acide sont digérés une heure à 95° avec 4 cm³ d'acide formique 98%. Ce dernier est alors évaporé dans le vide, le résidu est distillé et rectifié. $E_{12} = 137^\circ$; $d_4^{20} = 0,9954$; $n_D^{20} = 1,4742$; RM_D trouvé 47,51.

3,390 mg subst. ont donné 8,843 mg CO₂ et 2,956 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₂ Calculé 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,19 H 9,76%

La courbe d'absorption montre un maximum à 225 m μ log ϵ = 2,9.

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 145—146° (alcool).

Hydrogénation de l'acide VIII. 144 mg d'acide VIII sont dissous dans 1,5 cm³ d'acide acétique glacial et hydrogénés en présence de 34 mg de PtO₂. Une mol. d'H₂ est absorbée en 2 heures. On filtre le catalyseur, évapore le solvant dans le vide et fait directement le sel de benzyl-isothio-urée avec le résidu encore huileux. Le sel obtenu fond à 156° (alcool).

3,632 mg subst. ont donné 8,547 mg CO₂ et 2,692 mg H₂O

C₁₈H₂₈O₂N₂S Calculé C 64,24 H 8,39% Trouvé C 64,23 H 8,29%

Le point de fusion du mélange avec le sel de benzyl-isothio-urée de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique est rigoureusement identique à celui des deux préparations de comparaison.

Dégradation de l'acide allo-cyclogéranique au permanganate.

1^{er} essai, avec 3 «O». 2 g d'acide allo-cyclogéranique émulsionnés dans un peu d'eau sont neutralisés avec 0,77 g de KOH (0,1 g d'excès) dissous dans 8 cm³ d'eau. On complète à 100 cm³ avec de l'eau et on ajoute goutte à goutte en 1 heure 30 une solution de 3,76 g de KMnO₄ (3 «O») dans 100 cm³ d'eau, en maintenant la température à 0°. On laisse reposer 2 jours à 0°, filtre le MnO₂ déposé et lave à l'eau chaude puis à l'éther. Le filtrat est extrait à l'éther, on isole des traces de neutre.

On concentre la solution de réaction basique à un volume de 50 cm³, acidifie à l'HCl et extrait à l'éther dans l'appareil de Kutscher-Steudel. On isole 1,99 g d'acide huileux.

1,89 g d'acide sont estérifiés au diazométhane. On obtient 1° E₁₄ 84—90° 0,28 g; 2° E_{0,7} = 85—113° 1,07 g.

La fraction 1 est analysée.

3,387 mg subst. ont donné 8,030 mg CO₂ et 3,049 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₃ Calculé C 64,49 H 9,74% Trouvé C 64,70 H 10,07%

L'acide correspondant, obtenu par saponification avec KOH/CH₃OH 5% ne donne pas de semicarbazone.

La fraction 2 est rectifiée. La partie principale passe à 82—84° (0,1 mm).

3,620 mg subst. ont donné 8,093 mg CO₂ et 2,960 mg H₂O

C₁₁H₂₀O₄ Calculé C 61,08 H 9,32 Trouvé C 61,01 H 9,15%

11,332 mg sont portés à l'ébullition 4 heures avec KOH/C₂H₅OH 0,5-n. et en consomment 0,0534 milliéquivalents.

C₁₁H₂₀O₄ Equivalent calculé 216,3 Trouvé 212,2

On saponifie 0,21 g avec de potasse alcoolique à 3%. L'acide cristallise, F. 122° après recristallisation dans un mélange de benzène et de cyclohexane.

3,610 mg subst. ont donné 7,812 mg CO₂ et 2,896 mg H₂O

4,116 mg subst. ont donné 1,510 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₁₀H₁₈O₄ Calculé C 59,38 H 8,97 3 „H“ 1,50%

Trouvé „ 59,04 „ 8,98 „ 1,65%

2^e essai, avec 4 «O». 2,5 g d'acide allo-cyclogéranique sont neutralisés jusqu'à rougissement de la phénolphthaleïne avec KOH 5%, dilués à 100 cm³ et refroidis à 0°. On ajoute par portions de 10 cm³ une solution de 6,28 g de KMnO₄ dans 125 cm³ d'eau, en

attendant chaque fois la décoloration du réactif. On tiédit alors au bain-marie, filtre le MnO_2 et traite le filtrat suivant la technique déjà exposée: on isole 0,11 g de neutre et 1,91 g d'acides qu'on estérifie au diazométhane. 1,42 g de ces esters sont traités avec 1,5 g du réactif P de Girard & Sandulesco. On isole ainsi 0,16 g de «parties cétoniques» qui ne donnent cependant pas de semicarbazone. Les parties non cétoniques sont distillées: 1° $E_{0,03}$ 60–69° 0,62 g, huile fluide; 2° $E_{0,05}$ 87° 0,34 g, huile visqueuse. Ces deux fractions sont saponifiées séparément.

1° Un essai préliminaire montrant que cette substance était difficile à saponifier, on la chauffe en tube scellé avec 0,75 g de KOH, 4 cm³ de CH_3OH et autant d'eau, 23 heures à 140°. On sépare 30 mg de neutre et obtient 0,43 g d'acide dont le cœur (0,24 g) passant à 145–150° (0,1 mm) est analysé.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ Calculé C 56,16 H 8,10% Trouvé C 56,56 H 8,54%

2° 0,34 g sont saponifiés par ébullition avec 2 cm³ de CH_3OH contenant 0,40 g de KOH. On obtient 0,26 g d'acide qui cristallise. Recristallisé, il fond à 121° et n'abaisse pas le point de fusion de l'acide glycolique $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ lors de l'essai de mélange.

3° *essai, avec 1½ «O»*. 5 g d'acide allo-cyclogéranique sont neutralisés avec du carbonate 2-n. On dilue à 400 cm³, refroidit à 0° et introduit en 2 heures 30 4,70 g de KMnO_4 dans 470 cm³ d'eau¹⁾. Cette opération est répétée sur 5 autres g d'acide. On filtre le MnO_2 , réunit les filtrats, concentre jusqu'au volume de 300 cm³, dans le vide et procède comme au 1^{er} essai. Les parties acides obtenues donnent les fractions d'esters méthyliques suivantes: 1° $E_{0,05}$ 54–55° 3,75 g, liquide; 2° $E_{0,09}$ 85–87° 2,73 g, liquide; 3° $E_{0,08}$ 99–100° 0,30 g, cristallise en partie.

La fraction 1 consiste principalement en ester allo-cyclogéranique. Par traitement au réactif P de Girard & Sandulesco, on en isole 0,5 de «parties cétoniques». Celles-ci sont saponifiées. L'acide obtenu ne donne pas de semicarbazone. Il ne s'agit donc pas de l'acide géronique.

La fraction 2 est rectifiée: a) $E_{0,08}$ 80°, 0,23 g, liquide visqueux; b) $E_{0,08}$ 81–82°, cristaux et liquide, pâteux; c) $E_{0,06}$ 80–83° 0,29 g, cristaux et très peu de liquide. Les cristaux de b) sont filtrés (0,75 g) à 0° et recristallisés dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Ils fondent à 83–84° et sont identiques à ceux de c). Longues aiguilles blanches. Cette substance ne colore pas le $\text{C}(\text{NO}_2)_4$, donne un test de Legal négatif et ne réduit pas le tétra-acétate de plomb en solution benzénique. Elle ne donne ni semicarbazone ni dinitro-2,4-phénylhydrazone.

3,810 mg subst. ont donné 8,626 mg CO_2 et 2,818 mg H_2O

6,512 mg subst. ont donné 0,843 cm³ CH_4 (0°; 760 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ Calculé C 61,66 H 8,47 1 «H» 0,47%

Trouvé „ 61,79 „ 8,28 „ 0,58%

Le liquide filtré est un mélange. Analyse d'une fraction de cœur, $E_{0,03}$ 69–73°, trouvé C 63,03 H 8,85%.

Dégradation de l'α-cyclogéraniate d'éthyle en passant par l'époxyde correspondant (essai modèle).

Epoxyde. 5 g d'ester α-cyclogéranique sont mélangés à la température ambiante avec 48 cm³ d'une solution d'acide monoperphthalique dans l'éther 0,55-m.; on laisse reposer 40 heures et rajoute 10 cm³ de la solution du réactif. On filtre l'acide phthalique déposé, lave l'éther au carbonate 2-n. et à l'eau. Le résidu de la solution éthérée fournit: 1° E_{13} 106–107°, 1,19 g liquide; 2° E_{12} 112–113°, 3,26 g liquide. Les constantes de 2 sont: $d_4^{13,5} = 1,0128$; $n_D^{13,5} = 1,4585$; $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ RM_D ; calculée 56,51; trouvé 57,25.

Hydratation. La fraction 2 est chauffée à reflux 6 heures avec 15 cm³ d'HCl 1-n. et 7 cm³ d'acétone, on distille l'acétone et extrait à l'éther après avoir relargué au $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Evaporé, l'éther abandonne 3,4 g de résidu huileux.

¹⁾ Par suite d'une erreur de copie, la thèse de Ch. A. Vodoz indique à la page 37 (3^e essai) 4 g d'acide, 3,76 g de KMnO_4 et 375 cm³ d'eau.

Oxydation. Ce résidu est dissous dans 20 cm³ de benzène anhydre, auquel on ajoute par portions (en 15 minutes) à la température ambiante 6,55 g de tétra-acétate de plomb séché dans le vide. On laisse reposer 2 heures en agitant périodiquement, filtre le précipité, chasse le solvant dans le vide et reprend le résidu dans de l'éther qu'on lave avec peu d'eau, au carbonate, puis à l'eau. L'éther laisse 3,09 g de résidu.

Réoxydation à l'Ag₂O. Le produit est dissous dans 30 cm³ d'alcool 66%, auquel on ajoute 4,7 g d'AgNO₃ dans 20 cm³ d'eau. On agite énergiquement et introduit en 25 minutes à température ambiante 140 cm³ de Ba(OH)₂ 0,34-n. On agite le tout encore 16 heures et filtre le précipité qu'on lave avec un peu d'alcool.

Saponification. Au filtrat ci-dessus on ajoute 15 g de Ba(OH)₂, 8 H₂O et chauffe à reflux 3 jours. On distille l'alcool, lave à l'éther, acidifie à l'HCl, sature de sel et extrait à l'éther. On obtient 0,47 g d'acide isogéronique passant à 115—123° (0,13 mm). On en fait la semicarbazone qui fond à 199° (méthanol).

3,738 mg subst. ont donné 7,185 mg CO₂ et 2,799 mg H₂O

C₁₀H₁₉O₃N₃ Calculé C 52,38 H 8,35% Trouvé C 52,48 H 8,38%

A l'essai de mélange, cette semicarbazone n'abaisse pas le point de fusion d'une préparation authentique.

Dégradation de l'allo-cyclogéraniate de méthyle en passant par l'époxyde correspondant.

Epoxyde. Il est préparé comme celui de l'ester α -cyclogérannique. 5 g d'allo-cyclogéraniate de méthyle donnent 3,54 g d'époxyde. C'est un liquide d'E₁₁ = 109°; d₄¹⁶ = 1,0257; n_D¹⁶ = 1,4557; C₁₁H₁₈O₃ RM_D; calculé 51,89; trouvé 52,48.

3,744 mg subst. ont donné 9,132 mg CO₂ et 3,070 mg H₂O

C₁₁H₁₈O₃ Calculé C 66,64 H 9,19% Trouvé C 66,56 H 9,18%

A. Sans isoler d'intermédiaires.

Hydratation de l'époxyde. 3,74 g d'oxyde sont émulsionnés avec 20 cm³ d'HCl 0,5-n. une nuit à température ambiante, puis 3 heures à 95°. On obtient 3,43 g de produit brut huileux.

Saponification. On chauffe le glycol brut à reflux dans 33 cm³ de CH₃OH contenant 1,5 g de KOH 45 minutes; on isole 3,06 g d'acide non cristallisé et ne réduisant pas le tétra-acétate de plomb. Il est probablement lactonisé en grande partie. On ajoute 5 cm³ de NaOH 2-n. et 5 cm³ de CH₃OH, agite 2 jours à la température ambiante, chasse le méthanol dans le vide et extrait le résidu à l'éther dont l'évaporation laisse 1,41 g de lactone, huile très visqueuse, dont on n'attend pas la cristallisation.

Ouverture du cycle lactonique. La totalité du produit ci-dessus est portée à l'ébullition 30 minutes avec 0,65 g de KOH dans 6,5 cm³ de CH₃OH, qu'on chasse ensuite dans le vide. On prend le résidu dans l'eau, lave à l'éther et ajoute par portions à la solution aqueuse 2 g d'AgNO₃ dans très peu d'eau. On tiédit le tout et filtre le sel d'argent qu'on sèche dans le vide à 80°.

Méthylation. On fait du sel d'argent une bouillie claire avec un peu d'éther absolu et on ajoute 2 g de CH₃I. On chauffe le tout à reflux, filtre l'AgI qu'on lave à l'éther et concentre le filtrat; résidu 0,81 g.

Oxydation au Pb(OAc)₄. Le résidu ci-dessus est dissous dans 5 cm³ de benzène anhydre, dans lequel on introduit 1,66 g de Pb (OAc)₄ sec. On met le tout 7 heures sur la secoueuse et laisse reposer encore une nuit. Le dépôt abondant de Pb(OAc)₂ est filtré, lavé à l'éther. On ajoute un peu d'acide oxalique au filtrat pour détruire l'excès de réactif, refiltre et évapore les solvants. Résidu 0,72 g.

Oxydation à l'Ag₂O. Le résidu de l'opération précédente est dissous dans 5 cm³ de C₂H₅OH 96%. On ajoute 1,14 g d'AgNO₃ dans 5 cm³ d'eau et laisse tomber goutte à goutte dans ce mélange 32 cm³ de Ba(OH)₂ 0,34-n. en 20 minutes. On met le tout une nuit sur la secoueuse et filtre le dépôt.

Saponification et décarboxylation. Au filtrat on ajoute 4 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 8 aq. et chauffe 20 heures à reflux. On distille l'alcool et une partie de l'eau, filtre le BaCO_3 , lave le filtrat à l'éther et acidifie à l'HCl. Après relarguage au NaCl on extrait à l'éther. L'acide brut obtenu est distillé: 1° $E_{0,18}$ 80—106°, 0,20 g; 2° $E_{0,1}$? (bain 120—205°), 0,08 g, queue.

La fraction 1 donne 14 mg de semicarbazone. F. après 3 cristallisations dans l'alcool 195—196°. Le point de fusion du mélange avec la semicarbazone de l'acide isogéronique (F. 199°) est à 197—198°. Le produit F. 195—196° est impur et souillé par la semicarbazone de la fraction 2.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_3$ Calculé C 52,38 H 8,35% Trouvé C 53,77 H 8,60%

La fraction 2 donne 25 mg de semicarbazone qui après 3 recristallisations fond à 211—212°. L'analyse d'une semicarbazone identique sera donnée plus loin.

B. En isolant l'hydroxylactone intermédiaire.

2,36 g d'époxyde sont chauffés 4 jours à 140° en tube scellé avec 3 cm³ de dioxanne, 5 cm³ d'eau et 2 gouttes de CH_3COOH . On dilue alors fortement à l'eau le contenu du tube, relargue au NaCl, extrait à l'éther, lave au NaHCO_3 et à la saumure. Le produit obtenu est distillé. On obtient 1° $E_{0,05}$ 72—75°, 0,49 g, liquide non examiné; 2° $E_{0,05}$ 110—112°, 1,66 g, cristallise en grande partie mais lentement.

On reprend la fraction 2 dans l'éther qu'on épuise avec NaOH 2-n. Celle-ci est acidifiée à l' H_2SO_4 , relarguée au $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ et extraite à l'éther qui, lavé et évaporé, abandonne 1,20 g d'hydroxylactone brute, cristallisée (F. 83—87°). Recristallisée dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, elle fond à 98—99°.

3,564 mg subst. ont donné 8,488 mg CO_2 et 2,823 mg H_2O

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ Calculé C 65,19 H 8,75 Trouvé C 64,99 H 8,86%

Sel d'argent de l'acide glycolique et méthylation: suivant la technique indiquée plus haut, avec les quantités suivantes:

a) 0,92 g hydroxylactone + 0,34 g KOH + 4 cm³ CH_3OH ; + 4 cm³ d'eau + 1,03 g AgNO_3 ;

b) Sel d'Ag + 1 g CH_3I : on obtient 0,82 g d'ester glycolique brut.

Oxydations au Pb (OAc)₄ et à l'Ag₂O: suivant la technique indiquée plus haut, avec les quantités suivantes:

a) 0,82 g d'ester + 5 cm³ C_6H_6 + 1,68 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

b) 0,9 g de produit + 5 cm³ alcool fin + 1,30 g AgNO_3 + 5 cm³ eau + 6,2 cm³ NaOH 1,9-n. (en 10 minutes).

Saponification et décarboxylation. Au filtrat obtenu on ajoute 4 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 8 aq. et chauffe une nuit à reflux. On fait directement la semicarbazone de l'acide brut obtenu. Recristallisée dans l'alcool elle fond à 214—215°. Aiguilles blanches microscopiques.

3,156 mg subst. ont donné 6,348 mg CO_2 et 2,188 mg H_2O

1,788 mg subst. ont donné 0,246 cm³ N_2 (0°; 760 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_3$ Calculé C 54,75 H 7,94 N 17,42%

Trouvé „ 54,89 „ 7,76 „ 17,22%

Cette semicarbazone est identique à celle obtenue lors du premier essai, fondant à 211—212°.

Les analyses et les déterminations spectroscopiques ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

A. L'acide dihydro-allo-cyclogéranique a été dégradé jusqu'à l'acide homologue inférieur.

B. L'acide dihydro-allo-cyclogéranique a été synthétisé à partir de la diméthyl-1,1-cyclohexanone-3.

C. La dégradation de l'acide allo-cyclogéranique au permanganate fournit un acide glycolique et quelques autres produits moins bien définis en mauvais rendement.

D. L'époxyde de l'acide allo-cyclogéranique donne par hydratation une hydroxylactone, dont l'anneau a été ouvert par transformation en sel d'argent. Celui-ci a été traité successivement au CH_3I , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Ag_2O , $\text{Ba}(\text{OH})_2$ pour fournir un céto-acide $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ et de petites quantités d'acide isogéranique. Pour l'acide allo-cyclogéranique la constitution de l'acide [diméthyl-1,1-cyclohexène-3]-acétique-3 est donc probable.

Laboratoire de Chimie organique de
l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

136. Zur Kenntnis der Triterpene.

153. Mitteilung¹⁾.

Überführung von Taraxerol in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen

von E. Koller, A. Hiestand, P. Dietrich und O. Jeger.

(4. V. 50.)

Die physikalischen Konstanten von Taraxerol, welches erstmals von *S. Burrows & J. C. E. Simpson*²⁾ aus den Wurzeln des Löwenzahns (*Taraxacum officinale*) und später von *W. J. Dunstan, G. K. Hughes & N. L. Smithson*³⁾ aus der Rinde der *Litsea dealbata* isoliert wurde, stimmen gut überein mit den Konstanten des Alnulins, das *J. Zellner* und Mitarbeiter⁴⁾ vor mehr als 25 Jahren aus der Rinde der Grauerle (*Alnus incana* L.) sowie der Schwarzerle (*Alnus glutinosa* L.) erhielten. Weiter war die Identität dieser Präparate mit dem von *M. Gerloff*⁵⁾ aus der Rinde der Winterlinde (*Tilia cordata*) gewonnenen Tiliadin in Betracht zu ziehen. Auch die Schmelzpunkte der aus den drei verschiedenen Präparaten hergestellten Acetate stimmten gut überein. Wir haben daher nach der Vorschrift von *J. Zellner*⁴⁾ aus der Rinde der Schwarzerle das Alnulin erneut isoliert und dieses sowie sein Acetat mit dem Taraxerol bzw. seinem Acetat, welche uns freundlicherweise von Herrn Dr. *G. K. Hughes* von der Universität Sydney zur Verfügung gestellt wurden, verglichen. Die beiden Verbindungen waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe sowie spez. Drehung identisch.

¹⁾ 152. Mitt., *Helv.* **33**, 937 (1950).

²⁾ *Soc.* **1938**, 2042.

³⁾ *Nature* **160**, 577 (1947).

⁴⁾ *M.* **44**, 272 (1923); **46**, 312 (1925); **56**, 206 (1930).

⁵⁾ *Planta* **25**, 667 (1936).

C. La dégradation de l'acide allo-cyclogéranique au permanganate fournit un acide glycolique et quelques autres produits moins bien définis en mauvais rendement.

D. L'époxyde de l'acide allo-cyclogéranique donne par hydratation une hydroxylactone, dont l'anneau a été ouvert par transformation en sel d'argent. Celui-ci a été traité successivement au CH_3I , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Ag_2O , $\text{Ba}(\text{OH})_2$ pour fournir un céto-acide $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ et de petites quantités d'acide isogéranique. Pour l'acide allo-cyclogéranique la constitution de l'acide [diméthyl-1,1-cyclohexène-3]-acétique-3 est donc probable.

Laboratoire de Chimie organique de
l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

136. Zur Kenntnis der Triterpene.

153. Mitteilung¹⁾.

Überführung von Taraxerol in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen

von E. Koller, A. Hiestand, P. Dietrich und O. Jeger.

(4. V. 50.)

Die physikalischen Konstanten von Taraxerol, welches erstmals von *S. Burrows & J. C. E. Simpson*²⁾ aus den Wurzeln des Löwenzahns (*Taraxacum officinale*) und später von *W. J. Dunstan, G. K. Hughes & N. L. Smithson*³⁾ aus der Rinde der *Litsea dealbata* isoliert wurde, stimmen gut überein mit den Konstanten des Alnulins, das *J. Zellner* und Mitarbeiter⁴⁾ vor mehr als 25 Jahren aus der Rinde der Grauerle (*Alnus incana* L.) sowie der Schwarzerle (*Alnus glutinosa* L.) erhielten. Weiter war die Identität dieser Präparate mit dem von *M. Gerloff*⁵⁾ aus der Rinde der Winterlinde (*Tilia cordata*) gewonnenen Tiliadin in Betracht zu ziehen. Auch die Schmelzpunkte der aus den drei verschiedenen Präparaten hergestellten Acetate stimmten gut überein. Wir haben daher nach der Vorschrift von *J. Zellner*⁴⁾ aus der Rinde der Schwarzerle das Alnulin erneut isoliert und dieses sowie sein Acetat mit dem Taraxerol bzw. seinem Acetat, welche uns freundlicherweise von Herrn Dr. *G. K. Hughes* von der Universität Sydney zur Verfügung gestellt wurden, verglichen. Die beiden Verbindungen waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe sowie spez. Drehung identisch.

¹⁾ 152. Mitt., *Helv.* **33**, 937 (1950).

²⁾ *Soc.* **1938**, 2042.

³⁾ *Nature* **160**, 577 (1947).

⁴⁾ *M.* **44**, 272 (1923); **46**, 312 (1925); **56**, 206 (1930).

⁵⁾ *Planta* **25**, 667 (1936).

Von *Zellner* und Mitarbeitern¹⁾ wurde aus der Rinde der Schwarzzerle neben dem Alnulin noch eine weitere Verbindung isoliert, die sie als Protalnulin bezeichneten. Wir haben das Protalnulin ebenfalls gewonnen und konnten es auf einfachem Wege mit dem Taraxerol experimentell verknüpfen. Bereits *S. Burrows & J. C. E. Simpson*²⁾ haben das Taraxerol als einen ungesättigten, primären oder sekundären Alkohol charakterisiert. Wir haben das Taraxerol (I) vorsichtig mit Chromsäure oxydiert und erhielten dabei die entsprechende Carbonylverbindung, das Taraxeron (V), welches in allen Eigenschaften mit dem Protalnulin identisch war. Andererseits liess sich das aus der Schwarzzerle isolierte Präparat von „Protalnulin“ durch Reduktion mit Natrium und Äthylalkohol oder mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Äther in das Taraxerol überführen.

Neben den bereits beschriebenen Acetyl- (II) und Benzoyl-estern (III) des Taraxerols haben wir in dieser Arbeit das Tribromacetat IV hergestellt, dessen Analysen auf die Zusammensetzung $C_{32}H_{48}O_2Br_3$ stimmten. Dadurch ist die Bruttoformel $C_{30}H_{48}O$ für Taraxerol bzw. $C_{30}H_{46}O$ für Taraxeron endgültig bewiesen und die Zugehörigkeit von Taraxerol zu den Triterpenverbindungen wahrscheinlich gemacht worden.

Über die Lage der Carbonylgruppe von Taraxeron, also auch des Hydroxyls in Taraxerol, orientieren die folgenden Versuche. Durch Einwirkung von Äthylformiat und Natriummethylat auf das Taraxeron haben wir die Oxymethylenverbindung VI hergestellt, welche mit alkalischem Wasserstoffperoxyd zur Dicarbonsäure $C_{30}H_{46}O_4$ (VII) gespalten wurde. Die letztere liess sich mit Diazomethan in den entsprechenden Dimethylester VIII und mit Acetanhydrid in das Anhydrid IX überführen. Durch Erhitzen des Anhydrids im Hochvakuum auf 300° entstand das Pyroketon $C_{29}H_{46}O$ (X), dessen Carbonylgruppe und Doppelbindung nicht konjugiert sind ($\lambda_{\max} = 285 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,4^3$). An Hand dieser Abbauprobversuche lässt sich ableiten, dass die Ketogruppe von Taraxeron neben einer Methylen-Gruppe in einem mindestens sechsgliedrigen Ring sitzt.

Im IR.-Absorptionsspektrum des Taraxerols (Fig. A, Kurve 1) ist bei 814 cm^{-1} die für die Gruppierung $>C=CH-$ charakteristische $\delta(\text{CH})$ -Frequenz sichtbar⁴⁾; die Doppelbindung ist darnach dreifach substituiert. Mit Platin-Katalysator in Eisessig liess sie sich nicht hydrieren, reagierte jedoch mit Phtalmonopersäure, wobei ein Epoxyd $C_{32}H_{52}O_3$ (XI) entstand (IR.-Absorptionsspektrum Fig. A, Kurve 2).

¹⁾ M. 44, 272 (1923); 46, 312 (1925); 56, 206 (1930).

²⁾ Soc. 1938, 2042.

³⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

⁴⁾ Herrn Dr. Hs. H. Günthard danken wir für die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren. Die Spektren wurden auf einem *Baird*-Spektrographen in Nujol-Paste aufgenommen.

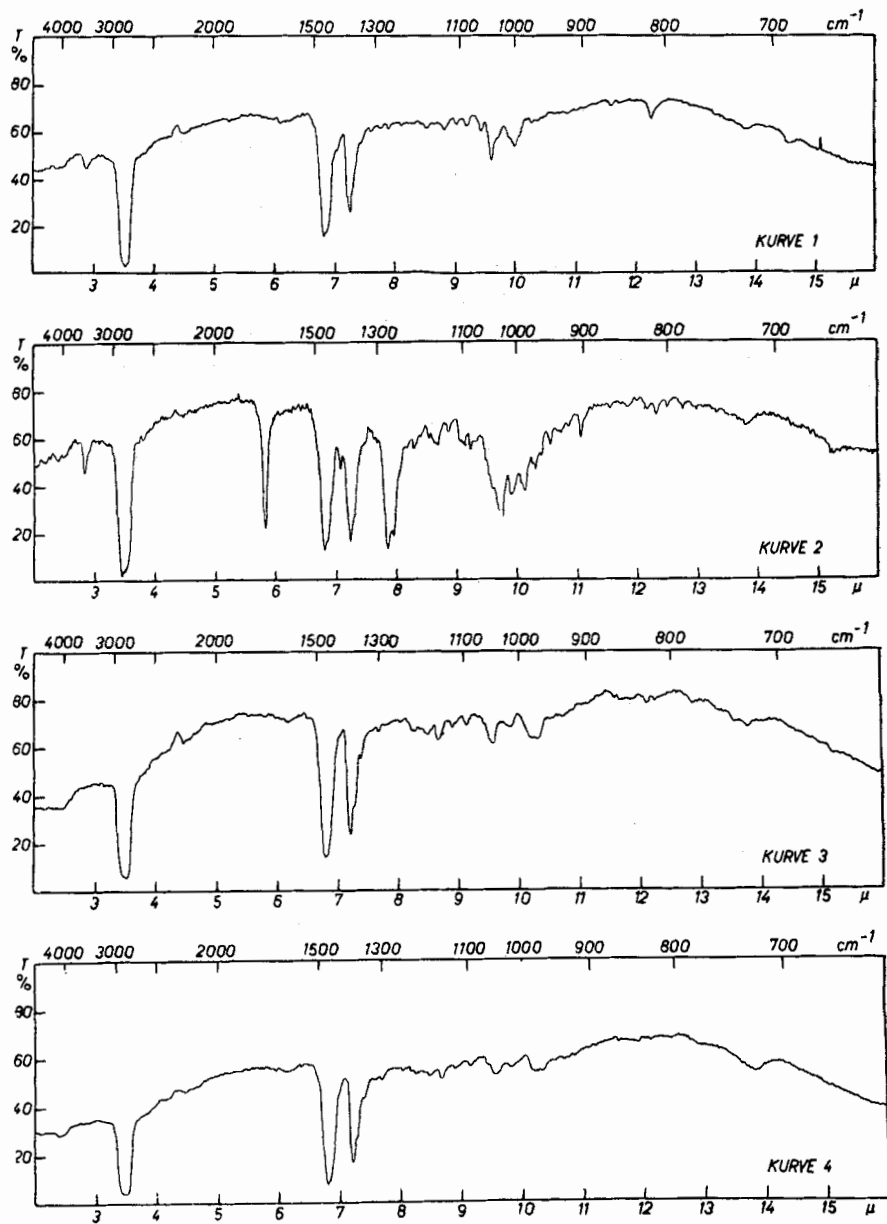


Fig. A.

Kurve 1: Taraxerol (I)

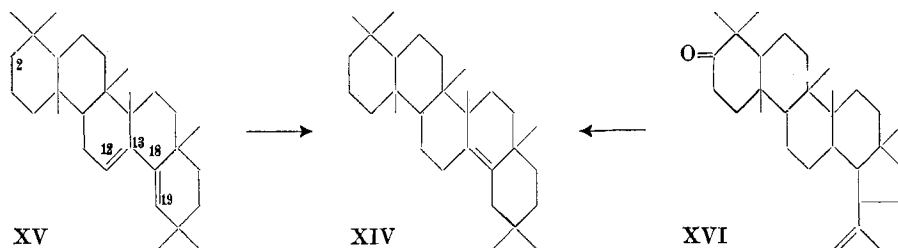
Kurve 2: Epoxyd $C_{32}H_{52}O_3$ (XI)

Kurve 3: $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV) aus Taraxeron

Kurve 4: $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV) aus $\Delta^{12,13,2}$ -Oxo-oleanen

Die Doppelbindung reagierte nicht mit Selendioxyd in Dioxanlösung bei 200°, da bei diesen Bedingungen unverändertes Taraxerol-acetat zurückgewonnen wurde. Bei der Umsetzung von II mit Selendioxyd in siedendem Eisessig liess sich dagegen in kleiner Ausbeute ein Dehydro-Derivat $C_{32}H_{50}O_2$ (XII) gewinnen, welches mit Tetranitromethan eine starke Braunfärbung gab und im UV. ein Absorptionsmaximum bei 252 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,96$) und ein Nebenmaximum bei 260 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,76$) zeigte. Das Dehydro-Derivat besitzt demnach zwei konjugierte Doppelbindungen, die in verschiedenen Ringen liegen.

Schliesslich haben wir die Sauerstofffunktion im Taraxeron entfernt und sind auf diesem Wege zu Kohlenwasserstoffen gelangt, welche mit bekannten, einfach ungesättigten Triterpenkohlenwasserstoffen $C_{30}H_{50}$ verglichen wurden. Bei Versuchen, das Taraxeron nach *Wolff-Kishner* zu reduzieren, erhielten wir auch unter sehr energischen Bedingungen nur unverändertes Ausgangsmaterial. Die äusserst reaktionsträge Carbonylgruppe von Taraxeron muss daher eine andere Lage in der Molekel einnehmen als z. B. die entsprechende Funktion von $\Delta^{12,13}$ -2-Oxo-oleanen¹⁾, die sich nach *Wolff-Kishner* leicht reduzieren lässt. Dagegen war es möglich, die Carbonylgruppe des Taraxerons nach *Clemmensen* zu entfernen. Bei kurzer Reduktionsdauer (8 Stunden) entstand dabei ein Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{50}$ vom Smp. 164—165° und der spez. Drehung +25° (in Chloroform) (XIII), bei längerer Einwirkung ein bei 183° schmelzendes Isomeres $C_{30}H_{50}$ von der spez. Drehung –24° (XIV). Durch nochmalige Behandlung des in reiner Form isolierten, tiefer schmelzenden Kohlenwasserstoffes XIII mit Zink und Salzsäure entstand wieder das Isomere XIV. Der Kohlenwasserstoff XIV erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit dem von *A. Winterstein & G. Stein*²⁾ beschriebenen β -Amyren-III als identisch. Auch die IR.-Absorptionsspektren beider Präparate (Figur A, Kurve 3 und 4) stimmten überein.



*T. R. Ames & E. R. H. Jones*³⁾ haben kürzlich in einer vorläufigen Mitteilung für das β -Amyren-III, welches durch Reduktion von

¹⁾ *L. Ruzicka & W. Wirz*, *Helv.* **24**, 248 (1941), dort als β -Amyron bezeichnet.

²⁾ *A.* **502**, 223 (1933).

³⁾ *Nature* **164**, 1090 (1949).

$\Delta^{12,13}$ -2-Oxo-oleanen nach *Clemmensen* entsteht¹⁾, die Struktur eines $\Delta^{13,18}$ -Oleanens vorgeschlagen. Dass das β -Amyren-III tatsächlich diese Konstitution besitzt und die Doppelbindung an den Kohlenstoffatomen 13 und 18 liegt, kann auch aus einer von uns gefundenen weiteren Entstehungsvariante dieser Verbindung gefolgert werden. Wir erhielten sie durch katalytische Hydrierung des bereits von *L. Ruzicka, G. Müller & H. Schellenberg*²⁾ beschriebenen $\Delta^{12,13;18,19}$ -Oleadiens (XV)³⁾.

Durch die Gewinnung von $\Delta^{13,18}$ -Oleanen aus Taraxerol ist endgültig gezeigt worden, dass in diesem Naturstoff eine pentacyclische Triterpenverbindung vorliegt. Ob Taraxerol ein neuer Vertreter der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe ist oder ein bisher unbekanntes Triterpengerüst aufweist, lässt sich noch nicht aussagen, da bekanntlich auch Verbindungen, die ein vom $\Delta^{13,18}$ -Oleanen verschiedenes Kohlenstoffgerüst besitzen, wie z. B. das Lupenon (XVI), bei der Reduktion nach *Clemmensen* (Isomerisierung mit Säuren!) in XIV umgewandelt werden können⁴⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Isolierung von Taraxerol (I) und Taraxeron (V).

25 kg feingemahlene Rinde der Schwarzerle (*Alnus glutinosa* L.)⁶⁾ wurden 24 Stunden mit hochsiedendem Petroläther in einem Heissextraktor extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Trocknen erhielt man 830 g (3,3%) einer schwarzen Masse, die anschließend mit einer 5-proz. methanolischen Kalilauge 5 Stunden am Rückfluss verseift wurde. Darnach wurde auf Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Aufnehmen in Äther fiel ein pulveriger, gelblicher Niederschlag aus, den man abfiltrierte und mit heissem Wasser wusch. Die in Äther unlöslichen Anteile (40 g) wurden in Chloroform gelöst und die Lösung neutral gewaschen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man zum Teil kristalline Substanz vom Smp. 232—239°. Diese chromatographierte man in zwei Ansätzen zu je 20 g an einer Säule von 600 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II).

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—17	14,4 l Petroläther-Benzol (1:1)	11,3 g Kristalle Smp. 238—240°
18—22	5,6 l Benzol	2,4 g Kristalle Smp. 237—240°
23—26	4,0 l Benzol-Äther	2,0 g Kristalle Smp. 238—240°

¹⁾ A. 502, 223 (1933).

²⁾ Helv. 22, 767 (1939).

³⁾ Zur Konstitution des Hydrierungsproduktes von $\Delta^{12,13;18,19}$ -2-Acetoxy-oleadien vgl. *L. Ruzicka, O. Jeger & J. Norymberski*, Helv. 25, 457 (1942).

⁴⁾ Nature 164, 1090 (1949).

⁵⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, soweit nichts anderes bemerkt, in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

⁶⁾ Bezogen von der *Aktiengesellschaft vorm. B. Siegfried*, Zofingen.

Die Fraktionen 1–26 wurden vereinigt. Aus Chloroform-Methanol erhielt man glänzende Blättchen, die bei 240–241° schmolzen und mit Tetranitromethan eine schwach gelbe Färbung gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.

3,632 mg Subst. gaben 11,290 mg CO₂ und 3,701 mg H₂O
 $C_{30}H_{48}O$ Ber. C 84,84 H 11,39% Gef. C 84,83 H 11,40%
 $[\alpha]_D = +11^\circ$ (c = 1,29)

Es liegt Taraxeron (V) vor.

Das Aluminiumoxyd extrahierte man darauf in zwei Portionen während 24 Stunden im Soxhlet mit Essigester. Aus der gelblichen Lösung kristallisierten beim Abkühlen 4,2 g Substanz vom Smp. 280–282° in Form von prismatischen Blättchen. Nach dem Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere 900 mg Substanz, die bei 273–275° schmolz. Aus Chloroform-Methanol kristallisierten Blättchen vom Smp. 282–283°, welche mit Tetranitromethan eine schwach gelbe Farbreaktion gaben. Das Analysenpräparat wurde bei 220° im Hochvakuum sublimiert.

3,694 mg Subst. gaben 11,416 mg CO₂ und 3,907 mg H₂O
 $C_{30}H_{50}O$ Ber. C 84,44 H 11,81% Gef. C 84,34 H 11,84%
 $[\alpha]_D = 0^\circ$ (c = 1,30)

Nach Schmelzpunkt und Mischprobe liegt Taraxerol (I) vor.

Die ätherischen Lösungen von der Verseifung des Extraktes (vgl. oben) wurden mit Wasser neutral gewaschen und ergaben noch 540 g Unverseifbares (2,2%), welche noch nicht weiter untersucht wurden.

Taraxerol-acetat (II). 1 g Taraxerol wurde in 50 cm³ Acetanhydrid während 45 Minuten am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte das Taraxerol-acetat aus. Erhalten 1,02 g vom Smp. 304–305°, der sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol nicht änderte. Das Analysenpräparat wurde bei 220° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert.

3,651 mg Subst. gaben 10,965 mg CO₂ und 3,660 mg H₂O
 $C_{32}H_{52}O_2$ Ber. C 81,99 H 11,18% Gef. C 81,96 H 11,22%
 $[\alpha]_D = +9^\circ$ (c = 0,77)

Alkalische Verseifung. 190 mg Taraxerol-acetat wurden in 20 cm³ Benzol gelöst und mit 10 cm³ einer 5-proz. äthanolischen Kalilauge während 4 Stunden am Rückfluss verseift. Aus Chloroform-Methanol erhielt man Blättchen, die bei 282–283° schmolzen und zur Analyse im Hochvakuum bei 220° sublimiert wurden.

3,656 mg Subst. gaben 11,306 mg CO₂ und 3,822 mg H₂O
 $C_{30}H_{50}O$ Ber. C 84,44 H 11,81% Gef. C 84,39 H 11,70%
 $[\alpha]_D = 0^\circ$ (c = 0,79)

Nach Schmelzpunkt und Mischprobe liegt Taraxerol (I) vor.

Taraxerol-benzoat (III). 1,0 g Taraxerol, gelöst in 70 cm³ Chloroform, wurden mit 3 cm³ Pyridin und 2 cm³ Benzoylchlorid während zwei Tagen bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde auf Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure und Lauge geschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers kochte man zur Zerstörung des Benzoesäureanhydrids mit 400 cm³ Wasser 2 Stunden am Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Chloroform-Methanol feine Nadeln vom Smp. 292–293°. Das Analysenpräparat wurde bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,452 mg Subst. gaben 10,584 mg CO₂ und 3,164 mg H₂O
 $C_{37}H_{54}O_2$ Ber. C 83,72 H 10,25% Gef. C 83,68 H 10,26%
 $[\alpha]_D = +37^\circ$ (c = 1,30)

Taraxerol-tribromacetat (IV). 150 mg Taraxerol wurden in 15 cm³ absolutem Benzol und 10 cm³ reinem, trockenem Pyridin gelöst und die Mischung mit Eis gekühlt.

Dazu gab man tropfenweise eine eiskalte Lösung von 0,5 cm³ frisch destilliertem Tribromacetylbromid, gelöst in 5 cm³ absolutem Benzol. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde im Eis und dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wurde in Äther-Chloroform aufgenommen, unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der Rückstand der ätherischen Lösung kristallisierte aus Chloroform in Form von feinen Nadeln, die unter Zersetzung bei 257—258° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum drei Tage bei 80° getrocknet.

3,796; 3,698 mg Subst. gaben 7,547; 7,393 mg CO₂ und 2,368; 2,354 mg H₂O

5,748 mg Subst. gaben 4,597 mg AgBr

C₃₂H₄₀O₂Br₃ Ber. C 54,48 H 7,00 Br 33,98%
Gef. „ 54,27; 54,56 „ 6,98; 7,12 „ 34,03%

Überführung von Taraxerol (I) in Taraxeron (V).

210 mg Taraxerol wurden in 80 cm³ Benzol gelöst und mit einer Lösung von 250 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ Wasser und 20 cm³ stabilisiertem Eisessig über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach dem Aufarbeiten erhielt man 200 mg neutrale Substanz, die an der 30fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol (10:1) konnte quantitativ das Taraxeron eluiert werden. Aus Chloroform-Methanol erhielt man Blättchen, die bei 240—241° schmolzen und mit dem aus der Erlenrinde isolierten Präparat keine Schmelzpunktniedrigung gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 220° sublimiert.

3,506 mg Subst. gaben 10,865 mg CO₂ und 3,544 mg H₂O

C₃₀H₄₈O Ber. C 84,84 H 11,39% Gef. C 84,57 H 11,31%

[α]_D = +12° (c = 0,60)

Überführung von Taraxeron (V) in Taraxerol (I).

a) Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. 350 mg Taraxeron wurden in 150 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid unter Feuchtigkeitsausschluss 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsprodukt schüttelte man darauf mit 50-proz. Essigsäure. Nach der Aufarbeitung erhielt man 340 mg Substanz, die 2mal aus Chloroform-Methanol umgelöst wurde. Blättchen vom Smp. 282°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,746 mg Subst. gaben 11,581 mg CO₂ und 3,892 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81% Gef. C 84,36 H 11,63%

[α]_D = 0° (c = 0,75)

b) Durch Reduktion mit Natrium und Äthylalkohol. 250 mg Substanz wurden in 25 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit 50 cm³ absolutem Äthylalkohol versetzt. Zur siedenden Lösung gab man innerhalb von 75 Minuten in kleinen Portionen 3 g Natrium. Nach der üblichen Aufarbeitung chromatographierte man den Rückstand an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II).

Fractionen	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—4	280 cm ³ Benzol	55 mg Kristalle Smp. 240—241°
5—12	640 cm ³ Benzol	180 mg Kristalle Smp. 280—281°

In den Fraktionen 1—4 liegt unverändertes Ausgangsmaterial vor.

Die Fraktionen 5—12 wurden aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und das bei 283° schmelzende Präparat im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,670 mg Subst. gaben 11,338 mg CO₂ und 3,857 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81% Gef. C 84,31 H 11,76%

[α]_D = +3° (c = 0,76)

Die nach a) und b) gewonnenen Präparate waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit Taraxerol (I) identisch.

Überführung von Taraxeron (V) in das Pyroketon $C_{29}H_{46}O$ (X).

Oxymethylenverbindung des Taraxerons (VI). 1,2 g Natrium wurden in einem 1l-Rundkolben mit absolutem Methanol übergossen und reagieren gelassen. Das überschüssige Methanol wurde am Vakuum abgesogen und dann das Natriummethylat 4 Stunden bei 80° am Wasserstrahlvakuum getrocknet. Darnach gab man 2,0 g Taraxeron, gelöst in 750 cm³ absolutem Äther und 40 cm³ absolutem Äthylformiat, hinzu. Nach einem Tag fiel das Natriumsalz der Oxymethylenverbindung in Flocken aus. Nach drei Wochen wurde das gelbrote Reaktionsprodukt aufgearbeitet. Beim Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge fiel die sehr schwer lösliche Oxymethylenverbindung aus und es entstanden schwer trennbare Emulsionen. Nach dem Ansäuern der alkalischen Auszüge mit Salzsäure konnten nur 200 mg saure Substanz erhalten werden, welche mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine deutliche Violett-färbung gaben. Aus Chloroform-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 227–228°, die zur Analyse bei 185–190° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert wurden.

3,662 mg Subst. gaben 11,035 mg CO₂ und 3,482 mg H₂O
 $C_{31}H_{46}O_2$ Ber. C 82,24 H 10,69% Gef. C 82,24 H 10,64%
 $[\alpha]_D = +27^\circ$ (c = 0,77)

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{max} = 275 \mu$, log $\epsilon = 4,1$

Die in Natronlauge unlöslichen Reaktionsprodukte (1,8 g) schmolzen bei 215–217° und gaben ebenfalls eine positive Färbung mit Eisen(III)-chlorid-Lösung.

Dicarbonsäure VII. 200 mg Oxymethylenverbindung VI wurden in 20 cm³ 2-proz. äthanolischer Kalilauge heiss gelöst und in der Siedehitze mit 5 cm³ 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd in 5 cm³ Äthanol während 15 Minuten versetzt. Die Lösung wurde am Vakuum eingengt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der ausgefallene Niederschlag in Äther aufgenommen. Mit 1-n. Natriumcarbonatlösung wurden 100 mg Säure isoliert; Smp. 278–279° unter Zersetzung. Aus Äther umkristallisiert erhielt man Nadelchen, die zur Analyse vier Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,638 mg Subst. gaben 10,146 mg CO₂ und 3,323 mg H₂O
 $C_{30}H_{48}O_4$ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,11 H 10,22%
 $[\alpha]_D = -9^\circ$ (c = 0,91 in Pyridin)

Dimethylester VIII. 100 mg Dicarbonsäure wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert und der so gewonnene Ester aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 152°. Zur Analyse sublimierte man im Hochvakuum bei 145° Blocktemperatur.

3,632 mg Subst. gaben 10,195 mg CO₂ und 3,378 mg H₂O
 3,601 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* 4,399 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃.

$C_{32}H_{52}O_4$ Ber. C 76,75 H 10,47 1 OCH₃ 12,50%
 Gef. „ 76,62 „ 10,39 „ 12,63%
 $[\alpha]_D = -7,5^\circ$ (c = 0,65)

Anhydrid IX. 150 mg Dicarbonsäure VII wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit 35 cm³ Acetanhydrid während 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und das Lösungsmittel nachher im Wasserstrahlvakuum abgesaugt. Den kristallinen Rückstand nahm man in Äther auf, schüttelte die Lösung mit verdünnter Natriumcarbonatlösung und wusch dann neutral. Aus Äther-Petroläther erhielt man grosse Nadeln, die bei 243–244° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,623 mg Subst. gaben 10,518 mg CO₂ und 3,344 mg H₂O
 $C_{30}H_{46}O_3$ Ber. C 79,24 H 10,20% Gef. C 79,22 H 10,33%
 $[\alpha]_D = +70^\circ$ (c = 1,26)

Pyroketon X. 200 mg Dicarbonsäure wurden im evakuierten Sublimationsrohr eingeschmolzen und 1 Stunde im Sublimierblock auf 300° erhitzt. Nach einer halben Stunde war die Gasentwicklung beendet. Den kristallinen Rückstand verseifte man darauf mit 25 cm³ einer 5-proz. äthanolischen Kalilauge 2 Stunden bei Siedehitze, und nach der Aufarbeitung chromatographierte man den neutralen Rückstand an 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II). 160 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) eluierten 160 mg Nadeln, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert wurden; Smp. 198—199°. Das Präparat gab mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,542 mg Subst. gaben 10,980 mg CO₂ und 3,584 mg H₂O
 C₂₉H₄₆O Ber. C 84,81 H 11,29% Gef. C 84,64 H 11,32%

$$[\alpha]_D = +110^\circ (c = 0,97)$$

Oxydation von Taraxerol-acetat (II) zum Epoxyd C₃₂H₅₂O₃ (XI).

500 mg Substanz wurden in Chloroform gelöst und mit einer Lösung von Phtalmonopersäure in Chloroform versetzt. Nach 8tägigem Stehen bei 0° wurde aufgearbeitet. Man erhielt 480 mg kristallines Rohprodukt, das zwischen 200—202° unscharf schmolz und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert wurde. Die Benzol-Äther-(9:1)-Elate wurden nochmals in gleicher Weise chromatographiert und lieferten in kleiner Ausbeute Kristalle vom Smp. 282—284°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol erhöhte sich der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 287°. Das Präparat gab mit Tetranitromethan keine Farbreaktion und bei der Mischprobe mit Taraxerol-acetat eine Schmelzpunktserniedrigung von über 25°. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimierte Probe.

3,894 mg Subst. gaben 11,330 mg CO₂ und 3,848 mg H₂O
 C₃₂H₅₂O₃ Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,40 H 11,06%

$$[\alpha]_D = +73^\circ (c = 1,07)$$

Oxydation von Taraxerol-acetat (II) mit Selendioxyd zum Acetoxy-dien XII.

200 mg Substanz, gelöst in 60 cm³ Eisessig, kochte man mit 300 mg Selendioxyd 20 Stunden am Rückfluss. Darnach filtrierte man vom ausgeschiedenen Selen ab, nahm in Äther auf, wusch mit verdünnter Lauge und dann mit Wasser. Das Rohprodukt wurde an einer Säule von 7,5 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert. Petroläther-Benzol (9:1) eluierten 80 mg Kristalle, die aus Chloroform-Methanol umgelöst einen Smp. von 217—218° zeigten. Das Analysenpräparat, das mit Tetranitromethan eine braune Farbreaktion gab, wurde bei 180° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert.

3,640 mg Subst. gaben 11,015 mg CO₂ und 3,575 mg H₂O
 C₃₂H₅₀O₂ Ber. C 82,34 H 10,80% Gef. C 82,58 H 10,99%

Reduktion von Taraxeron (V) nach Clemmensen.

a) Zum Kohlenwasserstoff XIII. 1 g Substanz wurde in 240 cm³ Eisessig gelöst und mit 8 cm³ konz. Salzsäure und 8 g amalgamiertem Zink 8 Stunden bei Siedehitze belassen. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1,0 g Rohprodukt, das man an einer Säule von 42 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographierte. 200 cm³ Petroläther eluierten 720 mg Substanz vom Smp. 162—164°. Diese wurden aus Chloroform-Methanol mehrmals umkristallisiert, wobei man den Schmelzpunkt bis auf 180° erhöhen konnte. Aus den Mutterlauge von der Reinigung dieses Präparates wurden bei 161—162° schmelzende Nadeln isoliert, die man nun an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographierte. 60 cm³ Petroläther eluierten 330 mg kristalline Substanz, welche nach vier-

maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 164–165° schmolzen. Zur Analyse gelangte eine bei 150° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimierte Probe.

3,440 mg Subst. gaben 11,019 mg CO₂ und 3,730 mg H₂O

C₃₀H₅₀ Ber. C 87,73 H 12,27% Gef. C 87,40 H 12,14%

$[\alpha]_D = +25^0$ ($c = 1,14$)

b) Zum $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV). 250 mg Taraxeron (V) wurden in 60 cm³ Eisessig mit 2 cm³ konz. Salzsäure und 2 g amalgamiertem Zink während 24 Stunden bei Siedehitze reduziert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 240 mg kristallines Rohprodukt, das an der 40fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert wurde. Mit 60 cm³ Petroläther liessen sich 160 mg Kohlenwasserstoff eluieren, der aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. 184° kristallisierte und zur Analyse bei 170° sublimiert wurde.

3,363 mg Subst. gaben 10,819 mg CO₂ und 3,696 mg H₂O

C₃₀H₅₀ Ber. C 87,73 H 12,27% Gef. C 87,79 H 12,30%

$[\alpha]_D = -21^0$ ($c = 0,77$)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung liegt $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV) vor.

Überführung des Kohlenwasserstoffes XIII in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV).

120 mg Substanz vom Smp. 164–165° wurden mit 30 cm³ Eisessig, 1 cm³ konz. Salzsäure und 1 g Zinkamalgam 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert und das Petroläthereluat (100 mg) 2mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Smp. 183–184°. Das Präparat erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und optischer Drehung mit dem $\Delta^{13,18}$ -Oleanen als identisch.

$[\alpha]_D = -24^0$ ($c = 0,70$)

Überführung von $\Delta^{12,13; 18,19}$ -Oleadien (XV)¹⁾ in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV).

100 mg Substanz und 100 mg Platinoxid-Katalysator wurden bei 70–80° in 170 cm³ Eisessig während 16 Stunden in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach der Aufarbeitung erhielt man bei 170–173° schmelzende Kristalle, die 6mal aus Chloroform-Methanol umgelöst wurden und darnach konstant bei 185–186° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,660 mg Subst. gaben 11,734 mg CO₂ und 3,984 mg H₂O

C₃₀H₅₀ Ber. C 87,73 H 12,27% Gef. C 87,49 H 12,18%

$[\alpha]_D = -27^0$ ($c = 0,93$)

Nach Schmelzpunkt und Mischprobe ist dieses Präparat mit dem Produkte XIV aus der Reduktion von Taraxeron nach *Clemmensen* sowie mit dem β -Amyren-III²⁾ identisch.

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

Zusammenfassung.

Taraxerol ist ein pentacyclischer, einfach ungesättigter, sekundärer Triterpenalkohol. Durch Reduktion des entsprechenden Ketons Taraxeron nach *Clemmensen* wurde das $\Delta^{13,18}$ -Oleanen gewonnen.

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

¹⁾ L. Ruzicka, G. Müller & H. Schellenberg, *Helv.* **22**, 767 (1939), dort als Dehydro- β -amyren bezeichnet.

²⁾ A. Winterstein & G. Stein, *A.* **502**, 223 (1933).

137. Isolement et cristallisation de l' α -amylase de pancréas humain.

Sur les enzymes amylolytiques XIV¹⁾

par Ed. H. Fischer, F. Duckert et P. Bernfeld.

(4 V 50)

Dans un travail précédent, nous avons décrit les propriétés de l' α -amylase de salive humaine cristallisée²⁾. Cet enzyme se distingue par certains caractères de l' α -amylase de porc cristallisée³⁾. Il nous a semblé intéressant d'isoler l' α -amylase de pancréas humain pour la comparer aux deux autres.

Nous rapportons ici l'isolement et la cristallisation de l' α -amylase de pancréas humain⁴⁾ pour laquelle aucune étude d'enrichissement n'a été décrite jusqu'à maintenant. Les conditions de cette purification peuvent être améliorées. Nous n'avons pas cherché le rendement maximum mais la pureté du produit.

Produit de départ. Les glandes nous ont été fournies par l'Institut de Pathologie de l'Université de Genève⁵⁾. Immédiatement après dissection, les pancréas sont plongés dans de l'acétone à 0°. Ils sont extrêmement variables d'aspects et de propriétés. Certaines de ces glandes colorées en rouge-brun sont éliminées: elles sont impropres à une extraction d'enzyme.

Purification et cristallisation. Les dosages d'activité sont effectués selon la méthode décrite précédemment⁶⁾. On dose colorimétriquement les sucres réducteurs formés en 3 min. à 20° par action de l'amylase sur l'amidon soluble *Zulkowski*. Au moment de la réaction, la solution contient 0,5% de substrat, des phosphates 0,01-m. qui tamponnent à pH 6,9 et du chlorure de sodium 0,0035-m. La valeur de réduction est exprimée en mg de maltose hydraté ($C_{12}H_{22}O_{11}$, H_2O). Le degré de pureté est donné par le quotient mg maltose/mg d'azote de l'enzyme.

¹⁾ XIIIe communication, *Helv.* **33**, 207 (1950).

²⁾ K. H. Meyer, Ed. H. Fischer, A. Staub & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 2158 (1948).

³⁾ K. H. Meyer, Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, *Exp.* **2**, 362 (1946); K. H. Meyer, Ed. H. Fischer et P. Bernfeld, *Exp.* **3**, 106 (1947); *Arch. Biochem.* **14**, 149 (1947); Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 1831 (1948).

⁴⁾ Comm. prélimin.: K. H. Meyer, Ed. H. Fischer, P. Bernfeld & F. Duckert, *Arch. Biochem.* **18**, 203 (1948).

⁵⁾ Nous remercions M. le Prof. E. Rutishauser pour les facilités qu'il nous a accordées.

⁶⁾ K. H. Meyer, Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, *Helv.* **30**, 64 (1947); G. Noelling & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 286 (1948).

Pour la purification de notre enzyme, nous avons mis au point une méthode très semblable à celles qui furent utilisées pour l'obtention de l' α -amylase de pancréas de porc et de l' α -amylase de salive humaine.

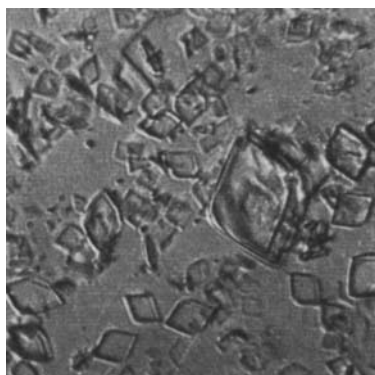
Dans le cas de l' α -amylase de pancréas humain, il est impossible de donner, comme on l'a fait pour les autres enzymes, les rendements et les enrichissements obtenus à chaque stade. En effet, au cours de la purification, nous avons constaté des variations brusques de l'activité totale de l'enzyme. Ce phénomène se manifeste à des stades différents, suivant les essais; il existe pourtant toujours. Il n'a pas été étudié pour lui-même. Nous en donnons trois exemples dans le tableau 1.

Tableau 1.

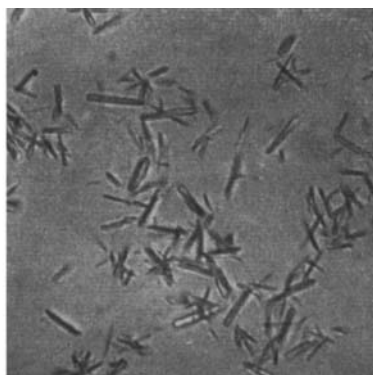
	Essai I	Essai II	Essai III
Activité de l'extrait brut	100%	100%	100%
Après Acétone I	64%	122%	88%
Après Acétone II	63%	50%	110%
Après $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ I	78%	41%	140%
Après $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ II	34%	65%	188%
Après stade final (acétone) . . .	16%	10%	60%

On peut donner plusieurs interprétations de ce phénomène, soit, par exemple, l'élimination de l'un ou l'autre des constituants, à des stades différents, d'un système activateur-inhibiteur, soit encore la désactivation irréversible d'une partie de l'enzyme suivie d'une libération de produit actif à partir d'un précurseur ou pro-enzyme. *Ruffo*¹⁾ a constaté pour une estérase, l'existence d'un phénomène analogue au cours de la dialyse d'un extrait de poudre sèche de foie de porc.

L'enzyme est enrichi 45 à 50 fois à partir de l'extrait brut.



× 730



× 730

Fig. 1.

α -Amylase de pancréas humain cristallisée.

¹⁾ A. *Ruffo*, Boll. soc. ital. biol. sper. **17**, 675 (1942).

Cristallisation. L' α -amylase de pancréas humain contenant moins que 30 % d'impuretés cristallise à partir d'une solution sursaturée à pH 8. On élimine les dernières impuretés par des recristallisations successives.

Recristallisations. Les cristaux d' α -amylase, fort peu solubles aux environs de la neutralité, se dissolvent lentement à pH 11. On recristallise à partir de cette solution ramenée à pH 8. Ce traitement n'entraîne qu'une faible perte d'activité de l'enzyme. L'enzyme pur a un quotient mg maltose/mg d'azote de 6380. Dans une publication préliminaire¹⁾, nous avons indiqué 4300 mg maltose/mg d'azote: cette valeur s'entendait pour un enzyme non recristallisé. (Tableau 2.)

Tableau 2.

Opération	% d'enzyme cristallisé	Degré de pureté*)	
		Cristaux	Eaux-mères
Cristallisation	70%	4300	1700
1ère recristallisation	75%	5700	2400
2e recristallisation	80%	6350	3800
3e recristallisation	80%	6380	6250

*) Exprimé en mg maltose/mg d'azote *Kjeldahl*.

Teneur de la glande en amylase. Les pancréas humains sur lesquels nous avons travaillé étaient beaucoup moins riches en α -amylase que les pancréas de porc. A partir d'un kilo de glandes fraîches, on obtient environ 200 mg d'amylase pure, alors que l'on en a 2 à 3 g à partir du pancréas de porc.

Partie expérimentale.

Purification: Les réactifs utilisés pour cette purification sont décrits dans une publication précédente²⁾. Les opérations se font entre 0 et 2°. Après chaque addition d'acétone, on prolonge l'agitation pendant 15 minutes; les centrifugations sont effectuées à 3000 t/min., sauf autre indication. Toutes les opérations doivent être rapidement enchainées afin d'éviter la destruction de l'enzyme.

Poudre de glande sèche: Après dissection, les glandes sont gardées dans l'acétone à -20° et hachées immédiatement ou, au plus tard, après quelques jours. Le stockage prolongé doit être évité, de même que le renouvellement de l'acétone, afin que la glande ne se dégraisse, ni ne se dessèche. Hâcher les pancréas secs et les dégraisser détruit la majeure partie de l'enzyme.

Les glandes sont broyées jusqu'à ce qu'elles forment une pulpe liquide. Celle-ci est violemment secouée trois fois avec son double volume d'acétone, trois fois avec un mélange éther-acétone 1:1, enfin trois fois avec son volume d'éther. Le produit est étendu à l'air pour éliminer l'éther, désagrégué à la main, et les parties fibreuses sont écartées. La poudre est finalement séchée sur du silicagel au vide poussé. Elle est stable, sa couleur — en général brun clair — est variable. Quand la poudre tend au brun-rouge foncé, elle n'est guère utilisable pour une purification.

Rendement en poudre sèche: 10% du poids des glandes fraîches.

¹⁾ Communication préliminaire, Arch. biochem. **18**, 203 (1948).

²⁾ Helv. **30**, 64 (1947).

Extraction: 48 g de poudre sèche sont suspendus dans 700 cm³ d'acétate de sodium 0,25-n., en présence de 1 cm³ de toluène et de quelques gouttes d'alcool décylque. L'amy-lase est extraite de la poudre sèche sous lente agitation pendant 48 heures. Le pH passe rapidement de 7,2 à 6,6; il se stabilise finalement entre 6,3 et 6,6. On centrifuge la sus-pension durant 45 minutes. Il se forme 2 couches liquides et un culot. La couche supé-rieure brune, très claire, contient la majeure partie de l'amy-lase. La couche active doit être soigneusement séparée de la seconde couche brune très foncée et du culot.

Stade I. Aux 600 cm³ de la solution centrifugée, on ajoute à pH 6,6 à partir de 4 en-tonnoirs, sous lente agitation, 420 cm³ d'acétone¹⁾ (40%)²⁾. L'addition dure 45 minutes; après 15 minutes d'attente on centrifuge 10 minutes et rejette le culot. A la solution décantée, on ajoute encore 720 cm³ d'acétone (64%) en 40 minutes. Après centrifugation (6 minutes) la solution surnageante est éliminée; le culot coloré en brun, débarrassé le plus possible de l'acétone, est dissous dans 160 cm³ d'eau. La solution est amenée à pH 7 par NH₄OH-n.

Stade II. Aux 160 cm³ de la solution du stade I, on ajoute 79 cm³ d'acétone (35%) en 30 minutes. On centrifuge 15 minutes, rejette le culot. A la solution on ajoute 0,5 g d'acétate de sodium et continue la précipitation avec 295 cm³ d'acétone (69%) en 30 mi-nutes. Après centrifugation (6 minutes) le culot est dissous dans 80 cm³ d'eau.

Stade III. Aux 80 cm³ du stade II portés au pH 8,2 par NH₄OH 0,1-n., on ajoute d'un seul coup, en un mince filet, 65,5 cm³ d'une solution de sulfate d'ammonium saturée à 0° et portée préalablement au pH 8,2 par NH₄OH. La concentration en sulfate atteint 0,45 de saturation. On maintient l'agitation durant 45 minutes, puis centrifuge à 5000t/min. pendant 30 minutes; cette vitesse est indispensable, si l'on veut séparer la totalité du précipité. Ce stade et le suivant doivent être effectués le plus rapidement possible et sans interruption. Le culot est dissous dans 80 cm³ d'eau. La solution est ajustée à pH 8,2 par NH₄OH 0,1-n.

Stade IV. On ajoute à la solution du stade III, d'un seul coup, la quantité de sulfate d'ammonium nécessaire pour porter la solution à 0,35 de saturation. Les conditions de travail sont identiques à celles du stade III. Le culot est dissous dans 100 cm³ d'eau³⁾.

Stade V. La solution du stade IV est traitée par 5 g d'Amberlite⁴⁾ IR-4 B chargée à l'acétate de sodium. On répète deux fois l'opération avec de l'Amberlite fraîche. L'agi-tation doit être juste suffisante pour maintenir l'Amberlite en suspension.

Après chaque échange, l'Amberlite est décantée et lavée à l'eau. Les eaux de lavages sont réunies à la solution. On arrive à un volume final d'environ 150 cm³. Le pH passe au cours du traitement de 6,5 à 8. Les derniers grains d'Amberlite sont éliminés par une filtration rapide sur un tampon de laine de verre. Au cours de ce stade, on échange les ions sulfuriques contre les ions acétiques. Il n'y a pas d'enrichissement.

Stade VI. Aux 150 cm³ de la solution, on ajoute 0,5 g d'acétate de sodium. On pré-cipite l' α -amylase par 370 cm³ d'acétone (70%) en 40 minutes. Après centrifugation (15 minutes) on retourne les tubes pour laisser égoutter toute l'acétone, puis on essuie les parois du tube et triture le culot dans un peu de NaOH 0,01-n. jusqu'à la consistance d'une pulpe liquide. On élève ensuite le pH par un peu de NaOH 0,1-n. jusqu'à 10,5 pour dissoudre l'enzyme.

Cristallisation. Après une nuit, on ramène le pH à 8,5 au moyen de CH₃COOH 0,1-n. Cette solution est encore légèrement colorée en jaune. La coloration dépend du produit de départ. La solution est abandonnée au frigo à 0°. L'amy-lase cristallise plus ou moins rapidement; généralement au bout de 10 à 15 jours les 75% de l'enzyme ont cristallisé.

1) Acétone à 95%.

2) Teneur finale en acétone.

3) Pour améliorer le rendement de ces 2 stades, on peut élever les concentrations en sulfate d'ammonium à 0,5 de saturation pour le stade III et à 0,4 pour le stade IV, au détriment de la pureté; il faut alors avoir des cristaux d'amorçage.

4) Pesée après dessiccation sommaire entre 2 feuilles de papier filtre.

Recristallisation. La suspension des cristaux du stade précédent est centrifugée. Les cristaux sont lavés 3 fois à l'acétone 30%, puis 2 fois à l'eau. Finalement, les cristaux sont suspendus dans très peu d'eau, le pH est porté à 11. Le pH baisse au cours de la mise en solution et il faut continuellement le réajuster à 11 avec NaOH 0,1-n. Après dissolution, on centrifuge pour éliminer quelques impuretés insolubles. Le pH est ramené à 8,5. On laisse recristalliser à 0°.

Nous exprimons à M. le Professeur *Kurt H. Meyer* notre vive reconnaissance pour ses conseils et l'intérêt qu'il a témoigné à ce travail.

Ces recherches ont été effectuées à l'aide des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

RÉSUMÉ.

Une méthode de purification de l' α -amylase de pancréas humain est décrite. Au cours de celle-ci, de brusques variations d'activité ont été constatées sans qu'on en ait pu déterminer la cause exacte. L'enzyme a été cristallisé et recristallisé après enrichissement de 45 à 50 fois. On en obtient environ 200 mg à partir d'un kilo de pancréas.

Après trois recristallisations successives, le degré de pureté des eaux-mères atteint pratiquement celui du produit cristallisé. L'électrophorèse à différents pH montre qu'il s'agit d'une seule substance homogène. Les cristaux doivent donc être considérés comme de l' α -amylase de pancréas humain pure.

Laboratoire de Chimie organique et inorganique
de l'Université de Genève.

138. Propriétés de l' α -amylase de pancréas humain. Comparaison avec les autres α -amylases cristallisées. Sur les enzymes amylolytiques XV¹⁾

par **P. Bernfeld, F. Duckert et Ed. H. Fischer.**

(4 V 50)

Dans le cadre de nos travaux sur les α -amylases cristallisées, la question s'est posée de l'identité des enzymes de différentes origines. On peut se demander, par exemple, si la même glande prélevée sur les animaux d'espèces différentes produit un même enzyme ou si, au contraire, c'est l'espèce et non l'organe qui détermine cette identité.

C'est pour répondre à cette question que nous avons étudié les propriétés de l' α -amylase de pancréas humain. Nous allons d'abord montrer son identité avec l' α -amylase de salive humaine, puis nous comparerons les propriétés de l' α -amylase humaine à celle des autres α -amylases cristallisées.

¹⁾ Précédente Communication, *Helv.* **33**, 1060 (1950).

Recristallisation. La suspension des cristaux du stade précédent est centrifugée. Les cristaux sont lavés 3 fois à l'acétone 30%, puis 2 fois à l'eau. Finalement, les cristaux sont suspendus dans très peu d'eau, le pH est porté à 11. Le pH baisse au cours de la mise en solution et il faut continuellement le réajuster à 11 avec NaOH 0,1-n. Après dissolution, on centrifuge pour éliminer quelques impuretés insolubles. Le pH est ramené à 8,5. On laisse recristalliser à 0°.

Nous exprimons à M. le Professeur *Kurt H. Meyer* notre vive reconnaissance pour ses conseils et l'intérêt qu'il a témoigné à ce travail.

Ces recherches ont été effectuées à l'aide des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

RÉSUMÉ.

Une méthode de purification de l' α -amylase de pancréas humain est décrite. Au cours de celle-ci, de brusques variations d'activité ont été constatées sans qu'on en ait pu déterminer la cause exacte. L'enzyme a été cristallisé et recristallisé après enrichissement de 45 à 50 fois. On en obtient environ 200 mg à partir d'un kilo de pancréas.

Après trois recristallisations successives, le degré de pureté des eaux-mères atteint pratiquement celui du produit cristallisé. L'électrophorèse à différents pH montre qu'il s'agit d'une seule substance homogène. Les cristaux doivent donc être considérés comme de l' α -amylase de pancréas humain pure.

Laboratoire de Chimie organique et inorganique
de l'Université de Genève.

138. Propriétés de l' α -amylase de pancréas humain. Comparaison avec les autres α -amylases cristallisées. Sur les enzymes amylolytiques XV¹⁾

par **P. Bernfeld, F. Duckert et Ed. H. Fischer.**

(4 V 50)

Dans le cadre de nos travaux sur les α -amylases cristallisées, la question s'est posée de l'identité des enzymes de différentes origines. On peut se demander, par exemple, si la même glande prélevée sur les animaux d'espèces différentes produit un même enzyme ou si, au contraire, c'est l'espèce et non l'organe qui détermine cette identité.

C'est pour répondre à cette question que nous avons étudié les propriétés de l' α -amylase de pancréas humain. Nous allons d'abord montrer son identité avec l' α -amylase de salive humaine, puis nous comparerons les propriétés de l' α -amylase humaine à celle des autres α -amylases cristallisées.

¹⁾ Précédente Communication, *Helv.* **33**, 1060 (1950).

Propriétés de l'enzyme pur.

Nature protéique. L' α -amylase de pancréas humain, comme celle de salive humaine¹⁾, donne des réactions typiques des protéines, par exemple les réactions du biuret et de la ninhydrine. Elle coagule à la chaleur et est désactivée irréversiblement par l'acide trichloracétique. Elle contient 15,8% d'azote et moins de 0,01% de phosphore.

Activité en fonction du pH. L'enzyme est actif entre les pH 4 et 9,5. Son optimum d'action se situe au pH 6,9 (fig. 1).

Stabilité. L' α -amylase de pancréas humain est stable en solution aqueuse dans un espace de pH étendu. A 20°, on n'observe aucune perte d'activité pendant 30 heures entre les pH 4 et 11. Entre les pH 6 et 9,5, l'enzyme est très stable, tandis qu'aux pH 4 et 11, l'activité baisse assez rapidement (fig. 2).

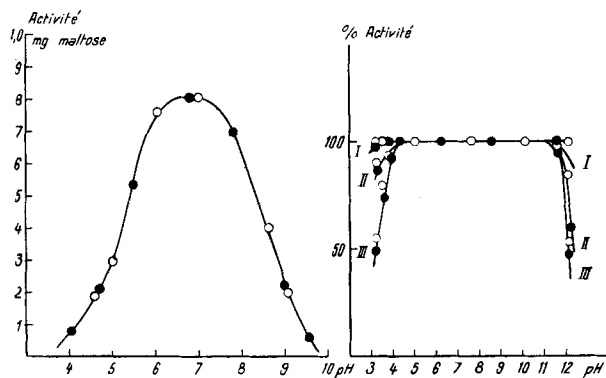


Fig. 1.

Activité en fonction du pH

Fig. 2.

Stabilité à 20° en fonction du pH

I. Après 30 min.; II. Après 2 h.

III. Après 24 h.

- α -amylase de pancréas humain
- ◐ α -amylase de salive humaine

Solubilité. Elle a été déterminée sur une suspension de cristaux dans un tampon de phosphates 0,02-m. à pH 6,9, contenant 0,07-m. de NaCl. A 3°, elle est de $0,23 \pm 0,02\%$ (fig. 3). A pH 8 elle n'est que de 0,5 à 0,6% et n'augmente fortement qu'au-dessus de pH 9.

Solubilité du mélange des deux amylases humaines. Elle a été déterminée dans les mêmes conditions sur une suspension à parties égales des 2 enzymes (fig. 3).

Electrophorèse. Plusieurs électrophorèses de l'amylase de pancréas humain ont été effectuées à différents pH au-dessus du point isoélectrique. Les diagrammes ont montré l'existence d'un seul composant,

¹⁾ P. Bernfeld, A. Staub & Ed. H. Fischer, Helv. 31, 2165 (1948).

indice d'une substance homogène. Quoique l'enzyme soit stable, bien en dessous du point isoélectrique, sa solubilité à ces pH est trop faible pour permettre une électrophorèse. Sa mobilité électrophorétique est de $3,75 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1} \text{ volt}^{-1}$ au pH 10,14.

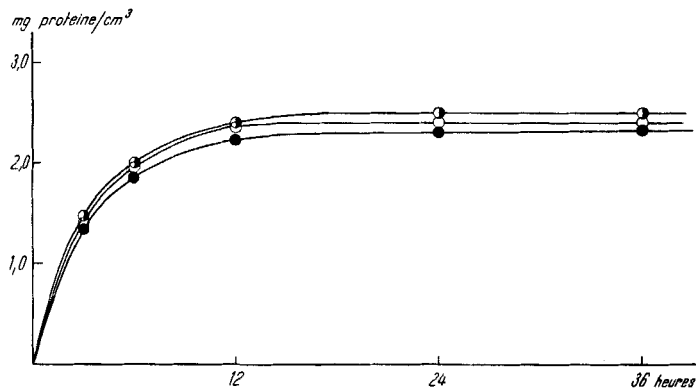


Fig. 3.

Solubilité des α -amylases humaines et de leur mélange à $+3^\circ$, à pH 6,9.

- α -amylase de pancréas humain ○ α -amylase de salive humaine
- mélange des deux amylases

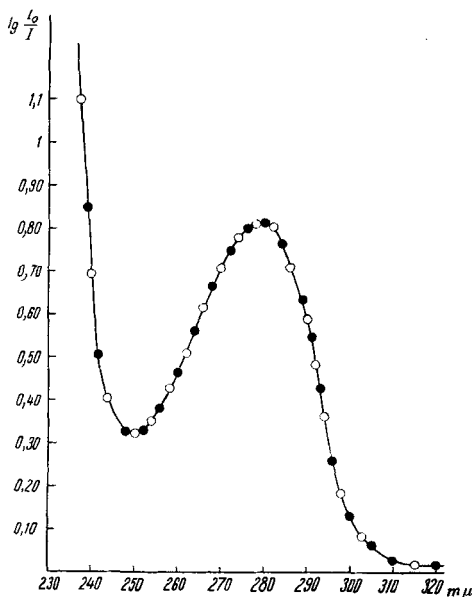


Fig. 4.

Spectre d'absorption des amylases humaines cristallisées déterminées au « Beckman photoelectric quartz spectrophotometer »

$c = 0,137 \text{ mg de substance par cm}^3$ pour les deux enzymes; cuves: 1 cm d'épaisseur.

- α -amylase de pancréas humain ○ α -amylase de salive humaine

Electrophorèse du mélange des amylases humaines. Les α -amylases humaines mélangées se sont comportées au cours de 2 électrophorèses effectuées au pH 8,6 et 10,14 comme une seule substance homogène.

Spectres d'absorption. Les spectres d'absorption des amylases humaines dans l'ultra-violet sont parfaitement identiques. Ils présentent un maximum à 280 m μ et un point d'inflexion à 292 m μ (fig. 4).

Comparaison de l' α -amylase humaine avec les autres α -amylases.

Nous comparerons ici plus spécialement l'amylase humaine avec l' α -amylase de pancréas de porc. En effet, bien que leur action sur les constituants de l'amidon soit semblable, les α -amylases végétales (de malt ou de bactéries — *B. subtilis* —) se distinguent très nettement des amylases animales. En particulier, elles présentent un pH optimum d'action nettement plus bas et leur solubilité est beaucoup plus grande. Elles sont plus sensibles à l'action des métaux lourds, ce qui laisse supposer qu'elles contiennent des groupes —SH. Enfin l' α -amylase de malt possède une activité spécifique (environ 1300 mg maltose/mg N) 3 à 5 fois plus faible que celle des amylases animales et contrairement à celles-ci, elle n'est pas activée par l'ion chlore mais par le calcium¹⁾.

Par contre, les α -amylases animales sont étroitement apparentées du point de vue de leurs propriétés, malgré certaines différences particulières entre l' α -amylase de pancréas de porc et l'amylase humaine par exemple. C'est ce que montre le tableau 1.

Tableau 1.

	α -Amylase humaine ²⁾	α -Amylase de pancréas de porc ³⁾
Activité ⁴⁾ par mg d'azote	6400	4000
Activité par mg d'enzyme	1000	630
Teneur en azote	15,8%	15,8%
Teneur en phosphore	<0,01%	<0,05%
Teneur en soufre	0%	0%
Optimum d'action	pH 6,9	pH 6,9
Activation par Cl'	+	+
Zone de stabilité	pH 4,5 à 11	pH 7 à 8,5
Solubilité à pH 8,0	0,5%	4%
Mobilité électrophorétique à pH 10,14	$3,75 \cdot 10^{-5}$ cm ² sec ⁻¹ volt ⁻¹	$3,55 \cdot 10^{-5}$ cm ² sec ⁻¹ volt ⁻¹
Spectre d'absorption:		
Maximum	280 m μ	280 m μ
Point d'inflexion	292 m μ	292 m μ
Quotient $\frac{\text{pouvoir saccharogène}}{\text{pouvoir dextrinogène}^5)}$. .	9,5 \pm 0,2	9,8 \pm 0,2

¹⁾ S. Schwimmer & A. K. Balls, J. Biol. Chem. **179**, 1063 (1949).

²⁾ P. Bernfeld, A. Staub & Ed. H. Fischer, Helv. **31**, 2165 (1948).

³⁾ Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, Helv. **31**, 1831 (1948).

⁴⁾ Exprimé en mg maltose.

⁵⁾ P. Bernfeld & M. Fuld, Helv. **31**, 1423 (1948).

On voit que les teneurs en azote, phosphore et soufre des 2 enzymes sont identiques, ainsi que leur optimum d'action, leur spectre d'absorption et leur quotient pouvoir saccharogène/pouvoir dextrinogène. Ils sont tous deux activés au même degré par l'ion chlore. Ces deux enzymes ne possèdent à pH 6,9 en absence de NaCl que 10 à 15 % de l'activité obtenue à la concentration optimum de 0,01-m. en NaCl.

Les autres propriétés différencient nettement l' α -amylase humaine de celle du pancréas de porc. L'activité spécifique de l'enzyme humain, exprimée en mg de maltose par mg d'azote, est bien supérieure. Sa solubilité est moindre, elle n'augmente que peu jusqu'au pH 8,7—9,0 pour atteindre environ 6% vers pH 11 (NH_4OH). Sa stabilité en fonction du pH est beaucoup plus grande. Alors que l'amylase de pancréas de porc ne possède un maximum de stabilité qu'entre les pH 6,8 et 8,5, l'amylase humaine est stable, dans les mêmes conditions, entre pH 4,5 et 11. Cependant, ces deux enzymes ne perdent aucune activité par dialyse prolongée à 2° aux pH compris entre 7 et 8,5. Les électrophorèses ont montré que ces deux enzymes ont des mobilités différentes. Une électrophorèse effectuée à pH 10,14 sur un mélange d'amylase humaine et d'amylase de porc, a permis d'observer la séparation des deux composantes.

La structure cristalline des trois enzymes, quoique fort semblable, n'est pourtant pas identique. Sans pouvoir mesurer les angles des cristaux avec exactitude puisque ceux-ci se présentent rarement dans une position analogue, on voit néanmoins que les angles extrêmes des cristaux des deux amylases humaines sont les mêmes. Les cristaux d' α -amylase de pancréas de porc présentent par contre des angles extrêmes plus aigus (fig. 5).

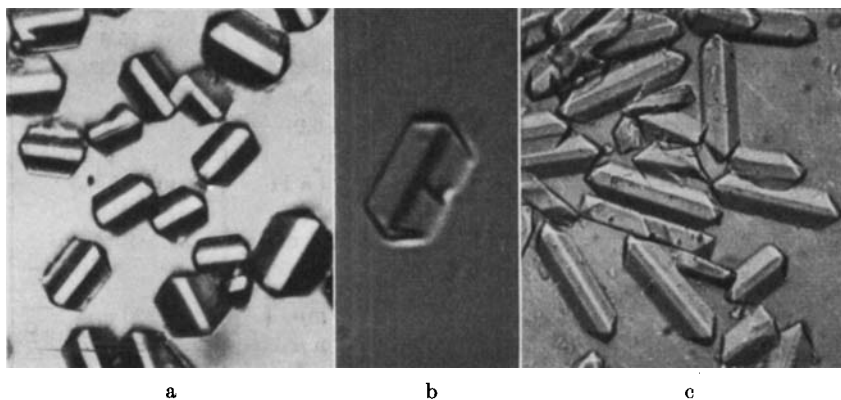


Fig. 5.

- a α -amylase de salive humaine
- b α -amylase de pancréas humain
- c α -amylase de pancréas de porc

Signalons enfin qu'au cours d'un essai sérologique préliminaire, nous avons injecté à des lapins 20 mg d' α -amylase de salive humaine cristallisée, tous les deux jours, ceci pendant 15 jours. Dans les 3 semaines suivant la dernière injection, nous avons examiné les réactions des sérums de ces lapins vis-à-vis des α -amylases animales, sans résultat. Ceci pourrait s'expliquer par le poids moléculaire plutôt bas de ces enzymes (45 000 pour l' α -amylase de porc), ce qui leur conférerait un pouvoir antigène relativement faible. C'est pourquoi ces essais devraient être repris avec une beaucoup plus grande quantité de matériel, afin que la période de sensibilisation puisse s'étendre sur quelques mois.

Discussion:

Nous venons de montrer que les deux α -amylases humaines de salive et de pancréas sont identiques. Ce résultat correspond à ce que *Bonnichsen*¹⁾ a obtenu pour des catalases de différentes origines. Cet auteur a établi que la catalase du sang de cheval est identique à celle du foie de cet animal, mais diffère de la catalase du sang humain. Ses observations, comme les nôtres, semblent prouver que ce n'est pas l'organe producteur qui détermine la constitution d'un enzyme, mais bien l'espèce animale. Ceci nous autorise donc à parler d'une seule α -amylase humaine et à admettre que l' α -amylase des leucocytes humains est identique aux deux autres amylases humaines.

Partie expérimentale.

Stabilité au pH. Les essais de stabilité en fonction du pH ont été faits à 20°. dans les mêmes conditions que pour l' α -amylase de salive²⁾.

Solubilité. Environ 30 mg d' α -amylase cristallisée (degré de pureté 6200 mg de maltose/mg N) sont suspendus dans 3 cm³ d'un tampon au phosphate-NaCl à pH 6,9 (concentration finale: phosphates 0,02-m., NaCl 0,07-m.) et agités à 3° au moyen de billes de verre, les tubes d'essai étant fixés sur une secoueuse rotative.

Pour déterminer la concentration en α -amylase, on centrifuge la suspension et pèse environ 150 mg de la solution claire, portés à 3 cm³ directement dans une des cuves du «*Beckman photoelectric quartz spectrophotometer*». On détermine l'absorption de la solution à 280 μ . Les déterminations ont été faites après 3, 6 et 12 h., puis de 12 en 12 heures jusqu'à ce qu'on ait atteint une valeur constante.

La cristallisation de l'enzyme étant lente et toujours accompagnée d'une certaine désactivation, nous n'avons pas pu déterminer sa solubilité à partir d'une solution saturée, même en présence de cristaux d'amorçage.

Electrophorèses de mélanges d'amylases. 100 à 150 mg des enzymes à étudier sont suspendus dans environs 20 cm³ d'eau. La suspension, amenée et maintenue à pH 10 par NaOH 0,1-n., est secouée légèrement jusqu'à dissolution totale des cristaux. La solution est centrifugée, puis congelée, à -70°, et la glace est sublimée au vide poussé. La poudre sèche ainsi obtenue est suspendue dans un peu d'eau, dissoute à pH 10,1 (NaOH 0,1-n.) et portée à un volume de 5,5 cm³. On y ajoute 5,5 cm³ d'un tampon glycocolle-NaCl de $\mu = 0,2$, pH = 10,14. Volume total 11 cm³, μ final 0,1, pH final 10,1. Pour diminuer l'importance des gradients extraordinaires δ et ϵ , on effectue l'électrophorèse contre un tampon glycocolle-NaCl de $\mu = 0,113$.

¹⁾ R. K. *Bonnichsen*, Arch. Biochem. **12**, 83 (1947).

²⁾ P. *Bernfeld*, A. *Staub* & Ed. H. *Fischer*, Helv. **31**, 2165 (1948).

Nous exprimons à M. le Professeur *Kurt H. Meyer* notre vive reconnaissance pour ses conseils et l'intérêt qu'il a témoigné à ce travail.

Ces recherches ont été effectuées à l'aide des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

RÉSUMÉ.

Les propriétés de l' α -amylase de pancréas humain crist. ont été décrites. Elles sont absolument identiques à celles de l' α -amylase de salive humaine. A l'électrophorèse, un mélange des deux enzymes se comporte comme une seule substance homogène. Il y a donc identité entre ces deux enzymes et nous pouvons admettre l'existence d'une seule amylase humaine.

La différence entre l'amylase de pancréas humain et celle de pancréas de porc a été établie. Nous en concluons que, comme pour les catalases, c'est l'espèce et non l'organe producteur qui détermine la structure des amylases animales.

Laboratoire de Chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

139. Synthesen in der Biotinreihe. I. Derivate der 7,8-Diamino-6-keto-nonansäure

von C. A. Grob und W. von Tscharnern.

(4. V. 50.)

Die Molekel des Biotins (I) kann als substituierte Nonansäure betrachtet werden, in welcher die Kohlenstoffatome 6 und 9 durch Schwefel, die Kohlenstoffatome 7 und 8 durch einen Harnstoffrest verbunden sind. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint das Biotin durch relativ einfache Reaktionen mit der 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäure (II) verknüpft. Bei leichter Zugänglichkeit dieser Säure wäre vielleicht ein weiterer Weg zur Synthese des Biotins und verwandter Verbindungen gegeben. Es schien ferner möglich, dass die mikrobiologische Prüfung derart substituierter Nonansäuren weitere Anhaltspunkte über die Biogenese dieses Vitamins liefern würde.

In Analogie zum Biotin selbst, welches als einzige der stereoisomeren Verbindungen der Struktur I biologische Aktivität aufweist, kann angenommen werden, dass nur eine der acht möglichen isomeren 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäuren (II) für die weitere Verwendung geeignet ist. Aus diesem Grunde war es wünschenswert, die Synthese unter stereochemischer Kontrolle der Assymetriezentren durchzu-

Nous exprimons à M. le Professeur *Kurt H. Meyer* notre vive reconnaissance pour ses conseils et l'intérêt qu'il a témoigné à ce travail.

Ces recherches ont été effectuées à l'aide des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

RÉSUMÉ.

Les propriétés de l' α -amylase de pancréas humain crist. ont été décrites. Elles sont absolument identiques à celles de l' α -amylase de salive humaine. A l'électrophorèse, un mélange des deux enzymes se comporte comme une seule substance homogène. Il y a donc identité entre ces deux enzymes et nous pouvons admettre l'existence d'une seule amylase humaine.

La différence entre l'amylase de pancréas humain et celle de pancréas de porc a été établie. Nous en concluons que, comme pour les catalases, c'est l'espèce et non l'organe producteur qui détermine la structure des amylases animales.

Laboratoire de Chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

139. Synthesen in der Biotinreihe. I. Derivate der 7,8-Diamino-6-keto-nonansäure

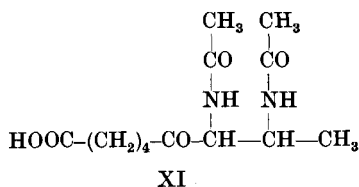
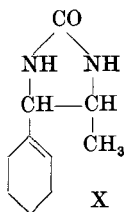
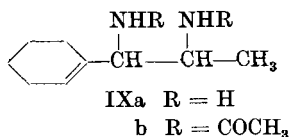
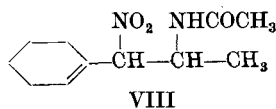
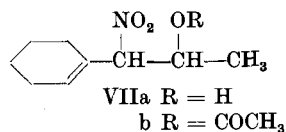
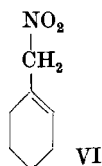
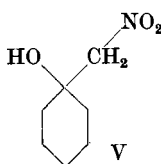
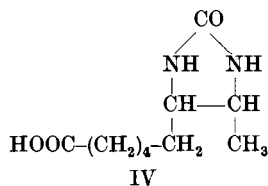
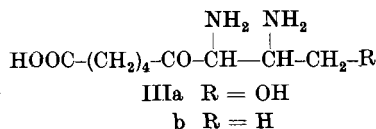
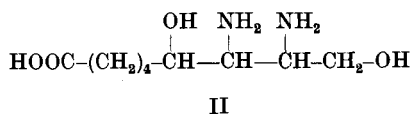
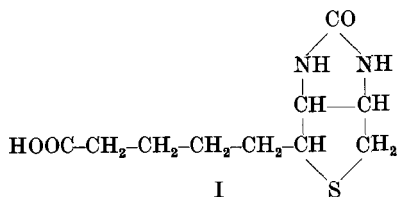
von C. A. Grob und W. von Tscharnern.

(4. V. 50.)

Die Molekel des Biotins (I) kann als substituierte Nonansäure betrachtet werden, in welcher die Kohlenstoffatome 6 und 9 durch Schwefel, die Kohlenstoffatome 7 und 8 durch einen Harnstoffrest verbunden sind. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint das Biotin durch relativ einfache Reaktionen mit der 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäure (II) verknüpft. Bei leichter Zugänglichkeit dieser Säure wäre vielleicht ein weiterer Weg zur Synthese des Biotins und verwandter Verbindungen gegeben. Es schien ferner möglich, dass die mikrobiologische Prüfung derart substituierter Nonansäuren weitere Anhaltspunkte über die Biogenese dieses Vitamins liefern würde.

In Analogie zum Biotin selbst, welches als einzige der stereoisomeren Verbindungen der Struktur I biologische Aktivität aufweist, kann angenommen werden, dass nur eine der acht möglichen isomeren 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäuren (II) für die weitere Verwendung geeignet ist. Aus diesem Grunde war es wünschenswert, die Synthese unter stereochemischer Kontrolle der Assymetriezentren durchzu-

führen. Als Vorstufe von II schien uns deshalb die 7,8-Diamino-6-keto-9-oxy-nonansäure (IIIa) geeignet, woraus sie durch stereochemisch gelenkte Reduktion erhältlich sein sollte. Zur Erleichterung der Aufgabe nahmen wir gleichzeitig die Synthese der etwas einfacher gebauten 7,8-Diamino-6-keto-nonansäure (IIIb) auf. Letztere schien zunächst durch relativ einfache chemische Prozesse in Desthio-biotin (IV) überführbar. Wie aber hier gezeigt werden soll, ist die Reduktion der Ketogruppe in der Säure IIIb mit den üblichen Mitteln nicht möglich. Bemerkenswerterweise gelingt die Reduktion zur sekundären Hydroxylgruppe in der analogen ω -substituierten Säure IIIa. Hierüber wird in der zweiten Mitteilung dieser Reihe berichtet.



Wir stellten zunächst 1-Nitromethyl-1-cyclohexanol (V) nach *Fraser & Kon*¹⁾ durch Kondensation von Cyclohexanon mit Nitromethan her. Durch Verwendung von einem Mol anstatt einer katalytischen Menge Natriumäthylat als Kondensationsmittel liess sich die Ausbeute von 45 auf 75% erhöhen. Die Wasserabspaltung nach der Vorschrift der obigen Autoren lieferte 1-Nitromethyl-cyclohexen (VI), welches mit Acetaldehyd in Gegenwart von Alkali zu 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-propan (VIIa) kondensiert wurde. Letzteres wurde mit Acetylchlorid in das Acetoxy-derivat VIIb übergeführt.

Es ist bekannt, dass Ester von 1,2-Nitroalkoholen bereits in Kontakt mit schwachen Basen Säure abspalten, wobei α -Nitroolefine entstehen²⁾. Ferner ist gezeigt worden, dass letztere leicht Amine³⁾ und Ammoniak⁴⁾ zu relativ unbeständigen 1,2-Nitroaminen anlagern. Letztere können auch direkt aus den Estern von Nitroalkoholen (z. B. Acetat oder Nitrat) mittels Ammoniak oder Aminen gewonnen werden⁴⁾. Wir fanden⁵⁾, dass sich Nitroamine im allgemeinen besonders gut herstellen lassen, wenn man die Acetate mit trockenem Ammoniak in Dioxan behandelt. Es fällt dabei Ammonacetat aus, welches leicht entfernt werden kann. Die instabilen Nitroamine werden mit Vorteil direkt in der Reaktionslösung acetyliert. So wurde aus der Acetoxy-nitroverbindung VIIb ein Gemisch der diastereomeren 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetyl-amino-propane (VIII) in guter Ausbeute erhalten.

Die beschriebene Reaktion ist insofern bemerkenswert, als Ester von Ammoniak gewöhnlich am Carbonyl-Kohlenstoffatom unter Bildung von Säureamiden angegriffen werden. Da nucleophiler Ersatz von Acetoxy-Anion durch Ammoniak unter den angegebenen Bedingungen ohne uns bekannte Analogie ist, glauben wir, dass unter Abspaltung von Essigsäure zunächst α -Nitroolefine gebildet werden. Letztere lagern aber leicht Amine an unter Bildung von Nitroaminen. Für diesen Mechanismus sprechen Versuche, über welche wir in einer weiteren Mitteilung eingehend berichten werden. Ähnliche Vorstellungen sind kürzlich von *Irving*⁶⁾ entwickelt worden, der darauf hinweist, dass diese anormale Reaktion nur eintritt, wenn leicht ionisierbarer Wasserstoff (in α -Stellung zur Nitrogruppe) vorhanden ist.

Das Gemisch der diastereomeren Nitro-acetylamine VIII lässt sich durch fraktionierte Kristallisation leicht in zwei einheitliche Racemate auftrennen, nämlich ein höherschmelzendes vom Smp. 174° (A-Reihe) und ein tieferschmelzendes vom Smp. 104° (B-Reihe). Diese Verbindungen enthalten zwei Asymmetriezentren, von denen eines Bestandteil eines tautomeriefähigen Systemes ist. Wird ein solches einheitliches Racemat in wässrigem Alkali gelöst, so resultiert ein

1) *H. B. Fraser & G. A. R. Kon*, Soc. **1934**, 604.

2) *E. Schmidt & G. Rutz*, B. **61**, 2142 (1928).

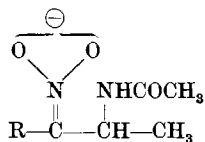
3) *D. E. Worrall*, Am. Soc. **49**, 1598 (1927).

4) *R. L. Heath & J. D. Rose*, Soc. **1947**, 1486.

5) Unveröffentlichte Versuche.

6) *H. Irving & H. I. Fuller*, Soc. **1948**, 1989; *H. Irving*, Soc. **1936**, 797.

mesomeres Anion, in welchem ein Zentrum infolge Beteiligung der Grenzform:



aufgehoben ist. Beim Ansäuern entstehen beide Racemate A und B im Verhältnis 7:3. Dieser Prozess hat also eine teilweise Inversion des betreffenden Assymmetriezentrums zur Folge. Damit ist die Möglichkeit gegeben, beide Verbindungen A und B nach Belieben ineinander überzuführen.

Die Reduktion des höherschmelzenden Isomeren VIII (A-Reihe) mit Aluminiumamalgam lieferte nach der Acetylierung das entsprechende Bis-acetylamin IXb vom Smp. 170°. Die Reduktion lässt sich auch mit Eisen-Salzsäure¹⁾ durchführen, doch entsteht dabei ein Gemisch des obigen Amins mit jenem der B-Reihe vom Smp. 237°. Die Verbindung IXb (A-Reihe) wurde mit konz. Salzsäure zum Salz des Diamins IXa hydrolysiert, welches mit Phosgen²⁾ das 2-Keto-4-cyclohexenyl-5-methyl-imidazolidin (X) vom Smp. 143° lieferte. Die analogen Reaktionen des tieferschmelzenden Nitroacetylamins VIII (B-Reihe) ergaben das Bis-acetylamin vom Smp. 237°, welches zum Imidazolidon-derivat X vom Smp. 202° führte.

Versuche zur oxydativen Spaltung der Doppelbindung im Cyclohexenring von X mit Kaliumpermanganat in Wasser³⁾ oder Aceton, ferner durch Hydroxylierung mit Perameisensäure und Nachoxydation nach *Adkins*⁴⁾ führten nicht zur gewünschten Ketosäure XI. Es konnten jeweils nur geringe Mengen saurer, undefinierter Produkte isoliert werden. Durch Ozon wurde die Doppelbindung in X überhaupt nicht angegriffen, was vermutlich auf einem sterischen Effekt beruht.

Demgegenüber gelingt die Aufspaltung des Cyclohexenringes im beweglicheren 1-Cyclohexenyl-1,2-bis-acetylaminopropan (IXb) durch Ozonisierung und Nachoxydation mit Silberoxyd nach *Asinger*⁵⁾ mit grosser Leichtigkeit. Auf diese Weise können die beiden wasserlöslichen 7,8-Bis-acetylamin-6-keto-nonansäuren (XI) vom Smp. 150° (A-Reihe) und Smp. 170° (B-Reihe) in guten Ausbeuten erhalten werden. Von diesen muss die eine stereochemisch dem DL-Desthiobiotin, die andere dem DL-allo-Desthiobiotin entsprechen (IV). Beide Säuren liefern mit Diazomethan kristallisierte Methylester.

¹⁾ *K. Johnson & E. F. Degering*, Am. Soc. **61**, 3194 (1939); *M. Senkus*, Ind. Eng. Chem. **40**, 506 (1948).

²⁾ *D. B. Melville*, Am. Soc. **66**, 1422 (1944).

³⁾ *C. C. Price*, Am. Soc. **61**, 1847 (1939).

⁴⁾ *H. Adkins & A. K. Roebuck*, Am. Soc. **70**, 4041 (1948).

⁵⁾ *F. Asinger*, B. **75**, 656 (1942).

Die beiden Säuren XI, bzw. ihre Ester, weisen ein anormales Verhalten auf, welches man ihren α,β -Diaminoketo-Gruppierungen zuschreiben muss. Dies äussert sich beispielsweise in der Reaktionsträgheit gegenüber den gewöhnlichen Carbonylreagenzien und katalytisch erregtem Wasserstoff, sowie in der Empfindlichkeit gegenüber Erhitzen mit Säuren oder Alkalien. Aus letzterem Grunde konnten die freien Diaminoketosäuren IIIb nicht erhalten werden. Mit Semicarbazid-acetat sowie Phenylhydrazin-acetat erfolgt kein Umsatz. Erst Dinitrophenylhydrazin in kalter verdünnter Salz- oder Schwefelsäure liefert die entsprechenden Dinitrophenylhydrazone. Die konventionellen Verfahren zur Überführung einer Keto- in eine Methylengruppe versagen. Die Clemmensen-Reduktion fällt ausser Betracht, weil die Verbindungen schon durch heisse Säure gespalten werden. Versuche, den Methylester von XI (A-Reihe) nach Wolff-Kishner zu reduzieren, führten zu einer bei 175° schmelzenden, hygroskopischen Verbindung, die am ehesten der Zusammensetzung $C_9H_{19}N_3O_3$ entsprach. Da diese Substanz schon durch Erhitzen der Ketosäure XI mit Hydrazinhydrat allein entsteht, kann jedenfalls nicht die erwartete Reduktion eingetreten sein.

Ferner liess sich der Methylester der Ketosäure XI (A-Reihe) weder mit Äthylmercaptan noch mit Äthandithiol zu den entsprechenden Thioacetalen umsetzen. Aus diesem Grunde konnte die Reduktion zur Diamino-nonansäure nach Wolfrom & Karabinos¹⁾ und Hauptmann²⁾ nicht untersucht werden. Die Ketosäuren XI liessen sich mit Wasserstoff über reduziertem Platinoxid in Eisessig nicht hydrieren. Der Methylester (A-Reihe) nahm mit Raney-Nickel bei Normaldruck, sowie bei 80 Atm und 60° keinen Wasserstoff auf. In allen Fällen wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Die Durchsicht der Literatur ergab, dass rein aliphatische α,β -Diaminoketone der vorliegenden Art noch nicht beschrieben sind. Andererseits sind eine Anzahl aromatisch substituierter Diaminoketone in den letzten Jahren von Cromwell und Mitarbeiter³⁾ untersucht worden. Diese Autoren haben bereits die ausserordentliche Trägheit der Ketogruppe bei der Reduktion und gegenüber Carbonylreagentien festgestellt⁴⁾ und auf sterische Hinderung zurückgeführt. In Anbetracht der voluminösen Substituenten in den von ihnen untersuchten Verbindungen mag dieser Effekt eine gewisse Rolle spielen. In unserem Falle scheint diese Erklärung weniger wahrscheinlich, doch wäre es angesichts der nur spärlichen Versuchsergebnisse verfrüht, heute schon eine allgemeine Erklärung geben zu wollen. Wir sind gegenwärtig mit der Untersuchung einfacher gebauter α,β -Diaminoketone

1) M. L. Wolfrom & J. V. Karabinos, Am. Soc. **66**, 909 (1944).

2) H. Hauptmann, Am. Soc. **69**, 562 (1947).

3) Zusammenfassung dieser Arbeiten: N. H. Cromwell, Chem. Rev. **38**, 83 (1946).

4) N. H. Cromwell & H. Hoeksema, Am. Soc. **67**, 124, 1658 (1945).

beschäftigt und hoffen später, auf die Ursachen ihres anormalen Verhaltens zurückzukommen.

Die beiden 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäuren (XI, A- und B-Reihe) besaßen im Hefetest (Melassebrennhefe) keine Biotinaktivität, scheinen also von diesem Mikroorganismus nicht in Desthio-biotin, bzw. Biotin, überführbar zu sein.

Wir danken Herrn Dr. V. Kocher, Mikrobiologisches Laboratorium St. Jakob, Basel, für die Durchführung der Biotinbestimmungen.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1-Nitromethyl-cyclohexanol¹⁾ (V).

Zu einer Lösung von 6,6 g Natrium in 300 cm³ absolutem Äthanol wird unter Feuchtigkeitsausschluss und sehr gutem Rühren ein Gemisch von 28 g Cyclohexanon und 17,5 g Nitromethan derart zutropft, dass die Temperatur 40° nicht übersteigt. Das Natriumsalz des Nitroalkohols scheidet sich sofort als weisser Niederschlag ab. Nach beendetem Zutropfen wird noch 2 bis 3 Stunden weitergerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der kristalline Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch noch mehr Natriumsalz gewonnen wird. Die gesamte Salzmenge wird in Eiswasser gelöst und unter Rühren langsam mit 30 cm³ Eisessig versetzt, wobei sich die Nitroverbindung ölig abscheidet. Nach Abtrennung der unteren Schicht wird der wässrige Teil dreimal ausgeäthert, die Ätherlösung mit dem Öl vereinigt, mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation bei 9 mm ergibt 33,8 g (75%) Produkt vom Sdp. 117–119°.

1-Nitromethyl-cyclohexen (VI).

Aus 82 g Nitromethyl-cyclohexanol, 82 cm³ absolutem Pyridin und 66 g Thionylchlorid wurden nach der Vorschrift von *Fraser & Kon*¹⁾ 61,8 g (85%) VI vom Sdp.₉ 98–102° erhalten.

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-propan (VIIa).

8 g VI in 30 cm³ 95-proz. Äthanol wurden unter Kühlung mit 3 g (20% Überschuss) Acetaldehyd versetzt und bei 0° 1,5 cm³ 2-n. NaOH zutropft. Nach viertägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde mit der berechneten Menge verdünnter Salzsäure neutralisiert, die Hauptmenge des Äthanol im reduzierten Vakuum unterhalb 40° entfernt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde im Hochvakuum destilliert und lieferte 8,1 g (77%) gelbliches Öl vom Sdp._{0,01} 100°. Zur Analyse wurde nochmals destilliert.

$C_9H_{15}O_3N$	Ber. C 58,36	H 8,16	N 7,56%
	Gef. „ 58,27	„ 8,22	„ 7,67%

Die Verbindung kann bei -10° oder eingeschmolzen bei Zimmertemperatur längere Zeit aufbewahrt werden. An der Luft bei gewöhnlicher Temperatur verfärbt sie sich jedoch schnell.

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetoxy-propan (VIIb).

12,5 g VIIa wurden in einem *Claisen*-Kolben bei 0° mit 5 cm³ reinem Acetylchlorid unter Umschwenken und in kleinen Portionen versetzt. Dann liess man das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen und unterwarf es der Destillation, wobei 13,5 g

¹⁾ *Fraser & Kon*, loc. cit.

(88,5%) VIIb bei 92—93° und 0,05 mm übergangen. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert, Sdp._{0,01} 73°; $n_D^{19} = 1,4750$; $d^{20} = 1,110$.

$C_{11}H_{17}O_4N$	Ber. C 58,16	H 7,49	N 6,16%
	Gef. „ 57,90	„ 7,38	„ 6,32%

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetyl-amino-propan (VIII).

61,0 g VIIb wurden in 250 cm³ Dioxan gelöst und unter mechanischem Rühren und Einleiten eines kräftigen Ammoniakstromes tropfenweise zu 430 cm³ Dioxan, welches zuvor mit Ammoniak gesättigt wurde, zugegeben. Es schied sich sofort kristallines Ammoniumacetat aus. Dann wurde noch während 5 Stunden unter Einleiten eines schwachen Ammoniakstromes weitergerührt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, überschüssiges Ammoniak im reduzierten Vakuum entfernt und das Filtrat mit 130 cm³ Acetanhydrid versetzt. Nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde noch 30 Minuten auf 60° erwärmt und die Lösung im reduzierten Vakuum unterhalb 50° eingengt, bis sich VIII (Isomer A) abzuscheiden begann. Dieses wurde abgenutscht und das Einengen und Abnutschen zweimal wiederholt. Das Filtrat wurde dann zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Essigester behandelt, wobei nochmals Isomer A, welches ungelöst blieb, gewonnen wurde. Insgesamt wurden 46,2 g (76%) Isomer A vom Smp. 167° erhalten. Die Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther umkristallisiert, wobei 4 g (6,5%) Isomer B, Smp. 103—104°, isoliert wurden, total also 50,2 g (82,5%) VIII.

Viermaliges Umkristallisieren des Isomeren A erhöhte den Smp. auf 173—174°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 58,45	H 7,96	N 12,38%
	Gef. „ 58,34	„ 8,10	„ 12,22%

Die Substanz ist auch in heissem Äther unlöslich, löslich dagegen in heissem Alkohol, Essigester und Chloroform.

Das Isomere B wurde noch dreimal aus Aceton-Äther umgelöst und schmolz dann bei 103—104°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 58,45	H 7,96	N 12,38%
	Gef. „ 58,70	„ 7,96	„ 12,29%

Die Substanz ist löslich in Essigester und heissem Äther.

Gegenseitige Umlagerung der Isomeren A und B von VIII.

2 g Isomer A (Smp. 173°) wurden in 25 cm³ 4-proz. NaOH gelöst und auf dem Wasserbad während 30 Minuten gelinde erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde tropfenweise mit Eisessig versetzt bis keine weitere Fällung entstand. Das getrocknete Isomerengemisch wurde im *Sohxlet*-Apparat vier Stunden mit Äther extrahiert. Beim Einengen der Ätherlösung schied sich wenig Isomeres A aus, welches abgenutscht wurde. Aus dem Filtrat schieden sich nach Zusatz von wenig Petroläther 600 mg (30%) des Isomeren B (Smp. 98—100°) aus. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation mit dem in der Extraktionshülle verbliebenen Isomeren A, kann dieses in einer Ausbeute von 92% in das Isomere B übergeführt werden.

1-Cyclohexenyl-1,2-bis-acetyl-amino-propan (IXb).

A-Reihe. Noch feuchte amalgamierte Aluminiumspäne aus 20 g Aluminium wurden mit 50 cm³ Methanol überschichtet und unter mechanischem Rühren mit einer Lösung von 10 g VIII in 50 cm³ Methanol versetzt. Die Reaktion setzte sofort unter Erwärmung ein. Nach dem Abflauen wurde auf 50—60° erwärmt und in kleinen Portionen 65 cm³ Wasser im Laufe von 2 Stunden hinzugefügt und noch weitere 3 Stunden bei 50—60° gerührt. Der Aluminiumschlamm wurde abgenutscht und viermal mit je 200 cm³ Methanol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft und der Rückstand unter Kühlung mit 50 cm² Acetanhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Acetan-

hydrid im reduzierten Vakuum entfernt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert, wobei 6,0 g (57%) IXb vom Smp. 170° erhalten wurden.

$C_{13}H_{22}N_2O_2$	Ber. C 65,54	H 9,25	N 11,76%
	Gef. „ 65,80	„ 8,99	„ 11,46%

Die Substanz war in Methanol, Aceton und Chloroform leicht, in Äther schwer löslich.

B.-Reihe. 3,78 g des Isomeren B (Smp. 103—104°) wurden in gleicher Weise mit 10 g Aluminiumamalgam reduziert. Bei der Acetylierung fielen 3,25 g (81%) IXb (B-Reihe), Smp. 227—229°, aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther schmolz die Verbindung bei 236—37°.

$C_{13}H_{22}N_2O$	Ber. C 65,54	H 9,25	N 11,76%
	Gef. „ 65,66	„ 9,05	„ 11,69%

Die Substanz ist in Methanol gut, in Aceton und Chloroform schwer löslich.

1-Cyclohexenyl-1,2-diamino-propan-dihydrochlorid (IXa).

A.-Reihe. 3,6 g IXb wurden mit 36 cm³ konz. Salzsäure während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde am Vakuum zur Trockne verdampft und in wenig Äthanol aufgenommen. Nach Zusatz von wenig Äther kristallisierten 2,49 g (64%) des Hydrochlorids von IXa aus, Smp. 245—250° unter Zersetzung.

$C_9H_{20}N_2Cl_2$	Ber. C 47,58	H 8,81	N 12,31%
	Gef. „ 47,87	„ 8,86	„ 12,50%

Die Substanz ist in Alkohol, Aceton und Wasser leicht, in Äther schwer löslich.

2-Oxo-4-methyl-5-(1-cyclohexenyl)-imidazolidin (X).

A.-Reihe. 500 mg des Hydrochlorides von IXa wurden in 47 cm³ 10-proz. Sodalösung gelöst und unter Rühren bei 0° ein langsamer Strom von Phosgen eingeleitet bis die Lösung kongosauer reagierte. Während des Einleitens fielen 340 mg farbloser Kristalle vom Smp. 142—43° aus. Die Mutterlauge wurde vollständig eingedampft und durch Extraktion des Rückstandes mit Methanol erhielt man noch weitere 40 mg Kristalle, Smp. 142—43°, so dass die Ausbeute total 380 mg (96%) betrug. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther schmolz die Substanz bei 143°.

$C_{10}H_{16}N_2O$	Ber. C 66,66	H 8,88	N 15,55%
	Gef. „ 66,49	„ 8,64	„ 15,51%

Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Essigester, Chloroform und Aceton; schwer in Äther und Wasser.

B.-Reihe. 1,5 g IXb (Smp. 236—37°) wurden entsprechend mit konz. Salzsäure zum Dihydrochlorid von IXa, Smp. 240—250°, hydrolysiert und mit Phosgen zu X ringgeschlossen. Ausbeute 1,01 g (95%). Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert, Smp. 201—202°.

$C_{10}H_{16}N_2O$	Ber. C 66,66	H 8,88	N 15,55%
	Gef. „ 66,75	„ 8,74	„ 15,69%

Die Substanz ist in Methanol und warmem Aceton gut, in kaltem Aceton und in Wasser schlecht löslich.

7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäure (XI).

A.-Reihe. 2 g IXb (Smp. 170°) wurden in 30 cm³ alkoholfreiem Chloroform gelöst und bei –15° mit einem Sauerstoffstrom, der 3,5% Ozon enthielt, während 30 Minuten (200 cm³ pro Minute) behandelt. Das Ozonid fiel als gallertige Masse mit bläulichem Schimmer aus. Das Chloroform wurde bei 20° im Vakuum abgedampft, der Rückstand in

45 cm³ Wasser gelöst und langsam auf 80° erwärmt. Die Lösung wurde eine Stunde bei dieser Temperatur belassen und nach dem Erkalten mit einer Suspension von Silberoxyd (aus 10 g Silbernitrat) in 5 cm³ Wasser unter gutem Rühren versetzt. Dann wurde tropfenweise n. Natronlauge bis zum Umschlagspunkt von Phenolphthalein zugefügt (8,4 cm³). Es wurde abgenutscht und das Filtrat mit n. Salzsäure bis eben zur kongosäuren Reaktion versetzt und durch eine dünne Schicht von Norit filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum unterhalb 50° zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen, filtriert und mit Äther bis zur leichten Trübung versetzt. Es kristallisierten 2,19 g (91%) Ketosäure XI in feinen Nadeln aus, Smp. 136—143°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 149—150°.

$C_{13}H_{22}N_2O_5$	Ber. C	54,54	H	7,70	N	9,80%
	Gef. „	54,73	„	7,77	„	9,65%

Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform und Wasser, unlöslich in Äther, Benzol und Petroläther.

B-Reihe. 500 mg IXb (Smp. 237°) wurden in 40 cm³ Chloroform während 20 Minuten bei 0° mit einem Ozonstrom behandelt, der 18 mg Ozon pro Minute enthielt. Es wurde wie oben nachoxydiert und aufgearbeitet, wobei 500 mg (83%) Ketosäure XI, Smp. 168—170°, erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 169—170°.

$C_{13}H_{22}N_2O_5$	Ber. C	54,54	H	7,70	N	9,80%
	Gef. „	54,29	„	7,67	„	9,82%

Die Substanz ist in Wasser, Methanol und Dioxan gut, in Aceton, Chloroform und Essigester schlecht, in Äther unlöslich.

2,4-Dinitrophenylhydrazon.

50 mg obiger Ketosäure (Smp. 169°) in 1 cm³ Wasser wurden mit 40 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 cm³ 2-n. Salzsäure und einigen Tropfen konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur versetzt und die klare Lösung stehengelassen. Nach einigen Stunden hatten sich gelbe Nadeln (60 mg) vom Smp. 210—220° abgesetzt. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol erhöhte sich der Smp. auf 221—223°.

$C_{19}H_{26}O_8N_6$	Ber. C	48,92	H	5,62	N	18,00%
	Gef. „	49,18	„	5,76	„	18,02%

Methylester der 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäure (XI).

A-Reihe. 1,1 g Ketosäure (Smp. 150°) wurden in wenig Methanol gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanolösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, in wenig Aceton aufgenommen, filtriert und mit Äther bis zur schwachen Trübung versetzt. Nach einigem Stehen kristallisierten 950 mg (82%) Ester, Smp. 95—100°, aus. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 107—109°.

$C_{14}H_{24}N_2O_5$	Ber. C	55,96	H	8,00	N	9,32%
	Gef. „	55,94	„	7,98	„	9,02%

B-Reihe. Die Ketosäure XI vom Smp. 170° wurde analog mit Diazomethan methyliert und lieferte prismatische Nadeln, Smp. 141—144°. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol-Äther erhöhte sich der Smp. auf 145—147°.

$C_{14}H_{24}N_2O_5$	Ber. C	55,96	H	8,00%	Gef. C	55,70	H	7,75%
----------------------	--------	-------	---	-------	--------	-------	---	-------

Reduktionsversuch des Methylesters von XI (A-Reihe) nach Wolff-Kishner.

Eine Lösung von 500 mg Natrium in 7 cm³ Methanol wurde mit einer Lösung von 500 mg des Methylesters in 5 cm³ Methanol unter Zusatz von 2,5 cm³ Hydrazinhydrat

während 18 Stunden im Einschlussrohr auf 175° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde eingedampft, in 10 cm³ Wasser aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure bis zur schwach kongosauren Reaktion versetzt. Es wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Chloroform mehrmals extrahiert. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb ein Öl, aus dem 550 mg Kristalle vom Smp. 172—175° durch Umkristallisieren aus Chloroform-Äther gewonnen werden konnten. Nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Äther und Sublimation bei 110—120° (0,02 mm) schmolz die Substanz bei 173—175°. Die Substanz war äusserst hygroskopisch und wurde im Schweinchen eingewogen.

$C_9H_{16}N_2O_3$, $\frac{1}{4} H_2O$ Ber. C 48,65 H 8,99 N 18,69%
Gef. „ 48,72 „ 8,87 „ 18,98%

Die Substanz löst sich gut in Methanol, Chloroform, mässig in Aceton und gar nicht in Äther.

Umsetzung der Säure XI (A-Reihe) mit Hydrazinhydrat.

100 mg Ketosäure XI (Smp. 150°) wurden mit 1 cm³ Hydrazinhydrat im Einschlussrohr 18 Stunden auf 175° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2-n. NaOH versetzt, um die Säure in das Natriumsalz überzuführen. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, um letzte Reste von Hydrazinhydrat zu entfernen. Hierauf wurde mit 2-n. Salzsäure eben kongosauer gestellt und wiederum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert, woraus sich nach Einengen und Versetzen mit Äther Kristalle vom Smp. 169—170° gewinnen liessen. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther schmolzen diese bei 172° und waren auf Grund des Mischschmelzpunktes identisch mit obigem Produkt vom Smp. 172—175°.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung E. Thommen).

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der beiden diastereomeren 7,8-Bis-acetyl-amino-6-keto-nonansäuren (XI), ausgehend von Cyclohexanon, Nitromethan und Acetaldehyd, beschrieben. Die beiden als Zwischenprodukte auftretenden diastereomeren 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetyl-amino-propane (VIII) lassen sich ineinander überführen, so dass die Synthese stereochemisch kontrolliert werden kann.

Die Ketogruppe der 7,8-Bis-acetyl-amino-6-keto-nonansäuren (XI), bzw. deren Ester, liess sich weder zur sek. Alkoholgruppe noch zur Methylengruppe nach den üblichen Methoden reduzieren.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Ketogruppe in α,β -Diaminoketonen im allgemeinen verminderte Reaktionsfähigkeit aufweist.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

140. Phenanthrolinchinone und Diazafluorene

von J. Druey und P. Schmidt.

(4. V. 50.)

Es ist schon verschiedentlich versucht worden, durch Oxydation von Phenanthrolinen zu Phenanthrolinchinonen zu gelangen. Mit Chromsäure, welche im Falle des Phenanthrens bekanntlich glatt zum Chinon führt, erhielten *A. Kaufmann & R. Radosevic*¹⁾ jedoch aus 4,7-Phenanthrolin statt des erwarteten o-Chinons die entsprechende Dipyridylcarbonsäure durch Ringöffnung. Mildere Oxydationsmittel griffen überhaupt nicht an. Beim 1,7-Phenanthrolin und 4,7-Phenanthrolin versuchten neuerdings *F. Linsker & R. L. Evans*²⁾ mit den verschiedensten Oxydationsmitteln, die entsprechenden Chinone herzustellen; Selendioxyd, Vanadinpentoxyd, Jodsäure, Perjodsäure und Chromsäure wurden ohne Erfolg angewandt. Mit Wasserstoffsuperoxyd erhielten diese Autoren die Di-N-oxyde der drei verschiedenen Phenanthroline.

Die Phenanthrolinchinone mussten daher als unzugänglich gelten, bis *G. F. Smith & F. Cagle*³⁾ in der 1,10-Reihe als Nebenprodukt bei der Nitrierung in sehr kleiner Ausbeute (ca. 1%) das 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon isolieren konnten. Andere Oxydationsmittel wie Chromsäure, Vanadinsäure, Perjodsäure und Peroxyd in Gegenwart von Alkali führten auch hier nicht zum Chinon.

Nach Angaben der Literatur²⁾ sollten 1,7- und 4,7-Phenanthrolin im Gegensatz zu 1,10-Phenanthrolin sich nicht nitrieren lassen. Wir versuchten deshalb, 1,7-Phenanthrolin mit Nitriersäure zum Chinon zu oxydieren, konnten aber nur Mononitrophenanthrolin in 8-proz. Ausbeute neben ca. 85% des unveränderten Ausgangsmaterials erhalten.

Wir fanden nun, dass sich 6-Oxy- und 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II) und 5,(6)-Methoxy-4,7-phenanthrolin (V) mit Nitriersäure in 90-proz. Ausbeute zu den bis jetzt noch nicht dargestellten 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III) und 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (VI) oxydieren. Entsprechend konnte auch aus dem 5,(6)-Methoxy-1,10-phenanthrolin (VIII)⁴⁾ in guter Ausbeute das 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon (IX) dargestellt werden⁵⁾.

¹⁾ *A. Kaufmann & R. Radosevic*, B. **42**, 2616 (1909).

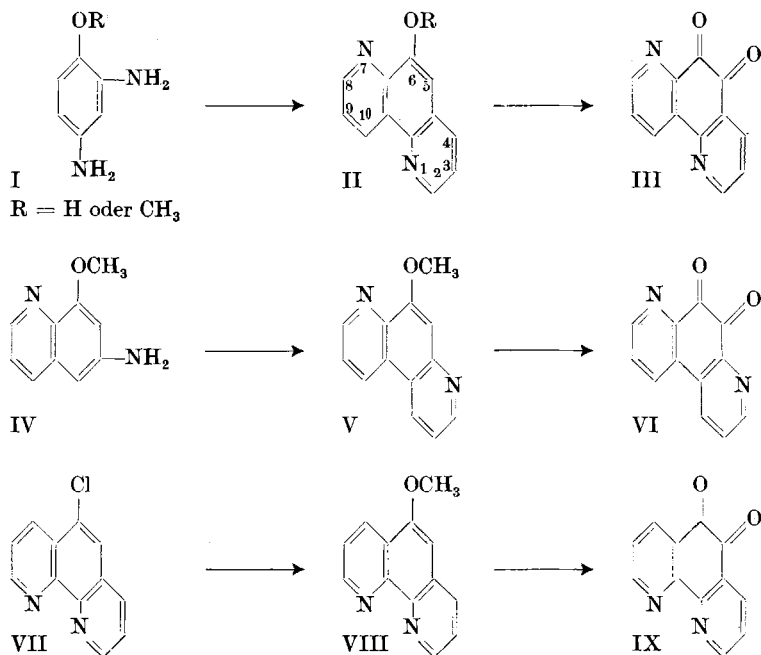
²⁾ *F. Linsker & R. L. Evans*, Am. Soc. **68**, 401 (1946).

³⁾ *G. F. Smith & F. Cagle*, J. Org. Chem. **12**, 781 (1947).

⁴⁾ In der o- und p-Reihe sind die nur in 5- und 6-Stellung substituierten Derivate, wie aus den Formeln sofort ersichtlich ist, jeweils identisch.

⁵⁾ Das Verfahren wurde zum Patent angemeldet.

Es zeigt sich also, dass gewisse Substituenten am aromatischen Kern, d. h. in 5- oder 6-Stellung des Phenanthrolins, die Chinonbildung ausserordentlich erleichtern. Nitriersäure scheint zu diesem Zwecke das beste Oxydationsmittel zu sein, da Versuche ausgehend von 6-Oxy-1,7-phenanthrolin mit Wasserstoffsuperoxyd und Kaliumpermanganat nicht zu den gewünschten Chinonen führten.



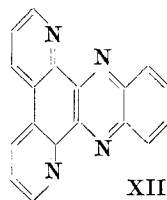
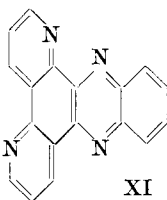
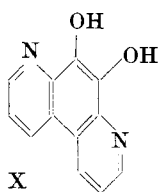
Die Methoxy-phenanthroline, welche als Ausgangsprodukte verwendet wurden, waren in der Literatur noch nicht beschrieben. Wir stellten das 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II) aus 2,4-Diaminoanisol (I) und das 5,(6)-Methoxy-4,7-phenanthrolin (V) aus 6-Amino-8-methoxy-chinolin (IV)¹⁾ nach der *Skraup*'schen Synthese dar. Das 5,(6)-Methoxy-1,10-phenanthrolin (VIII) wurde aus 5,(6)-Chlor-1,10-phenanthrolin (VII)²⁾ durch Kondensation mit Natriummethylat erhalten.

Die Chinon-Struktur erhellt aus der Bildung typischer Derivate. So lassen sich 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III) und 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (VI) mit Phenylendiamin zu den entsprechenden Dipyridophenazinen XI und XII kondensieren. Mit Hydroxylaminhydrochlorid wurden die Monoxime erhalten. Das Chinon VI konnte zu dem beständigen 5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolin (X) hydriert werden.

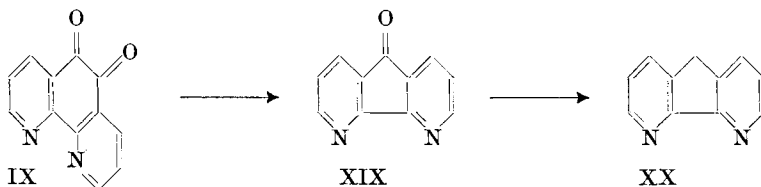
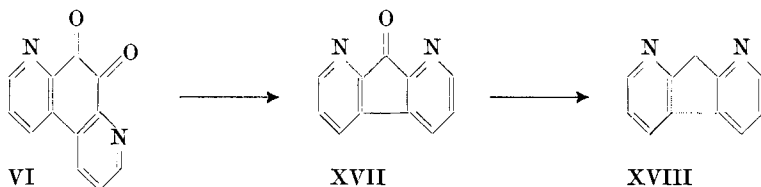
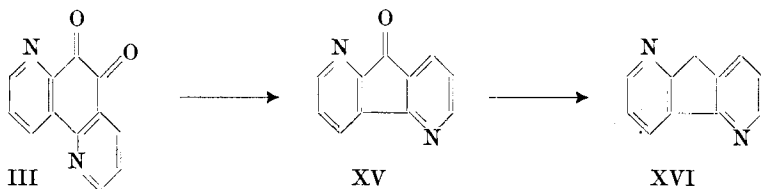
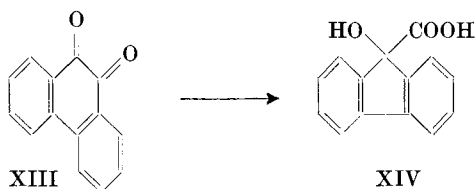
¹⁾ E. Fourneau, Ann. Inst. Pasteur **44**, 719 (1930).

²⁾ F. Richter, Am. Soc. **66**, 398 (1944).

Das entsprechende Derivat der 1,7-Reihe scheint jedoch unbeständig zu sein.

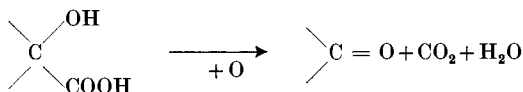


Durch alkalische Umlagerung der Phenanthrolinchinone erhielten wir über die Diazafluorenone das in der Literatur noch nicht beschriebene Ringsystem der Diazafluorene. Im Gegensatz zum Phenanthrenchinon (XIII), welches sich im alkalischen Milieu in 9-Oxy-9-carboxy-fluoren (XIV) umlagert, konnten in der Phenanthrolinreihe nur die entsprechenden Diazafluorenone isoliert werden. Das 1,5-Diazafluorenon-9 (XV), das 1,8-Diazafluorenon-9 (XVII) und das 4,5-Diazafluorenon-9 (XIX) wurden nach *Wolff-Kishner* zu den



Grundkörpern 1,5-Diazafluoren (XVI), 1,8-Diazafluoren (XVIII) und 4,5-Diazafluoren (XX) reduziert und es wurden auch die Ketoxime der Diazafluorenone dargestellt.

Unsere Arbeiten waren bereits abgeschlossen, als jüngst *F. Smith & E. Inglett*¹⁾ die alkalische Umlagerung des Nebenproduktes IX der Nitrierung des 1,10-Phenanthrolins beschrieben. Sie erhielten wie wir das 4,5-Diazafluoren-9 (XIX). Nach ihren Beobachtungen ist das 4,5-Diazafluoren-9 aus dem Chinon durch Kohlenmonoxyd-Abspaltung entstanden. Hingegen glauben wir, dass das 1,5- und 1,8-Diazafluoren, entsprechend dem oben genannten Reaktionsmodus beim Phenanthrenchinon, über die 9-Oxy-9-carboxydiazafluorene entstehen. Diese sind jedoch nicht beständig genug, um isoliert werden zu können. Wir stützen unsere Ansicht darauf, dass bei Neutralisation der alkalischen Reaktionslösung immer eine Kohlendioxydentwicklung nachgewiesen werden konnte, und ferner auf die Tatsache, dass bei der Umlagerung des 5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolins (VI) als Nebenprodukt 5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolin (X) isoliert werden konnte. Die Bildung der Dihydrostufe hängt offenbar mit dem für die Oxydation zum Keton benötigten Sauerstoffbedarf zusammen:



Experimenteller Teil²⁾.

A. m- bzw. 1,7-Phenanthroline und 1,5-Diazafluorene.

6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II).

180 g Arsensäure wurden mit 180 cm³ Wasser versetzt. Anschliessend wurden langsam unter Kühlung durch Eis-Kochsalz-Mischung 840 cm³ konz. Schwefelsäure, 360 cm³ Glycerin und 60 g 2,4-Diaminoanisol (I) dazugegeben. Man erhitzte nun die Mischung 1 Stunde auf 80°, dann 1 Stunde auf 100°; nach 2 weiteren Stunden bei 110° trat die Reaktion plötzlich sehr stürmisch ein, so dass der Kolben gekühlt werden musste. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt auf 2 Liter Eiswasser gegossen und mit 30 g Norit versetzt. Am anderen Morgen nutschte man von Verunreinigungen ab, stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH 8 und zog zweimal mit 1 ½ Liter Chloroform aus. Das mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand ging bei 169–170°/0,2 mm über. Man kristallisierte das in der Vorlage erstarrte Produkt aus Benzol und erhielt 15 g 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II) in gelblichen Kristallen vom Smp. 99°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	Ber. C 74,27	H 4,79	N 13,33%
	Gef. „ 74,15	„ 4,68	„ 13,14%

1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III).

5 g 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II, R = CH₃) oder 5 g 6-Oxy-1,7-phenanthrolin (II, R = H) wurden mit 25 cm³ konz. Schwefelsäure und unter Kühlung mit 15 cm³ rau-

¹⁾ *G. F. Smith & G. E. Inglett* Am. Soc. **72**, 842 (1950).

²⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

chender Salpetersäure ($d = 1,51$) versetzt und während 2 Stunden auf 120° erhitzt. Man goss auf 250 cm^3 Wasser und stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH 7. Nach drei Stunden wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit warmem Wasser nachgewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Es wurden so 4,5 g (90% der Theorie) 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon III in schwach gelblichen Kristallen vom Smp. 255° erhalten. Die beiden Produkte aus 6-Oxy-1,7-phenanthrolin und 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin waren nach Mischschmelzpunkt und chemischen Eigenschaften identisch.

$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 68,57	H 2,88	N 13,33%
	Gef. „ 68,28	„ 2,98	„ 13,20%

Monoxim: 4 g (0,019 Mol) Chinon III wurden mit 2,7 g (0,038 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 200 cm^3 absolutem Äthylalkohol 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Man nutschte nach dem Erkalten von dem ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisierte aus viel siedendem Methanol um. Es wurden so 3 g (70% der Theorie) eines Monoxims des 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinons, vom Smp. 225° unter Zersetzung, erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$	Ber. C 64,00	H 3,13%	Gef. C 63,53	H 3,14%
---	--------------	---------	--------------	---------

5- oder 6-Mononitro-1,7-phenanthrolin.

10 g wasserfreies 1,7-Phenanthrolin wurden mit 50 cm^3 konz. Schwefelsäure und 30 cm^3 rauchender Salpetersäure versetzt und während 2 Stunden auf 120° erhitzt. Man brachte die Reaktionsmischung auf Eis, neutralisierte mit 10-n. Natronlauge und nutschte von dem ausgefallenen Niederschlag ab. Der Rückstand wurde getrocknet und mit wenig Aceton ausgezogen. Beim Eindampfen des Acetons fiel zuerst ein Produkt aus, das sich als Nitrat des 1,7-Phenanthrolins erwies; durch weiteres Einengen konnten 0,8 g einer gelben Substanz isoliert werden, welche nach Umlösen aus Aceton bei 155° schmolz und nach der Analyse ein Mononitro-phenanthrolin sein muss.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$	Ber. C 64,00	H 3,13	N 18,66%
	Gef. „ 64,16	„ 3,10	„ 18,50%

An Ausgangsprodukt wurden 8,5 g zurückgehalten.

Dipyrido-6,7-5',6'; 8,9-5'',6''-phenazin (XI).

10 g (0,05 Mol) 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III) wurden in 600 cm^3 siedendem Äthylalkohol gelöst und warm mit 5,1 g (0,05 Mol) o-Phenylendiamin in 100 cm^3 Äthylalkohol versetzt. Es trat sofort Reaktion ein unter Farbumschlag, und es wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Man dampfte 600 cm^3 Äthylalkohol im Vakuum ab. Beim Erkalten fiel das Kondensationsprodukt in gelben Kristallen aus. Aus wenig siedendem Äthylalkohol umkristallisiert, wurden 11 g (82% der Theorie) Dipyridin-6,7-5',6'; 8,9-5'',6''-phenazin (XI) vom Smp. 220° erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4$	Ber. C 76,58	H 3,57	N 19,85%
	Gef. „ 76,42	„ 3,47	„ 19,77%

1,5-Diazafluoren-9 (XV).

70 g 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III) wurden mit 1200 cm^3 10-proz. Natronlauge während 4 Stunden auf $70\text{--}80^\circ$ erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit konz. HCl unter Kühlung auf pH 7 gestellt und zweimal mit 2 Liter Chloroform ausgezogen. Das mit Na_2SO_4 getrocknete Chloroform destillierte man ab und den Rückstand kristallisierte man aus 500 cm^3 siedendem Essigester unter Zusatz von Aktivkohle. Es wurden so 30 g (50% der Theorie) 1,5-Diazafluoren-9 (XV) vom Smp. 159° erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ON}_2$	Ber. C 72,52	H 3,32	N 15,38%
	Gef. „ 72,03	„ 3,41	„ 15,42%

1,5-Diazafluorennoxim-(9). 10 g 1,5-Diazafluorennon-(9), 4,1 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 4,2 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 200 cm³ 70-proz. Äthylalkohol während 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten nutschte man ab und kristallisierte aus siedendem Äthylalkohol um. Es wurden 6 g (56% der Theorie) 1,5-Diazafluorennoxim-(9) vom Smp. 252° erhalten.

$C_{11}H_7ON_3$	Ber. C 67,00	H 3,58	N 21,31%
	Gef. „ 67,07	„ 3,88	„ 21,46%

1,5-Diazafluoren (XV).

4,5 g 1,5-Diazafluorennon-(9) (XV) wurden mit 13,5 g Hydrazinhydrat während 16 Stunden auf 180° im Bombenrohr erhitzt. Man nahm das Reaktionsgemisch in 500 cm³ warmem Chloroform auf, nutschte von Verunreinigungen ab und trennte im Scheidetrichter von überschüssigem Hydrazinhydrat. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde der Rückstand aus siedendem Petroläther umkristallisiert, wobei man 3,5 g (78% der Theorie) 1,5-Diazafluoren (XVI) in weissen in Wasser gut löslichen, hygroskopischen Kristallen vom Smp. 108° erhielt.

$C_{11}H_8N_2$	Ber. C 78,55	H 4,79	N 16,56%
	Gef. „ 78,23	„ 4,62	„ 16,65%

B. p- bzw. 4,7-Phenanthroline und 1,8-Diazafluorene

5, (6)-Methoxy-4, 7-phenanthrolin (V).

22 g 8-Methoxy-6-amino-chinolin (IV) wurden mit 75 cm³ Wasser, 140 cm³ Schwefelsäure, 75 cm³ Glycerin und 35 g Arsensäure während 4 Stunden unter Rühren auf 140° erhitzt. Man liess erkalten, brachte das Reaktionsgemisch in 800 cm³ Eiswasser, nutschte von Verunreinigungen ab, stellte das Filtrat unter Eiskühlung mit 10-n. Natronlauge auf pH 10, wodurch ein grünlich fluoreszierendes Öl ausfiel, das durch zweimaliges Ausschütteln mit je 500 cm³ Chloroform ausgezogen wurde. Das mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform hinterliess einen harzigen Rückstand, aus welchem man durch Destillation bei 200–201°/0,1 mm ein gelbes Öl erhielt, das in der Vorlage erstarrte. Aus wenig Essigester umkristallisiert wurden 10 g (40% der Theorie) 5, (6)-Methoxy-4, 7-phenanthrolin V vom Smp. 105° erhalten.

$C_{13}H_{10}ON_2$	Ber. C 74,27	H 4,79	N 13,33%
	Gef. „ 74,13	„ 4,57	„ 13,29%

4, 7-Phenanthrolin-5, 6-chinon (VI).

2 g 5, (6)-Methoxy-4, 7-phenanthrolin (V) wurden mit 10 cm³ konz. Schwefelsäure und unter Kühlung durch Eis-Kochsalz-Mischung mit 6 cm³ rauchender Salpetersäure (d = 1,51) versetzt und 2 Stunden auf 120° erhitzt. Man brachte die Reaktionslösung auf Eis, stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH 7, nutschte nach 2 Stunden Stehen von dem ausgefallenen Niederschlag ab und spülte mit heissem Wasser nach. Aus Methylalkohol erhielt man weisse Kristalle, die 6 Stunden bei 100°/0,1 mm getrocknet wurden. Ausbeute 1,8 g (90% der Theorie). Das 4, 7-Phenanthrolin-5, 6-chinon (VI) schmilzt bei 295° u. Zers.

$C_{12}H_6O_2N_2$	Ber. C 68,40	H 2,90	N 13,3%
	Gef. „ 68,71	„ 3,10	„ 12,8%

Monoxim: 4 g Chinon VI wurden mit 3 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 3,6 g wasserfreiem Natriumacetat in 200 cm³ Äthylalkohol während 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Man nutschte heiss ab und dampfte das Filtrat auf 50 cm³ ein. Es setzten sich gelbe Kristalle ab, welche aus Methylalkohol umkristallisiert bei 250° u. Zers. schmolzen.

$C_{12}H_7O_2N_3$	Ber. C 64,00	H 3,13	N 18,66%
	Gef. „ 63,98	„ 3,33	„ 18,58%

5, 6-Dioxy-4, 7-phenanthrolin (X).

1 g 4, 7-Phenanthrolin-5, 6-chinon (VI) wurden in 100 cm³ Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur unter Zusatz von 1 g *Raney*-Nickel als Katalysator hydriert. Es wurden 90 cm³ H₂ aufgenommen (Th. für 1 Mol H₂ 100 cm³). Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt, heiss vom Katalysator abgenutscht und auf 20 cm³ eingedampft. Beim Erkalten fielen 0,8 g (80% der Theorie) 5, 6-Dioxy-4, 7-phenanthrolin in silberglänzenden Blättchen vom Smp. 240° aus.

C ₁₂ H ₈ O ₂ N ₂	Ber. C 67,92	H 3,80	N 13,20%
	Gef. „ 68,37	„ 3,87	„ 13,39%

Dipyrido-6, 7-2', 3'; 8, 9-5'', 6''-phenazin (XII).

Aus 4, 7-Phenanthrolin-5, 6-chinon (VI) wurde mit o-Phenylendiamin gleich wie in der 1, 7-Reihe das Dipyridino-6, 7-2', 3'; 8, 9-5'', 6''-phenazin (XII) dargestellt. Es kristallisierte in gelben Nadelchen und zeigte einen Smp. von 272°.

C ₁₈ H ₁₀ N ₄	Ber. 19,85%	Gef. 19,66%
--	-------------	-------------

1, 8-Diazafluorenon-(9) (XVII).

5 g 4, 7-Phenanthrolin-5, 6-chinon (VI) wurden mit 100 cm³ 10-proz. Natronlauge versetzt und 2 Stunden auf 70—80° erwärmt. Man neutralisierte mit konz. Salzsäure, nutschte von dem ausgefallenen Niederschlag ab (5, 6-Dioxy-4, 7-phenanthrolin (X) nach Mischschmelzpunkt) und zog das Filtrat mit 1 Liter Chloroform aus. Nach Abdampfen des mit Natriumsulfat getrockneten Chloroforms blieben gelbfarbige Kristalle zurück, die aus heissem Aceton in schwach gelben Kristallen ausfielen. Es wurden 2,5 g (58% der Theorie) 1, 8-Diazafluorenon-(9) (XVII) vom Smp. 205° erhalten.

C ₁₁ H ₆ ON ₂	Ber. C 72,52	H 3,32	N 15,38%
	Gef. „ 72,41	„ 3,44	„ 15,32%

1, 8-Diazafluorenonoxim-(9): Hydroxylamin-hydrochlorid und 1, 8-Diazafluorenon-(9) (XVII) gaben unter den gleichen Bedingungen wie beim 1, 5-Diazafluorenon-(9) das 1, 8-Diazafluorenonoxim-(9) in weissen Kristallen vom Smp. 199—200°.

C ₁₁ H ₇ ON ₂	Ber. C 67,00	H 3,58	N 21,31%
	Gef. „ 67,08	„ 3,63	„ 21,44%

1, 8-Diazafluoren (XVIII).

Nach *Wolff-Kishner* konnte aus 1, 8-Diazafluorenon-(9) (XVII) gleich wie in der 1, 5-Reihe 1, 8-Diazafluoren (XVIII) in weissen Kristallen vom Smp. 170° erhalten werden.

C ₁₁ H ₈ ON ₂	Ber. C 78,55	H 4,79	N 16,66%
	Gef. „ 78,72	„ 4,87	„ 16,81%

C. o- bzw. 1, 10-Phenanthroline und 4, 5-Diazafluorene.

5, (6)-Methoxy-1, 10-phenanthrolin (VIII).

10 g 5, (6)-Chlor-1, 10-phenanthrolin (VII) wurden mit 4 g KOH, 1 g Naturkupfer und 50 cm³ absolutem Methanol während 8 Stunden im Bombenrohr auf 160° erhitzt. Hierauf destillierte man den Methylalkohol ab und zog den Rückstand mit 200 cm³ 2-n. Salzsäure aus, nutschte von Verunreinigungen ab, machte mit Natronlauge alkalisch und schüttelte die wässrige Lösung mit 750 cm³ Chloroform aus. Der Rückstand gab aus siedendem Essigester unter Zusatz von Norit 5 g (50% der Theorie) 5, (6)-Methoxy-1, 10-phenanthrolin (VIII) in weissen Nadeln vom Smp. 104—105°.

C ₁₃ H ₁₀ ON ₂	Ber. C 74,27	H 4,79	N 13,33%
	Gef. „ 73,88	„ 5,18	„ 13,30%

1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon (IX).

1 g 5,(6)-Methoxy-1,10-phenanthrolin (VIII) wurden mit 5 cm³ konz. Schwefelsäure und unter Kühlung mit 3 cm³ rauchender Salpetersäure ($d = 1,51$) versetzt und 1½ Stunden auf 120° erhitzt. Hierauf wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen und unter Eiskühlung mit 10-n. Natronlauge auf pH 6 gestellt. Die wässrige Lösung wurde auf 30 cm³ eingeeengt und mit 500 cm³ warmem Chloroform ausgezogen. Nach Abdampfen des Chloroforms blieben rötliche Kristalle zurück, die aus Methylalkohol umkristallisiert wurden. Man erhielt 0,5 g 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon (IX) in gelblichen Kristallen vom Smp. 250°.

$C_{12}H_6O_2N_2$	Ber. C 68,57	H 2,88	N 13,33%
	Gef. „ 68,53	„ 3,34	„ 13,52%

4,5-Diazafluorenon-(9) (XIX).

3 g 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon (IX) wurden in 200 cm³ 0,5-n. Natronlauge während 1 Stunde auf 60° erwärmt. Man neutralisierte das Reaktionsgemisch mit Salzsäure und dampfte auf 30 cm³ ein. Beim Erkalten fiel ein schwach bräunliches Produkt aus, das aus siedendem Äthylalkohol umkristallisiert wurde. Man erhielt so 1,5 g 4,5-Diazafluorenon-(9) (XIX) in weissen Nadelchen vom Smp. 211°.

$C_{11}H_6ON_2$	Ber. N 15,38%	Gef. N 15,02%
-----------------	---------------	---------------

4,5-Diazafluoren (XX).

4 g 4,5-Diazafluorenon-(9) (XIX) wurden mit 13 g Hydrazinhydrat während 12 Stunden im Rohr auf 160° erhitzt. Man zog die Reaktionsmischung mit 500 cm³ Chloroform aus, trennte im Scheidetrichter von überschüssigem Hydrazinhydrat und dampfte das Lösungsmittel ab. Aus Petroläther wurde das 4,5-Diazafluoren (XX) in weissen Kristallen vom Smp. 172° erhalten.

$C_{11}H_8N_2$	Ber. C 78,55	H 4,79	N 16,66%
	Gef. „ 78,39	„ 4,75	„ 16,54%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung der 5,6-Chinone der drei isomeren Phenanthrolinreihen beschrieben. Aus den Chinonen werden durch Ringverengung über die Diazafluorenone die entsprechenden neuen Grundkörper, das 1,5-, 1,8- und das 4,5-Diazafluoren gewonnen.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

141. Über Steroide und Sexualhormone.

168. Mitteilung¹⁾.

Weitere Umsetzungen mit Äthoxyacetylen-Verbindungen der Steroid-Reihe

von H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner.

(4. V. 50.)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ konnten wir zeigen, dass sich die *Grignard*-Verbindung von Äthoxyacetylen leicht an Dehydro-epi-androsteron (I) anlagert, wobei Δ^5 -3 β ,17 β -Dioxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (II) bzw. dessen Acetat IIa in guter Ausbeute gewonnen wird. Durch partielle Reduktion des Äthoxyäthynyl-carbinols II zum Vinyläther III und dessen Umlagerung mit verdünnter Mineralsäure gelang es, den α , β -ungesättigten Aldehyd VI auf einem neuen, präparativ günstigen Wege zu bereiten.

Noch offen blieb die Frage, ob die Umlagerung von Äthoxyäthynyl-carbinolen vom Typus II zu α , β -ungesättigten Säuren der Formel V gelingen würde, eine Reaktion, die bisher erst mit einfacher gebauten Derivaten des Äthoxyacetylen durchgeführt wurde²⁾.

Wird Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17 α -äthoxyäthynyl-androsten (IIa) in einer 0,6-proz. Lösung von Schwefelsäure in Dioxan-Wasser während 25 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt, so bleibt die Acetat-Gruppierung in Stellung 3 erhalten, während die Seitenkette an C17 die gewünschte Umlagerung zum α , β -ungesättigten Ester Vd erfährt. Die Konstitution dieser Verbindung, die ein gutes Kristallisationsvermögen besitzt und in ausgezeichnete Ausbeute gewonnen werden kann, wurde durch totale Verseifung zur bekannten Δ^5 ;17,20-3 β -Oxy-pregnadien-21-säure V³⁾⁴⁾ bewiesen. Beim Erwärmen des Acetats IIa mit 0,5-n. Salzsäure in Dioxan-Wasser auf 90° tritt gleichzeitig mit der Umlagerung der Seitenkette auch eine Verseifung der Acetat-Gruppierung an C3 zum freien Oxy-ester Vd ein. Durch diese Umsetzungen ist es gelungen, die beiden Derivate Vd und Ve der Δ^5 ;17,20-3 β -Oxy-pregnadien-21-säure (V) in guter Ausbeute und in

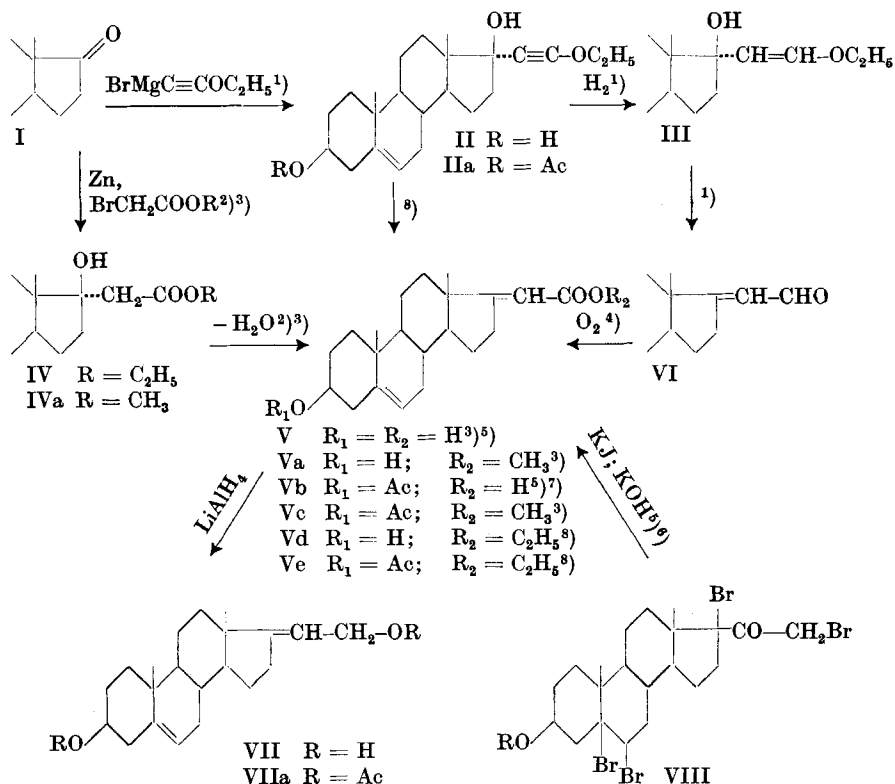
¹⁾ 167. Mitt. H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 370 (1950).

²⁾ Th. L. Jacobs, R. Cramer & J. E. Hanson, *Am. Soc.* **64**, 223 (1942); Th. L. Jacobs, R. Cramer & F. T. Weiss, *Am. Soc.* **62**, 1893 (1940); J. Heilbron, E. R. M. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, *Soc.* **1949**, 1823.

³⁾ Pl. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **22**, 1178 (1939).

⁴⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, *Am. Soc.* **64**, 1276 (1942).

präparativ einfacher Weise aus Dehydro-epi-androsteron (I) zu gewinnen.



Bekanntlich ist die $\Delta^{5;17,20}$ -3 β -Oxy-pregnadien-21-säure (V) auch auf anderen Wegen zugänglich. Sie lässt sich z. B. durch Umsetzen von Dehydro-epi-androsteron (I) mit Estern der Bromessigsäure und Zink nach *Reformatsky* über die 17 β -Oxy-ester IV und IVa bereiten⁹⁾¹⁰⁾. Wie jedoch aus den Arbeiten von *Reichstein*¹⁰⁾ hervorgeht, verläuft diese Reaktion nicht einheitlich und namentlich bietet die anschließende Abspaltung des tertiären Hydroxyls an C17 einige Schwierig-

¹⁾ H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 370 (1950).

²⁾ T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre & M. Sutter, *Helv.* **22**, 741 (1939).

³⁾ Pl. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **22**, 1178 (1939).

⁴⁾ K. Miescher, A. Wettstein & C. Scholz, *Helv.* **22**, 894 (1939).

⁵⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, *Am. Soc.* **64**, 1276, (1942).

⁶⁾ P. L. Julian & W. J. Karpel, *Am. Soc.* **72**, 362 (1950).

⁷⁾ Pl. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **24**, 472 (1941).

⁸⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

⁹⁾ Pl. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **22**, 1178 (1939).

¹⁰⁾ T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre & M. Sutter, *Helv.* **22**, 741 (1939).

keiten, wie sie auch bei analog gebauten 17β -Oxy-Steroiden schon öfters beobachtet wurden¹⁾.

Eine weitere Methode zur Synthese von Derivaten der $\Delta^{5;17,20}$ - 3β -Oxy-pregnadien-21-säure (V) wurde von *Marker*²⁾ beschrieben. Sie besteht in der Bromierung von Pregnenolon-acetat zum Tetrabromid VIII, Wiedereinführung der Doppelbindung in 5,6 durch dessen Behandlung mit Kaliumjodid³⁾ in Äthanol und anschliessender Umlagerung der entstandenen $\Delta^{5-17,21}$ -Dihalogen-Verbindung nach *Favorsky*. Während die von *Marker* erzielten Ausbeuten an Säure V nicht sehr befriedigend ausfielen, konnte *Julian*³⁾ in einer soeben erschienenen Arbeit über die Bromierungsprodukte des Pregnenolons zeigen, dass es unter bestimmten Reaktionsbedingungen und bei Anwendung von reinem Pregnenolon als Ausgangsmaterial gelingt, $\Delta^{5-3\beta}$ -Acetoxy-17-brom-21-jod-20-keto-pregnen in guter Ausbeute zu gewinnen. Somit dürfte auch der Weg über $17,21$ -Dihalogen-Derivate des Pregnenolons zur Herstellung der Säure V gut gangbar sein. $\Delta^{17,20}$ -Pregnen-21-säuren (vgl. V) sind schliesslich durch Oxydation von Aldehyden des Typus VI mit Luft in Toluol bei 100° zugänglich⁴⁾.

Die Reduktion des $\Delta^{17,20}$ - 3β -Oxy-pregnadiensäure-äthylesters (Ve) mit Lithiumaluminiumhydrid führte in glatter Reaktion zum $\Delta^{5;17,20}$ - $3\beta,21$ -Dioxy-pregnadien (VII)⁵⁾⁶⁾, welches als Diacetat VIIa charakterisiert wurde. In einer kürzlich erschienenen Notiz beschrieben *Wagner & Moore*⁷⁾ eine analoge Reduktion der $\Delta^{17,20}$ - 3β -Oxy-20-brom-pregnen-21-säure zum $\Delta^{17,20}$ - $3\beta,21$ -Dioxy-20-brom-pregnen.

Der *Rockefeller-Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁸⁾.

$\Delta^{5;17,20}$ - 3β -Acetoxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Ve).

300 mg $\Delta^{5-3\beta}$ -Acetoxy- 17β -oxy- 17α -äthoxyäthynyl-androsten (IIa)⁹⁾ wurden in 8 cm³ Dioxan gelöst und mit 0,5 cm³ einer 10-proz. wässrigen Schwefelsäure 25 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und

¹⁾ Vgl. z. B. *A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 1127 (1941); *H. Reich, M. Sutter & T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 170 (1940); *E. Hardegger & C. Scholz*, *Helv.* **28**, 1355 (1945).

²⁾ *R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica*, *Am. Soc.* **64**, 1276 (1942).

³⁾ *Julian (P. L. Julian & W. J. Karpel, Am. Soc. 72, 362 [1950])* konnte zeigen, dass gleichzeitig mit der Wiedereinführung der Doppelbindung in 5,6 auch ein Ersatz des Bromatoms an C 21 durch Jod stattfindet.

⁴⁾ *K. Miescher, A. Wettstein & C. Scholz (Helv. 22, 894 [1939])* haben diese Oxydation mit dem im Ring A α,β -ungesättigten Keton vom Typus des Cholestenons durchgeführt.

⁵⁾ *K. Miescher & C. Scholz, Helv. 22, 120 (1939).*

⁶⁾ *L. Ruzicka & P. Müller, Helv. 22, 416 (1939).*

⁷⁾ *R. B. Wagner & J. A. Moore, Am. Soc. 71, 4160 (1949).*

⁸⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁹⁾ *H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, Helv. 33, 370 (1950).*

eingedampft. Das kristallisierte Rohprodukt (300 mg) schmolz bei 112–113°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol war die Substanz rein (210 mg) und schmolz bei 114–116°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 65° getrocknet. Smp. 115–116°.

$$[\alpha]_D^{19} = -69,0^{\circ} \quad (c = 0,905 \text{ in Chloroform})$$

3,852 mg Subst. gaben 10,564 mg CO₂ und 3,062 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₄ Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,84 H 8,90%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 222 mμ (log ε = 4,40).

$\Delta^{5;17,20}$ -3β-Oxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Vd).

265 mg $\Delta^{5;17,20}$ -3β-Acetoxy-17β-oxy-17α-äthoxyäthynyl-androsten (IIa)¹⁾ wurden in 6 cm³ Dioxan gelöst und mit 2 cm³ 2-n. Salzsäure 1 Stunde auf dem Wasserbad auf 90° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Der kristallisierte Rückstand (251 mg) schmolz roh bei 175–177°. Er lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol derbe Prismen (142 mg), die bei 178–180° schmolzen, neben 109 mg ebenfalls kristallisierten Mutterlaugen.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -78,5^{\circ} \quad (c = 0,880 \text{ in Chloroform})$$

3,860 mg Subst. gaben 10,897 mg CO₂ und 3,284 mg H₂O

C₂₅H₃₄O₃ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,04 H 9,52%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 222 mμ (log ε = 4,22).

Acetylierung der Mutterlaugen von Vd: 109 mg kristallisierte Mutterlaugen von Vd wurden in einem Gemisch von 2 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 109 mg Rohprodukt, das zur Reinigung an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert wurde. Aus den Petroläther-Benzol-Fractionen konnten durch Umkristallisieren aus Methanol 70 mg des weiter oben beschriebenen Acetats Ve vom Smp. 110–112° gewonnen werden.

$\Delta^{5;17,20}$ -3β-Oxy-pregnadien-21-säure (V)²⁾.

105 mg $\Delta^{5;17,20}$ -3β-Acetoxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Ve) wurden in 30 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht, anschliessend abgekühlt und in Wasser eingerührt. Die wässrig-alkalische Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, wobei nur Spuren von neutralen Anteilen isoliert werden konnten, die nicht näher untersucht wurden.

Die wässrige Lösung wurde mit 2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und anschliessend mit Äther ausgezogen. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen lieferte die ätherische Schicht 90 mg kristallisierten Rückstand, der roh bei 215–220° schmolz.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Smp. 243–244°. Die Substanz zeigte in der Mischprobe mit authentischem Material³⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{19} = -82,0^{\circ} \quad (c = 0,688 \text{ in Dioxan})$$

¹⁾ H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 370 (1950).

²⁾ Vgl. Pl. A. Plattner & W. Schreck, Helv. **22**, 1178 (1939); R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, Am. Soc. **64**, 1276 (1942).

3,750 mg Subst. gaben 10,474 mg CO₂ und 3,060 mg H₂O
 C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,22 H 9,13%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 222 m μ (log ϵ = 4,10).

$\Delta^{5;17,20}$ -3 β , 21-Dioxy-pregnadien (VII)¹⁾.

In eine Suspension von 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ Äther wurde bei -10° unter gutem Umrühren innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 304 mg $\Delta^{5;17,20}$ -3 β -Oxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Vd) in 80 cm³ Äther eingetropft und anschliessend noch weitere 30 Minuten bei -10° belassen.

Das Reaktionsgemisch wurde dann vorsichtig mit Wasser und anschliessend mit 1-n. Schwefelsäure bis zur Trennung in eine ätherische und eine klare wässrige Schicht versetzt. Die Ätherlösung lieferte nach dem üblichen Aufarbeiten 300 mg kristallisierten Rückstand, der roh bei 178—182° schmolz. Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial vom Smp. 178—180° schmolz bei 152—153°.

Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend bei 80° 96 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Smp. 196—198°.

$$[\alpha]_D^{19} = -65,2^{\circ} \quad (c = 0,905 \text{ in Dioxan})$$

3,600 mg Subst. gaben 10,479 mg CO₂ und 3,262 mg H₂O
 C₂₁H₃₂O₂ Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,44 H 10,14%

Diacetat VIIa¹⁾. 108 mg $\Delta^{5;17,20}$ -3 β , 21-Dioxy-pregnadien (VII) wurden in einem Gemisch von 4 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 36 Stunden bei 19° aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt, in Äther aufgenommen und die ätherische Schicht in üblicher Weise aufgearbeitet. Der kristallisierte Rückstand wog 110 mg; er lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol 85 mg gut ausgebildete Nadeln, die bei 129—130° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Smp. 134—135°.

$$[\alpha]_D^{19} = -54,0^{\circ} \quad (c = 0,631 \text{ in Chloroform})$$

3,710 mg Subst. gaben 10,195 mg CO₂ und 3,002 mg H₂O
 C₂₅H₃₆O₄ Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 75,00 H 9,06%

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

Zusammenfassung.

Durch Umsetzung von Äthoxyacetylen mit Dehydro-epi-androsteron und anschliessende Hydratisierung und Umlagerung des gebildeten Kondensationsproduktes wird $\Delta^{5;17,20}$ -3 β -Oxy-pregnadien-21-säure in guter Ausbeute erhalten.

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

¹⁾ K. Miescher & C. Scholz, Helv. **22**, 120 (1939); L. Ruzicka & P. Müller, Helv. **22**, 416 (1939).

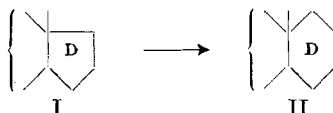
142. Über Steroide und Sexualhormone.

169. Mitteilung¹⁾.**D-Homo-dehydro-epi-androsteron und eine neue Synthese des D-Homo-testosterons**

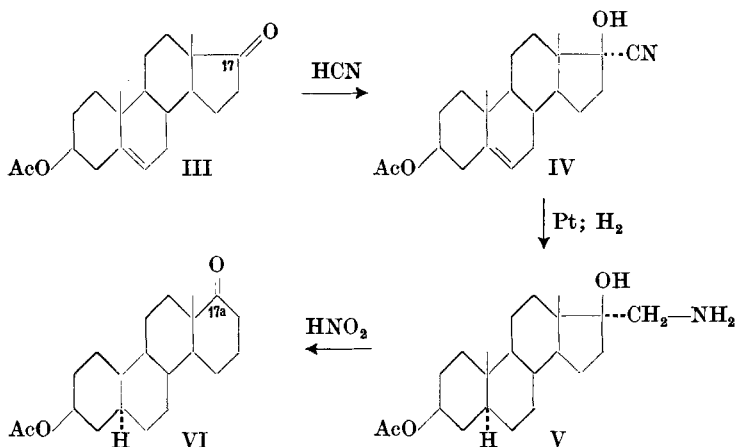
von H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner.

(4. V. 50.)

In der Reihe der androgenen Substanzen beanspruchen die D-Homo-Verbindungen (II) ein besonderes Interesse, da sie trotz des von den natürlichen Hormonen (I) abweichenden Skeletts praktisch die gleiche und in einzelnen Fällen sogar eine etwas grössere biologische Wirksamkeit besitzen, als die entsprechenden normal gebauten Steroide²⁾.



Während im Kern gesättigte D-Homo-androgene auf dem in den Formeln III—VI skizzierten Wege²⁾ leicht zugänglich sind und auch gut untersucht wurden²⁾³⁾, stellten sich der Herstellung entsprechender ungesättigter Verbindungen beträchtliche Schwierigkeiten entgegen, da in der Stufe IV→V, einer energischen katalytischen Hydrierung, auch leicht hydrierbare Kerndoppelbindungen abgesättigt werden.



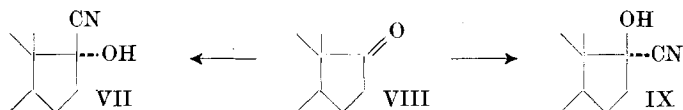
¹⁾ 168. Mitt. Helv. **33**, 1088 (1950).

²⁾ Vgl. z. B. die Zusammenstellung von M. W. Goldberg & E. Wydler, Helv. **26**, 1142 (1943).

³⁾ M. W. Goldberg & R. Monnier, Helv. **23**, 376 u. 840 (1940).

Zur Bereitung von ungesättigten D-Homo-androgenen erwies es sich deshalb als notwendig, nach erfolgter Ringerweiterung Doppelbindungen nachträglich wieder einzuführen¹⁾, oder aber sie im Ausgangsmaterial vorübergehend durch Herstellung der entsprechenden Oxyde zu schützen²⁾. Während die erste Methode unübersichtliche Resultate lieferte, war die zweite von Nebenreaktionen begleitet. Es war deshalb schwierig, auf diesem Wege die beiden biologisch interessanten D-Homo-androgene, D-Homo-testosteron (XXIII)²⁾ und D-Homo-androsten-dion²⁾ in grösseren Mengen zu bereiten.

Es ist uns nun gelungen, ausgehend von Dehydro-epi-androsteron-acetat (X), das noch unbekannte D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) in guter Ausbeute zu gewinnen und diese Verbindung für eine vereinfachte Synthese des D-Homo-testosterons (XXIII) und seiner Derivate (XXIIIa und XXIIIb) zu verwenden. Weiter diente uns D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) als Ausgangsmaterial für Versuche zur Bereitung von D-Homo-progesteron und D-Homo-desoxycorticosteron³⁾.



Es ist bekannt, dass die Anlagerung von Blausäure an 17-Keto-Steroide (VIII) sterisch nicht einheitlich verläuft⁴⁾⁵⁾, sondern ein Gemisch der beiden epimeren Cyanhydrine VII und IX liefert. Das Hydroxyl in der 17 β -Oxy-Verbindung IX ist sterisch wenig gehindert. Es lässt sich schon in der Kälte mit einem Gemisch von Pyridin-Acetanhydrid verestern. Unter den gleichen Bedingungen bleibt das 17 α -Oxy-nitril VII unverändert⁴⁾. Im Falle des Dehydro-epi-androsteron-acetats (X) gelang es leicht, das 17 β -Oxy-Isomere in Form des entsprechenden Diacetats XIIIa⁶⁾ in guter Ausbeute zu gewinnen. Durch sorgfältiges Aufarbeiten der Mutterlaugen liess sich auch das in Stellung 17 unveresterte 17 α -Oxy-nitril XI⁶⁾ isolieren. Die Zuteilung der Konfiguration an die beiden Oxy-nitrile XI und XIII stützt sich auf die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des tertiären Hydroxyls in diesen beiden Verbindungen.

¹⁾ Vgl. z. B. die Zusammenstellung von M. W. Goldberg & E. Wydler, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

²⁾ M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, *Helv.* **30**, 1441 (1947).

³⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

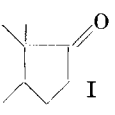
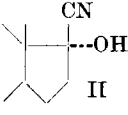
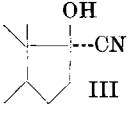
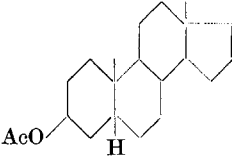
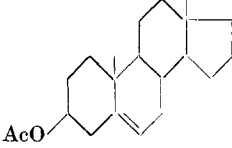
⁴⁾ K. Meyer, *Helv.* **29**, 1580 (1946).

⁵⁾ S. Kuwada & M. Miyasaka, *J. pharm. Soc. Japan*, **57**, 96 (1937); **58**, 115 (1938). A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé, *B.* **71**, 1487 (1938). K. Miescher & A. Wettstein, *Helv.* **21**, 1317 (1938).

⁶⁾ Bereits Butenandt⁵⁾ hat die beiden isomeren Cyanhydrine XI und XIII isoliert, ohne jedoch diesen beiden Verbindungen eine bestimmte Konfiguration zuzuteilen.

Unsere Beobachtungen mit den Cyanhydrinen XI und XIII des Dehydro-epi-androsterons stehen in bester Übereinstimmung mit den Resultaten, welche von *K. Meyer*¹⁾ in der Ätiocholan-Reihe erzielt wurden. Wie aus der Tabelle A hervorgeht, verlaufen auch die Drehungsverschiebungen in beiden Reihen parallel und liefern einen zusätzlichen Hinweis zur Konfigurationszuteilung.

Tabelle A.

	 I	 II	 III	$\Delta^I \rightarrow II$	$\Delta^I \rightarrow III$
	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$		
	+ 82° (An) ²⁾	+ 28° (C) ¹⁾	- 22° (C) ¹⁾	- 54°	-104°
	+ 4° (D) ³⁾	- 53° (D) ⁴⁾	- 126° (D) ⁴⁾	- 57°	-130°

A = Alkohol

D = Dioxan

An = Aceton

C = Chloroform

Für die präparative Herstellung der Verbindung XIIIa erwies es sich von Vorteil, das rohe Gemisch der beiden Oxy-nitrile XI und XIII zu acetylieren, das Diacetat XIIIa durch Kristallisation abzutrennen und die Mutterlaugen über Aluminiumoxyd zu filtrieren. Es gelang dadurch, das nicht acetylierbare 17 α -Oxy-nitril in einfacher Weise zu zersetzen und neben weiteren Mengen des Diacetats XIIIa eine der Verbindung XI entsprechende Menge von Dehydro-epi-androsteronacetat (X) zu regenerieren.

In allen bis heute durchgeführten Synthesen von D-Homo-androgenen wurde eine Trennung der beiden isomeren Cyanhydrine XI und XIII nicht vorgenommen, sondern deren Gemisch hydriert und die entstandenen epimeren Oxy-amine der Desaminierung unterworfen. *Goldberg* und Mitarbeiter⁵⁾ konnten unter diesen Bedingungen neben

¹⁾ *K. Meyer*, *Helv.* **29**, 1580 (1946).

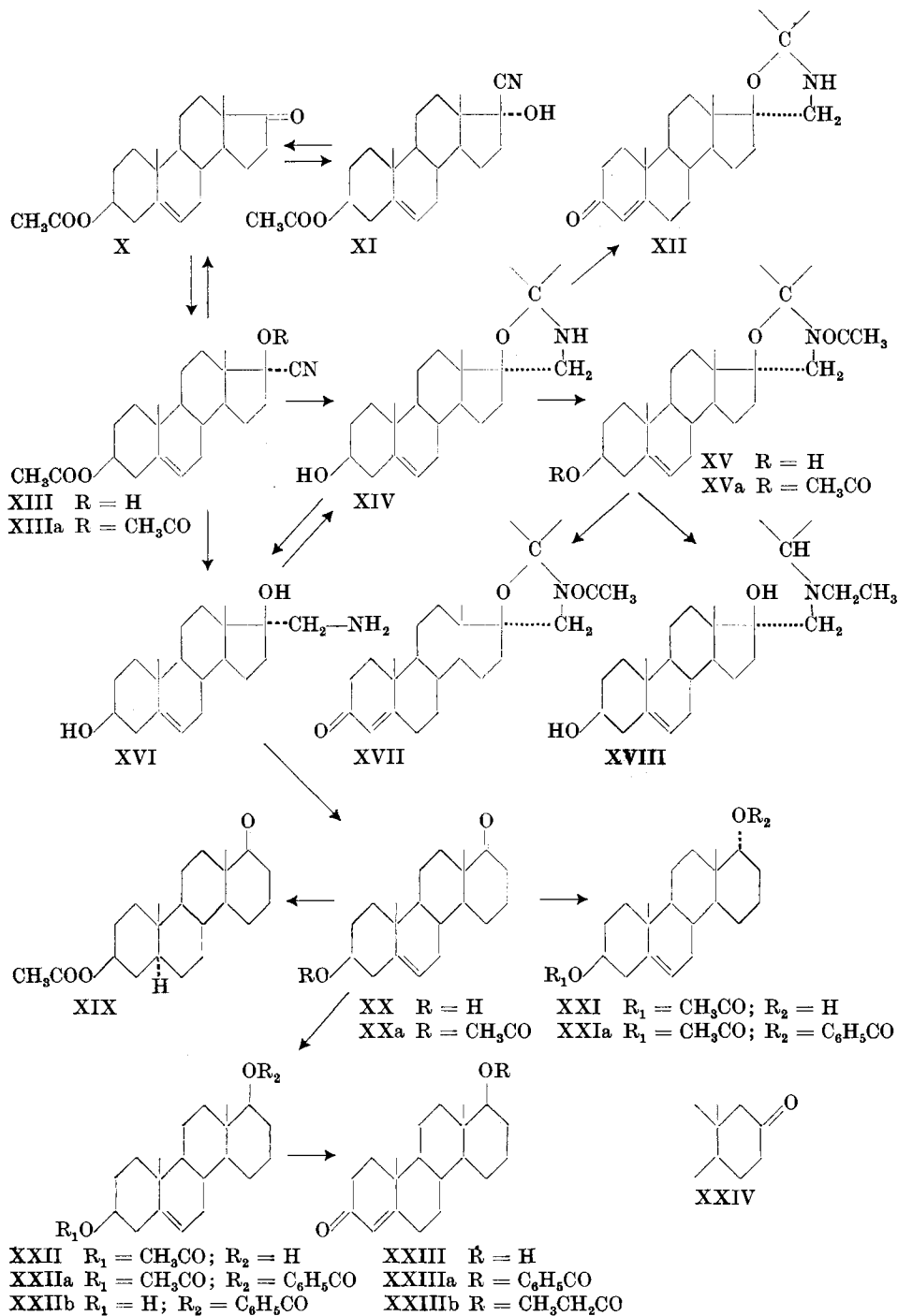
²⁾ *T. Reichstein & A. Lardon*, *Helv.* **24**, 955 (1941).

³⁾ Eigene Messung ($c = 1,180$).

⁴⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ *M. W. Goldberg & E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

⁶⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **30**, 1441 (1947).



17a-D-Homo-ketonen (vgl. XX) auch die Bildung von 17-D-Homo-ketonen (vgl. XXIV) beobachten. Wir haben nun mit einem sterisch einheitlichen Cyanhydrin-diacetat XIIIa gearbeitet, das in der weiter unten beschriebenen Weise mit Lithiumaluminiumhydrid zum Oxy-amin XVI reduziert wurde. Die Desaminierung dieser Verbindung XVI lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute das gesuchte D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX), dessen Konstitution als 17a-D-Homo-keton durch Hydrierung zum bekannten 3 β -Acetoxy-17a-keto-D-homo-androstan (XIX)¹⁾²⁾ bewiesen wurde. Auch durch sorgfältiges Aufarbeiten der Mutterlaugen von XX gelang es uns nicht, eine Verbindung der Konstitution XXIV aufzufinden.

Die Desaminierung des Oxy-amins XVI verläuft also sterisch einheitlich. Die von *Goldberg* beschriebenen 17-D-Homo-ketone (vgl. XXIV) verdanken somit ihre Entstehung der Anwesenheit von 17 α -Oxy-aminen im Ausgangsmaterial.

Wie bereits erwähnt, führten wir die Reduktion des Cyanhydrin-diacetats XIIIa mit Lithiumaluminiumhydrid durch. Auf die Bedeutung der Reduktion von Cyanhydrinen mit Lithiumaluminiumhydrid haben bereits *Nystrom & Brown*³⁾ hingewiesen. Die gleichen Autoren machten jedoch darauf aufmerksam, dass die Ausbeuten an Oxy-aminen infolge von Nebenreaktionen zu wünschen übrig lassen.

Wir konnten nun zeigen, dass die von *Brown* erwähnten Nebenreaktionen zurücktreten, wenn anstelle der freien Cyanhydrine deren Acetate der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterworfen werden⁴⁾. Lediglich bei der Aufarbeitung ergaben sich Schwierigkeiten, da das durch Reduktion des Cyanhydrin-diacetats XIIIa entstandene Oxy-amin XVI von dem bei der Reaktion gebildeten Aluminiumhydroxyd hartnäckig zurückgehalten wurde⁵⁾. Die übliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte nur Spuren von basischen Anteilen. Das gesuchte Oxy-amin XVI liess sich jedoch durch zweitägiges Extrahieren des getrockneten Aluminiumhydroxyd-Niederschlages mit Chloroform-Alkohol in recht guter Ausbeute (75%) gewinnen.

Schneller verlief die Extraktion mit Aceton. Sie lieferte aber nicht das Oxy-amin XVI, sondern dessen Kondensationsprodukt mit Aceton. Dieser Verbindung kommt auf Grund der weiteren Umsetzungen die Konstitution eines Spiro-oxazolidins XIV zu.

1) *M. W. Goldberg & E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

2) *M. W. Goldberg & R. Monnier*, *Helv.* **23**, 376 (1940).

3) *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, *Am. Soc.* **70**, 3738 (1948).

4) Über entsprechende Modellversuche mit den Cyanhydrinen des Cyclohexanons und Menthons vgl. die demnächst erscheinende Dissertation von *H. C. Neumann* (ETH. 1950).

5) Schon *A. Uffer & E. Schlittler* (*Helv.* **31**, 1397 [1948]) beobachteten, dass die bei der Reduktion von Säureamiden entstehenden Amine vom Aluminiumhydroxyd stark adsorbiert werden.

Die Bildung von Oxazolidinen aus β -Amino-alkoholen und Ketonen, bzw. Aldehyden ist bekannt¹⁾2). Im Falle des Oxy-amins XVI erfolgt diese Kondensation mit Aceton besonders leicht; so genügte bereits kurzes Kochen mit Aceton, um aus dem Oxy-amin XVI die Spiro-Verbindung XIV quantitativ zu bereiten. Andererseits wird das Oxazolidin schon in der Kälte durch verdünnte Essigsäure wieder gespalten. Auf Grund dieser Eigenschaften und des ausserordentlich guten Kristallisationsvermögens bildet das Oxazolidin XIV eine leicht fassbare Zwischenstufe (Ausbeute über 90 %) bei der Synthese von D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX).

Die Behandlung des Oxazolidins XIV mit Acetanhydrid-Pyridin führte zu einer Diacetyl-Verbindung XVa, die sich mit Alkali zum N-Monoacetyl-Derivat XV verseifen liess. Die Oxydation des letzteren mit Aluminium-tert.-butylat lieferte das entsprechende α , β -ungesättigte Keton XVII (λ_{\max} 242 m μ ; log ϵ = 4,38).

In gleicher Weise liess sich auch das Oxazolidin XIV zum entsprechenden α , β -ungesättigten Keton XII oxydieren.

Wie *Senkus* zeigen konnte²⁾, reagieren Oxazolidine mit *Grignard*-Verbindungen unter Öffnung des Ringes zwischen der Sauerstoff-Brücke und dem dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatom. Analog verlief die Reaktion des acetylierten Oxazolidins XVa mit Lithium-aluminiumhydrid wobei unter gleichzeitiger Reduktion der N-Acetyl-Gruppierung zum entsprechenden Äthyl-amin auch eine reduktive Öffnung des Hetero-Ringes eintrat. Das entstandene Äthyl-isopropyl-amin XVIII wies, entsprechend der zugeteilten Konstitution, zwei aktive Wasserstoffatome (*Zerewitinoff*) auf. Durch diese Reaktionen ist die Konstitution des Oxazolidins XIV genügend gesichert.

Die Reduktion der Keto-Gruppe an C 17a der D-Homo-Verbindungen kann zu den beiden an C 17a epimeren Alkoholen führen, die sich stark in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden. Die wirksameren Isomeren sind seinerzeit³⁾ in Anlehnung an die damals für Testosteron übliche Bezeichnung als 17 α -Oxy-Verbindungen bezeichnet worden. Wir haben später⁴⁾ darauf hingewiesen, dass sowohl im Testosteron als auch in der wirksamen D-Homo-Verbindung die Hydroxyl-Gruppe die cis-Lage zum Methyl an C 13 einnehmen muss. Da entsprechend dieser Ansicht neuerdings für Testosteron die Bezeichnung als 17 β -Oxy-Verbindung üblich geworden ist⁵⁾, so scheint es heute angebracht, auch die Benennungen in der D-Homo-Reihe zu

1) Vgl. z. B. *M. Meltsner, E. Waldman & C. B. Kremer*, Am. Soc. **62**, 3494 (1940); *A. C. Cope & E. M. Hancock*, Am. Soc. **64**, 1503 (1942).

2) *M. Senkus*, Am. Soc. **67**, 1515 (1945).

3) *M. W. Goldberg & E. Wydler*, Helv. **26**, 1142 (1943).

4) *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, Helv. **30**, 1441 (1947).

5) Vgl. *L. F. Fieser & M. Fieser*, „Natural Products Related to Phenanthrene“, 3. Aufl., Reinhold Publishing Corporation 1949.

wechseln. Wir sind deshalb in der vorliegenden Abhandlung dazu übergegangen, die früher als „17 α -Oxy-“ bezeichneten D-Homo-Derivate „17 α -Oxy“-Verbindungen zu nennen und umgekehrt.

Während bei der früher¹⁾ beschriebenen Synthese des D-Homo-testosterons die wirksame und interessante 17 α -Oxy-Verbindung nur in untergeordneter Menge entstand, führte jetzt die Reduktion der Keto-Gruppe des D-Homo-dehydro-epi-androsteron-acetats (XXa) mit einem besonders aktiven *Raney*-Nickel-Katalysator in einheitlicher Reaktion zum $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -D-homo-androsten (XXII). Mit einem Katalysator anderer Provenienz lieferte die Hydrierung ein Gemisch der in Stellung 17a isomeren Alkohole XXI und XXII, aus welchem die Verbindung XXI mit 17 α -Oxy-Konfiguration über das Acetatbenzoat XXIIa in ca. 30-proz. Ausbeute gewonnen werden konnte. Als präparativ besonders einfach erwies sich die Reduktion von XXa mit Natriumborhydrid²⁾. Unter Erhaltung der Acetat-Gruppierung in Stellung 3 konnte mit einer Ausbeute von 85% die 17 α -Oxy-Verbindung XXII isoliert werden.

Für den weiteren Verlauf der Synthese des D-Homo-testosterons (XXIII) liess sich die Methode von *Ruzicka, Wettstein & Kägi* verwenden³⁾. Aus der 3 β -Acetoxy-17 α -oxy-D-homo-Verbindung XXII wurde das 3 β -Acetat-17 α -benzoat XXIIa bereitet, dieses partiell zum 3 β -Oxy-17 α -benzoat XXIIb verseift und anschliessend der Oxydation nach *Oppenauer* unterworfen. Aus dem gebildeten D-Homo-testosteron-benzoat (XXIIIa) liessen sich das freie D-Homo-testosteron (XXIII)⁴⁾ und dessen Propionat (XXIIIb) leicht bereiten⁵⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁶⁾.

$\Delta^{5,6}$ -3 β , 17 β -Diacetoxy-17-iso- Δ -tiocholensäure-nitril (XIIIa)⁷⁾⁸⁾.

5 g $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17-keto-androsten (X) in 125 cm³ Äthanol wurden zusammen mit 30 g fein pulverisiertem Kaliumcyanid auf 0° gekühlt und unter gutem Rühren tropfenweise mit 32 cm³ Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0° und 2 Stunden bei Zimmertemperatur weiter gerührt und anschliessend in Wasser eingetragen. Das ausgeschiedene Rohprodukt wurde abgenutscht, mit 2-proz. Essigsäure gewaschen, in Essigester aufgenommen, die Essigester-Lösung dreimal mit Wasser durchgeschüttelt, getrocknet und eingedampft.

¹⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, Helv. **30**, 1441 (1947).

²⁾ *S. W. Chaikin & W. G. Brown*, Am. Soc. **71**, 122 (1949).

³⁾ *L. Ruzicka, A. Wettstein & H. Kägi*, Helv. **18**, 1478 (1935).

⁴⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, Helv. **30**, 1441 (1947).

⁵⁾ Über die physiologische Wirksamkeit der hier beschriebenen D-Homo-androgene und ihrer Zwischenprodukte soll später in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.

⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁷⁾ *S. Kuwada und M. Miyasaka*, J. pharm. Soc. Japan, **57**, 96 (1937); **58**, 115 (1938).

⁸⁾ *A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé*, B. **71**, 1487 (1938).

⁹⁾ *K. Miescher und A. Wettstein*, Helv. **21**, 1317 (1938).

Das rohe, kristallisierte Cyanhydrin wurde in 10 cm³ Acetanhydrid und 20 cm³ Pyridin über Nacht bei 20° stehengelassen, dann durch Einrühren in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure und Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Die ätherische Lösung lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 5,12 g Rohprodukt, das aus Aceton-Petroläther in derben Prismen (3,26 g) vom Zersetzungspunkt 203—206° kristallisierte.

Die Mutterlaugen (1,50 g) wurden an 40 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch zerlegt. Die Petroläther-Fractionen lieferten 911 mg Ausgangsmaterial (X), welches unter dem Einfluss von Aluminiumoxyd aus dem an C 17 isomeren $\Delta^{5,6,3\beta}$ -Acetoxy-17 α -oxy-ätiocolensäure-nitril (XI) zurückgebildet wurde. Aus den Petroläther-Benzol-Fractionen 3:2 konnten schliesslich weitere 246 mg $\Delta^{5,6,3\beta}$ -17 β -Diacetoxy-17-iso-ätiocolensäure-nitril (XIIIa) isoliert werden.

$\Delta^{5,6,3\beta}$ -Acetoxy-17 α -oxy-ätiocolensäure-nitril (XI) und
 $\Delta^{5,6,3\beta}$ -Acetoxy-17 β -oxy-17-iso-ätiocolensäure-nitril (XIII¹).

In einem weiteren Ansatz wurden 5 g Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) in der oben beschriebenen Weise zum Cyanhydrin-diacetat XIIIa umgesetzt. Anstelle der chromatographischen Reinigung wurden die Mutterlaugen einer sorgfältigen fraktionierten Kristallisation aus Aceton-Methanol unterworfen, wobei es gelang, 400 mg des 17 α -Oxy-nitrils XI vom Smp. 210—211° zu isolieren.

$$[\alpha]_D^{19} = -44,9^{\circ} \quad (c = 1,360 \text{ in Chloroform})$$

$$[\alpha]_D^{18} = -53,0^{\circ} \quad (c = 1,040 \text{ in Dioxan})$$

100 mg der Verbindung XI wurden kurze Zeit an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) stehengelassen und dann eluiert. Die Eluate lieferten Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) zurück.

Zur Bereitung des 17 β -Oxy-nitrils XIII wurde das rohe Reaktionsprodukt von Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) mit Blausäure zweimal aus Chloroform-Petroläther in der Kälte umgelöst und anschliessend mit Äther gut gewaschen. Die erhaltene Verbindung schmolz bei 195—205° unter Zersetzung und zeigte in der Mischprobe mit dem 17 α -Oxy-nitril XI vom Smp. 210—211° eine Schmelzpunkterniedrigung von 20°.

$$[\alpha]_D^{19} = -126^{\circ} \quad (c = 0,615 \text{ in Dioxan})$$

100 mg der Verbindung XIII wurden an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) zerlegt. Die Eluate lieferten Dehydro-epi-androsteron-acetat.

Oxazolidin XIV.

Einer Lösung von 404 mg Cyanhydrin-diacetat XIIIa in 15 cm³ Benzol und 15 cm³ Äther wurden tropfenweise unter gutem Rühren 338 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm³ Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur und anschliessend ½ Stunde bei 40° weitergerührt, dann vorsichtig mit Wasser zersetzt und durch Abdestillieren von den organischen Lösungsmitteln befreit. Die wässrige Aufschlammung wurde mit 10 cm³ 10-proz. Natronlauge versetzt, worauf die festen Anteile abgenutscht, gewaschen, getrocknet, pulverisiert und im Soxhlet mit Aceton extrahiert wurden. Die Aceton-Lösung lieferte beim Einengen 355 mg Oxazolidin XIV in Form von farblosen Nadeln, die bei 189—190° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -98^{\circ} \quad (c = 0,954 \text{ in Chloroform})$$

3,703 mg Subst. gaben 10,476 mg CO₂ und 3,437 mg H₂O

3,750 mg Subst. gaben 0,137 cm³ N₂ (19°, 729 mm)

C₂₃H₃₇O₂N Ber. C 76,83 H 10,36 N 3,89%

Gef. „ 77,20 „ 10,39 „ 4,10%

¹) A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1948).

N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa. 100 mg Oxazolidin XIV wurden in einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert und auf übliche Art aufgearbeitet. Das Rohprodukt kristallisierte aus Aceton in Nadeln, Smp. 162–163°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = -113^\circ \quad (c = 0,920 \text{ in Chloroform})$$

3,820 mg Subst. gaben 10,204 mg CO₂ und 3,205 mg H₂O

4,280 mg Subst. gaben 0,131 cm³ N₂ (20°, 732 mm)

C₂₇H₄₁O₄N Ber. C 73,10 H 9,32 N 3,16%

Gef. „ 72,90 „ 9,39 „ 3,43%

3β-Oxy-N-acetyl-oxazolidin XV. 250 mg N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa in 10 cm³ Methanol wurden mit 50 mg Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Methanol über Nacht bei 20° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf aufgearbeitet. Der Rückstand, 205 mg, lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 190 mg Nadeln vom Smp. 230–232°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -118^\circ \quad (c = 0,925 \text{ in Chloroform})$$

3,658 mg Subst. gaben 10,014 mg CO₂ und 3,210 mg H₂O

6,552 mg Subst. gaben 0,211 cm³ N₂ (18°, 727 mm)

C₂₅H₃₉O₃N Ber. C 74,77 H 9,79 N 3,61%

Gef. „ 74,71 „ 9,82 „ 3,49%

Tertiäres Amin XVIII.

Einer Lösung von 500 mg N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa in 10 cm³ Benzol und 20 cm³ Äther wurden unter gutem Rühren tropfenweise eine Aufschlammung von 450 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm³ absolutem Äther zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur weitergerührt, anschliessend ½ Stunde zum Sieden erhitzt und dann vorsichtig mit Wasser zersetzt. Die organischen Lösungsmittel wurden abdestilliert, dem Rückstand 10 cm³ 10-proz. Natronlauge zugefügt, die festen Anteile abgenutscht, gewaschen, getrocknet, fein pulverisiert und mit Aceton im Soxhlet extrahiert. Aus der Aceton-Lösung kristallisierten beim Einengen 425 mg (85%) farblose Nadeln vom Smp. 140–142°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -3,3^\circ \quad (c = 1,025 \text{ in Chloroform})$$

3,657 mg Subst. gaben 10,349 mg CO₂ und 3,432 mg H₂O

6,901 mg Subst. gaben 0,237 cm³ N₂ (21°, 720 mm)

5,996 mg Subst. gaben 0,732 cm³ CH₄ (20°, 715 mm)

C₂₅H₄₃O₂N Ber. C 77,07 H 11,13 N 3,60 „H“ 0,51%

Gef. „ 77,23 „ 10,50 „ 3,78 „ 0,48%

4^{4,5}-3-Keto-oxazolidin XII.

413 mg 4^{4,5}-3β-Oxy-oxazolidin XIV wurden in absolutem Benzol gelöst und durch Abdestillieren des Lösungsmittels getrocknet. Die Lösung, deren Volumen 10 cm³ betrug, wurde anschliessend mit 438 mg Aluminium-tert.-butylat und 5 cm³ absolutem Aceton versetzt und 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und anschliessend die basischen Anteile mit verdünnter Natronlauge ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, getrocknet, pulverisiert und im Soxhlet mit Aceton extrahiert. Aus der Aceton-Lösung schieden sich beim Einengen

farblose Blättchen aus, die nach viermaligem Umkristallisieren bei 179–180° schmolzen (115 mg). Zur Analyse wurde eine Probe bei 150° im Hochvakuum sublimiert¹⁾.

$$[\alpha]_D^{18} = +51^{\circ} \quad (c = 0,805 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,414 mg CO₂ und 3,216 mg H₂O

4,160 mg Subst. gaben 0,147 cm³ N₂ (19°, 735 mm)

C₂₃H₃₅O₂N Ber. C 77,26 H 9,87 N 3,92%

Gef. „ 77,23 „ 9,78 „ 4,00%

Das UV.-Absorptionsmaximum in Feinsprit lag bei 242 mμ (log ε = 4,4).

$\Delta^{4,5}$ -Keto-N-acetyl-oxazolidin XVII. 500 mg $\Delta^{5,6}$ -3β-Oxy-N-acetyl-oxazolidin XV wurden, wie oben beschrieben, getrocknet und in 20 cm³ absolutem Benzol mit 500 mg Aluminium-tert.-butylat und 3 cm³ Cyclohexanon über Nacht am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde aufgearbeitet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 242 mg Nadeln, die bei 212–214° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = +46,8^{\circ} \quad (c = 0,958 \text{ in Chloroform})$$

3,760 mg Subst. gaben 10,345 mg CO₂ und 3,096 mg H₂O

C₂₅H₃₇O₃N Ber. C 75,15 H 9,33% Gef. C 75,08 H 9,21%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei 242 mμ (log ε = 4,38).

$\Delta^{5,6}$ -3β, 17β-Dioxy-17α-aminomethyl-androsten (XVI).

100 mg Oxazolidin XIV wurden in 0,5 cm³ Eisessig mit 10 cm³ Wasser verdünnt und anschliessend die basischen Anteile mit Natronlauge gefällt. Nach 10 Minuten wurde das ausgeschiedene amorphe Produkt abgenutscht, getrocknet und aus Methanol-Chloroform 1:1 umkristallisiert. Das Oxy-amin XVI kristallisierte in feinen Nadeln (93 mg), Smp. 220–222°.

3,759 mg Subst. gaben 10,352 mg CO₂ und 3,507 mg H₂O

4,767; 5,441 mg Subst. gaben 0,187; 0,212 cm³ N₂ (17°, 737 mm; 18°, 739 mm)

C₂₀H₃₃O₂N Ber. C 75,19 H 10,41 N 4,38%

Gef. „ 75,15 „ 10,44 „ 4,48; 4,44%

Für die Bereitung grösserer Mengen des Oxy-amins XVI ist der hier beschriebene Weg über das Oxazolidin XIV zu empfehlen. Es ist aber auch möglich, die Verbindung XVI direkt aus dem Cyanhydrin-diacetat XIIIa zu bereiten.

1,01 g Cyanhydrin-diacetat XIIIa wurden in der weiter oben beschriebenen Weise mit 1,003 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert und aufgearbeitet. Die Extraktion des Rohproduktes mit Methanol-Chloroform 1:1, anstelle von Aceton, benötigte 2 Tage. Nach dieser Zeit konnte aus der Lösung 955 mg rohes Oxy-amin XVI isoliert werden, das nach zweimaligem Umkristallisieren bei 220–222° schmolz (650 mg). Die Substanz erwies sich mit dem über das Oxazolidin XIV bereiteten Präparat als identisch.

$\Delta^{5,6}$ -3β-Oxy-17α-keto-D-homo-androsten (XX).

Eine Lösung von 900 mg Oxazolidin XIV in 5 cm³ Eisessig wurde mit 100 cm³ Wasser verdünnt, auf 0° gekühlt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 260 mg Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 0° und 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, worauf das ausgeschiedene Produkt abgenutscht und in Essigester aufgenommen wurde. Die Essigester-Lösung lieferte nach dem Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen ein festes Rohprodukt, das nach dreimaligem Umfällen aus Aceton in farblosen

¹⁾ Dieser Versuch konnte auch bei Abänderung der hier angegebenen Reaktionsbedingungen nicht reproduziert werden.

Nadeln (605 mg) vom Smp. 180–181° kristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe bei 170° im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -166,8^{\circ} \quad (c = 0,776 \text{ in Chloroform})$$

3,714 mg Subst. gaben 10,804 mg CO₂ und 3,313 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,39 H 9,98%

Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 290 mg acetyliertes D-Homo-Keton XXa abtrennen.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa).

Das aus reinem $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XX) in üblicher Weise bereitete Acetat schmolz bei 120–122° (aus Benzin). Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -150^{\circ} \quad (c = 0,788 \text{ in Chloroform})$$

3,602 mg Subst. gaben 10,119 mg CO₂ und 3,030 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,67 H 9,42%

3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androstan (XIX).

50 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden zusammen mit 5 mg Platinoxid (Adams) in 15 cm³ Eisessig unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Stunden waren 15,8 cm³ (1,97 Mol.) Wasserstoff verbraucht, worauf vom Katalysator abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde zur Oxydation mit 0,29 cm³ einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 2,55 mg (1,1 Mol.) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton-Hexan umkristallisiert 35 mg Nadeln vom Smp. 124–126°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan hatte sich der Schmelzpunkt nicht verändert. Die Substanz gab in der Mischprobe mit authentischem Material^{1) 2)} keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIa).

a) Durch katalytische Hydrierung von XXa. 400 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in 15 cm³ Feinsprit gelöst und mit 100 mg sehr aktivem Raney-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 25 Minuten war 1 Mol Wasserstoff verbraucht. Das durch Filtrieren der Lösung und Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt schmolz bei 143–145°. Es wurde in 5 cm³ Pyridin gelöst und bei –10° tropfenweise mit 1 g Benzoylchlorid versetzt und anschliessend 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf übliche Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 416 mg feine Nadeln, Smp. 203–204°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 170° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -5,4^{\circ} \quad (c = 0,950 \text{ in Chloroform})$$

3,709 mg Subst. gaben 10,499 mg CO₂ und 2,777 mg H₂O

C₂₉H₃₈O₄ Ber. C 77,30 H 8,50% Gef. C 77,25 H 8,38%

b) Durch Reduktion von XXa mit Natriumborhydrid. 600 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst und tropfenweise, unter gutem Rühren, mit einer Lösung von 60 mg Natriumborhydrid in 10 cm³ Wasser-Dioxan (1:1) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten auf 50° erwärmt, vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und

¹⁾ M. W. Goldberg & R. Monnier, Helv. **23**, 376 (1940).

²⁾ M. W. Goldberg & E. Wylder, Helv. **26**, 1142 (1943).

Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand schmolz roh bei 150—155° und wurde ohne weitere Reinigung der Benzoylierung unterworfen. Es wurden 667 mg (85%) Acetat-benzoat XXIIa vom Smp. 202—204° erhalten.

Δ^{5,6}-3β-Acetoxy-17α-benzoxy-D-homo-androsten (XXIa).

600 mg *Δ^{5,6}-3β-Acetoxy-17α-keto-D-homo-androsten (XXa)* wurden in der oben beschriebenen Weise mit einem weniger aktiven, größeren *Raney-Nickel*-Katalysator (Korngrösse 0,11—0,24 mm) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Stunden war die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein schlecht kristallisierendes Rohprodukt, das nach erfolgter Benzoylierung an 18 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert wurde. Die Petroläther-Benzol 9:1-Fractionen lieferten 160 mg des 17α-Benzoates XXIa, das dreimal aus Methanol umkristallisiert wurde. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Smp. 151—152°.

$$[\alpha]_D^{19} = +27^{\circ} \quad (c = 0,976 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,450 mg CO₂ und 2,838 mg H₂O

C₂₈H₃₈O₄ Ber. C 77,30 H 8,50% Gef. C 77,49 H 8,63%

Die Petroläther-Benzol 3:2 Eluate des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten 425 mg des 17α-Benzoates XXIIa vom Smp. 203—204°.

Δ^{5,6}-3β-Oxy-17α-benzoxy-D-homo-androsten (XXIIb).

400 mg *Δ^{5,6}-3β-Acetoxy-17α-benzoxy-D-homo-androsten (XXIIa)* wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst und mit 55 mg Kaliumhydroxyd (1,1 Mol.) in 1,1 cm³ Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt, anschliessend in Wasser eingerührt, in Äther aufgenommen und weiter aufgearbeitet. Der Rückstand lieferte, aus Methanol umkristallisiert, 350 mg Nadeln, die bei 262—264° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -13,4^{\circ} \quad (c = 0,691 \text{ in Chloroform})$$

3,624 mg Subst. gaben 10,534 mg CO₂ und 2,897 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₃ Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,32 H 8,95%

D-Homo-testosteron-benzoat (XXIIIa).

300 mg *Δ^{5,6}-3β-Oxy-17α-benzoxy-D-homo-androsten (XXIIb)* wurden in Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Nach Zugabe von weiteren 15 cm³ Benzol, 285 mg Aluminium-isopropylat und 2 cm³ Cyclohexanon wurde das Reaktionsgemisch 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde anschliessend in 10-proz. eisgekühlte Schwefelsäure eingerührt, das Oxydationsprodukt mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol 4:1-Fractionen lieferten nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzin 186 mg Nadeln, die bei 170—172° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +72,5^{\circ} \quad (c = 0,928 \text{ in Chloroform})$$

3,684 mg Subst. gaben 10,752 mg CO₂ und 2,806 mg H₂O

C₂₇H₃₄O₃ Ber. C 79,76 H 8,43% Gef. C 79,65 H 8,52%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 238 mμ (log ε = 4,50).

D-Homo-testosteron (XXIII).

150 mg D-Homo-testosteron-benzoat (XXIIIa) wurden in 20 cm³ Methanol gelöst, mit 23 mg Kaliumhydroxyd (1,1 Mol.) in 3 cm³ Methanol versetzt und 2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 106 mg farblose Nadeln, Smp. 197–198°. Zur Analyse wurde das Produkt noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 155° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +119^{\circ} \quad (c = 0,998 \text{ in Chloroform})$$

3,780 mg Subst. gaben 11,010 mg CO₂ und 3,408 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,49 H 10,08%

Das Produkt zeigte in der Mischprobe mit authentischem Material¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

D-Homo-testosteron-propionat (XXIIIb).

150 mg D-Homo-testosteron (XXIII) wurden mit 3 cm³ Propionsäureanhydrid während 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand (200 mg) an 8 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol 3:2-Fractionen (160 mg) kristallisierten aus Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 128–130°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 115° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +88,9^{\circ} \quad (c = 1,100 \text{ in Chloroform})$$

3,758 mg Subst. gaben 10,606 mg CO₂ und 3,201 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₃ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,02 H 9,53%

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

Zusammenfassung.

Die Reduktion des Cyanhydrin-diacetats XIIIa von Dehydro-epi-androsteron-acetat mit Lithiumaluminiumhydrid liefert in ausgezeichneter Ausbeute das Oxy-amin XVI, das sich leicht durch Desaminierung in D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) überführen lässt. Ausgehend von diesem bis jetzt nicht beschriebenen Keton konnten nach den in der normalen Steroid-Reihe verwendeten Methoden eine Anzahl Derivate der Ring-Homologen des Testosterons und der Androstendiole leicht erhalten werden.

Das Oxy-amin XVI bildet mit Aceton leicht ein Oxazolidin, das als Zwischenprodukt der Synthese isoliert wurde. Derivate und Umsetzungen desselben sind eingehend untersucht worden.

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

¹⁾ M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, Helv. **30**, 1441 (1947).

143. Sur la structure des solutions aqueuses de carboxyméthylcellulose

par G. Dürig et A. Banderet.

(28 IV 50)

Les multiples emplois que trouvent aujourd'hui les carboxyméthylcelluloses—cmc.— $(C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2CO_2Na)_x)^{1)2)}$ peuvent donner quelque raison d'être à une étude sur la structure de leurs solutions aqueuses. Il apparaît à la lecture des brevets détaillant les modes de préparation³⁾ qu'il faudra prendre en considération de nombreux facteurs: nature de la cellulose⁴⁾, conditions de préparation⁵⁾, poids moléculaire⁶⁾, taux de substitution et répartition des substituants. On doit craindre pourtant de ne pas arriver à isoler ces différents facteurs avec une netteté suffisante.

Par un heureux hasard, nous avons été mis en possession de deux échantillons de cmc. préparés tous deux à partir de cellulose de bois et ne présentant que de petites différences dans les degrés de substitution et les degrés de polymérisation—D.P. Pourtant les solutions aqueuses de ces deux produits présentaient, à concentrations égales, des propriétés rhéologiques tout à fait différentes⁷⁾.

Pour chiffrer ces différences, nous avons préféré à la méthode conventionnelle de Höppler⁸⁾ la méthode employée par Jullander⁹⁾ pour l'étude de gels à base de nitrocellulose. En utilisant son appareil et sa technique de travail, on peut établir la courbe rhéologique donnant le gradient de vitesse en fonction du couple de cisaillement à condition d'admettre que l'espace compris entre le cylindre fixe et le cylindre mobile puisse être considéré comme infiniment étroit.

Il faut reconnaître que l'on ne tient aucun compte de la thixotropie de la solution.

Nous tenons à remercier ici MM. Berger & Prestat d'avoir bien voulu se charger de mener à bien ces mesures.

Il semblait tentant de rechercher sur ces deux échantillons la raison qui confère à leurs solutions aqueuses des propriétés aussi différentes. La fig. 1 montre qu'il s'agit bien de très grandes différences, ce qui nous incite à croire que le critère qui différencie nos deux échantillons doit être essentiel pour la caractérisation de n'importe quelle cmc.

¹⁾ Hollabaugh, Leland, Burt & Petersen, Ind. Eng. Chem. **37**, 943 (1945).

²⁾ A. C. Muhr, Chimia **2**, 242 (1948).

³⁾ Worden, Technology of Cellulose Ethers.

⁴⁾ B. F. 830102.

⁵⁾ Comparer par exemple D. R. P. 332203 et B. P. 469901.

⁶⁾ B. F. 825471.

⁷⁾ La fabrication de ces cmc. étant tenue secrète, il nous est malheureusement impossible de détailler leur mode de fabrication.

⁸⁾ F. Höppler, Chem. Zeitg. **66**, 160 (1942); Koll. Zeitschr. **98**, 348 (1942).

⁹⁾ I. Jullander, J. Polym. Sci. **3**, 804 (1948).

I.

Tout d'abord, il convenait de préciser dans quelle mesure nos deux échantillons étaient bien identiques.

Les produits industriels bruts sont toujours souillés de NaCl, souvent de NaHCO_3 , et sont très chargés d'humidité. Les produits destinés à nos mesures ont été extraits au méthanol contenant 10% d'eau en volume dans un appareil Soxhlet. Dans ces conditions, seules les emc. très fortement substituées (2–2,5 groupes carboxyméthyl par glucose) passent en solution avec les sels minéraux.

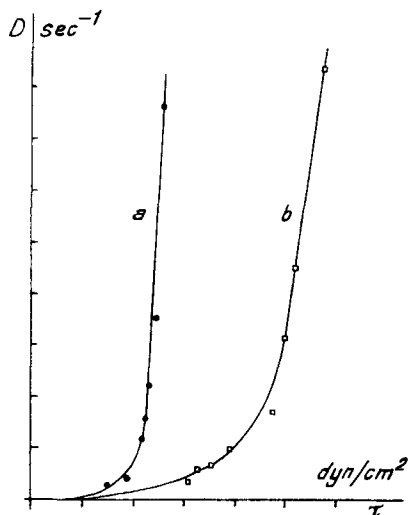


Fig. 1.

a) Echantillon 1.

b) Echantillon 2.

A.

Nous nous sommes attachés tout d'abord à comparer les compositions chimiques de nos deux échantillons.

1^o Dosage des chaînons uroniques dans la chaîne cellulosique. En utilisant la méthode de *Lefèvre & Tollens*¹⁾ transformée en micro-méthode par *J. Meybeck & F. Kocher*²⁾, on peut constater que nos produits ne contiennent que des traces d'acides uroniques.

2^o Dosage des groupes carboxyméthyl: cette étude, déjà poussée très loin par *Sakurada*³⁾ a été reprise par *Eyler, Klug & Diephuis*⁴⁾. Nous avons contrôlé nous-mêmes les méthodes proposées⁵⁾ et donné très nettement la préférence au dosage du groupe $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$ soit sous forme de Na_2SO_4 après minéralisation, soit, colorimétriquement, sous forme d'acide glycolique après hydrolyse sulfurique.

¹⁾ *Lefèvre & Tollens*, B. **40**, 4513 (1907).

²⁾ *J. Meybeck & F. Kocher*, communication privée.

³⁾ *I. Sakurada*, Z. Angew. Chem. **42**, 640 (1929).

⁴⁾ *R. W. Eyler, E. D. Klug & F. Diephuis*, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **19**, 24 (1947).

⁵⁾ *G. Dürig*, Thèse, Berne 1950.

Tableau 1.

N° de l'échantillon	Dosage du Na	Colorimétrie
1	0,69	0,65
2	0,68	0,67

Résultats exprimés en nombre de groupes carboxyméthyl par glucose.

3° Répartition des substituants. Le taux de substitution dans nos deux produits étant à peu près le même, il convenait de voir si la répartition des substituants parmi les restes glucoses était la même dans les deux cas. Pareille étude a été faite dans le cas de plusieurs autres éthers celluloseux¹⁾²⁾ et nous nous sommes largement inspirés des techniques mises au point par *Purves*.

On peut tout d'abord doser les groupes glycoliques dans la chaîne cellulosique non hydrolysée par la méthode au periodate de *Malaprade*³⁾ appliquée par *Davidson*⁴⁾ au cas de la cellulose. En suivant exactement les indications de ce dernier auteur, nous avons obtenu:

Tableau 2.

	Groupe diol par chaînon
Cellulose de coton blanchie	1,04
cmc. échantillon 1	0,63
cmc. échantillon 2	0,65

On peut refaire le même dosage après avoir complètement hydrolysé la chaîne cellulosique. Nous avons opéré selon *Gordon, Wickham & Williams*⁵⁾ à cette différence près que nous avons laissé réagir l'acide sur la cellulose dans un tube scellé sous vide plutôt qu'à l'air libre. Comme le recommande *Purves*⁶⁾, il est indispensable de faire bouillir le contenu du tube, une fois l'hydrolyse terminée, avec 100 fois son volume d'eau. Et pourtant il reste toujours quelques flocons de substance insoluble. Comme on peut le voir au tableau 3, les résultats obtenus avec la cellulose ne sont pas parfaits. Il se peut qu'ils soient meilleurs pour les cmc., puisque l'hydrolyse a lieu constamment en phase homogène, mais nous n'en avons pas de preuve certaine. Nous avons obtenu:

Tableau 3.

	Moles HIO_4 consommées par unité glucose
Glucose	5,05
Cellulose de coton blanchie	4,59
cmc. échantillon 1	4,15
cmc. échantillon 2	4,15

¹⁾ *C. B. Purves & J. F. Mahoney*, Am. Soc. **64**, 9, 15 (1942).

²⁾ *Sönnerskog*, Sv. Pappers Tidn. **51**, 50 (Chem. Abstr. **42**, 6531 (1948)).

³⁾ *Malaprade*, Bl. **43**, 683 (1928).

⁴⁾ *Davidson*, J. Text. Inst. **31**, 81 T (1940).

⁵⁾ *Gordon, Wickham & M. Williams*, Soc. **119**, T, 803 (1921).

⁶⁾ *C. B. Purves & J. E. Mahoney*, Am. Soc. **64**, 9, 15 (1942).

Les trois données expérimentales ainsi obtenues (taux de substitution, nombre de groupes glycols avant et après hydrolyse) ne suffisent pas pour calculer la répartition moyenne des substituants parmi les chaînons glucosidiques. Il faudrait pour cela disposer de sept mesures différentes. Nous avons pourtant constaté que même en tenant largement compte des erreurs d'expérience, il est impossible de concilier nos valeurs avec une répartition dans laquelle il n'y aurait jamais plus d'un substituant par glucose. La substitution serait donc très hétérogène et il existerait des chaînons di- ou peut-être même trisubstitués à côté de chaînons vierges. Ce résultat est un peu surprenant, mais il est en accord avec les résultats des recherches beaucoup plus poussées de *Sönnerskog*¹⁾ sur les méthylcelluloses.

Nous tenons à remercier ici M. R. *Schneider* qui s'est chargé de cette partie de notre étude.

Il semble donc bien que les caractéristiques chimiques des deux produits que nous examinons soient suffisamment voisines pour qu'on ne puisse guère leur attribuer les différences rhéologiques considérables qui ont été mises en lumière.

B.

Il convient dès lors de chercher une autre cause à ces différences. On peut se proposer d'évaluer le degré de polymérisation, c'est-à-dire le nombre moyen de chaînons anhydroglucoses liés chimiquement les uns aux autres, pour chacun des deux échantillons. Pour ce faire, il faut arriver à dissoudre moléculairement le produit, de façon que chaque particule indépendante de soluté soit constituée par une seule chaîne de restes anhydroglucoses liés chimiquement les uns aux autres, sans que deux ou plusieurs de ces chaînes puissent se réunir pour former une particule composée.

Pour des raisons qui vont apparaître au cours de cet exposé nous craignons de tels phénomènes d'association dans les solutions aqueuses de cmc. Nous avons donc préféré mettre en œuvre les moyens habituellement employés pour dissoudre moléculairement la cellulose. Nous nous sommes ainsi donné la possibilité de comparer les résultats des mesures faites sur nos produits avec ceux que donne la cellulose dans les mêmes conditions.

On sait que l'on peut nitrer la cellulose presque sans la dégrader en se servant d'un mélange soit phosphonitrique²⁾ soit acétonitrique³⁾ et que les nitrates de cellulose ainsi préparés sont moléculairement solubles dans l'acétone. Ces mélanges ne nitrent pourtant pas suffisamment les cmc. industrielles de degré de substitution 0,6 pour que les produits obtenus soient solubles dans l'acétone. Il a donc fallu recourir à la nitration à température ordinaire au moyen d'acide nitrique anhydre, comme ont fait *Henglein & Schneider* pour nitrer les pectines⁴⁾. Dans les nitrates de cmc. ainsi préparés, on a dosé les groupes

¹⁾ *Sönnerskog*, Sv. Pappers Tidn. **51**, 50 Chem. Abstr. **42**, 6531 (1948).

²⁾ *G. F. Davidson*, J. Text. Inst. **29**, 195 T (1938).

³⁾ Voir par exemple *G. Fleury & L. Brissaud*, C. r. **222**, 1051 (1946).

⁴⁾ *Henglein & Schneider*, B. **69**, 307 (1936).

carboxyméthyl colorimétriquement et les groupes nitrates par réduction en solution alcaline sur alliage de *Devarda*¹⁾.

Tableau 4.

	Fraction du nitrate obtenu insoluble dans l'acétone	Nombre de groupes substituants par reste glucose	
		OCH ₂ CO ₂ Na	ONO ₂
Echantillon 1	5%	0,65	1,31
Echantillon 2	10%	0,67	1,35

Les fractions insolubles dans l'acétone contiennent toutes les deux 1,17 groupe nitrate par reste glucose.

Sur les solutions acétoniques de nitrates de cmc. ainsi préparées, nous avons fait les mesures suivantes:

Tableau 5.

	Echantillon		n/c ^{a)}	VF 3 ²⁾	VF 120 ²⁾
	1	2			
Viscosité intrinsèque ^{b)}	0,11	0,12	0,25	0,08	0,20
Constante de diffusion $\times 10^7$ ^{c)} . .	10,4	9,8		12,1	5,4
Constante de sédimentation ^{d)} . .	7,7	8,6		8,3	12,0
Volume spécifique en solution . .	0,55	0,54		0,57	0,57

a) Il s'agit d'une nitrocellulose préparée selon³⁾ à partir d'un coton blanchi et dégradé.

b) Concentrations exprimées en grammes par litre.

c) Calculées selon la méthode des aires⁴⁾, concentration 4 g par litre.

d) Extrapolées à la concentration 0 et exprimées en unités *Svedberg*.

Nous tenons à remercier ici M. le professeur *The Svedberg* pour la généreuse hospitalité qu'il a accordée à l'un de nous et pour tous les moyens de travail qu'il a mis à notre disposition à l'Institut de Chimie Physique de l'Université d'Upsal, ainsi que le Dr *B. Rånby* pour son inépuisable complaisance et ses bien profitables suggestions.

Les données du tableau 5 permettent de calculer les poids moléculaires d'après la formule de *Svedberg*⁵⁾ et les degrés de polymérisation en s'aidant des résultats analytiques présentés au tableau 4. Finalement nous avons aussi calculé la constante K_m de la formule de *Staudinger*.

Tableau 6.

	Echantillon		VF 3	VF 120
	1	2		
Poids moléculaire	32160	38680	27800	91000
Degré de polymérisation DP . . .	115	137	103	337
$K_n \cdot 10^4$	9,6	9,1	6,9	7,0

¹⁾ Voir par exemple *F. Trombe, M. Foex & G. Champetier*, An. de Chimie [12] **4**, 784 (1949).

²⁾ Exemples tirés de la thèse de *I. Jullander*, Ark. Kem. **21A**, n° 8 (1945).

³⁾ *G. F. Davidson*, J. Text. Inst. **29**, 195 T (1938).

⁴⁾ *O. Lamm*, Thèse, Nov. Acta Reg. Soc. Sc. Upsal. [4] **10**, 6 (1937).

⁵⁾ *The Svedberg & K. O. Pedersen*, Die Ultrazentrifuge.

On peut être frappé de constater des fluctuations importantes dans la valeur de K_m . Comme il s'agit ici de produits de D. P. voisins, on peut croire que ces fluctuations sont dues à des différences de polydispersité dans les différents produits.

Les chiffres du tableau 5 font ressortir une certaine analogie entre les nitrates de cellulose et de cmc., ce qui nous permet de supposer que, tout comme les nitrates de cellulose, les nitrates de cmc. sont moléculairement dispersés dans l'acétone.

Les nitrates de cmc. ne donnent pas de cendres à la calcination. On peut donc être assuré que les groupes carboxyméthyl s'y trouvent à l'état d'acide libre. Nous avons observé que si l'on neutralise partiellement ces groupes acides en solution acétonique au moyen de gaz ammoniac, il apparaît sur le diagramme de sédimentation une seconde composante qui a une constante de sédimentation de l'ordre de 18 à 20 u. Sv. (fig. 2; B). On peut supposer qu'il s'agit d'une association moléculaire pour laquelle apparemment les groupes carboxy ionisés jouent un rôle essentiel. Comme l'acétone est un solvant relativement peu ionisant et le groupe $-\text{CO}_2\text{H}$ un acide relativement faible, on peut supposer aussi que les molécules de nitrate d'acide cellulose-glycolique libre sont relativement peu ionisées, donc relativement peu associées. L'emploi de la formule de *Svedberg* est dès lors admissible et les chiffres du tableau 6 peuvent être considérés comme assez exacts.

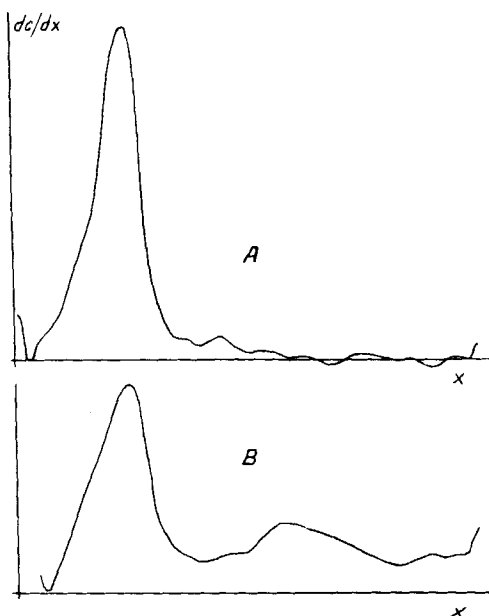


Fig. 2.

A) Produit non neutralisé.

B) Produit partiellement neutralisé.

On ne saurait nier que la technique de nitration que nous avons été obligés d'employer risque bien de causer une certaine dégradation des chaînes cellulosiques. Il était donc indiqué de recouper les résultats obtenus sur les nitrates par ceux que peut donner une technique de dissolution différente.

L'emploi de la solution d'hydroxyde de cuivre ammoniacal est lié à de sérieux inconvénients dus à l'attaque de la cellulose par l'oxygène. Il convient, pour faire des mesures valables, d'opérer en atmosphère inerte¹⁾. Mais on sait que la cellulose se dégrade notablement moins vite quand elle est dissoute dans une solution aqueuse d'hydroxyde de cuivre-éthylènediamine (cuen.)²⁾. Ce solvant est un peu moins efficace que le précédent en ce sens qu'il ne dissout qu'à peine le coton vierge, mais il se prête bien à la dissolution des celluloses dégradées et de nos cmc.

Sur ces solutions, on peut mesurer la viscosité intrinsèque selon la technique classique, et la constante de diffusion selon *Lamm*³⁾. Malheureusement, la solution est trop colorée pour que l'on y puisse mesurer la constante de sédimentation du soluté dans l'ultracentrifugeuse de *Svedberg*. Voici nos résultats:

Tableau 7.

	Echantillon		Coton dégradé ^{a)}
	1	2	
Viscosité intrinsèque ^{b)}	0,17	0,39	0,11
Constante de diffusion ^{c)}	0,42	0,20	

^{a)} Il s'agit du même coton qui a servi à préparer la nitrocellulose n/c dont il est question au tableau 5.

^{b)} Concentrations exprimées en grammes par litre.

^{c)} Calculées selon la méthode des aires³⁾. Concentration 10 g par litre.

En comparant les tableaux 5 et 7, colonne n/c, on remarque que la viscosité intrinsèque d'une cellulose dans le cuen. est grossièrement moitié de celle du nitrate correspondant dans l'acétone. On a constaté le même fait pour les celluloses dissoutes dans l'hydroxyde de cuivre ammoniacal et les nitrates correspondants⁴⁾. Pour les cmc. au contraire, la viscosité intrinsèque du produit dissous dans le cuen. est bien supérieure à celle du nitrate correspondant dissous dans l'acétone. Il est possible que cette anomalie soit due à une association marquée entre les chaînes cellulosiques, attribuable aux groupes carboxy ionisés. A l'appui de cette hypothèse, on peut observer que les constantes de diffusion des cmc. dissoutes dans le cuen. sont bien inférieures à celles des nitrates correspondants dans l'acétone quand toutes ces valeurs ont été recalculées pour un solvant ayant la viscosité de l'eau.

¹⁾ N. Gralén, Thèse, Upsala 1944.

²⁾ V. Traube, B. 54, 3220 (1921); 55, 1899 (1922); J. Pinte, Bull. Inst. Textile France 1948, n° 7, 21.

³⁾ O. Lamm, Thèse, Nov. Acta Reg. Soc. Sc. Upsal. [4] 10, 6 (1937).

⁴⁾ N. Gralén, Thèse, Upsala 1944.

Tableau 8.

Constantes de diffusion recalculées pour l'eau			
Echantillon 1		Echantillon 2	
cuen. $1,06 \cdot 10^{-7}$	nitrate $3,3 \cdot 10^{-7}$	cuen. $0,51 \cdot 10^{-7}$	nitrate $3,2 \cdot 10^{-7}$

Les différences entre les viscosités intrinsèques et les constantes de diffusion dans le cuen et l'acétone sont beaucoup plus marquées dans le cas de l'échantillon 2. Un calcul élémentaire montre que le degré d'association de 2 serait à peu près le double de celui de l'échantillon 1. On en vient à admettre, pour l'échantillon 2, une nouvelle cause d'association en plus des liaisons par groupes carboxy ionisés.

C'est pourquoi nous n'avons pas jugé indiqué de faire des mesures de grandeurs moléculaires en solutions aqueuses.

Il semble donc que l'échantillon 2 ait un poids moléculaire supérieur de quelque 20 % à celui de l'échantillon 1. Cette différence semble pourtant trop petite pour expliquer les différences de comportement rhéologique constatées.

II.

La différence entre nos deux échantillons ne semblant pas résider dans la molécule même, il était naturel de la rechercher dans le mode d'aggrégation des molécules entre elles.

A.

Les produits solides ont été soumis à l'examen aux rayons X. Nous avons utilisé un appareil Micrometallix *Philips*, muni d'une anticathode de cuivre. La fig. 3 présente le schéma des diagrammes de rayons X de nos deux produits et, à titre comparatif, de la cellulose mercerisée I. Il apparaît que nos deux produits ont le même

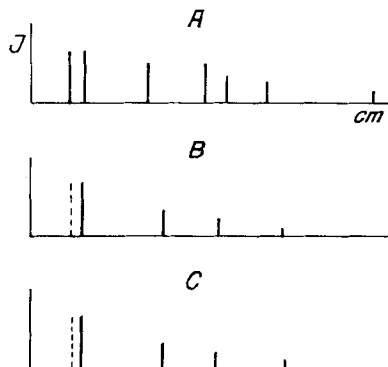


Fig. 3.

A) Cellulose mercerisée.

B) Echantillon 2.

C) Echantillon 1.

type de réseau, différent de celui de la cellulose mercerisée. L'échantillon 2 est beaucoup plus cristallisé que le 1. Cette différence demeure si on étudie des produits récupérés après dissolution.

On ne conçoit pas pourquoi, par précipitation de leurs solutions aqueuses, les deux produits prendraient une cristallinité aussi différente. Il faut admettre que cette cristallinité se conserve, au moins partiellement, à l'état dissous, c'est-à-dire qu'en soit-disant solution aqueuse, les chaînes cellulosiques restent, partiellement du moins, rangées parallèlement en cristallites formant des micelles.

B.

Par ailleurs, on peut constater que si les pâtes titrant 4% de substance sèche — comme celles que nous avons employées pour nos essais rhéologiques — sont stables, les solutions à 1 ou 2% abandonnent peu à peu une sorte de gel parfaitement transparent qui se rassemble au fond du récipient.

Nous avons réalisé de façon systématique la séparation du gel et du sol en opérant dans des solutions de NaCl 0,1-n. pour diminuer le gonflement de la fraction gel et en centrifugeant les solutions pour obtenir un gel compact facile à séparer par décantation.

Chaque fraction a été purifiée par le même procédé en répétant l'opération jusqu'à ce qu'on ne détecte plus de dépôt dans la partie sol, et pas de fraction soluble précipitable par l'acétone dans le gel¹⁾.

Les fractions existent dans nos deux produits dans les proportions suivantes:

Tableau 9.

	Echantillon	
	1	2
Fraction sol . .	65,7%	29,8%
Fraction gel . .	33,5%	69,6%

Nous avons vérifié que la solution de sol ne forme pas, peu à peu, de nouvelles portions de gel et que le gel ne se décompose pas en sol.

Ces expériences se sont poursuivies pendant plusieurs semaines. Pour empêcher les cnc. d'être détruites par des bactéries, nous avons additionné toutes nos solutions de m-crésol.

Pour chacun des deux échantillons à l'étude, les fractions sol et gel ont été analysées comme les produits bruts.

Tableau 10.

	Echantillon 1		Echantillon 2	
	Sol	Gel	Sol	Gel
Groupes carboxyméthyl par glucose .	0,80	0,67	0,81	0,53
Viscosité intrinsèque dans le cuen. . .	0,10	0,18	0,14	0,35
Groupes diol par glucose				
avant hydrolyse	0,54	0,67	0,54	0,65
après hydrolyse	4,07	3,62	4,23	3,87

¹⁾ G. Dürig, Thèse Berne 1950.

Il est extrêmement curieux de constater que dans l'un et l'autre cas, le gel pourtant moins substitué fournit après hydrolyse un moins grand nombre de groupes glycols attaquables par l'acide periodique. Il en faut conclure que dans le gel les substituants se trouvent préférentiellement placés dans la position 2 qui fournit à l'hydrolyse les carboxyméthylglucoses les plus pauvres en groupes glycols.

De plus, le diagramme de diffraction des rayons X révèle un taux de cristallinité beaucoup plus grand dans le gel que dans le sol, et dans les fractions du 2^e échantillon, une cristallinité supérieure à celle que l'on observe dans les fractions correspondantes de l'échantillon 1.

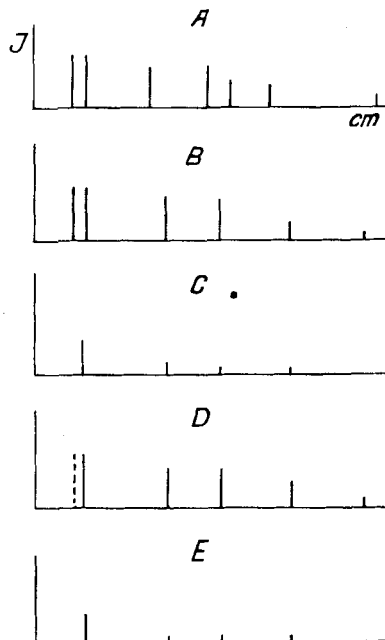


Fig. 4.

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| A. Cellulose mercerisée. | D. Echantillon 1 gel. |
| B. Echantillon 2 gel. | E. Echantillon 1 sol. |
| C. Echantillon 2 sol. | |

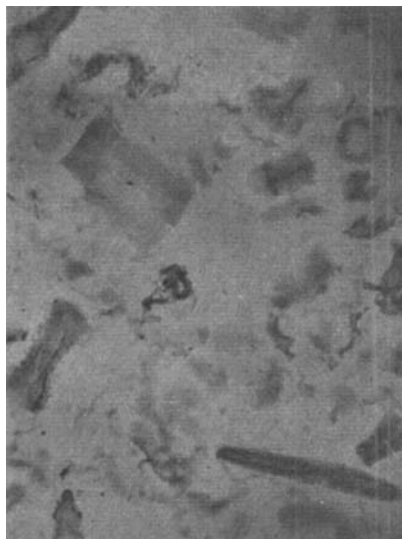
Nous devons à l'amabilité de M. J. Meybeck, directeur du Centre de Recherches Textiles de Mulhouse, la possibilité d'avoir pu prendre tous ces clichés à l'aide de l'appareillage dont il dispose, ce dont nous le remercions ici.

Un examen microscopique des «solutions» aqueuses des deux fractions de chacun de nos échantillons, similaire de celui qu'a fait Höppler¹⁾, apporte quelques renseignements supplémentaires. Les deux sols donnent des solutions dans lesquelles on ne voit absolument rien au microscope. Dans les pâtes préparées à partir des gels au

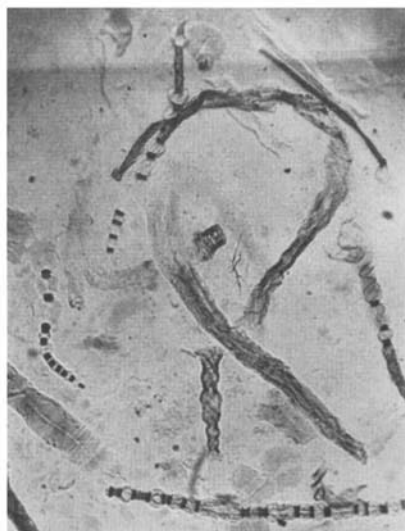
¹⁾ Höppler, Koll. Zeitschr. **98**, 348 (1942).

contraire, on découvre des débris de fibrilles cellulosiques dans une série d'états intermédiaires entre l'état naturel et la dissolution totale. Les fibrilles que l'on voit dans le gel n° 1 sont dans un état de désaggrégation beaucoup plus avancé que celles du gel n° 2.

On a ainsi la preuve visible que la carboxyméthylation n'a pas été poussée jusqu'à la dispersion complète de la cellulose en chaînes isolées. Les fibrilles en voie de désaggrégation seraient le premier stade de l'évolution; les aggrégats cristallins mis en évidence par les rayons X représenteraient le deuxième; ils existent encore dans une faible proportion dans les sols où l'on a constaté l'absence d'éléments visibles à structure végétale. La molécule isolée, sans doute associée à ses voisines par l'intermédiaire des groupes carboxyméthyl chargés, représenterait l'état ultime.



Gel n° 1.



Gel n° 2.

Fig. 5.

Des micelles cellulosiques à caractère cristallin du même genre ont déjà été signalées par *Signer & Pfister*¹⁾ et ont même été isolées par *Rånby & Ribi*²⁾.

Nous pouvons maintenant penser que dans le cas où les molécules constituantes sont à peu près semblables, c'est la quantité relative de gel qui conditionne les propriétés rhéologiques des cmc. Le gel est constitué par un aggrégat de chaînes cellulosiques cristallisé, résidu de l'agencement des chaînes cellulosiques dans la cellulose native.

¹⁾ X. Pfister, Thèse, Berne 1949.

²⁾ B. Rånby & E. Ribi, Acta Chim. Scand. 3, 649 (1949).

Il se peut que la deuxième cause d'association entre chaînes que l'on a supposé exister au § I B (tableau 8) soit un reste des forces liant les chaînes dans les cristallites. Le cuen. que l'on sait être un solvant médiocre de la cellulose ne pourrait ainsi pas dissoudre absolument tous les cristallites.

III.

Le schéma proposé explique les propriétés constatées dans une certaine mesure; on peut le confirmer par une voie indépendante.

On sait que la cellulose possède un certain nombre de solvants capables de la dissoudre moléculairement, telle la solution d'hydroxyde de cuivre ammoniacal¹⁾. Si l'on élimine le solvant, la cellulose reprécipite en ne reprenant qu'une faible cristallinité.

Nous avons donc dissous la cmc. n° 2 dans cette liqueur de *Schweitzer*. Une technique opératoire appropriée²⁾ permet de faire cette dissolution à l'abri de l'air, puis d'éliminer, toujours à l'abri de l'air, l'ammoniac par pompage et le cuivre par électrolyse. On compare alors le produit brut et le produit qui a subi ce traitement.

Tableau 11.

	Echantillon 2	
	brut	traité
Viscosité intrinsèque dans le cuen. . . .	0,37	0,35
Taux de substitution	0,66	0,66

Nous croyons pouvoir considérer le fait que la viscosité dans le cuen. n'a guère diminué comme une preuve d'une faible dégradation de la molécule de cellulose, bien que la viscosité ne soit pas une mesure directe du D. P. dans un solvant où l'association est aussi considérable.

On constate que le produit traité n'abandonne plus de gel.

Aux rayons X il ne présente plus qu'une faible cristallinité.

On a ainsi apporté la preuve que le gel est dû à une association cristalline de chaînes cellulosiques, association stable à l'eau, mais détruite par la liqueur de *Schweitzer*.

RÉSUMÉ.

Nous avons étudié deux carboxyméthylcelluloses ayant à peu près les mêmes caractéristiques moléculaires. Leur comportement rhéologique très différent s'explique par le fait qu'elles contiennent des proportions très différentes d'une fraction gonflant fortement dans l'eau mais insoluble. Cette fraction est partiellement cristallisée et garde encore dans une faible mesure, la structure végétale de la cellulose de départ.

C'est donc l'état micellaire qui caractérise les carboxyméthylcelluloses bien plutôt que les grandeurs moléculaires.

¹⁾ N. Gralén, Thèse Upsala (1944).

²⁾ G. Dürig, Thèse Berne (1950).

Par ailleurs, on a mis en évidence des phénomènes d'association entre molécules par les groupes carboxymethyl ionisés de sorte que, dans les solutions de carboxymethylcellulose, existe une double association de molécules, l'une amorphe, se formant spontanément grâce aux groupes ionisés, l'autre cristalline, stable, mais ne se formant pas spontanément.

Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse,
laboratoire de Chimie colloïdale.

144. Über die Berechnung von Adsorbieren

von Hs. H. Günthard, M. Kohler, H. R. Pfister, H. Auerswald und B. Messikommer.

(4. V. 50.)

Einleitung.

Bei der Untersuchung der katalytischen Dehydrierung alicyclischer Verbindungen in Reaktionsrohren stiessen wir auf die Frage der Dimensionierung solcher Apparate und der Analyse der in ihnen sich abspielenden Prozesse, insbesondere der ihre Geschwindigkeit bestimmenden Schritte. In allen Fällen der heterogenen katalytischen Dehydrierung spielen sowohl die chemische Kinetik der Dehydrierungsreaktion als auch Transportphänomene eine Rolle, und der Gesamtprozess selbst setzt sich meist in komplizierter Weise aus diesen Einzelprozessen zusammen. Es empfiehlt sich daher, bei der Analyse solcher Vorgänge die Erscheinungen unter Voraussetzung spezieller, verhältnismässig einfacher Grenzfälle mathematisch zu untersuchen und sie mit den Tatsachen zu vergleichen. Im folgenden wird die theoretische Untersuchung der Vorgänge in Reaktionsrohren in einigen solchen Fällen wiedergegeben, da sie für die Anwendung in der Technik geeignet erscheinen.

Zeichenerklärung¹⁾.

\mathbf{v} ; [Dimension lt^{-1}]: Vektor des Strömungsfeldes einer Gasmischung im Reaktionssystem.

$d\mathbf{f}$, [l^3]: Flächenelement einer geschlossenen regulären, einfach zusammenhängenden Fläche Σ , die das Volumen V umschliesst.

$c(\mathbf{x}, t)$, [Mol. l^{-3}]: Konzentration des Sorbenden im Gasraum als Funktion des Ortes \mathbf{x} und der Zeit t .

$n(\mathbf{x}, t)$, [$\text{Mol Sorbend/g Adsorbens}$]: Beladung des Adsorbens als Funktion des Ortes und der Zeit.

ρ' , [ml^{-3}]: Schüttdichte des Adsorbens.

ρ , [ml^{-3}]: Dichte des Adsorbens.

¹⁾ Fettgedruckte Zeichen bedeuten Vektoren.

Par ailleurs, on a mis en évidence des phénomènes d'association entre molécules par les groupes carboxymethyl ionisés de sorte que, dans les solutions de carboxymethylcellulose, existe une double association de molécules, l'une amorphe, se formant spontanément grâce aux groupes ionisées, l'autre cristalline, stable, mais ne se formant pas spontanément.

Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse,
laboratoire de Chimie colloïdale.

144. Über die Berechnung von Adsorbieren

von Hs. H. Günthard, M. Kohler, H. R. Pfister, H. Auerswald und B. Messikommer.

(4. V. 50.)

Einleitung.

Bei der Untersuchung der katalytischen Dehydrierung alicyclischer Verbindungen in Reaktionsrohren stiessen wir auf die Frage der Dimensionierung solcher Apparate und der Analyse der in ihnen sich abspielenden Prozesse, insbesondere der ihre Geschwindigkeit bestimmenden Schritte. In allen Fällen der heterogenen katalytischen Dehydrierung spielen sowohl die chemische Kinetik der Dehydrierungsreaktion als auch Transportphänomene eine Rolle, und der Gesamtprozess selbst setzt sich meist in komplizierter Weise aus diesen Einzelprozessen zusammen. Es empfiehlt sich daher, bei der Analyse solcher Vorgänge die Erscheinungen unter Voraussetzung spezieller, verhältnismässig einfacher Grenzfälle mathematisch zu untersuchen und sie mit den Tatsachen zu vergleichen. Im folgenden wird die theoretische Untersuchung der Vorgänge in Reaktionsrohren in einigen solchen Fällen wiedergegeben, da sie für die Anwendung in der Technik geeignet erscheinen.

Zeichenerklärung¹⁾.

\mathbf{v} ; [Dimension lt^{-1}]: Vektor des Strömungsfeldes einer Gasmischung im Reaktionssystem.

$d\mathbf{f}$, [l^3]: Flächenelement einer geschlossenen regulären, einfach zusammenhängenden Fläche Σ , die das Volumen V umschliesst.

$c(\mathbf{x}, t)$, [Mol. l^{-3}]: Konzentration des Sorbenden im Gasraum als Funktion des Ortes \mathbf{x} und der Zeit t .

$n(\mathbf{x}, t)$, [$\text{Mol Sorbend/g Adsorbens}$]: Beladung des Adsorbens als Funktion des Ortes und der Zeit.

ρ' , [ml^{-3}]: Schüttdichte des Adsorbens.

ρ , [ml^{-3}]: Dichte des Adsorbens.

¹⁾ Fettgedruckte Zeichen bedeuten Vektoren.

$$\sigma = 1 - \frac{q'}{q}, [0].$$

$t, [t]$: Zeit.

$A, [l^3 m^{-1}]$: Konstante der als linear vorausgesetzten Adsorptionsisotherme (s.u.).

$k_a, [t^{-1}]$: Geschwindigkeitskonstante der Adsorption.

$k_r, [t^{-1}]$: Geschwindigkeitskonstante der chemischen Reaktion erster Ordnung des adsorbierten Stoffes.

In allen unten behandelten Fällen wurden folgende wichtige Voraussetzungen gemacht:

1. Das Strömungsfeld im linearen System wird als im Mittel homogen vorausgesetzt.
2. Die Temperatur im ganzen System soll konstant sein.
3. Der adsorbierte Stoff soll als verdünnte Lösung in einem inerten Gas vorliegen, derart, dass $|(\nabla \mathbf{v}) \cdot \mathbf{c}| \ll (\mathbf{v}; \nabla \mathbf{c})$.

4. Die Beladung soll so klein sein, dass als Adsorptionsisotherme der lineare Zusammenhang $n = A \cdot c$ gültig ist.

5. Die Strömungsgeschwindigkeit $|\mathbf{v}|$ soll nicht zu klein sein, so dass die achsiale Diffusion (Diffusion des adsorbierten Stoffes $|| \mathbf{v}$) vernachlässigt werden kann¹⁾.

Die mathematische Behandlung gliedert sich wie folgt:

1. Aufstellung der Differentialgleichung durch Betrachtung der Massenbilanz.

2. Einführung neuer Variablen, um die Gleichungen von Konstanten möglichst weitgehend zu befreien.

3. Transformation der Gleichungen mittels der einseitig unendlichen Laplace-Transformation²⁾

$$\mathfrak{L}[F(t)] = \int_0^{\infty} e^{-pt} F(t) dt = f(p)$$

in den Bildraum.

4. Berechnung der allgemeinen Lösung im Bildraum, zugehörig zur beliebigen Beladung $n(x, 0)$ zur Zeit $t = 0$, der Gaskonzentration $c(x, 0)$ zur Zeit $t = 0$ und der Randbedingung $c(0, t)$, d.h. der Gaskonzentration als Zeitfunktion beim Eintritt in den Adsorber.

5. Berechnung der speziellen Lösung, die zu den folgenden Anfangs- und Randbedingungen gehört:

$$\text{Anfangsbedingung} \begin{cases} n(x, 0) = 0 & \text{unbelasteter Adsorber bei Beginn.} \\ c(x, 0) = 0 & \text{Gasstrom frei von Sorbend bei Beginn.} \end{cases}$$

Randbedingung: $c(0, t) = E(t) \cdot c_0$, wobei $E(t)$ den Einheitsstoss darstellen soll, d.h. diejenige Funktion der Zeit, für die

$$\begin{aligned} E(t) &= 0 & t < 0^3 \\ E(t) &= 1 & t \geq 0 \end{aligned}$$

Der Einheitsstoss wird wie üblich analytisch durch das Fourier-Integral

$$E(t) = \frac{1}{2\pi i} \int_t^{\infty} \frac{e^{pt}}{p} dp$$

¹⁾ Dieser Effekt wurde im Falle reiner Adsorption von E. Wicke, Koll. Z. **86**, 295 (1939), berücksichtigt.

²⁾ Zur Laplace-Transformation siehe bei L. Doetsch, Laplace-Transformation, Springer 1937.

³⁾ Die Bildfunktion zu $E(t)$ ist $1/p$.

dargestellt, wenn als Integrationsweg Γ der Hakenweg längs der imaginären Achse von $-i\infty$ bis $+i\infty$ ($i^2 = -1$) mit Haken um den Ursprung gewählt wird.

6. Berechnung und — soweit möglich — Diskussion der Originalfunktion.

In allen Fällen wird die Laplace-Transformation auf die Zeitkoordinate ausgeübt¹⁾.

1. Fall.

Das Adsorptionsgleichgewicht stelle sich praktisch augenblicklich ein, es finde keine chemische Reaktion statt²⁾. Formuliert man die Massenbilanz für ein beliebiges Teilvolumen V mit einer Oberfläche Σ , welche vollständig im Gasraum verlaufe, so wird

$$-\oint_{\Sigma} (v\mathbf{c}, d\mathbf{l}) = \frac{\partial}{\partial t} \int_V n \varrho' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_V c \sigma dV \quad (1)$$

wo $n = n(\mathbf{x}, t)$ und $c = c(\mathbf{x}, t)$.

Wendet man den Gauss'schen Satz auf die linke Seite von (1) an:

$$\oint_{\Sigma} (v\mathbf{c}, d\mathbf{l}) = \int_V c(\nabla \mathbf{v}) dV + \int_V (\mathbf{v}; \nabla \mathbf{c}) dV,$$

so muss, wegen der Gültigkeit von (1) für jede beliebige (mathematisch) erlaubte Fläche Σ , sein:

$$c(\nabla \mathbf{v}) + (\mathbf{v}; \nabla \mathbf{c}) + \varrho' \frac{\partial n}{\partial t} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} = 0^3). \quad (2)$$

Ist das Strömungsfeld homogen, parallel der \mathbf{x} -Achse gerichtet, so folgt, unter Benutzung der obigen Voraussetzung 3,

$$\mathbf{v} \frac{\partial c}{\partial x} + \varrho' \frac{\partial n}{\partial t} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} = 0 \quad (2')$$

und, da $n(\mathbf{x}, t) = A \cdot c(\mathbf{x}, t)$ für alle \mathbf{x} und t sein soll, mit

$$\frac{\varrho'' \cdot A}{v} = a, \quad \text{wo} \quad \varrho'' = \varrho' + \frac{\sigma}{A}$$

$$\mathbf{x}' = a\mathbf{x}, \quad n = y(\mathbf{x}, t)$$

wird (2') frei von Konstanten

$$\frac{\partial n}{\partial \mathbf{x}'} + \frac{\partial n}{\partial t} = 0.$$

Diese Gleichung hat Integrale von der Form $f(t - \mathbf{x})$, \mathbf{x} wieder an Stelle von \mathbf{x}' geschrieben⁴⁾, wo f eine beliebige (zulässige) Funktion sein kann.

¹⁾ Die Laplaceschen Bilder der hierbei auftretenden Funktionen siehe z.B. bei L. Doetsch, loc. cit.

²⁾ Diesen Fall siehe z.B. auch bei A. Eucken, Grundriss der physikalischen Chemie, 5. Auflage, Leipzig 1942, S. 271. Dort fehlt allerdings das Glied $\sigma \cdot \partial c / \partial t$ und die Ableitung der Differentialgleichung erfolgt auf Grund weniger allgemeiner Betrachtungen.

³⁾ $(\nabla \mathbf{v}) = \text{div } \mathbf{v}$, $\nabla c = \text{grad } c$.

⁴⁾ Spezielle Fälle dieser Funktionen sind bei A. Eucken, loc. cit., beschrieben.

2. Fall.

Das Adsorptionsgleichgewicht stelle sich momentan ein, der Sorbend erfahre eine heterogene einseitige Reaktion erster Ordnung gemäss der Gleichung

$$\frac{\partial n}{\partial t}_{(\text{chem. Reaktion})} = -k_r \cdot n$$

Massenbilanz:

$$-\oint_{\Sigma} (v c, d\mathbf{f}) - \int_V k_r n q' dV = \frac{\partial}{\partial t} \int_V n q' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_V c \sigma dV.$$

Differentialgleichung (gleiche Voraussetzungen wie bei (2')!):

$$v \frac{\partial c}{\partial x} + k_r q' n + q' \frac{\partial n}{\partial t} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} = 0, \quad (3)$$

also mit

$$c = \frac{n}{A} \quad q'' = q' + \frac{\sigma}{A} \quad b = \frac{A q'}{v}$$

$$x' = b \cdot k_r \cdot s \quad t' = \frac{1}{q''} \cdot t \quad Y = n$$

$$\frac{\partial Y}{\partial x} + \frac{\partial Y}{\partial t} + Y = 0, \quad (3a)$$

wenn wieder x für x' , t für t' geschrieben wird.

Anwendung der *Laplace*-Transformation \mathcal{L}_t gibt im Bildbereich die gewöhnliche Differentialgleichung [$\mathcal{L}_t Y(x, t) = y(x, p)$]

$$\frac{\partial y(x, p)}{\partial x} + (p+1)y(x, p) = Y(x, 0) \quad (3b)$$

mit dem allgemeinen Integral

$$y(x, p) = e^{-(p+1)x} \left\{ y(0, p) + \int_0^x Y(\xi, 0) e^{(p+1)\xi} d\xi \right\}, \quad (3c)$$

wo $y(0, p) = \mathcal{L}_t(Y(0, t))$ das *Laplace*'sche Bild der Randbedingung ist. Für die oben angegebenen speziellen Anfangs- und Randbedingungen

$$Y(x, 0) = c(x, 0) = 0 \quad \text{und} \quad c(0, t) = c_0 \cdot E(t)$$

wird aus (3c) die spezielle Bildfunktion

$$y(x, p) = A \cdot c_0 \cdot e^{-x} \frac{e^{-xp}}{p}, \quad (3d)$$

zu der das Original (bis auf einen konstanten Faktor)

$$Y(x, t) = e^{-x} \cdot E(t-x) \quad (3e)$$

gehört.

Dies hat für die Beladung als Zeit- und Ortsfunktion eine einfache Bedeutung, die man aus der folgenden Figur 1 ohne weiteres entnehmen kann.

Die Front pflanzt sich also mit derselben Geschwindigkeit wie beim Fall 1, jedoch mit der Höhe e^{-x} längs der x -Achse fort.

Ist ferner $A \rightarrow \nu B + \mu C$ die Reaktionsgleichung, nach welcher sich der adsorbierte Stoff A umwandelt, und entstehen pro Mol A ν Mole des Stoffes B, wobei B gasförmig anfallt und momentan, ohne die Reaktion zu hemmen, desorbiert werde, so ist die zur Zeit t pro Zeiteinheit aus dem Rohr austretende Menge B gegeben durch

$$f k_r q' \int_0^1 n \left(x, t - \frac{1-x}{v} \right) dx,$$

wo f [1²]: Querschnittsfläche des Rohres.

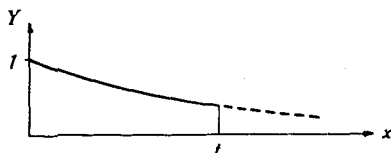


Fig. 1.

Für (3d) ergibt dies (wieder bis auf einen Faktor)

$$\frac{f \nu q'}{b} \left\{ 1 - \exp \left(- b k_r \cdot \frac{tv-1}{q'' \nu b k_r - 1} \right) \right\} \quad (3f)$$

3. Fall.

Das Adsorptionsgleichgewicht stelle sich gemäss der Gleichung

$$\frac{\partial n}{\partial t}_{(Ads.)} = k_a (n_{Gl.} - n) = k_a [A c(x, t) - n(x, t)]$$

(also wie eine zweiseitige Reaktion mit der Geschwindigkeitskonstante k_a) ein.

a) Massenbilanz:

$$-\oint (vc, dt) = \frac{\partial}{\partial t} \int_V n(x, t) q' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_V c \sigma dV \quad (4)$$

b) Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = A k_a c(x, t) - k_a n(x, t).$$

Hieraus folgt das System gekoppelter, partieller, linearer Differentialgleichungen (mit konstanten Koeffizienten!)

$$\left. \begin{aligned} \nu \frac{\partial c}{\partial x} + \sigma \cdot \frac{\partial c}{\partial x} + q' \frac{\partial n}{\partial t} &= 0 \\ -A k_a c + k_a n + \frac{\partial n}{\partial t} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4a)$$

Dieses System lässt sich nicht mehr durch lineare Substitution frei von Konstanten machen. Mittels der Ansätze

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{\sigma}{A q'} & a &= \frac{A q'}{\nu} \\ x' &= k_a \cdot a \cdot x & Y &= k_a \cdot n & Z &= k_a \cdot A \cdot c & t' &= k_a \cdot t \end{aligned}$$

wird aus (4a) (wieder x für x' , t für t' geschrieben) das System

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial Z}{\partial x} + \alpha \frac{\partial Z}{\partial t} + \frac{\partial Y}{\partial t} &= 0 \\ -Z + Y + \frac{\partial Y}{\partial t} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4b)$$

mit den Anfangsbedingungen $Z(x, 0)$, $Y(x, 0)$ und der Randbedingung $Z(0, t)$.

Das Bild zu (4b) ist

$$\left. \begin{aligned} (\mathfrak{L}_t(Z(x, t)) = z(x, p), \quad \mathfrak{L}_t(Y(x, t)) = y(x, p)) \\ \frac{\partial y}{\partial x} + p \left(\alpha + \frac{1}{1+p} \right) y = \Phi(x, p) \\ \frac{\partial z}{\partial x} + p \left(\alpha + \frac{1}{1+p} \right) z = \Psi(x, p) \end{aligned} \right\} \quad (4d)$$

falls das direkt aus (4b) entstehende System (4c)

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial z}{\partial x} + \alpha(pz - Z(x, 0)) + py - Y(x, 0) &= 0 \\ -z + py - Y(x, 0) + y &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4c)$$

durch lauter lineare Operationen separiert wird und $\Phi(x, p)$ und $\Psi(x, p)$ die folgende Bedeutung haben

$$\begin{aligned} \Phi(x, p) &= \frac{1}{p+1} \left[\alpha \cdot Z(x, 0) + (1 + \alpha p) Y(x, 0) + \frac{dY(x, 0)}{dx} \right] \\ \Psi(x, p) &= \left(1 - \frac{p}{p+1} \right) Y(x, 0) + \alpha \cdot Z(x, 0). \end{aligned}$$

Die allgemeine Lösung des Systems (4d) im Bildbereich ergibt sich wieder zu

$$\begin{aligned} z(x, p) &= \left\{ \mathfrak{L}_t(Z(0, t)) + \int_0^x \Psi(\xi, p) \exp \left(\left(\alpha p + \frac{p}{p+1} \right) \xi \right) d\xi \right\} \exp \left(- \left(\alpha p + \frac{p}{p+1} \right) x \right) \\ y(x, p) &= \left\{ \mathfrak{L}_t(Y(t, 0)) + \int_0^x \Phi(\xi, p) \exp \left(\left(\alpha p + \frac{p}{p+1} \right) \xi \right) d\xi \right\} \exp \left(- \left(\alpha p + \frac{p}{p+1} \right) x \right). \end{aligned} \quad (4e)$$

Aus den speziellen Anfangsbedingungen $Z(x, 0) = 0$, $Y(x, 0) = 0$ und der Randbedingung $Z(0, t) = E(t)$ ergibt sich die spezielle Lösung im Bildbereich¹⁾

$$z(x, p) = e^{-x} \cdot \frac{e^{-p\alpha x}}{p} \cdot e^{\frac{x}{p+1}} = e^{-x} \cdot \frac{e^{-p\alpha x}}{p} + e^{-x} \frac{e^{-p\alpha x}}{p} \left(e^{\frac{x}{p+1}} - 1 \right), \quad (4f)$$

zu der das Original

$$Z(x, t) = e^{-x} \left[E(t - \alpha x) + \int_0^{t-\alpha x} e^{-\tau} \frac{d}{d\tau} J_0(2i\sqrt{x\tau}) d\tau \right] \quad (4g)$$

¹⁾ Im allgemeinen ist $Y(0, t)$ nicht bekannt und als Folge anzusehen, daher hat hier nur die Rücktransformation des Bildes von $Z(x, p)$ Interesse.

gehört. $J_0(x)$ ist die *Bessel'sche* Funktion mit dem Index 0. Wegen $J'_0(x) = -J_1(x)$ ist das Integral

$$\int_0^{t-\alpha x} e^{-\tau} \frac{d}{d\tau} (J_0(2i\sqrt{x\tau})) d\tau = \sqrt{x} \int_0^{t-\alpha x} \frac{e^{-\tau}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{x\tau})) d\tau$$

und diese Form ist für numerische Auswertung¹⁾ bequemer. Das Verhalten der Funktion $Z(x, t)$ ist gemäss (4g) qualitativ anschaulich evident: dem schon bei Fall (2) auftretenden Einheitsstoss überlagert sich eine von der endlichen Adsorptionsgeschwindigkeit herrührende Korrektur in Form des zweiten Summanden. Da das obige Integral für $t - \alpha x \rightarrow \infty$ existiert²⁾, so ergibt sich für den stationären Zustand

$$Z(x, \infty) = e^{-x} \left[1 + \sqrt{x} \int_0^{\infty} \frac{e^{-\tau}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{x\tau})) d\tau \right]. \quad (4h)$$

Durch die Substitution $\tau = v^2$ ergibt sich für das Integral von (4h) der Ausdruck

$$-2i \int_0^{\infty} e^{-v^2} J_1(2i\sqrt{x}v) dv = \frac{\Gamma(1)\sqrt{x}}{\Gamma(2)} {}_1F_1(1; 2; x),$$

welcher einen Spezialfall der *Hankel'schen* Verallgemeinerung von *Weber's* erstem Exponentialintegral darstellt. Die darin auftretende *Pochhammer'sche* Reihe ${}_1F_1(1; 2; x)$, eine verallgemeinerte hypergeometrische Funktion, hat den Wert

$$\frac{1}{x} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{x^n}{n!} = \frac{1}{x} (e^x - 1). \quad 3)$$

Es ergibt sich somit für den stationären Zustand

$$Z(x, \infty) = 1 \quad (4k)$$

wie es sein muss.

Die Beladung $Y(x, t)$ erhält man am leichtesten aus der zweiten Gleichung des Systems (4b) zu

$$Y(x, t) = e^{-t} \int_0^t Z(x, \tau) e^{\tau} d\tau.$$

Ein gewisses Interesse hat noch die Grösse $Y(0, t)$, d.h. die Beladung beim Eintritt in den Adsorber. Sie ergibt sich aus (4i) unter Berücksichtigung von (4g) als eine Funktion vom Typus $1 - e^{-t}$, deren Verlauf wohl bekannt ist.

¹⁾ Eine geschlossene Auswertung ist nicht bekannt.

²⁾ Siehe *G. N. Watson*, *Theory of Bessel Functions*, Cambridge, University Press, 1944.

³⁾ *G. N. Watson*, loc. cit., S. 393 und S. 100.

4. Fall.

Unter der Annahme einer gleichzeitig stattfindenden chemischen Reaktion erster Ordnung modifiziert sich die Einstellung des Adsorptionsgleichgewichtes zu:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k_a(n_{\text{Gl.}} - n) - k_r n = k_a A c - (k_a + k_r) n.$$

Entsprechend wird die Gleichung der Massenbilanz verändert.

a) Massenbilanz:

$$-\oint_{\Sigma} (v c, d\mathbf{f}) - k_r \int_V n(\mathbf{x}, t) \varrho' dV = \frac{\partial}{\partial t} \int_V n(\mathbf{x}, t) \varrho' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_V c \sigma dV$$

b) Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k_a A c - (k_a + k_r) n$$

Das System der gekoppelten, partiellen, linearen Differentialgleichungen mit konstanten Koeffizienten lautet:

$$\left. \begin{aligned} v \frac{\partial c}{\partial x} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} + \varrho' \frac{\partial n}{\partial t} + k_r \varrho' n &= 0 \\ -A k_a c + (k_a + k_r) n + \frac{\partial n}{\partial t} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Durch die Ansätze

$$\alpha = \frac{k_a \cdot \varrho' A}{\sigma \cdot k_r}, \quad \beta = \frac{k_a + k_r}{k_r}$$

$$x' = \frac{\sigma \cdot k_r}{v} \cdot x, \quad t' = k_r t, \quad Y = k_r n, \quad Z = \frac{\sigma k_r}{\varrho'} \cdot c$$

entsteht aus dem System (5) das neue System

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial Z}{\partial x} + \frac{\partial Z}{\partial t} + \frac{\partial Y}{\partial t} + Y &= 0 \\ -\alpha Z + \frac{\partial Y}{\partial t} + \beta Y &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (5a)$$

Anfangsbedingungen: $Z(x, 0)$, $Y(x, 0)$

Randbedingung: $Z(0, t)$

(wobei man für x' bzw. t' wieder x und t gesetzt hat).

Die Transformation in den Bildraum führt zu

$$\begin{aligned} \frac{\partial z}{\partial x} + p z + (p+1) y &= Z(x, 0) + Y(x, 0) \\ -\alpha z + (p+\beta) y &= Y(x, 0). \end{aligned}$$

Durch Elimination von y erhält man die inhomogene lineare Differentialgleichung erster Ordnung

$$\frac{\partial z}{\partial x} + \left(p + \alpha \cdot \frac{p+1}{p+\beta} \right) z = \Xi(x, p)$$

mit

$$\Xi(x, p) = Z(x, 0) + \frac{\beta-1}{p+\beta} \cdot Y(x, 0)$$

deren allgemeine Lösung im Bildbereich lautet:

$$z(x, p) = \left\{ \Omega_i(Z(0, t)) + \int_0^x \Xi(\xi, p) \exp \left(\left(p + \alpha \frac{p+1}{p+\beta} \right) \xi \right) d\xi \right\} \exp \left(- \left(p + \alpha \frac{p+1}{p+\beta} \right) x \right)$$

Die Anfangsbedingungen $Z(x, 0) = 0$, $Y(x, 0) = 0$ und die Randbedingung $Z(0, t) = E(t)$ liefern die spezielle Lösung im Bildbereich

$$z(x, p) = \frac{e^{-px}}{p} \cdot e^{-\alpha x} \cdot e^{-\alpha \frac{1-\beta}{p+\beta} x} = \frac{e^{-px}}{p} e^{-\alpha x} \left[e^{\alpha \frac{\beta-1}{p+\beta} x} - 1 \right] + \frac{e^{-px}}{p} \cdot e^{-\alpha x},$$

zu der das Original

$$Z(x, t) = e^{-\alpha x} \left\{ E(t-x) + \sqrt{\alpha(\beta-1)} x \int_0^{t-x} \frac{e^{-\beta\tau}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{\alpha x(\beta-1)\tau})) d\tau \right\} \quad (5b)$$

$\beta > 1$

gehört.

Für den stationären Zustand

$$Z(x, \infty) = e^{-\alpha x} \left\{ 1 + \sqrt{\alpha(\beta-1)} x \int_0^\infty \frac{e^{-\beta\tau}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{\alpha x(\beta-1)\tau})) d\tau \right\}$$

erhält man ganz analog zur Rechnung des Falles 3 die Ortsfunktion

$$Z(x, \infty) = e^{-\frac{\alpha}{\beta} \cdot x} \quad \frac{\alpha}{\beta} > 0 \quad (5c)$$

Es ist bemerkenswert, dass man für diese stationären Zustände (4k), (5c) eine solch einfache Form findet.

Der eine von uns (*Hs. G.*) dankt der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie auch an dieser Stelle für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

Es wurden unter bestimmten Voraussetzungen lineare Differentialgleichungen für das Verhalten von Adsorbern und Reaktionsrohren abgeleitet. Die Integrale dieser Gleichungen wurden für gewisse Rand- und Anfangsbedingungen explizite angegeben.

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

Errata.

Helv. **32**, 2164 (1949), Abhandlung Nr. 280 von *L. Willimann* und *H. Schinz*, Anmerkung 1, lies „Acetylchlorid und Äthylen“ anstatt „Acetylchlorid und Acetylen“.

Helv. **33**, 725 (1950), Abhandlung Nr. 99 von *P. Seifert*, *E. Vogel*, *A. Rossi* und *H. Schinz*, Anmerkung 4, beifügen: *Hugh J. Hagemeyer, jr. & David C. Hull*, Ind. Eng. Chem. **41**, 2921 (1949), stellten aus dem Methyl- bzw. Äthylester der Brenztraubensäure durch Austausch mit Isopropenylacetat die Ester der α -Acetoxy-acrylsäure mit 23 bzw. 37% Ausbeute dar.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Cours d'Analyse des Produits des Industries chimiques, par *Albert Meurice* († 1939) et *Charles Meurice*, Directeur de l'Institut Meurice-Chimie. Tome I. Les Industries Minérales. 3me édition. 443 pages, 16 × 24 cm. *Dunod Editeur*, Paris 1949.

Acta Poloniæ Pharmaceutica. Organ Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Redaktor: Prof. *B. Okszewski*. Tome V, n° 1—2, 1948. 111 pages, 16½ × 23½ cm.

Folia Pharmaceutica. Folya Farmasötika. Editeur: *Málik Záfir*. Vol. I, n° 1—5, 1949/50. 66 pages, 17 × 24 cm. Istamboul.

Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge. Begründet von *F. B. Ahrens*. Herausgegeben von Prof. *Dr. R. Pummerer*, Erlangen. Neue Folge, Heft 49. Chemie der Eiweißkörper. Von Prof. *Dr. Ernst Waldschmidt-Leitz*, München. VIII + 187 Seiten, 16 × 25 cm. *Ferdinand Enke Verlag*, Stuttgart 1950. Preis geh. DM 16.— (für Abonnenten der Sammlung DM 14.40).

Id. Heft 50. Reduktone, ihre chemischen Eigenschaften und biochemischen Wirkungen. Von Prof. *Dr. Hans von Euler* und Assistent Ing. *Hans Hasselquist*. IV + 55 Seiten, 16 × 25 cm. *Ferdinand Enke Verlag*, Stuttgart 1950. Preis geh. DM 6.90 (für Abonnenten der Sammlung DM 6.20).

Chemical Developments in Thyroidology. By *William T. Salter*, M. D., Professor of Pharmacology Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. 87 pages, 14½ × 22 cm. *Charles C Thomas*, Springfield (Illinois) 1950. Price bd. \$ 2.00.

Lehrbuch der organischen Chemie, von *Paul Karrer*, Professor an der Universität Zürich. Elfte, verbesserte Auflage, XX + 1036 Seiten, 6 Abb. im Text und auf 1 Tafel, holz-freies Papier, 18 × 25 cm. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart 1950. Preis ganzleinen DM 45.—.

Verleihung der Werder-Medaille im Jahre 1950.

Im Jahre 1943 wurde zur Erinnerung an den langjährigen Chef der Sektion für Lebensmittelkontrolle im Eidg. Gesundheitsamt die **Prof. J. Werder-Stiftung** mit Sitz in Bern errichtet. Diese Stiftung wird auch 1950 die Werder-Medaille sowie einen Geldpreis verabfolgen. Die Auszeichnung kann verliehen werden an Personen schweizerischer Nationalität, die sich auf dem Gebiete der Lebensmittelchemie ausgezeichnet oder in anderer Weise grosse Verdienste um die Kontrolle, Gesetzgebung oder Technologie der Lebensmittel erworben haben. Ausnahmsweise kann die Medaille auch ausländischen Forschern zuerkannt werden.

Vorschläge für die Verleihung oder Bewerbungen um die Werder-Medaille sind mit schriftlicher Begründung *bis spätestens zum 1. Juli 1950* an den Stiftungsrat der Prof. Werder-Stiftung, Elfenstrasse 19, Bern, einzureichen.

Attribution de la médaille Werder en 1950.

En souvenir de celui qui, pendant de nombreuses années, a été à la tête de la section des denrées alimentaires du Service fédéral de l'hygiène publique, il a été institué en 1943, à Berne, la **Fondation prof. J. Werder**. Comme les années précédentes, cette institution attribuera également en 1950, la médaille du professeur Werder, ainsi qu'un prix en espèces. Médaille et prix sont destinés à récompenser des personnes de nationalité suisse qui se sont distinguées par leurs travaux dans le domaine de la chimie alimentaire ou qui ont acquis de grands mérites dans le contrôle, la législation ou la technologie alimentaires. La médaille peut être décernée exceptionnellement à des savants étrangers.

Les propositions pour l'attribution de la médaille Werder ou les candidatures à celle-ci doivent être présentées par écrit, avec arguments à l'appui, au Conseil de la Fondation du professeur J. Werder, Elfenstrasse 19 à Berne, *le 1^{er} juillet au plus tard*.

Conferimento della medaglia Werder nell'anno 1950.

Nell'anno 1943 venne creata a Berna, **in memoria del prof. J. Werder**, che fu per molti anni capo della Sezione per il controllo dei viveri dell'Ufficio federale dell'igiene pubblica, la **fondazione portante il suo nome**. Questa fondazione assegnerà anche nel 1950 una medaglia "Prof. J. Werder", e un premio in danaro. Questa distinzione speciale potrà essere conferita a persone di nazionalità svizzera che hanno acquistati meriti particolari nel campo della chimica alimentare oppure nel controllo dei viveri, nella legislazione o nella tecnologia dei generi alimentari. Eccezionalmente la medaglia può anche essere assegnata a scienziati stranieri.

Le proposizioni per l'attribuzione della medaglia Werder o le candidature a questo concorso devono essere presentate per iscritto, debitamente motivate, al Consiglio della fondazione prof. J. Werder, Elfenstrasse 19, Berna, *al più tardi entro il 1° luglio 1950*.

Errata.

Helv. **32**, 2164 (1949), Abhandlung Nr. 280 von *L. Willimann* und *H. Schinz*, Anmerkung 1, lies „Acetylchlorid und Äthylen“ anstatt „Acetylchlorid und Acetylen“.

Helv. **33**, 725 (1950), Abhandlung Nr. 99 von *P. Seifert*, *E. Vogel*, *A. Rossi* und *H. Schinz*, Anmerkung 4, beifügen: *Hugh J. Hagemeyer, jr. & David C. Hull*, Ind. Eng. Chem. **41**, 2921 (1949), stellten aus dem Methyl- bzw. Äthylester der Brenztraubensäure durch Austausch mit Isopropenylacetat die Ester der α -Acetoxy-acrylsäure mit 23 bzw. 37% Ausbeute dar.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Cours d'Analyse des Produits des Industries chimiques, par *Albert Meurice* († 1939) et *Charles Meurice*, Directeur de l'Institut Meurice-Chimie. Tome I. Les Industries Minérales. 3me édition. 443 pages, 16 × 24 cm. *Dunod Editeur*, Paris 1949.

Acta Poloniæ Pharmaceutica. Organ Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Redaktor: Prof. *B. Okszewski*. Tome V, n° 1—2, 1948. 111 pages, 16½ × 23½ cm.

Folia Pharmaceutica. Folya Farmasötika. Editeur: *Málik Záfir*. Vol. I, n° 1—5, 1949/50. 66 pages, 17 × 24 cm. Istamboul.

Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge. Begründet von *F. B. Ahrens*. Herausgegeben von Prof. *Dr. R. Pummerer*, Erlangen. Neue Folge, Heft 49. Chemie der Eiweißkörper. Von Prof. *Dr. Ernst Waldschmidt-Leitz*, München. VIII + 187 Seiten, 16 × 25 cm. *Ferdinand Enke Verlag*, Stuttgart 1950. Preis geh. DM 16.— (für Abonnenten der Sammlung DM 14.40).

Id. Heft 50. Reduktone, ihre chemischen Eigenschaften und biochemischen Wirkungen. Von Prof. *Dr. Hans von Euler* und Assistent Ing. *Hans Hasselquist*. IV + 55 Seiten, 16 × 25 cm. *Ferdinand Enke Verlag*, Stuttgart 1950. Preis geh. DM 6.90 (für Abonnenten der Sammlung DM 6.20).

Chemical Developments in Thyroidology. By *William T. Salter*, M. D., Professor of Pharmacology Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. 87 pages, 14½ × 22 cm. *Charles C Thomas*, Springfield (Illinois) 1950. Price bd. \$ 2.00.

Lehrbuch der organischen Chemie, von *Paul Karrer*, Professor an der Universität Zürich. Elfte, verbesserte Auflage, XX + 1036 Seiten, 6 Abb. im Text und auf 1 Tafel, holz-freies Papier, 18 × 25 cm. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart 1950. Preis ganzleinen DM 45.—.

E. CHERBULIEZ, Président
Laboratoire de Chimie pharmac. de
l'Université, Genève.

W. D. TREADWELL, Vize-Präsident
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

E. BRINER, Lab. de Chim. techn., théor. et
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de l'Uni-
versité, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1950 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.

145. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

92. Mitteilung¹⁾.

Die Cyclisation der Dihydro- β - und der Dihydro- α -jonyliden-essigsäure zur α -Bicyclofarnesylsäure

von A. Caliezi und H. Schinz.

(3. V. 50.)

In einer früheren Mitteilung²⁾ beschrieben wir die Cyclisation der Farnesylsäure (I). Sie lieferte in guter Ausbeute ein Gemisch einer flüssigen (b) und einer stereoisomeren, festen bicyclischen Säure (a), denen wir beiden die Konstitution II zuschrieben. Es gelang uns bisher nicht, ein kristallines Derivat der flüssigen Säure IIb darzustellen, hingegen konnten wir nun den entsprechenden flüssigen Alkohol IIIb durch sein Allophanat vom Smp. 191—192° charakterisieren, während der feste Alkohol IIIa (aus der festen Säure IIa) ein solches vom Smp. 181—182° gab. Die Mischprobe der beiden Allophanate zeigte eine Schmelzpunktserniedrigung von 20°.

Im Rahmen unserer Studien über die Cyclisation von Terpenverbindungen³⁾ schien es uns interessant, die Cyclisation der monocyclischen Farnesylsäure V (Dihydro- β -jonyliden-essigsäure) zu einem bicyclischen Isomeren zu untersuchen. Ausser dem Studium des Cyclisationsvorganges an sich hatte diese Untersuchung einen weiteren Zweck: Sollten bei dieser Reaktion die gleichen Produkte (oder eines davon) entstehen wie bei der Cyclisation der Farnesylsäure, so wäre damit die Richtigkeit der Formel II für die früher beschriebene feste und flüssige Bicyclofarnesylsäure (a und b) erwiesen⁴⁾.

Wir führten die Cyclisation auch mit Dihydro- α -jonyliden-essigsäure (VII) durch, um den Einfluss der Lage der Ringdoppelbindung bei dieser Cyclisation feststellen zu können.



Als Ausgangsmaterial dienten β - und α -Dihydro-jonon (IV bzw. VI), die man aus β - und α -Jonon durch Absättigen der Doppelbindung in der Seitenkette mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel

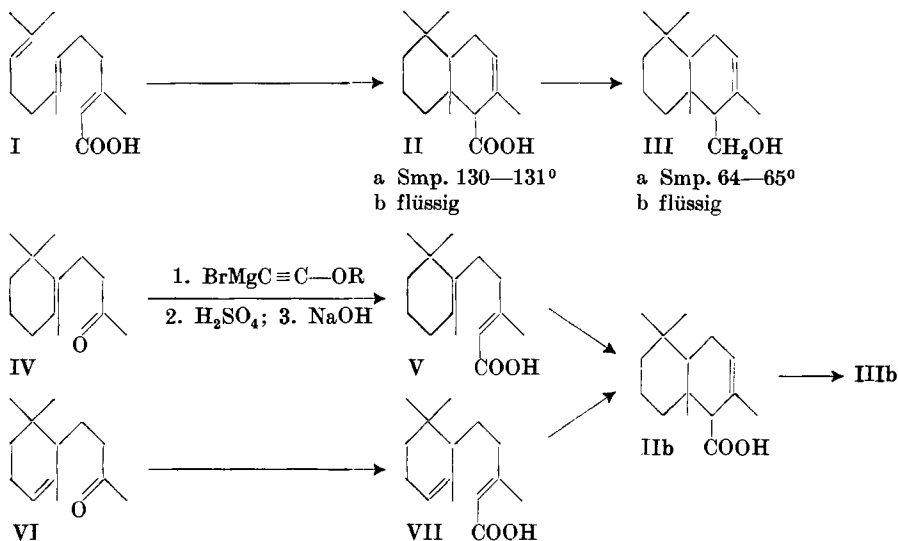
¹⁾ 91. Mitteilung, Helv. **33**, 171 (1950).

²⁾ A. Caliezi & H. Schinz, Helv. **32**, 2556 (1949).

³⁾ F. Zobrist & H. Schinz, Helv. **32**, 1192 (1949); A. Eschenmoser & H. Schinz, Helv. **33**, 171 (1950).

⁴⁾ Die Entstehung der gleichen Bicycloprodukte aus Farnesylsäure und Monocyclofarnesylsäure setzt ähnlichen sterischen Verlauf der Reaktion voraus. Wenn aus der Monocyclosäure ein anderes Produkt entstünde, wäre damit die Formel II für das Cyclisationsprodukt aus Farnesylsäure noch nicht widerlegt, da eine Verbindung dieser Formel in 4 verschiedenen racemischen Formen auftreten kann.

herstellte¹⁾. Die Dihydroketone wurden über die Semicarbazone gereinigt, welche beide zwischen 163 und 165° schmolzen. Die Infrarotspektren zeigen deutlich das Vorliegen der 2 Doppelbindungsisomeren IV und VI: Dasjenige des Dihydro- α -jonons weist die für die Gruppierung  charakteristischen Absorptionen bei 810 cm⁻¹ (δ -CH-Schwingung) und 1670 cm⁻¹ (ν -CC-Schwingung) auf, welche beim Dihydro- β -jonon fehlen (Gruppierung .



Die Überführung der Ketone in die α,β -ungesättigten Dihydrojonyliden-essigsäuren V bzw. VII erfolgte mittels Äthoxyacetylen²⁾. Die Kondensation der Grignard'schen Verbindung des Acetylen-äthers mit den Dihydro-jononen verlief glatt; die entstandenen tertiären Carbinole liessen sich aber bei 0,01 mm nicht destillieren. Wir führten deshalb die nachfolgende Umlagerung mit Alkohol und verdünnter Schwefelsäure an den rohen Reaktionsprodukten aus. Dabei erhielten wir in guter Ausbeute die gut destillierbaren Ester der Dihydrojonyliden-essigsäuren V und VII. Die UV.-Absorptionskurven der beiden Substanzen zeigten bei ca. 220 m μ ein Maximum. Die Verseifung mit 20-proz. methanolischer KOH bei Zimmertemperatur lieferte die entsprechenden Säuren, die durch ihre Benzyl-thiuroniumsalze charakterisiert wurden. Diese schmolzen beide bei 158,5—159,5° und zeigten bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung.

¹⁾ Y. R. Naves & P. Bachmann, Helv. **26**, 2151 (1943); Y. R. Naves, Helv. **32**, 206 (1949).

²⁾ D. A. van Dorp & J. F. Arens, Nature **160**, 189 (1947); R. **68**, 604 (1949); W. Graham, D. A. van Dorp & J. F. Arens, R. **68**, 609 (1949); J. Heilbron, E. R. M. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, Soc. **1949**, 1823; Th. L. Jacobs, R. Cramer & J. E. Hanson, Am. Soc. **64**, 223 (1942).

Die Cyclisation erfolgte wie bei derjenigen der Farnesylsäure (I) mit 98–100-proz. Ameisensäure unter Zusatz von etwas konz. Schwefelsäure. Da aber dabei keine sichtbare Reaktion eintrat, wurde das Gemisch einige Stunden auf 60° erwärmt. Zur Abtrennung der cyclisierten von der uncyclisierten Säure veresterte man das Reaktionsprodukt mit methanolischer Schwefelsäure und trennte die schwer veresterbare bicyclische Säure mit Alkali aus dem Gemisch ab.

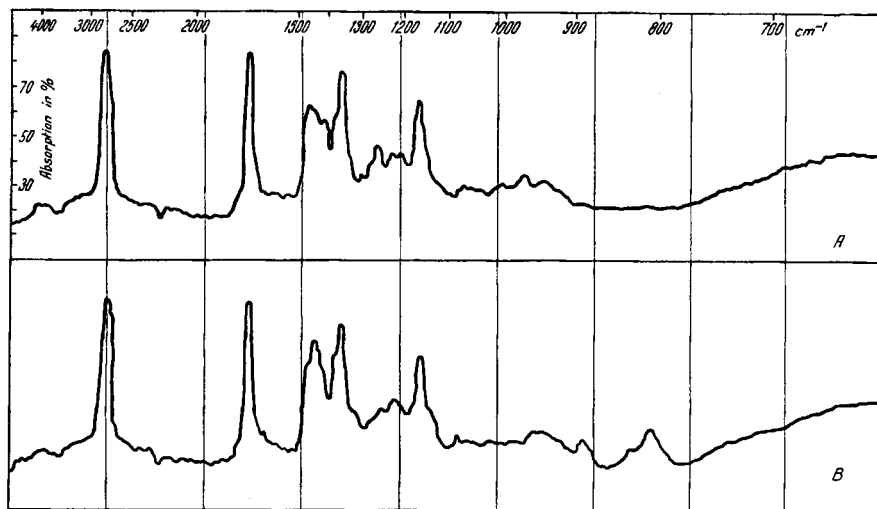


Fig. 1.

Infrarotspektren der Dihydrojonone¹⁾²⁾.

A: Dihydro-β-jonon (IV); B: Dihydro-α-jonon (VI).

Sowohl β- wie α-Dihydro-jonyliden-essigsäure gaben auf diese Weise in ca. 40-proz. Ausbeute je eine flüssige bicyclische Säure, deren IR.- und UV.-Spektren praktisch identisch sind mit denjenigen der früher erhaltenen flüssigen Bicyclofarnesylsäure IIb.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig nahm die cyclisierte Säure 1 Mol Wasserstoff auf.

Die Reduktion mit LiAlH₄ führte zu je einem flüssigen, nach Cedernholz riechenden Alkohol. Die Allophanate schmolzen bei 191–192° und zeigten bei der Mischprobe sowohl miteinander, als auch mit dem Allophanat des flüssigen Alkohols IIIb keine Schmelzpunktserniedrigung. Damit erfährt Formel II (a und b) für das Cyclisationsprodukt aus Farnesylsäure ihre Bestätigung.

Die Cyclisation der monocyclischen Säuren V und VII verlief auffallend langsam und schlecht, im Gegensatz zu der fast quantitativen

¹⁾ Die IR.-Spektren wurden mit dem Baird-Ultrarotspektrophotometer in unverdünntem Zustand aufgenommen.

²⁾ Vgl. H. Günthard & L. Ruzicka, *Helv.* **31**, 645 (1948); **32**, 2126 (1949).

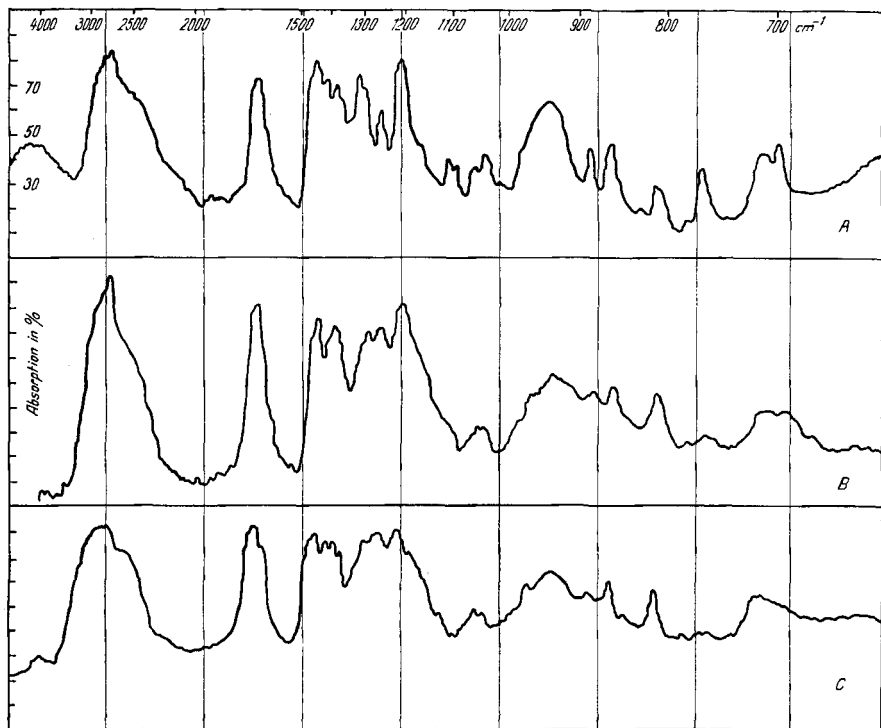


Fig. 2.

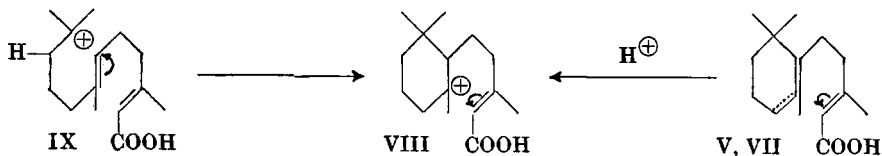
Infrarotspektren der Bicycloprenensäuren.

A: Feste Bicycloprenensäure IIa.

B: Flüssige Bicycloprenensäure IIb⁴⁾.C: Bicyclische Säure aus Dihydro- β -jonyliden-essigsäure.

Bemerkung: Die Kurve des IR.-Spektrums der Bicyclosäure aus Dihydro- α -jonyliden-essigsäure wird hier nicht reproduziert, da sie mit derjenigen von C identisch ist.

und rapiden Cyclisation der aliphatischen Säure I. Wir nehmen daher an, dass die Cyclisation der aliphatischen Säure I zur Bicycloprenensäure II in einer einzigen Stufe stattfindet und nicht über die monocyclische Säure V oder VII geht. In beiden Fällen aber — von der monocyclischen wie von der aliphatischen Säure ausgehend — tritt als Zwischenstufe nach heutiger Auffassung des Cyclisationsmechanismus²⁾ das Carbeniumkation VIII auf.



¹⁾ Aus den Kurven A und B geht hervor, dass es sich bei den beiden Substanzen um stereoisomere Formen handelt.

²⁾ Ph. G. Stevens & S. C. Spalding, Am. Soc. **71**, 1787 (1949).

Die Ursache für die bedeutend geringere Cyclisationsfähigkeit der monocyclischen Säuren V und VII gegenüber der aliphatischen Säure I ist daher wohl in der verschiedenen Anlagerungsfähigkeit des Säureprotons an die aliphatische und cyclische Doppelbindung zu suchen. Hingegen verhalten sich die α - und β -Doppelbindung des Sechsrings bei dieser Ringschlussreaktion sehr ähnlich, da in beiden Fällen unter gleichen Bedingungen ca. 40% cyclisiert wurden. Der Versuch, die Cyclisation mit Eisessig und etwas konz. Schwefelsäure durchzuführen, lieferte keine bessere Ausbeute an Bicyclofarnesyssäure.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Sucers*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Allophanate des Bicyclo-farnesols (IIIa, b)

(entsprechende Säure IIa, b durch Cyclisation von Farnesyssäure I erhalten).

Fester Alkohol IIIa. 180 mg des Alkohols vom Smp. 64–65^{0 2)} wurden ins Allophanat übergeführt. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol und 1mal aus Benzol schmolz es konstant bei 181–182⁰.

3,707 mg Subst. gaben 9,016 mg CO₂ und 3,030 mg H₂O
 C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,37 H 9,15%

Flüssiger Alkohol IIIb. 680 mg dieses Alkohols³⁾ ergaben ein Rohallophanat, von dem ca. $\frac{3}{4}$ nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 191–192⁰ schmolzen.

3,698 mg Subst. gaben 8,967 mg CO₂ und 3,020 mg H₂O
 2,834 mg Subst. gaben 0,232 cm³ N₂ (22⁰, 723 mm)
 C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%
 Gef. „ 66,17 „ 9,14 „ 9,08%

Aus den tiefer siedenden Anteilen ($\frac{1}{4}$) wurde ein Präparat vom Smp. 162–164⁰ gewonnen, das aber vielleicht sterisch nicht einheitlich war.

3,738 mg Subst. gaben 9,059 mg CO₂ und 3,065 mg H₂O
 2,986 mg Subst. gaben 2,45 cm³ N₂ (19⁰, 722 mm)
 C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%
 Gef. „ 66,14 „ 9,18 „ 9,12%

Dihydro- β -jonyliden-essigsäure (V).

Dihydro- β -jonon (IV). 19,2 g β -Jonon³⁾ wurden in Gegenwart von Raney-Nickel (aus 6 g Legierung) in 50 cm³ Feinsprit bis zur Aufnahme von 1,1 Mol. Wasserstoff hydriert. Dauer 1 Stunde. Das so gewonnene Produkt lieferte 24 g Semicarbazon vom Smp. 163–165⁰ (2mal umkristallisiert)⁴⁾. Diese wurden mit 50 g Phtalsäureanhydrid im Wasserdampfstrom gespalten. Das so gereinigte Keton (15,8 g) ging neben etwas Vor- und Nach-

¹⁾ Bei den Schmelzpunktsangaben ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

²⁾ Helv. **32**, 2559/60 (1949).

³⁾ Hergestellt durch Cyclisation von Pseudo-jonon mit konz. Schwefelsäure bei –5 bis 0⁰.

⁴⁾ Nach Y. R. Naves & P. Ardizio, Helv. **32**, 206 (1949) schmilzt das Semicarbazon des Dihydro- β -jonons bei 161–162⁰; L. Ruzicka & W. Fischer, Helv. **17**, 638 (1934), geben 152–153⁰ an, J. Kandel, Ann. Chim. [11] **11**, 87 (1939), 169,5⁰.

lauf konstant bei 122—122,5° (12 mm) über. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 126—127°¹⁾. IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 1.

Kondensation mit Äthoxy-acetylen. Zu einer aus 11,7 g Äthylbromid und 2,2 g Magnesium in 50 cm³ absolutem Äther hergestellten Grignard'schen Lösung tropfte man bei Zimmertemperatur unter Rühren 6,85 g frisch bereitetes und mit etwas Na₂SO₄ getrocknetes Äthoxy-acetylen²⁾ in 60 cm³ absolutem Äther. Dauer ca. 1 Stunde. Das Gemisch wurde dann ½ Stunde am Rückfluss gekocht. Nun liess man — wiederum bei Zimmertemperatur und unter Rühren — 10 g Dihydro-β-jonon in 80 cm³ absolutem Äther zutropfen und kochte das Gemisch 2 Stunden am Rückfluss. Den Kolbeninhalt goss man dann bei 0° in eine gesättigte Lösung (150 cm³) von NH₄Cl. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und mit Na₂SO₄ und einer Messerspitze Aktivkohle kurz durchgeschüttelt. Nach Abdampfen des Äthers verblieben 14,7 g Rohcarbinol. Beim Versuch, 2,4 g dieser Substanz bei 0,01 mm zu destillieren, trat teilweise Zersetzung ein.

Dihydro-β-jonyliden-essigsäureester. 11,3 g des rohen Äthynyl-carbinols wurden in einem Scheidetrichter in 50 cm³ Methanol gelöst. Dazu fügte man 30 Tropfen 10-proz. Schwefelsäure und liess unter zeitweisem Schütteln ½ Stunde stehen. Die Lösung wurde hierauf mit Wasser versetzt und das ausgefallene Öl mit Petroläther ausgeschüttelt. Man gewann 9,6 g Ester vom Sdp._{0,04} 100—104° (*Vigreux*-Kolben). Ausbeute 85%, bezogen auf Dihydrojonon. $d_4^{21} = 0,9492$; $n_D^{21} = 1,4910$; M_D ber. für C₁₇H₂₈O₂ \bar{M}_n 79,22; gef. 80,67; $EM_D = +1,45$.

3,997 mg Subst. gaben 11,309 mg CO₂ und 3,912 mg H₂O
C₁₇H₂₈O₂ Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 77,21 H 10,95%

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 215 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,1$

Verseifung. 8,4 g Ester wurden mit 50 cm³ 20-proz. methanolischer Kalilauge eine Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt, die Neutralteile mit Petroläther ausgezogen, die wässrige Schicht mit 50-proz. Schwefelsäure angesäuert und die in Freiheit gesetzte Dihydro-β-jonyliden-essigsäure (V) mit Petroläther und hernach mit Äther ausgezogen. Zur Analyse wurde 1 g im *Vigreux*-Kolben (Sdp._{0,05} 130—132°) und 1 mal im Kugelrohr destilliert.

3,600 mg Subst. gaben 10,067 mg CO₂ und 3,282 mg H₂O
C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,31 H 10,14%

Das Benzyl-thiuroniumsalz schmolz nach 4maligem Umkristallisieren aus Aceton und aus Methanol konstant bei 158,5—159,5°.

3,694 mg Subst. gaben 9,267 mg CO₂ und 2,865 mg H₂O
3,597 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N₂ (20°, 726 mm)
C₂₃H₃₄O₂N₂S Ber. C 68,61 H 8,51 N 6,96%
Gef. „ 68,46 „ 8,68 „ 6,96%

Bicyclo-farnesylsäure IIb aus Dihydro-β-jonyliden-essigsäure.

Cyclisation. 3 g Dihydro-β-jonyliden-essigsäure wurden unter energischem Rühren zu einem Gemisch von 6 cm³ Ameisensäure (98—100-proz.) und 12 Tropfen konz. Schwefelsäure getropft. Es trat keine merkliche Erwärmung und nur schwache Verfärbung ein. Nachdem alles eingetragen war, wurde das Gemisch noch 6 Stunden auf 60° erwärmt. Dabei färbte es sich dunkelviolet. Dann nahm man das ganze in Äther auf, wusch die so erhaltene Lösung mehrmals mit Wasser aus und destillierte das Lösungsmittel ab. Es blieben 3 g dickflüssiges Öl zurück.

¹⁾ Nach *Y. R. Naves & P. Ardizio*, *Helv.* **32**, 206 (1949) schmilzt das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Dihydro-β-jonons bei 126,5—127°, dasjenige des Dihydro-α-jonons bei 101—102°.

²⁾ Darstellung nach *J. Heilbron* und Mitarb., l. c.

Isolierung der bicyclischen Säure IIb. Die 3 g Rohprodukt von der Cyclisation kochte man 3 Stunden am Rückfluss mit einem Gemisch von 10 cm³ Methanol und 0,6 cm³ konz. Schwefelsäure. Nach Verdünnen mit Wasser trennte man das Produkt in saure und neutrale Anteile. Die Säure (1,24 g = 40%) wurde zur Analyse im *Claisen*-Kolben und darauf noch 1mal im Kugelrohr destilliert.

4,292 mg Subst. gaben 11,984 mg CO₂ und 3,953 mg H₂O
 C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24 Gef. C 76,20 H 10,30%

IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 2.

Hydrierung. 103 mg gereinigte Bicyclosäure wurden in 2 cm³ Eisessig mit 30 mg vorhydriertem PtO₂ hydriert. Nach 4 Stunden war 1 Mol. H₂ aufgenommen. Das erhaltene Produkt war farblos gegen C(NO₂)₄.

Bicyclo-farnesol IIIb, entsprechend Bicyclofarnesyssäure IIb aus Dihydro-β-jonyliden-essigsäure.

0,65 g Bicyclosäure führte man mit Diazomethan in den Methylester über. Dieser wurde in 10 cm³ absolutem Äther unter Rühren zu einer Lösung von 500 mg LiAlH₄ in 15 cm³ absolutem Äther getropft und das Gemisch eine Nacht stehengelassen. Dann wurde das überschüssige LiAlH₄ durch Zugabe von 6 cm³ Wasser unter Eiskühlung zerstört und der Niederschlag mit ca. 30 cm³ 10-proz. H₂SO₄ gelöst. Die Ätherlösung wurde mit Wasser und NaHCO₃ gewaschen und lieferte 0,65 g rohes Bicyclofarnesol. Dieses wurde im *Vigreux*-Kolben destilliert. Sdp._{0,05} 110°.

3,881 mg Subst. gaben 11,600 mg CO₂ und 4,179 mg H₂O
 C₁₅H₂₆O Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 81,57 H 12,04%

Das Allophanat schmolz nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 191—192°.

3,819 mg Subst. gaben 9,264 mg CO₂ und 3,104 mg H₂O
 3,352 mg Subst. gaben 0,272 cm³ N₂ (18°, 716 mm)
 C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%
 Gef. „ 66,19 „ 9,10 „ 8,97%

Die Mischprobe mit dem Allophanat des früher erhaltenen, flüssigen Bicyclofarnesols IIIb vom Smp. 191—192° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Dihydro-α-jonyliden-essigsäure (VII).

Dihydro-α-jonon (VI). Die partielle Hydrierung des α-Jonons erfolgte analog derjenigen des β-Jonons. Das Dihydroketon wurde über das Semicarbazon vom Smp. 163,5—164,5¹⁾ gereinigt. Sdp._{0,13} 76°. IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 1.

Kondensation mit Äthoxy-acetylen und Umlagerung des Äthinyll-carbinols. Ausführung wie beim Dihydro-β-jonon. Aus einem Ansatz von 6,15 g C₂H₅Br, 1,38 g Mg, 4 g Äthoxy-acetylen und 10 g Dihydro-α-jonon erhielt man 12,2 g rohe Äthinyll-verbinding. Die Umlagerung mit CH₃OH—H₂SO₄ lieferte 5,55 g Dihydro-α-jonyliden-essigester vom Sdp._{0,04} 98—101°; d₄¹⁹ = 0,9509; n_D¹⁹ = 1,4906; M_D ber. für C₁₇H₂₈O₂ $\sqrt{2}$ 79,22; gef. 80,47; EM_D = + 1,25.

3,288 mg Subst. gaben 9,273 mg CO₂ und 3,128 mg H₂O
 C₁₇H₂₈O₂ Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 76,96 H 10,65%

Verseifung. Der Ester lieferte bei der Verseifung mit KOH—CH₃OH in der Kälte (siehe bei Dihydro-β-jonyliden-essigsäureester) die freie Säure VII, deren Benzyl-thiuroniumsalz nach 4maligem Umkristallisieren aus Alkohol und 2mal aus Aceton bei 158,5—

¹⁾ Schmelzpunkt des Semicarbazons von Dihydro-α-jonon nach *L. Ruzicka, G. Büchi & O. Jeger*, *Helv.* **31**, 293 (1948), 165,5—167°, nach *Y. R. Naves*, *Helv.* **26**, 2162 (1943), 167—167,5°, nach *J. Kandel*, *Diss. Paris* 1938, 171—172°.

159,5° schmolz. Bei der Mischprobe mit dem Salz der Dihydrojonyliden-essigsäure beobachtete man keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3,835 mg Subst. gaben 9,633 mg CO₂ und 2,919 mg H₂O

4,015 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N₂ (21°, 730 mm)

C₂₃H₃₄O₂N₂S Ber. C 68,61 H 8,51 N 6,96%

Gef. „ 68,55 „ 8,52 „ 6,97%

Bicyclo-farnesyssäure IIb aus Dihydro- α -jonyliden-essigsäure.

1,4 g Dihydro- α -jonyliden-essigsäure (VII) wurden mit 3,2 cm³ Ameisensäure (98—100-proz.) und 6 Tropfen konz. H₂SO₄, wie für Dihydro- β -jonylidenessigsäure beschrieben, cyclisiert und im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 1 g uneinheitliche Säure.

Zur Isolierung der bicyclischen Säure II kochte man das Gemisch mit 5 cm³ CH₃OH und 0,4 cm³ konz. H₂SO₄ 2 Stunden am Wasserbad und trennte in neutrale (0,72 g) und saure Teile (0,42 g). Letztere bestehen aus der bicyclischen Säure.

Bicyclo-farnesol IIIb, entsprechend Bicyclo-farnesyssäure IIb aus Dihydro- α -jonyliden-essigsäure.

Die oben beschriebene Bicyclosäure wurde mit Diazomethan in den Methylester verwandelt und mit 300 mg LiAlH₄ zum Alkohol reduziert. Das daraus bereitete Allophanat schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 191—192° und zeigte mit den gleichschmelzenden Allophanaten der oben erwähnten Bicycloalkohole (entsprechend der flüssigen bicyclischen Säure aus Farnesyssäure und der bicyclischen Säure aus Dihydro- β -jonyliden-essigsäure) keine Erniedrigungen der Schmelzpunkte.

3,749 mg Subst. gaben 9,052 mg CO₂ und 2,968 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 65,89 H 8,86%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren W. Manser und P. Graf ausgeführt. Die UV.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. O. Häflicher, die IR.-Spektren Herrn Dr. Hs. H. Günthard.

Zusammenfassung.

Das in einer frühern Abhandlung beschriebene feste Bicyclo-farnesol wird durch das Allophanat vom Smp. 181—182°, das flüssige Stereoisomere durch das Allophanat vom Smp. 191—192° charakterisiert.

Die Ringschlussreaktion der beiden Dihydro-jonyliden-essigsäuren (α - und β -Form) zur Bicyclofarnesyssäure verläuft weniger gut als diejenige der aliphatischen Farnesyssäure. Man erhält dabei das flüssige bicyclische Isomere. Der durch Reduktion mit LiAlH₄ daraus hergestellte Alkohol ergibt das oben erwähnte Allophanat vom Smp. 191—192°.

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

146. Beitrag zur Kenntnis der Elektrometallurgie des Aluminiums

von J. E. Boner.

(5. V. 50.)

A. Einleitung.

In einer bemerkenswerten Publikation von R. Piontelli aus dem Jahre 1940¹⁾ wurde versucht, unter Benutzung nahezu aller bisher erschienenen Arbeiten über das Problem der Schmelzflusselektrolyse des Aluminiums ein möglichst vollständiges Bild über das seit 50 Jahren übliche Aluminiumgewinnungsverfahren zu geben. Piontelli hat alle bisher vorgeschlagenen Molekeln, Atome und Ionen, welche in einer Kryolith-Tonerdeschmelze denkbar sind, in einem Schema zusammengestellt und versucht, die nach den gegenwärtigen Kenntnissen als am wahrscheinlichsten vorhandenen Gruppierungen zu ermitteln. Da leider dabei die neueren Auffassungen über die Stabilität und die stufenweise Dissoziation von komplexen Molekeln und Ionen nicht angewendet wurde, soll hier auf die Arbeit von Piontelli nicht weiter eingegangen werden. Wir wollen nur das von ihm aufgestellte, etwas umgezeichnete Schema wiedergeben (Fig. 1), um zu zeigen, wie scheinbar vielfältig das Problem beim heutigen Stand der Kenntnisse aussieht.

Es sei nur noch bemerkt, dass die linke Seite des Schemas eher den wirklichen Verhältnissen entsprechen dürfte; da die Schmelzen im normalen Betrieb kaum über der Schmelztemperatur von Kryolith gehalten werden, ist z. B. das Vorhandensein von Al^{+++} als letzter Dissoziationsgrad des Kryoliths sehr unwahrscheinlich.

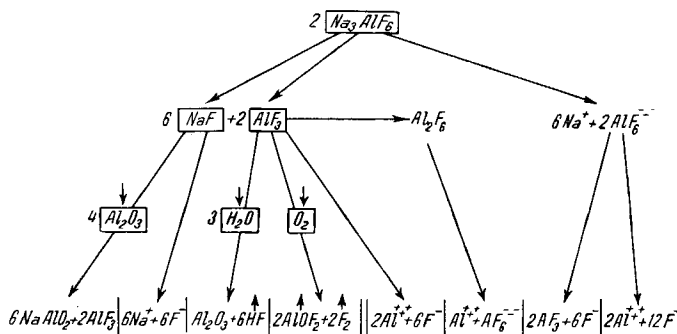


Fig. 1.

(In den Formeln der untersten Zeile muss es heissen AlF_6^{--} (drittletzte Formelgruppe) und AlF_3 (vorletzte Formelgruppe) anstatt AF_6^{--} und AF_3 .)

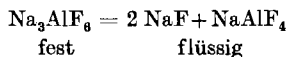
B. Die Kryolithschmelze und die Kombinationselektrolyte.

Bei Berücksichtigung der Erkenntnisse über die stufenweise Abnahme der Koordinationswertigkeit von Komplexverbindungen bei steigender Temperatur²⁾ ergeben sich für die Kryolithschmelzen ganz andere Verhältnisse, als bisher angenommen worden ist, und es resultiert ein wesentlich einheitlicheres Bild als bisher.

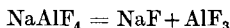
¹⁾ Chimica e Industria **22**, 501 (1940).

²⁾ W. Anderau, Theoretische Chemie, S. 106 (1944).

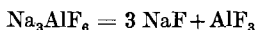
Betrachten wir zunächst den Schmelzvorgang beim reinen Kryolith und das schon lange bekannte System $\text{NaF} + \text{AlF}_3$. Beim Schmelzen des Kryolithes bei ca. 1000° tritt eine starke Volumenzunahme ein, indem die Dichte von 2,98 auf 2,10 absinkt. Somit dürfte auch eine relativ hohe spezifische Schmelzwärme erforderlich sein, deren Werte leider nicht bekannt sind. Diese Volumenänderung deutet auf eine Strukturänderung bzw. auf eine Dissoziation während des Schmelzvorganges hin. Dafür scheint folgende Formulierung am zutreffendsten:



Als zweite Stufe, bei höherer Temperatur (z.B. Anodeneffekt) tritt dann erst ein:



oder:



Während nun NaF weiter in Ionen zu dissoziieren vermag:



scheint das NaAlF_4 nicht zu dissoziieren, denn es ist bekannt, dass NaF -Zusatz zum Kryolith seine elektrische Leitfähigkeit vergrößert, während ein Zusatz von AlF_3 dieselbe vermindert unter Bildung von NaAlF_4 , wodurch die Menge des Ionen bildenden NaF vermindert wird.

Als weitere Begründung der Kryolithaufspaltung im obigen Sinn ist die Tatsache zu beachten, dass das System $\text{NaF} + \text{AlF}_3$ besser gedeutet werden kann, wenn NaF und NaAlF_4 als massgebende Komponenten betrachtet werden. Fig. 2 zeigt dieses Schmelzdiagramm, wie es von *Fedotjeff & Iljinsky* aufgestellt und von der Versuchsabteilung der *A.I.A.G.* verifiziert worden ist¹⁾.

Die charakteristischen Punkte des Schmelzdiagramms $\text{NaF} + \text{AlF}_3$ ergeben also mit $\text{NaF} + \text{NaAlF}_4$ als Komponenten im grossen und ganzen einfache Zahlenverhältnisse.

Als weiteres Beispiel für die Anwendung der neuen Systematik sei die Zusammensetzung des Elektrolyten für die Al-Raffination nach dem Dreischichtenverfahren der *A.I.A.G.* erwähnt.

Nach Patentangaben²⁾ soll als eine zweckmässige Zusammensetzung für den Schmelzelektrolyt folgende Mischung zur Anwendung kommen:

NaF	14,64%	Entsprechende Umrechnung ergibt für den flüssigen Zustand:	NaF	7,31%	} bzw. 70,69%	Na_3AlF_6	18,27%
MgF_2	10,87%		NaAlF_4	22,00%		NaAlF_4	11,04%
BaF_2	30,57%		FMgAlF_4	25,52%			29,31%
AlF_3	43,92%		FBaAlF_4	45,17%			
100,00%			100,00%				

¹⁾ V. Engelhardt, Handbuch der techn. Elektrochemie, Bd. III, S. 306.

²⁾ Schweiz. P. 188371.

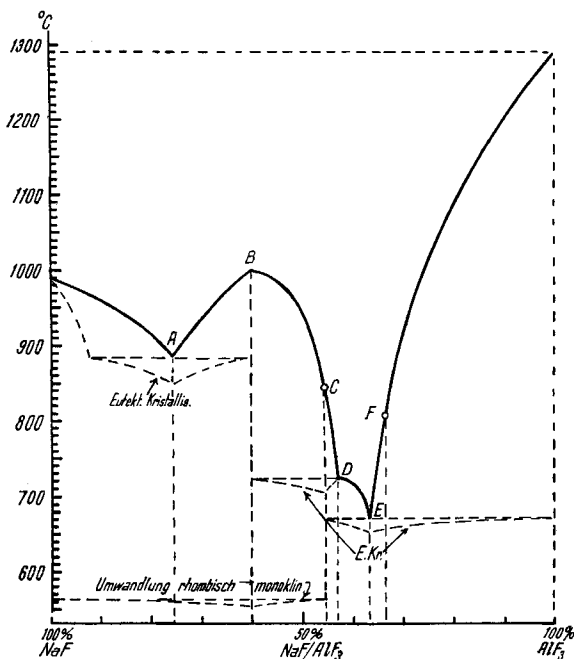


Fig. 2.

System NaF-AlF₃.

Punkt A, entspricht nahezu: fest 3 NaF + Na₃AlF₆ AlF₃ gef. 24,5%
 885° flüssig 5 NaF + NaAlF₄ ber. 25,0%

Punkt B, entspricht genau: fest Na₃AlF₆ Kryolith, bereits
 1000° flüssig 2 NaF + NaAlF₄ erwähnt,
 AlF₃ gef. 40,0%
 ber. 39,9%

Punkt C, nur am Knickpunkt | entspricht:
 846° der eutektischen | 5 NaF, 3 AlF₃ } Mineral:
 Kristallisations- | oder Na₃AlF₆, 2 NaAlF₄ } Chiolith (I)
 temperatur und am | oder 2 NaF + 3 NaAlF₄ } AlF₃ ber. 54,55%

Verswinden der Umwandlungstemperatur des Kryoliths erkennbar.

Punkt D, entspricht genau: Na₃AlF₆, 3 NaAlF₄ Formel für synthetisches
 725° oder 2 (3 NaF + 2 AlF₃) Chiolith (II)
 AlF₃ gef. 57,3%
 besser 2 (NaF + 2 NaAlF₄) ber. 57,2%

Punkt E, entspricht: 7 NaF + 6 AlF₃ AlF₃ gef. 63,3%
 670° oder NaF + 6 NaAlF₄ ber. 63,2%

Punkt F, entspricht: NaAlF₄ AlF₃ ber. 66,7%
 806° es wird aber schon von 64% AlF₃ an
 starke Zersetzung mit AlF₃-Dampf-
 bildung beobachtet.

Vom Erftwerk der früheren VAW. ist eine etwas abweichende Zusammenstellung bekanntgegeben worden¹⁾:

NaF	19,1%	Umrechnung, wie	NaF	10,40%	} bzw.	Na ₃ AlF ₆	25,9%
CaF ₂	17,0%	oben	NaAlF ₄	26,00%		NaAlF ₄	10,5%
BaF ₂	19,1%		FCaAlF ₄	35,30%	} 63,6%		36,4%
AlF ₃	44,8%		FBaAlF ₄	28,30%			
	100,0%			100,00%			

Der Elektrolyt wird im Erftwerk mit einem um 4% höheren AlF₃-Gehalt angesetzt, verliert aber rasch diesen Überschuss im Betrieb, so dass der wirkliche Elektrolyt der obigen Zusammensetzung eher entsprechen dürfte. Die Berechnung für einen um 4% höheren AlF₃-Gehalt ergibt eine Mischung, die 17,3% Kryolith und 22,9% NaAlF₄ enthält. Die Erfahrung zeigt aber, dass ein NaAlF₄-Gehalt, der wesentlich über den Kryolithgehalt hinausgeht, unbeständige Bäder liefert, indem dieselben rasch einen allfälligen Überschuss an AlF₃ verlieren und sich somit selbst auf die optimale Zusammensetzung einstellen.

Die hier vorgeschlagene Formulierung vermag noch eine weitere Tatsache zu erklären. Die Raffination nach dem Dreischichtenverfahren erfordert eine Badspannung von 5,5–5,8 Volt (Erftwerk), nach anderen Angaben sogar 6–8 Volt bei nur etwa 10–12 cm tiefer Schmelze. Demgegenüber erfordert die Raffination nach dem Chloridverfahren nur eine Zellenspannung von etwa 0,6 Volt. Dabei ist allerdings noch zu berücksichtigen, dass die beiden Verfahren mit wesentlich verschiedenen Stromdichten und verschiedenen Badtemperaturen arbeiten und dass der Strom die Arbeitstemperatur aufrechterhalten muss. Es scheint, dass trotzdem der Hauptanteil des Spannungsabfalles beim Dreischichtenverfahren auf die Elektrolytschicht entfällt, diese also eine relativ geringe elektrische Leitfähigkeit besitzt. Das wird durch die obigen Formulierungen verständlich, da solche Schmelzen nur etwa 7,5–10,5% NaF enthalten, welches allein als für die Stromleitung befähigter Anteil in Betracht kommt. Der Aluminiumtransport von der Anodenlegierung zum Kathodenmetall wird wohl am ehesten durch NaAlF₄ vermittelt.

Nach den bisherigen Ausführungen kommen also in einfachen wie in zusammengesetzten Schmelzen NaAlF₄- oder andere Molekeln vor, welche als charakteristischen Bestandteil das Radikal bzw. Ion AlF₄⁻ enthalten. Diese Atomgruppe ist röntgenographisch von *V. Gaglioti & G. Giacomelli*²⁾ im Kristallgitter des Chiolithes festgestellt worden; andererseits bestreitet *C. Brosset*³⁾, ebenfalls auf Grund von röntgenkristallographischen Untersuchungen am Chiolith, das Vorhandensein von AlF₄⁻-Gruppen und will nachgewiesen haben, dass auch im Chiolith nur AlF₆⁻⁻⁻-Gruppen vorkommen, wobei aber im Schichtgitter jede vierte Gruppe fehlen soll. Da also die Interpretation der Röntgenbilder problematisch erscheint und andererseits keine Gewähr vorhanden ist, dass die Atomgruppierungen in der festen Phase (Kristall) mit

¹⁾ Met. Ind. (London) **73**, 51, 87 (1948).

²⁾ Ricerca scientifica [2] **9**, (1) 193 (1938).

³⁾ Z. anorg. Ch. **238**, 201 (1938).

jenen in der flüssigen (Schmelze) übereinstimmen, wie beim Schmelzvorgang des Kryolithes bereits ausgeführt worden ist, sind wir bei diesen Vorstellungen vorläufig nur auf die Prinzipien der Koordinationswertigkeit der Komplexverbindungen angewiesen. Dass diese Überlegungen, wenn sie konsequent zu Ende geführt werden, zumindest eine brauchbare Arbeitshypothese darstellen, soll noch durch ihre Anwendbarkeit auf die Vorgänge beim Auflösen von Tonerde in geschmolzenem Kryolith gezeigt werden.

C. Die Kryolith-Tonerde-Schmelze.

Die nachfolgende Zusammenstellung enthält die bedeutsamsten Untersuchungen über das System $\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3$:

Autoren	Tonerdegehalt beim Eutektikum	Erstarrungs- temperatur des Eutektikums
<i>F. B. Pyne & Hardcastle</i> , Trans. Am. Electrochem. Soc. 10 , 63 (1906).	5 u. 10%	915 u. 980°C
<i>M. Moldenhauer</i> , Metallurgie 6 , 1 (1909).	20%	880°C
<i>Fedotieff & Iljinsky</i> , Z. anorg. Ch. 80 , 113 (1913).	16%	935°C
<i>R. Lorenz, A. Jabs & W. Eitel</i> , Z. anorg. Ch. 83 , 39 (1913).	(16%) 19,8%	(944°) 940°C
<i>Pascal & Jouniaux</i> , Bl. 13 , 439 (1913); Z. El. Chemie 19 , 610 (1913).	24%	904°C
<i>Roush & Miyake</i> , Trans. Am. Electrochem. Soc. 48 , 153 (1925).	18,8%	935°C

Fig. 3 enthält die Ergebnisse von *Fedotieff & Iljinsky* und von *Roush & Miyake*.

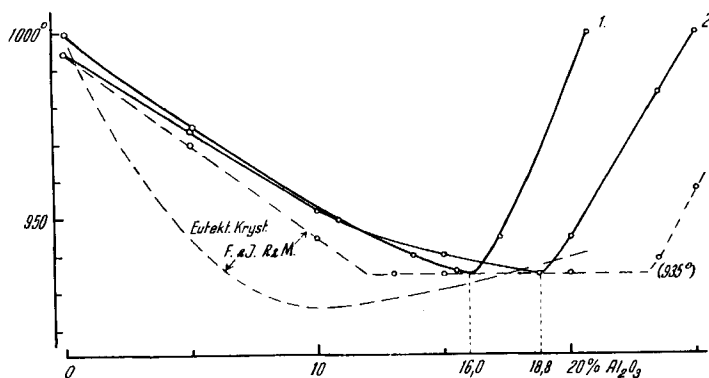
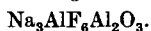


Fig. 3.



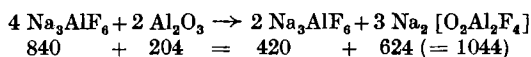
1. *Fedotieff & Iljinsky* (1912). 2. *Roush & Miyake* (1925).

Bemerkenswert sind die grossen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Forscher. Es dürfte dies teils mit der schlechten Wärmeleitfähigkeit der Schmelzen und der dadurch bedingten Kristallisationsverzögerung bei der Abkühlung, teils mit der ungenügenden Reinheit der Ausgangsmaterialien zusammenhängen, wie das von mehreren Experimentatoren auch besonders hervorgehoben worden ist.

Bei den thermoanalytischen Untersuchungen von *Moldenhauer, Fedotieff & Iljinsky, Pascal & Jouniaux*, sowie von *Roush & Miyake* wurden regelmässig verlaufende Kurven für die Erstarrungstemperatur mit nur je einem eutektischen Minimum ermittelt. *Pyne* dagegen hat eine mehrfach gebrochene Linie gefunden, während *Lorenz, Jabs & Eitel* ausser dem eutektischen Punkt noch eine scharfe Spitze nach oben bei 10,6% Al_2O_3 (Doppelbestimmung) feststellten. Diese Arbeit ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil die erstarrten Schmelzen noch anhand von Dünnschliffen mineralogisch untersucht worden sind. Dabei konnte festgestellt werden, dass die für Kryolith charakteristische Doppelbrechung mit steigendem Al_2O_3 -Gehalt abnimmt und bis gegen 10% Al_2O_3 nur eine Kristallart vorhanden ist. Bei 10,8% trat eine dunkel erscheinende eutektische Grundmasse auf, wobei gleichzeitig die Doppelbrechung vom Kryolith nahezu verschwand. Bei 16,0% Al_2O_3 waren die primären Kristallformen noch unverändert, jedoch ohne Doppelbrechung; unter + Nicols machte sich durch das Auftreten von Al_2O_3 -Nadeln der Beginn einer Entmischung im Eutektikum bemerkbar, ohne dass die Thermoanalyse irgendwelche Anhaltspunkte dafür gegeben hätte. Beim eutektischen Gehalt von 19,8% Al_2O_3 war nur noch stark entmisches Eutektikum vorhanden. Bei noch höherem Tonerdegehalt konnte keine wesentliche Änderung in der erstarrten Schmelze mehr festgestellt werden. Diese Untersuchung zeigt also einwandfrei, dass beim Erstarren von Schmelzen mit höherem Tonerdegehalt weitgehende Veränderungen eintreten, so dass die feste Phase nicht dieselben Komponenten enthält wie die Schmelze. Übrigens ist es *Lorenz* und seinen Mitarbeitern entgegen andern Autoren gelungen, Mischungen bis 33% Al_2O_3 herzustellen ohne bemerkenswerte Verdampfungsverluste an Fluorverbindungen. Ausser dieser Arbeit ist noch diejenige von *Fedotieff & Iljinsky* bemerkenswert, weil sie eine ganze Reihe von Beobachtungen enthält, die mit den Erfahrungen im industriellen Ofenbetrieb übereinstimmen.

Schon lange hat man festgestellt, dass sich erstarrte Ofenflüsse in verdünnter, heisser Schwefelsäure vollständig auflösen und keine Tonerde zurückbleibt, sofern die Bäder nicht an Tonerde übersättigt waren. Da aber gut kalzinierte technische Tonerde unter den gegebenen Bedingungen nahezu unlöslich ist, muss angenommen werden, dass die Tonerde beim Auflösen in der Elektrolyse mit den Fluorverbindungen in Reaktion tritt und sich Oxyfluoride bilden, oder dass

sich beim Erstarren der Schmelze Mischkristalle ausscheiden, falls sich die Tonerde in molekularer Form lösen sollte. Die erste Möglichkeit wurde schon von *Hérault* in Betracht gezogen¹⁾; er konnte aber keine befriedigende Formulierung finden, weil damals die Kenntnisse der Koordinationswertigkeit und der Komplexverbindungen noch fehlten. Die zweite Möglichkeit wurde von *Hall* befürwortet²⁾; er war der Meinung, die Tonerde löse sich im geschmolzenen Kryolith „wie Zucker im Wasser“. Eine erste Formulierung, welche den gegenwärtigen Erkenntnissen entspricht und die Oxyfluoridbildung berücksichtigt, ist von *W. D. Treadwell*³⁾ vorgeschlagen worden, wobei er das Eutektikum bei der maximalen Störung der Kristallisation vermutet. Unter Berücksichtigung eines gleichen elektrischen Gleichgewichts der SalzkompONENTEN wäre so das Eutektikum bei $2 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 : 3 \text{ Na}_2[\text{O}_2\text{Al}_2\text{F}_4]$, entsprechend:



bei 19,6% Al_2O_3 in der Schmelze zu erwarten.

Für die Interpretation des Eutektikums der Kryolith-Tonerde-Schmelze scheinen mir aber die folgenden Formulierungen zweckmäßiger:

1. $4 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3 = 3 (\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{NaAlOF}_2)$
840 + 102 = 942, Eutektikum bei 10,8% Al_2O_3
2. $5 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 + 2 \text{ Al}_2\text{O}_3 = 3 (\text{Na}_3\text{AlF}_6 + 2 \text{ NaAlOF}_2) = \text{„Oxychiolith“}$
1050 + 204 = 1254, Eutektikum bei 16,3% Al_2O_3
3. $2 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3 = \text{Na}_3\text{AlF}_6 + 3 \text{ NaAlOF}_2$
420 + 102 = 522, Eutektikum bei 19,6% Al_2O_3
4. $\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3 = 3 \text{ NaAlOF}_2$
210 + 102 = 312, Eutektikum bei 32,6% Al_2O_3

In der Arbeit von *Pyne* käme für das zweite Minimum seiner Kurve unsere erste Formulierung in Betracht, während für sein erstes, stärker ausgeprägtes Minimum, das übrigens noch von keinem Forscher bestätigt worden ist, bis heute keine Erklärung gefunden werden konnte. Für die Arbeiten von *Moldenhauer*, *Roush & Miyake* und von *Lorenz* und Mitarbeitern kommt die dritte Formulierung in Frage, während das Ergebnis von *Fedotieff & Iljinsky* mit der zweiten Gleichung im Einklang steht. Das letzte Reaktionsschema kommt für die Schmelzflüsse nicht mehr in Frage; es dient lediglich für stöchiometrische Umrechnungen von Analysenergebnissen von der bisherigen auf die neue Darstellungsweise.

Infolge der starken Differenzen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Autoren kann somit keine eindeutige Entscheidung über die oben aufgestellten Möglichkeiten getroffen werden. Ferner müssen wir noch eine röntgenologische Untersuchung von *E. Zintl*

¹⁾ Die Aluminiumindustrie, Dr. *F. Winteler* (1903), S. 72.

²⁾ *I. Billeter*, Techn. Elektrochemie (1932), S. 149.

³⁾ Schweizer Archiv für Wissenschaft und Technik **6**, 69 (1940).

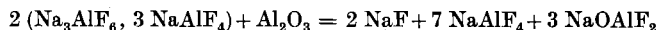
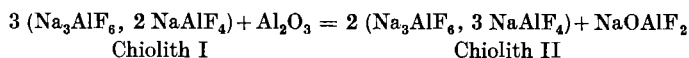
& W. Morawietz¹⁾ beachten, welche für die Möglichkeit der molekularen Auflösung der Tonerde im Kryolith spricht. Diese beiden Autoren haben Kryolith-Tonerde-Schmelzen bis zu 15% Al_2O_3 -Gehalt untersucht und kommen zum Schluss, dass die maximale Löslichkeit der Tonerde im Kryolith bei etwas über 10% Al_2O_3 liege, gemäss unserer ersten Formulierung. Aber die Röntgenbilder deuten auf Mischkristallbildung hin, wobei auf eine Substitutionseinlagerung von Tonerde im Kryolithgitter geschlossen wird, indem für ein Na_3AlF_6 zwei Al_2O_3 , entsprechend Al_3AlO_6 , in das Kristallgitter eintreten. Dieses Ergebnis steht wiederum in Übereinstimmung mit der oben erwähnten kristalloptischen Untersuchung von Lorenz und Mitarbeitern. Nur über die obere Grenze des Gebietes der Mischkristallbildung bleiben Unterschiede bestehen, da Zintl & Morawietz schon bei 15% Al_2O_3 starke Tonerdelinien im *Debeye-Scherrer*-Diagramm erhalten haben, während Lorenz erst bei 16% Al_2O_3 den Beginn der Tonerdeausscheidung wahrgenommen hat. Der Vollständigkeit halber sei hier noch eingeschaltet, dass das von Lorenz und Mitarbeitern festgestellte scharfe Maximum bei 10,6% Al_2O_3 anderseits wieder unserer ersten Formulierung entsprechen würde, in diesem Fall aber nicht einem Eutektikum, sondern einer Molekelverbindung zuzuschreiben wäre.

Aus den bisherigen experimentellen Befunden scheint somit hervorzugehen, dass für Tonerdegehalte bis zu 15–16% Al_2O_3 dieses sich im Kryolith in Molekelform löst. Diese Folgerung ist jedoch nur aus der Zusammensetzung der festen Phase abgeleitet. Das bei höheren Tonerdekonzentrationen von Lorenz und Mitarbeitern in der erstarrten Schmelze festgestellte Eutektikum sowie sein teilweiser Zerfall unter Ausscheidung von Al_2O_3 lassen vermuten, dass unsere obigen Formulierungen reversible Vorgänge darstellen, die sich in der Nähe des Erstarrungsintervalls abspielen. Dies wäre auch eine weitere plausible Erklärung für die grossen Schwierigkeiten, welche zur Erzielung übereinstimmender thermoanalytischer Resultate zu überwinden sind. Vielleicht sind die grossen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Forscher auf nur geringfügige Abweichungen in ihren Versuchsbedingungen zurückzuführen. Die aus den thermoanalytisch ermittelten Phasendiagrammen erkennbaren Eutektika bei 19–20% Al_2O_3 -Gehalt sprechen eher zugunsten der Oxyfluorbildung und stehen im Einklang mit der starken Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit, mit steigendem Tonerdegehalt.

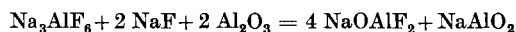
Im industriellen Ofenbetrieb, wo oft nur in geringer Marge über dem Erstarrungspunkt der Schmelzen gearbeitet wird, ist es praktisch unmöglich, über etwa 15% Al_2O_3 hinauszugehen; es käme sonst wegen der erwähnten reduzierten Lösungsgeschwindigkeit zur Bildung von Bodensatz durch nicht gelöste Tonerde, was erhebliche Betriebsstörungen zur Folge hätte.

¹⁾ Z. anorg. Ch. **240**, 145 (1939).

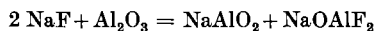
Obwohl mit dem bisherigen vielfältigen Beobachtungsmaterial noch nicht endgültig entschieden werden kann, auf welche Art sich die Tonerde eigentlich im geschmolzenen Kryolith auflöst, vermag doch die Auffassung der Oxyfluoridbildung noch weitere Erscheinungen zu erklären, was wieder zugunsten der obigen Formulierungen spricht. Zu nennen ist die schon erwähnte, bekannte Tatsache, dass ein Zusatz von AlF_3 zum Kryolith die Löslichkeit der Tonerde herabsetzt, während NaF die umgekehrte Wirkung ausübt. Wenn wir nun, wie weiter oben ausgeführt, eine Dissoziation des Kryoliths in $2 \text{ NaF} + \text{NaAlF}_4$ annehmen, wird zunächst beim Auflösen von Tonerde durch die Bildung des Oxyfluorids NaOAlF_2 , welches dem NaAlF_4 strukturverwandt ist, der Anteil an komplexen Fluoriden gegenüber NaF vergrößert, bis bei einem bestimmten Verhältnis $\text{NaF}:\text{NaAlX}$ die Löslichkeitsgrenze erreicht ist. Setzt man dem Kryolith AlF_3 zu, so bildet sich unter entsprechendem Verbrauch von NaF weiter NaAlF_4 , so dass nun weniger NaF und mehr NaAlF_4 vorhanden ist als im ursprünglichen Kryolith. Somit wird bei Tonerdezugabe das für die Löslichkeitsgrenze massgebende Verhältnis von NaF zu den NaAlX -Komplexen bei geringerem Tonerdegehalt erreicht. *Fedotieff & Iljinsky* haben festgestellt, dass die Löslichkeit für Tonerde im Chiolith bei etwa 7,5 % Al_2O_3 erreicht ist. Dafür können wir beispielsweise folgende Reaktionsschemata aufstellen, die einem Tonerdegehalt von 6,9 % bzw. 8 % entsprechen:



Bei Zugabe von NaF zu Kryolith wird der NaF -Anteil der Schmelze gegenüber den NaAlX -Komplexen erhöht, so dass eine grössere Tonerdezugabe möglich wird, bis das für die Sättigung massgebende Grenzverhältnis zwischen den Komponenten erreicht wird. Nun haben schon *Fedotieff & Iljinsky* die Beobachtung gemacht, dass erstarrte Proben einer Kryolith-Tonerde-Schmelze in Gegenwart von Wasser immer neutral reagieren, während Proben mit NaF -Überschuss stark alkalische Reaktionen zeigen; sie haben die Bildung von Tri-(Ortho-) aluminat angenommen. Wie folgende Formulierung zeigt, kommt man aber mit der Bildung von Monoaluminat auch aus:



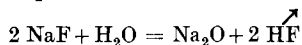
Für die Bildung alkalischer Schmelzen sind aber noch mehrere Ursachen bekannt geworden, und es ist gar nicht sicher, dass eine direkte Reaktion wie



überhaupt stattfindet.

D. Veränderungen der Kryolith-Tonerde-Schmelzen im Betrieb.

Von K. P. Bataschew¹⁾ ist unter anderem festgestellt worden, dass in offenem Tiegel geschmolzenes NaF nach 5stündiger Einwirkung der Luftfeuchtigkeit schon alkalisch reagiert und dann 0,5—0,6% Na₂O enthält, nach der Reaktion:



Bei Wiederholung der Versuche mit feuchtem NaF haben die Schmelzen dann noch bedeutend stärker alkalisch reagiert. Des weitern fand *Agnini*²⁾, dass natürlicher Kryolith schon nach 4stündigem Schmelzen bis zu 5% F verliert, unter teilweiser Substitution durch O, wobei dann die erstarrte Schmelze mit Wasser alkalische Reaktion zeigt. Auf Grund zahlreicher analytischer und physikalisch-chemischer Untersuchungen, die nur teilweise veröffentlicht wurden, kam auch schon *Agnini* zum Schluss, dass beim Auflösen von Tonerde in geschmolzenem Kryolith oxyfluoridartige Verbindungen entstehen müssen. Er wagte aber nicht, dafür konkrete Formulierungen vorzuschlagen, da ihm offenbar die Grundlagen der Komplexbildungen nicht geläufig sind.

Nach den bisherigen Ausführungen ist somit die Bildung alkalischer Kryolith-Tonerde-Schmelzen ohne unmittelbare Umsetzung der ursprünglichen Komponenten durchaus möglich, indem das durch Hydrolyse gebildete Na₂O mit Al₂O₃ direkt Aluminat zu bilden vermag. Auch wird bei einem NaF-Überschuss im Kryolith rascher Na₂O gebildet als in Kryolith von normaler Zusammensetzung, da ersterer in geschmolzenem Zustand mehr NaF enthält als letzterer. Es gibt aber noch eine weitere, bisher kaum beachtete Möglichkeit für die Aluminatbildung. Anlässlich einer analytischen Untersuchung verschiedener Ofenflüsse aus dem Betrieb konnte festgestellt werden, dass sogenannte alkalische Bäder neben Na₂O auch bis 1,2% Na₂CO₃ enthalten können. Diese Soda vermag bei 950° unter Abgabe von Kohlensäure mit der aufgegebenen Tonerde Aluminat zu bilden. Sie kann ihrerseits durch Einwirken der primär an den Anoden sich entwickelnden Kohlensäure auf Na₂O gebildet werden. Es ist aber auch möglich, dass die Soda zum Teil mit der Tonerde in die Schmelze eingebracht wird. Die besten technischen Tonerdequalitäten enthalten immer noch ca. 0,5% Na₂O, teilweise in Form von Aluminaten, teilweise auch als Carbonatverbindung: NaAlO₂, Na₂CO₃, namentlich bei schwach kalzinierter Ware. Gut kalzinierte Tonerde dürfte nur noch Aluminat enthalten, welches aber grösstenteils in den Tonerdekörnchen eingeschlossen ist und sich nicht auswaschen lässt. Somit wird also durch die Tonerde selbst Natron in irgendeiner Form in die Schmelzen eingebracht.

Als eine weitere Ursache für das Alkalischwerden der Schmelzen bei gleichzeitigem Verlust von Fluor ist das Verarbeiten von ungenügend kalzinierter Tonerde zu erwähnen. Für die richtige Beurteilung der Tonerde muss bei der Bestimmung ihres Wassergehaltes zwischen

¹⁾ Trans. Leningrad. Ind. Inst. (Sect. met. Ing. No. 1) **1939**, 40; C. **1941**, I, 502.

²⁾ Chimica e Industria **22**, 209 (1940).

Feuchtigkeits- und Hydratwasser unterschieden werden. Die Feuchtigkeit kann bei schlecht kalzinierter Tonerde mehrere Prozent ausmachen, hat aber auf die Bäder kaum einen Einfluss, da der grösste Teil beim Lagern in den offenen Vorratsbehältern in den warmen Ofenhallen bereits entweicht, bevor die Tonerde auf den Ofen kommt. Sehr nachteilig wirkt sich aber allfälliges Hydratwasser auf die Schmelzflüsse aus. Beim Glühen des Tonerdehydrats, wie es nach dem heute üblichen *Bayer*-Verfahren erhalten wird, entweichen die letzten Prozente des gebundenen Wassers erst über 900° , so dass bei schlecht kalzinierter Tonerde (Glühverlust über $0,1\%$) das Wasser erst beim Auflösen der Tonerde in der Kryolithschmelze frei wird und sofort in Form von überhitztem Dampf mit den Fluorverbindungen eine hydrolytische Reaktion eingeht, unter Abspaltung entsprechender Mengen Flussäure und Bildung alkalisch reagierender Verbindungen. Alkalische Bäder geben aber zu verschiedenen Unzulänglichkeiten Anlass, wie rasches Zerstören der Randpartien der Kohlefutter in den Al-Zellen, erhöhter Anodenverbrauch, Verschlechterung der Stromausbeute infolge stärkerer Natriuminfiltration in die Kohleböden, wodurch auch die Lebensdauer der Zellen erheblich verkürzt wird. Ferner ergibt sich aus Öfen mit alkalischer Schmelze Rohmetall mit einem erhöhten Abbrandverlust beim Umschmelzen.

Es ist deshalb unbedingt notwendig, die alkalische Degeneration zu verhüten oder, falls sie bereits eingetreten ist, wieder rückgängig zu machen. Dies ist bekanntlich durch Zugabe von Aluminiumfluorid ohne weiteres möglich, und bei einem normalen Betrieb kann durch Erfahrung die Menge einer regelmässigen Fluoridzugabe festgelegt werden. Erstarrte Badproben zeigen schon durch ihr Aussehen, ob es sich um alkalische, normale oder um Schmelzen mit AlF_3 -Überschuss handelt, so dass die zeitraubenden und nicht sehr einfachen Ofenflussanalysen bei gewöhnlichen Betriebszuständen überflüssig sind.

Die Schmelzen erfahren aber im Dauerbetrieb noch eine weitere bemerkenswerte Veränderung. Alle technischen Tonerdesorten enthalten immer einige Hundertstel Prozent CaO ; ebenso die Anoden, sofern zu ihrer Fabrikation aschearmer Anthrazit verwendet wird. In den Schmelzflüssen reichert sich der Kalk als CaF_2 an. Für bestimmte Verhältnisse konnte berechnet werden, dass ein neu in Betrieb genommener Ofen nach einjähriger ununterbrochener Betriebsdauer einen CaF_2 -Gehalt von ca. 8% in seiner Schmelze aufweisen soll, während anderseits bei einem 6 Jahre alten Bad unter gleichen Verhältnissen ein CaF_2 -Gehalt von 12% bestimmt wurde. Man muss somit annehmen, dass ein grosser Teil des eingebrachten Calciums sich als CaF_2 aus der Schmelze verflüchtigt und teilweise wohl auch vom Ofenfutter verschluckt wird, eventuell sogar unter Karbidbildung. Nach neueren Untersuchungen von *J. W. Fischer*¹⁾ wirkt sich ein CaF_2 -Gehalt von $3-7\%$ günstig auf die Stromausbeute aus, indem die Natriumabscheidung zurückgedrängt wird. Es sollen sogar CaF_2 -Gehalte bis zu 12%

¹⁾ Z. angew. Ch. (B) **20**, 17 (1948).

zulässig sein. Bei noch höheren Flusspatkonzentrationen nimmt die Stromausbeute wieder ab, weil dann der Dichteunterschied zwischen Metall und Schmelze geringer wird, so dass sich das Metall in dieser zu dispergieren beginnt und so an den Anoden zurückoxydiert wird.

Nach eigenen Erfahrungen kann aber schon ein CaF_2 -Gehalt der Schmelzflüsse von 8–10% zu Störungen führen. Wenn nämlich die Bäder infolge eines längeren Stromunterbruches sich langsam abkühlen, steigt das Metall plötzlich an die Oberfläche, weil die Dichte der Fluoridschmelze rascher zunimmt als diejenige des Metalls. Dies kommt jedoch bei CaF_2 -armen Schmelzen nicht vor.

Die nachfolgenden Beispiele aus dem Betrieb sollen zeigen, wie sich die bisherigen Ausführungen in der Praxis auswirken. Zur Vervollständigung der tabellarischen Zusammenstellung mögen zu den einzelnen Badproben noch folgende Angaben von Interesse sein:

Die Ofenhalle A enthält Al-Bäder von 10000 Amp., die Halle B solche zu 20000 Amp. Bei Badprobe A/1 kommt der verhältnismässig grosse CaF_2 -Gehalt daher, dass das Bad nur zur Hälfte aus Neumaterial (in diesem Fall aus Chiolith) gebildet wurde, während die andere Hälfte aus andern Bädern durch Überschöpfen und aus erstarrten Badkrusten aus dem zu ersetzenden Ofen stammt.

Badprobe A/2, nur mit Chiolith ergänzt, ungenügender AlF_3 -Zuschuss, bleibt dauernd alkalisch.

Badprobe B/3, mit stark kalk- und natronhaltiger Tonerde gespiesen, Korrektur mit Chiolith ungenügend, hoher CaF_2 -Gehalt.

Badprobe B/4, gespiesen mit Tonerde von normalem Kalk-, jedoch hohem Natrongehalt; bei genügender AlF_3 -Zugabe kann die normale Badzusammensetzung erhalten werden.

Es sei noch erwähnt, dass bei der neuen Berechnungsweise nach der zweiten Art, welche dem flüssigen Zustand entsprechen soll, noch eine teilweise Aufspaltung des Kryolithes in 2NaF und NaAlF_4 in Betracht zu ziehen wäre.

Eine wertvolle Hilfe zur Begründung dieser Auffassung scheint zunächst die thermoanalytische Untersuchung technischer Schmelzflüsse zu geben. Leider war unser Betriebslabor bisher nicht in der Lage, solche Untersuchungen durchführen zu können. Auf diesem Gebiet sind jedoch schon von verschiedenen Seiten Teiluntersuchungen begonnen worden. Für allfällige weitere Arbeiten in dieser Richtung dürfte die nachfolgende Zusammenstellung von einigem Interesse sein. Bisher sind die eutektischen Punkte bzw. Schmelzpunkte der folgenden binären Systeme bestimmt worden:

1. Kryolith + Al_2O_3 (je nach Al_2O_3 -Gehalt) 1000°–935° (siehe oben)
2. Kryolith + CaF_2 905°–815° (*Pascal & Jouniaux*)
3. Kryolith + NaF 885° (*Fedotieff & Iljinsky*)
4. Kryolith + NaAlO_2 870°–880° (*K. Batashev*)
5. Kryolith + Na_2O 865°–870° (*K. Batashev*)
6. Kryolith + NaAlF_4 (Chiolith) 670° u. 725° (846°) (*Fedotieff & Iljinsky*)

Aus dieser Zusammenfassung geht leider hervor, dass die charakteristischen Haltepunkte von NaF , Na_2O und NaAlO_2 sehr nahe beieinander liegen, so dass beim gleichzeitigen Vorhandensein von je zwei

Einige Beispiele von Badanalysen mit verschiedenen Umrechnungsarten.

Badprobe No. Betriebsdauer	A/1 3 Wochen	A/2 6 Jahre	B/3 1 ½ Jahre	B/4 1 Jahr
Bruttoanalyse				
Na	25,4%	27,8%	28,6 %	25,5 %
Al	14,9%	14,6%	11,1 %	16,7 %
Ca	4,5%	6,1%	8,8 %	3,1 %
Mg	0,3%	0,4%	0,17%	0,35%
F	52,7%	43,8%	47,5 %	50,8 %
Rest (O, C, CO ₂)	2,2%	7,3%	3,83%	3,65%
Umrechnungen:				
1. Bisherige Art				
NaF	46,4%	50,7%	52,2 %	46,5 %
AlF ₃	40,4%	22,3%	22,9 %	39,5 %
CaF ₂	8,8%	11,9%	17,2 %	6,0 %
Al ₂ O ₃	3,6%	14,0%	7,0 %	7,5 %
MgO	0,5%	0,6%	0,3 %	0,6 %
Rest (C)	0,3%	0,5%	0,4 %	0,0 %
Entspricht:				
Kryolith+	77,2%	55,9%	57,4 %	77,4 %
NaF oder AlF ₃	AlF ₃ 9,6%	NaF 17,1%	NaF 17,7%	AlF ₃ 8,6%
2. Neue Arten	I II	I II	I II	I II
Kryolith	71,7 52,1	61,9 42,0	63,5 54,5	77,4 51,1
NaF	— —	8,0 8,0	8,8 8,8	— —
AlF ₃	13,4 —	— —	— —	7,8 —
CaF ₂	8,8 8,8	11,9 11,9	17,2 17,2	6,0 6,0
MgF ₂	0,8 0,8	1,0 1,0	0,4 0,4	0,9 0,9
NaAlF ₄	— 29,9	— —	— —	— 17,5
Al ₂ O ₃	1,5 —	9,7 —	4,4 —	8,0 —
NaAlOF ₂	— 4,6	— 29,6	— 13,4	— 24,5
NaAlO ₂	1,8 1,8	4,6 4,6	1,9 1,9	— —
Na ₂ O	1,7 1,3	2,4 1,7	3,7 3,6	— —
CO ₂	0,3 —	0,5 —	0,1 —	— —
Na ₂ CO ₃	— 0,7	— 1,2	— 0,2	— —

dieser Komponenten oder gar von allen dreien, oft noch in geringen Mengen, keine scharfen Haltepunkte zu erwarten sein dürften. Ausserdem scheint es nicht ausgeschlossen, dass durch das Vorhandensein mehrerer Komponenten noch Verschiebungen der Haltepunkte auftreten können. Auf jeden Fall lassen sich die von *A. von Zeerleder* veröffentlichten thermischen Analysen¹⁾ auch beim heutigen Stand der Kenntnisse noch nicht befriedigend interpretieren.

¹⁾ *V. Engelhardt*, loc. cit., S. 310.

Trotz den vielen bisher bekannt gewordenen Untersuchungen und Beobachtungen auf dem Gebiet der Schmelzfluss-Elektrolyse des Aluminiums sind wir heute nach über 50jähriger praktischer Ausführung des Verfahrens immer noch nicht in der Lage, uns ein wirklich zutreffendes Bild zu machen über die in der Schmelze vorhandenen Bestandteile, und es muss noch viel unternommen werden, um die wünschbare Klarheit zu erlangen.

Zum Abschluss dieses Abschnittes sei noch (S. 1151) eine schematische Zusammenstellung der Bestandteile angegeben gemäss den bisherigen Ausführungen, wobei bemerkenswerte Unterschiede gegenüber Fig. 1 (S. 1137) festgestellt werden können.

E. Die elektrolytischen Vorgänge.

Bei eingehendem Studium der bisher publizierten Untersuchungen über die elektrische Leitfähigkeit bzw. den Stromdurchgang durch den „Schmelzelektrolyten“ sowie über die elektrolytischen Vorgänge an den Elektroden selbst erkennt man, dass die Ansichten über diese Vorgänge ebenfalls noch weit auseinandergehen. Beim gegenwärtigen Stand der Dinge bleibt nichts anderes übrig, als auf einige dieser gegensätzlichen Vorstellungen hinzuweisen und sie durch einige eigene Ansichten zu ergänzen.

a) Leitfähigkeit. Bis vor wenigen Jahren basierten die Anschauungen über die elektrische Leitfähigkeit auf den diesbezüglichen Messungen von *Arndt & Kalass*¹⁾, laut welchen die elektrische Leitfähigkeit einer Kryolithschmelze mit steigendem Tonerdegehalt abnehmen soll, um bei 100% Al_2O_3 auf Null abzusinken. (Dies ist aus einer mir nicht zulässig erscheinenden Extrapolation gefolgert worden.) Ferner soll die Leitfähigkeit durch Zusatz von NaF ebenfalls abnehmen. Diese letzte Beobachtung steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von *K. P. Bataschew*²⁾, der eine ganze Anzahl von geschmolzenen Fluoridgemischen auf ihre elektrische Leitfähigkeit hin untersucht hat. So hat er beim System NaF— AlF_3 bei steigendem Gehalt an AlF_3 eine proportionale Abnahme der Leitfähigkeit ermittelt; ebenso auch beim System Kryolith-Tonerde bei steigendem Al_2O_3 -Gehalt. Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, dass allfällige Verbindungen wie NaAlF_4 und NaAlOF_2 nicht in Ionen dissoziiert sind.

Von *Arndt & Kalass* ist eine Abnahme der spezifischen Leitfähigkeit von 9,4% bei 10% Al_2O_3 -Gehalt und von 19,25% bei 20% Al_2O_3 ermittelt worden. Nun haben aber *N. Parravano & O. D'Agostino*³⁾ die Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Tonerdearten in geschmolzenem Kryolith bestimmt und dabei allerdings nur die direkt gemessenen Widerstände in Ohm angegeben. Man kann aber daraus doch die entsprechende Abnahme

¹⁾ Z. Elektrochemie **31**, 12 (1924).

²⁾ Legkije Metally **5**, 48 (1936, No. 10); C. **1937**, I, 3449.

³⁾ Atti Accad. Lincei **16**, 186 (1932).

der Leitfähigkeit beim Lösen einer bestimmten Tonerdemenge berechnen und kommt dabei auf eine Abnahme der Leitfähigkeit von 5,25% bei einem Tonerdegehalt von 13% gegenüber der Leitfähigkeit des reinen Kryolithes. Dieser Wert stimmt also mit dem Resultat von *Arndt & Kalass* nicht überein. Somit kommen vorläufig die Ergebnisse der Leitfähigkeitsuntersuchungen für die Beurteilung der Art der Lösungsvorgänge nicht in Betracht.

Nach den heutigen Kenntnissen über die Leitfähigkeit der Materie ist es nicht ausgeschlossen, dass der Stromdurchgang bei der Temperatur der Schmelzelektrolyse (ca. 950°) zumindest teilweise durch direkten Elektronenstrom erfolgen könnte. Es weisen ja viele bei Raumtemperatur als gute Isolatoren bekannte Stoffe bei 1000° schon eine erhebliche elektrische Leitfähigkeit auf.

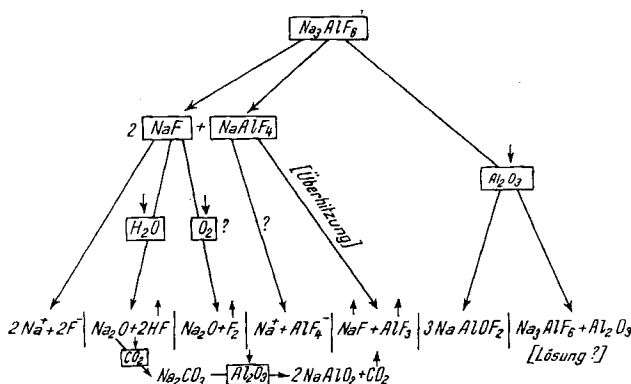


Fig. 4.

b) Elektrodenprozesse. In letzter Zeit haben sich verschiedene Forscher (*Drossbach, Piontelli, Grube & Hantelmann, Grünert, Röntgen, Fischer*) erneut mit den elektrolytischen Vorgängen an den Elektroden befasst, ohne dass jedoch eine einheitliche Auffassung über diese Reaktionen zustande gekommen wäre. Es ist immer noch unentschieden, ob an der Kathode primär Na abgeschieden und Al sekundär gebildet wird, oder ob Al direkt an der flüssigen Al-Kathode zur Abscheidung gelangt. Für letztere Auffassung spricht die praktische Erfahrung, dass eine „normale“ Al-Produktion mit guter Ausbeute nur dann erreicht wird, wenn der Kohleboden hinreichend mit geschmolzenem Aluminium bedeckt ist.

Beachtenswert ist noch, dass unter Umständen je nach Konzentration und Art der Komponenten und der Temperatur der Schmelze verschiedene Reaktionswege auftreten können. Zum Beispiel dürften die von *R. Gadeau* und von *M. Fréjacques*¹⁾ vorgeschlagenen Reaktionsschemata nur für alkalische Bäder zutreffen.

¹⁾ *R. Gadeau*, J. Four Electr. **57**, 10 (1948); *M. Fréjacques*, Bull. Soc. franç. des Electriciens [6] **9**, No. 99 (Dezember 1949).

Für eine normale Badzusammensetzung kann folgender Zyklus aufgestellt werden:

1. Lösen der Tonerde: $\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3 \rightarrow 3 \text{NaAlOF}_2$
2. Reaktion an der Kathode: $2 \text{NaAlF}_4 + 6 \text{Na}^+ + 6 \ominus \rightarrow 8 \text{NaF} + 2 \text{Al}$
3. Reaktion an der Anode: $3 \text{NaAlOF}_2 + 1 \frac{1}{2} \text{C} + 6 \text{F}^- + 6 \oplus \rightarrow 3 \text{NaAlF}_4 + 1 \frac{1}{2} \text{CO}_2$
4. (2+3) Globale Reaktion: $3 \text{NaAlOF}_2 + 1 \frac{1}{2} \text{C} \rightarrow \text{Na}_3\text{AlF}_6 + 2 \text{Al} + 1 \frac{1}{2} \text{CO}_2$

Nach Versuchen von *Drossbach*¹⁾ kann die primäre Bildung von CO_2 an der Anode als gesichert angesehen werden. Das CO wird durch Einwirkung der heissen Anoden auf CO_2 zurückgebildet (Generatorgas-Reaktion). Das Mischungsverhältnis CO/CO_2 ist von der Temperatur und von der Reaktionsfähigkeit der Anodenkohle²⁾ sowie von der anodischen Stromdichte abhängig. Es ist schon lange bekannt, dass bei einem normalen Verlauf der Elektrolyse kein Fluor bzw. Fluorkohlenstoff auftritt. Dies kann als Folge der starken Koordinationswertigkeit des Aluminiums angenommen werden. Aus der Elektrolyse wässriger Lösungen ist für organische Stoffe bekannt, dass Molekeln in Berührung mit polarisierten Elektroden weitgehende Atomumlagerungen erfahren können. Solche Möglichkeiten scheinen nun auch bei komplexen Verbindungen des Al mit F und O vorhanden zu sein, und zwar nur dann, wenn nicht die maximale Koordinationsstufe vorliegt. Demnach wäre also NaAlF_6 bzw. AlF_6^{--} sehr stabil, während NaAlF_4 bzw. NaAlOF_2 in der Zone des kathodischen bzw. anodischen Potentialsprunges die oben dargestellten Veränderungen erleiden.

Bei der Anode kommt ausserdem noch dazu, dass der polarisierte Kohlenstoff mit dem O des NaAlOF_2 direkt in Reaktion treten kann, wobei als Zwischenstufe NaAlF_2 in Frage käme, welches infolge seines stark unterkoordinierten Zustandes sofort 2F^- aufnimmt, um wieder NaAlF_4 zu bilden. Die beiden \ominus der Fluorionen werden gleichzeitig an die Anode abgegeben. Diese Reaktionen müssen sehr rasch vor sich gehen, da bei normaler Elektrolyse infolge der Gasentwicklung eine ziemlich lebhafteste Bewegung des Elektrolyten vorhanden ist. Aber auch für jede andere Reaktionsweise müsste die Bedingung der raschen Umsetzung an der Anode zutreffen.

Bei den Vorgängen an der Kathode darf man sich durch das bisher vorliegende experimentelle Material nicht irreführen lassen. Es ist unter anderem bekannt, dass bei der Kryolithelektrolyse an Bleikathoden zur Hauptsache Natrium ausgeschieden wird. Wird aber die Bleikathode mit geschmolzenem Al überschichtet, so gelangt wieder Al zur Ausscheidung. Daraus muss noch nicht gefolgert werden, dass bei der Al-Produktion der primäre Vorgang die Na-Abscheidung ist, denn es kann angenommen werden, dass Na^+ oder NaF die Bleikathode infolge der guten Löslichkeit des Na in Pb besser benetzen als die Al-

¹⁾ *P. Drossbach*, Elektrochemie geschmolzener Salze (1938), S. 124—126.

²⁾ *J. Four élect.* **57**, 11 (1948).

Kathode und sich deshalb das Na eher abscheidet, da es unter diesen Verhältnissen stärker in den Bereich des hohen Spannungsgradienten des kathodischen Potentialsprunges hineingelangt. Andererseits wäre denkbar, dass an der Al-Kathode das NaAlF_4 infolge seiner unterkoordinierten Wertigkeitsstufe eine stärkere Annäherung an die Al-Kathode ermöglicht und so eine tiefere Einwirkung des Potentialsprunges erreicht wird, als das zum Beispiel für Na_3AlF_6 bzw. AlF_6 der Fall ist. Dadurch wäre ebenfalls die Möglichkeit der Auflockerung der NaAlF_4 -Molekel gegeben, wobei sich die Elektronenumlagerung in analoger Weise wie an der Anode als sekundärer Vorgang abspielen würde, der durch die unmittelbare Nähe der Al-Kathode begünstigt wird. Darnach würde also der Kryolith indirekt, d.h. durch seine unterkoordinierte Form des NaAlF_4 , an der Abscheidung des Aluminiums beteiligt sein, und seine Rückbildung erfolgt an der Anode aus dem NaAlOF_2 . Auf diese Weise steht die neue Formulierung ebenfalls in Einklang mit der Erfahrung, dass an der Kathode NaF und an der Anode AlF_3 angereichert wird. Über die Richtigkeit dieser oder anderer Formulierungen wird man erst entscheiden können, wenn einmal die dafür notwendigen theoretischen Unterlagen und experimentellen Daten vorhanden sein werden: Für die thermodynamischen Berechnungen nach den Ansätzen von *Drossbach* mittels der Gesetze von *van der Waals* und *van Laar*¹⁾ fehlen zur Zeit noch verschiedene Konstanten. Für die experimentelle Prüfung ist die Bestimmung der Einzelpotentiale an den Elektroden erforderlich.

F. Zusammenfassung.

Nach einem Hinweis auf die umfangreiche Literatur über die Elektrometallurgie des Aluminiums, in welcher noch viele Unstimmigkeiten enthalten sind, wird versucht, durch Anwendung der neueren Auffassungen über die Koordinationswertigkeit komplexer Atomgruppen bzw. Molekeln eine Vereinfachung dieses vielfältigen Problems zu finden. Es wird ferner darauf hingewiesen, in welcher Richtung theoretische und experimentelle Untersuchungen zu unternehmen sind, um auf diesem Arbeitsgebiet weitere Fortschritte zu erzielen.

Laboratorium der *Aluminiumfabrik Martigny AG.*,
Martigny-Bourg.

¹⁾ *P. Drossbach*, loc. cit., S. 12, 42, ff.

147. Étude potentiométrique de l' α -nitroso- β -naphtolate d'argent en vue du dosage de l'ion argent

par P. E. Wenger, D. Monnier et F. Jaccard.

(8 V 50)

Faisant suite à notre article précédent¹⁾ et, avant d'entreprendre l'étude potentiométrique de la formation et de la précipitation des composés de l' α -nitroso- β -naphtol avec l'argent, nous avons cherché à savoir dans quelles conditions la formule classique de *Nernst* était applicable; nous avons étudié l'effet des solutions tampons que nous serons appelés à utiliser pour ces mesures potentiométriques.

1° *Potentiel de l'électrode d'argent.*

Nous avons déterminé le potentiel de l'électrode d'argent (selon *Lewis et Kolthoff*²⁾) au moyen d'une solution de nitrate d'argent de concentration variable, en appliquant la formule $E = E_0 + 0,058 \log [Ag^+]$.

Ces mesures ont été effectuées avec un fil d'argent et une électrode de calomel saturé. Cette dernière est reliée à la solution d'argent par un pont, constitué d'un tube de verre rempli d'une solution saturée de nitrate de potassium dont le potentiel de contact est négligeable. Les activités ont été calculées au moyen des formules données dans un article précédent (loc. cit.).

Une seconde série de mesures a été faite dans des conditions semblables, sauf en ce qui concerne le pont; le tube est remplacé alors par un papier filtre imbibé d'une solution saturée de nitrate de potassium. Les résultats obtenus figurent dans le tableau suivant:

Conc. Ag	Activité Ag	Pont tube		Pont papier	
		Pot. mesuré	Pot. normal	Pot. mesuré	Pot. normal
1	0,42	0,790	0,814	0,802	0,824
10^{-1}	$0,72 \cdot 10^{-1}$	0,745	0,811	0,758	0,824
10^{-2}	$0,89 \cdot 10^{-2}$	0,691	0,810	0,705	0,824
10^{-3}	$0,97 \cdot 10^{-3}$	0,634	0,809	0,648	0,823
10^{-4}	$0,99 \cdot 10^{-4}$	0,576	0,808	0,591	0,823
10^{-5}	$1,00 \cdot 10^{-5}$	0,518	0,808	0,533	0,823

Les formules d'activités que nous avons utilisées s'appliquent souvent mal aux solutions concentrées, c'est pourquoi il y a, particulièrement avec le pont «tube», une telle différence dans les potentiels normaux. Les courbes potentiel-concentration avec «pont tube» et «pont filtre», sont parallèles, décalées l'une par rapport à l'autre de 14 millivolts environ. Le potentiel normal de l'électrode d'argent, pour les solutions suffisamment diluées, est de 0,808 avec «pont tube» et 0,822 volt avec «pont filtre».

¹⁾ Helv. **33**, 550 (1950); Thèse E. Jaccard, Genève 1950.

²⁾ *Lewis*, Z. physik. Ch. **55**, 473 (1906); *Kolthoff*, Z. anorg. Ch. **132**, 117 (1933).

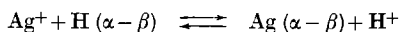
La présence de tampons, constitués par un mélange d'acide borique et de borax (solution), ne provoque que de très faibles perturbations sur les potentiels mesurés. Il ne se forme donc pas de complexe stable entre le tampon et l'ion argent. Ces diverses considérations vont nous permettre, partant des potentiels de l'électrode d'argent, de déterminer la solubilité des complexes de l' α -nitroso- β -naphthol avec l'argent et les conditions de précipitation.

Pour relier les deux demi-piles, nous utiliserons le papier filtre pour des raisons de commodité.

2° Etude du complexe argent- α -nitroso- β -naphthol.

A 5 cm³ d'une solution de nitrate d'argent de concentration $2,35 \cdot 10^{-2}$ -m. (pH 5,4), on ajoute une solution d' α -nitroso- β -naphthol de concentration $2,35 \cdot 10^{-2}$ -m, dans l'alcool à 94 % (pH 5,8).

L'équation :



nous montre qu'au cours de la réaction, la concentration des ions Ag^+ diminue et celle des ions H^+ augmente d'une quantité équivalente. Nous avons déterminé, après chaque addition, le pAg et le pH, la fin du titrage devant se marquer par un saut dans les deux cas. Or, le tableau ci-dessous nous montre qu'il n'en est rien. On observe une diminution sensible du pH au début, de 5,4 à 3, puis la concentration en ions hydrogène reste constante. Par contre, on remarque que le pAg ne varie pas de façon appréciable. Néanmoins, il faut se rappeler que dans l'intervalle de pH où nous travaillons, la moindre variation des ions H^+ a une très forte répercussion sur le pH. Il n'en est pas de même pour les ions Ag^+ .

H ($\alpha - \beta$) cm ³	0	1	2	4	5	7	11	19	36
E volt . . .	0,725	0,725	0,723	0,723	0,721	0,720	0,717	0,712	0,691
pAg	1,63	1,63	1,65	1,65	1,67	1,70	1,75	1,85	2,25
pH	5,4	3,0	2,75	2,80	2,85	2,85	2,90	2,95	3,1

3° Influence du pH sur la formation du complexe Ag- α -nitroso- β -naphthol.

Le dosage de l'ion argent avec l' α -nitroso- β -naphthol ne peut se faire que si le composé formé a une formule définie. Nous avons recherché les conditions pour lesquelles le rapport stoechiométrique est $1/1$. Dans ce but, nous avons effectué une série de titrages identiques à ceux décrits au paragraphe précédent, mais en solutions tamponnées à divers pH par un mélange «borax-acide borique» ou «hydroxyde de sodium-hydrogénophthalate de potassium». Ces substances ne gênent pas, elles ne forment ni complexe, ni composé insoluble.

Afin d'éviter la précipitation de l'hydroxyde d'argent, nous avons calculé approximativement, en partant du produit de solubilité

($1,52 \cdot 10^{-8}$ à 20°), le pH du début de précipitation de ce composé, pour diverses concentrations d'ions argent.

(Ag ⁺)	$1,52 \cdot 10^{-1}$ M	$1,52 \cdot 10^{-2}$ M	$1,52 \cdot 10^{-3}$ M
pH	≤ 7	≤ 8	≤ 9

Solutions utilisées.

α -Nitroso- β -naphтол: $2,89 \cdot 10^{-2}$ -m. dans alcool à 94%.

Nitrate d'argent: $2,32 \cdot 10^{-2}$ -m.

Tampon pH 5 : $238,5 \text{ cm}^3$ NaOH 0,1-m. + 500 cm^3 hydrogénophthalate de K 0,1-m.

Tampon pH 7,0: 94 cm^3 H_3BO_3 0,2-m. + 6 cm^3 borax 0,05-m.

Tampon pH 7,5: 86 cm^3 H_3BO_3 0,2-m. + 14 cm^3 borax 0,05-m.

Tampon pH 8,0: 75 cm^3 H_3BO_3 0,2-m. + 25 cm^3 borax 0,05-m.

Au cours des titrages, la variation maximum de pH a été de 0,2.

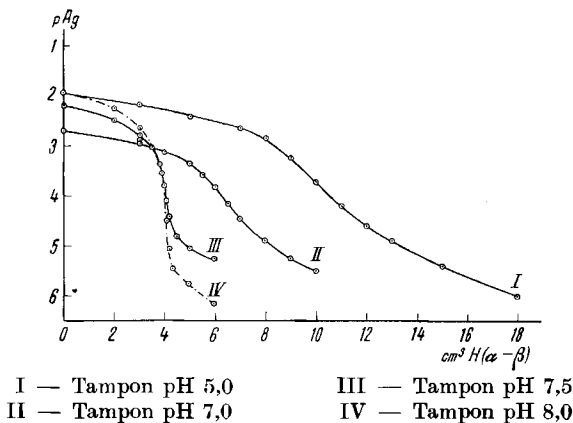
Les résultats sont donnés dans la figure et le tableau suivants:

Tableau.

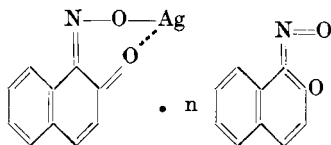
	Courbe I	Courbe II	Courbe III	Courbe IV
Quantité totale d'argent en mg	20	20	20	20
Volume init. en cm^3	10	55	20	10
pH	5,0	7,0	7,5	8,0
Volume tampon ajouté en cm^3	15	50	15	15
Volume de H ($\alpha - \beta$) ajouté au point d'inflexion	9,75	6,30	4,08	4,08

Aspect du précipité	brun-rouge puis vert	brun-rouge puis vert	brun-rouge	brun-rouge
Rapport H ($\alpha - \beta$)/Ag au point d'inflexion	2,4	1,55	1	1

Courbes.



Dans les solutions d'argent de concentration 10^{-2} environ, il n'est pas possible d'obtenir un composé stable, de formule définie, à un pH inférieur à 7,5. Pour des valeurs plus faibles, il y a transformation progressive du complexe en un composé dont la teneur en α -nitroso- β -naphtol augmente avec l'acidité. Cette évolution est marquée par le fait que le précipité tout d'abord brun-rouge, passe peu à peu au vert, à la suite probablement d'un phénomène d'adsorption d' α -nitroso- β -naphtol sur le complexe. Le nombre de molécules adsorbées dépend du pH de la solution. Afin de nous assurer que nous avons bien un phénomène d'adsorption, nous avons recueilli le précipité obtenu au point d'inflexion, au cours d'un titrage au pH 7. Nous l'avons séché et pesé. Sa composition correspond à l'expression $(\alpha - \beta) \text{ Ag} \cdot x \text{ H}(\alpha - \beta)$. L'opération a été répétée afin d'éliminer les particules adsorbées, le précipité a été lavé avec de l'alcool à 30% (milieu dans lequel le réactif est soluble), séché et pesé. On obtient alors un poids de substance correspondant au complexe $\text{Ag}(\alpha - \beta)$ pur. On montre ainsi que le composé est formé d'un atome d'argent et d'une molécule d' α -nitroso- β -naphtol, complexe stable, bien déterminé et reproductible. Dans certaines conditions, il adsorbe un nombre plus ou moins grand de molécules de réactif. En résumé, l'on peut dire que le précipité obtenu a la formule:



n varie de 0 à 1,4 lorsque le pH passe 7,5 à 5; $n = 0$ pour un pH $\geq 7,5$.

4° Solubilité et constante du complexe α -nitroso- β -naphtolate d'argent.

Solubilité. La solubilité du complexe est obtenue de la façon suivante: Un gramme de ce complexe est introduit dans un litre d'eau bidistillée de pH 7,1. Après plusieurs jours, le pAg déterminé au potentiomètre est égal à 4,4; mais, comme il s'agit probablement d'un complexe interne, on peut supposer qu'une partie importante des molécules dissoutes ne sont pas dissociées. Après avoir soigneusement filtré la solution, un volume déterminé a été évaporé. Le poids du résidu permet de calculer la solubilité pratique du complexe, soit $S = 3,2 \cdot 10^{-4}$ mol.-g/l.

Constante K_c du complexe. La constante du complexe est donnée par l'expression:

$$K_c = \frac{[\text{Ag}'] [(\alpha - \beta)']}{[\text{Ag}(\alpha - \beta)]}$$

Elle a été évalué à partir d'une solution aqueuse du complexe, au moyen des données suivantes:

Concentration totale d'argent en solution = $3,2 \cdot 10^{-4}$.

Activité de l'argent ionique $[\text{Ag}'] = 10^{-4,4} = 4 \cdot 10^{-5}$.

pH = 8.

Il nous faut évaluer la constante de dissociation de l' α -nitroso- β -naphtol dans les conditions où nous travaillons, c'est-à-dire à un pH de 8. Nous avons vu que cette valeur varie en fonction du pH puisque notre réactif peut se présenter sous deux formes tauto-

meres. Nous estimons la valeur de cette constante à $K_a = 10^{-8}$ dans les conditions de cette détermination.

De plus, nous confondons concentration et activité, puisque nous sommes en solution très diluée.

Nous pouvons écrire: la concentration du complexe d'argent en solution saturée $3,2 \cdot 10^{-4}$ est égale à:

$$[H(\alpha - \beta)] + [(\alpha - \beta)'] + [(Ag(\alpha - \beta))] = 3,2 \cdot 10^{-4}.$$

D'autre part, la concentration totale d'argent $3,2 \cdot 10^{-4}$ est donnée par l'expression:

$$[(Ag')] + [(Ag(\alpha - \beta))] = 3,2 \cdot 10^{-4};$$

enfin, nous disposons de la constante de dissociation de l'acide:

$$\frac{[H'][(\alpha - \beta)]}{[H(\alpha - \beta)]} = 10^{-8}.$$

Les calculs donnent $K_c = 2,8 \cdot 10^{-6}$.

5^o Applications à l'analyse.

Potentiométrie. Les résultats qui précèdent, montrent que l'argent peut être dosé au moyen de l' α -nitroso- β -naphtol avec une précision de 0,5%. L'étude des courbes de titrage, à diverses dilutions, non données ici, indique qu'il n'est pas possible d'effectuer ce titrage avec précision sur des solutions dont la concentration est inférieure à 10^{-3} -m. D'autre part, il faut travailler en solution tampon à un pH suffisamment élevé pour éviter le phénomène d'adsorption, sans pourtant que l'hydroxyde d'argent précipite. D'une façon générale, plus la concentration de la solution est faible, plus le pH doit être élevé pour assurer un dosage précis. Les conditions de titrage potentiométrique de l'argent sont données à la page 1156.

Gravimétrie. Il a été possible, en se basant sur les observations faites dans la première partie de ce travail, de mettre au point rapidement une méthode de dosage gravimétrique. Elle a été donnée dans un article précédent¹⁾.

RÉSUMÉ.

La formation du composé argent- α -nitroso- β -naphtol a été suivie au potentiomètre et au pH-mètre. Le précipité est formé du complexe α -nitroso- β -naphtolate d'argent auquel viennent s'adjoindre, par adsorption, un certain nombre de molécules du réactif. Les conditions de précipitation du complexe pur ont été recherchées. Elles dépendent du pH et de la concentration de la solution. D'autre part, la solubilité et la constante du complexe ont été évaluées. Ces diverses données ont permis la mise au point d'un dosage potentiométrique et d'un dosage gravimétrique de l'argent.

Genève, laboratoire de Chimie analytique et
de Microchimie de l'Université.

¹⁾ Anal. chim. acta **3**, 693 (1949).

148. Kristallisierte Mercaptale von D-Ribose, von D-Lyxose und Derivate des Galactose- und Glucose-dibenzyl-mercaptals

von E. Hardegger, E. Schreier und Z. El Hewehi.

(10. V. 50.)

Zur Identifizierung der Aldosen wurde schon mehrmals ihre Umwandlung in die gut kristallisierten Mercaptale vorgeschlagen, welche als Derivate der Carbonylform nicht die Isomerieerscheinungen¹⁾ anderer Zucker-Derivate zeigen. Für analytische Zwecke weisen die einheitlichen und stabilen Mercaptale der Aldosen demzufolge offenkundige Vorteile auf.

Wenn sich die Charakterisierung und Identifizierung der Aldosen als Mercaptale bisher nicht durchsetzen konnte, so scheint der Grund hierzu hauptsächlich in der etwas umständlichen Herstellungs- bzw. Isolierungsweise der Mercaptale zu liegen; die letzte, von *Wolf from*²⁾ für analytische Bestimmungen gegebene Vorschrift erfordert bis zu den reinen Mercaptalen etwa 5–7 verschiedene Operationen.

Unsere vor mehreren Jahren begonnenen Untersuchungen führten bald zu einer ebenso einfachen wie sauberen Herstellungsweise für Aldose-mercaptale³⁾. Danach wird die Suspension der fein pulverisierten Aldose in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan⁴⁾ und überschüssigem Mercaptan bis zur vollständigen Auflösung geschüttelt⁵⁾. Nach Abdampfen der flüchtigen Anteile des Reaktionsgemisches finden sich die Mercaptale meist in kristallisierter, schon recht reiner Form als Rückstand. Die in der Pentose- und Hexose-Reihe erprobte Methodik wird im experimentellen Teil dieser Arbeit für die Bereitung der bis anhin noch unbekannten, kristallisierten Methyl-, Benzyl- und Äthyl-mercaptale der D-Ribose (I, Ia, Ib) und der D-Lyxose (II, IIa, IIb) beschrieben⁶⁾. Die auf üblichem Wege mit

¹⁾ Zum Beispiel α, β -, Pyranose- und Furanose-Formen der Acetate, Stellungs-isomere der Isopropylidenverbindungen, Mutarotation der Hydrazone etc.

²⁾ *M. L. Wolf from, M. R. Newlin & E. E. Stahly*, Am. Soc. **53**, 4379 (1931); *M. L. Wolf from & J. V. Karabinos*, Am. Soc. **67**, 500 (1945).

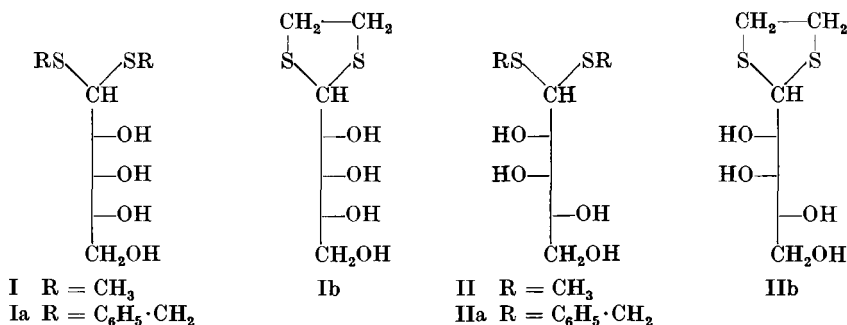
³⁾ Vgl. dazu die Mercaptanalyse des Streptomycins, *F. A. Kühl, E. H. Flynn, N. G. Brink & K. Folkers*, Am. Soc. **68**, 2096 (1946); *J. R. Hooper, L. H. Klemm, W. J. Polglase & M. L. Wolf from*, Am. Soc. **68**, 2120 (1946); Am. Soc. **69**, 1052 (1947); *R. U. Lemieux, W. J. Polglase, C. W. de Walt & M. L. Wolf from*, Am. Soc. **68**, 2747 (1946).

⁴⁾ Für optimale Ausbeuten an Mercaptal ist je nach Aldose und Mercaptan eine 6–15-proz. Lösung erforderlich. — Mit HCl gesättigtes Dioxan zeigte im Verlauf von 30 Tagen bei 20° kaum eine Veränderung des Titers.

⁵⁾ Schütteln in inerte Atmosphäre (N_2 oder CO_2) bot keine Vorteile.

⁶⁾ Als einziges kristallisiertes Mercaptal der D-Ribose wurde inzwischen D-Ribose-diäthyl-mercaptal von *G. W. Kenner, H. J. Rodda & A. R. Todd*, Soc. **1949**, 1616, beschrieben. Von D-Lyxose ist ebenfalls nur das kristallisierte Diäthyl-mercaptal bekannt; vgl. *M. L. Wolf from & F. B. Moody*, Am. Soc. **62**, 3465 (1940).

Acetanhydrid und Pyridin hergestellten Acetyl-Derivate von Ia, II, IIa, IIb konnten ebenfalls in kristallisierter Form gewonnen werden.



Besonderen Hinweis verdient in diesem Zusammenhang die Verschiebung der optischen Drehung bei der Acetylierung der Dibenzyl-mercaptale um ca. 100° nach den negativen Werten bei D-Ribose und um ca. 200° nach den positiven Werten bei D-Lyxose. In Übereinstimmung mit diesen aussergewöhnlich grossen Differenzen stehen Messungen am Dibenzyl-mercaptal der Glucose¹⁾ mit $[\alpha]_D = -98^\circ$ (in Pyridin) und dessen Pentaacetat²⁾ ($[\alpha]_D = +32^\circ$ in Feinsprit).

Mehrere der hier beschriebenen Präparate enthielten Kristallmethanol, von dem sie am einfachsten durch Schmelzen oder Destillieren im Hochvakuum befreit werden konnten. Wie wir fanden, gelingt auch die Destillation bzw. Sublimation der freien Mercaptale, sogar in der Hexose-Reihe, im Hochvakuum zwischen 130° und 220°³⁾ ohne Zersetzung⁴⁾.

Nach E. Fischer⁵⁾ werden die Mercaptale der Aldosen von Quecksilber(II)-chlorid oder von Silbernitrat schon bei 20° in Mercaptane und Aldosen gespalten; präparativ wird die Spaltung in Aceton-Wasser in Gegenwart von Cadmiumcarbonat durchgeführt⁶⁾. Die Fähigkeit der Aldose-mercaptale, sich mit Quecksilber(II)-chlorid und anderen Schwermetallsalzen zu relativ stabilen Additionsverbindungen zu vereinigen, deren Herstellung am Beispiel von HgCl₂-Galactose-dibenzyl-mercaptal beschrieben wird, erschien daher höchst überraschend.

Den orientierungshalber hergestellten Penta-p-nitrobenzoaten des Galactose- und des Glucose-dibenzyl-mercaptals sowie dem Ga-

¹⁾ E. Pacsu, B. **57**, 851 (1924).

²⁾ W. Schneider, J. Sepp & O. Stiehler, B. **51**, 229 (1918).

³⁾ Temperatur des Luftbades.

⁴⁾ Im allgemeinen können Verbindungen der Zucker-Reihe, die mehr als 3 freie Oxygruppen enthalten, kaum mehr ohne Zersetzung destilliert werden.

⁵⁾ B. **27**, 676 (1894).

⁶⁾ Z. B. P. A. Levene & G. M. Meyer, J. Biol. Chem. **69**, 175 (1926); M. L. Wolfrom, Am. Soc. **51**, 2188 (1929).

lactose-dibenzyl-mercaptopentaphenylurethan dürfte kaum analytische Bedeutung zukommen.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

D-Ribose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (I) und D-Lyxose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (II).

1,5 g (= 10 Millimol) D-Ribose, bzw. D-Lyxose wurden in einer Lösung von 1 g HCl-Gas in 10 cm³ absolutem Dioxan suspendiert. Die farblose Mischung wurde nach Zugabe von 1,2 g (= 25 Millimol) Methylmercaptopentaphenylurethan im geschlossenen Gefäß bei 20° geschüttelt. Nach 30 Minuten war die Pentose aufgelöst; die klare Lösung hatte eine gelbliche bis weinrote Farbe angenommen. Nach einstündigem Schütteln wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgedampft. Der gelbliche, ölige Rückstand wurde mit wenig Methanol angespritzt, worauf das Mercaptopentaphenylurethan I, bzw. II kristallisierte. Für das Umkristallisieren der Mercaptale eignen sich Mischungen von Methanol-Benzol, Methanol-Äther, Chloroform-Äther, Chloroform-Benzol. Die reinen Präparate wogen 1,4–1,5 g, d. h. 60–66% der Theorie. Die Mercaptale I und II sind leicht löslich in Wasser, Alkohol, Dioxan, Pyridin.

D-Ribose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (I) schmolz bei 78°. Das 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknete Analysenpräparat enthielt $\frac{1}{2}$ Mol Kristall-Methanol.

3,971; 3,771; 4,635 mg Subst. verbrauchten 3,250; 3,066; 3,782 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₇H₁₆O₄S₂ $\frac{1}{2}$ CH₃OH Ber. S 26,24% Gef. S 26,3; 26,07; 26,16%

Für die CH-Bestimmung wurde das Analysenpräparat im Hochvakuum geschmolzen.

3,675 mg Subst. gaben 4,950 mg CO₂ und 2,260 mg H₂O

C₇H₁₆O₄S₂ Ber. C 36,82 H 7,06% Gef. C 36,75 H 6,88%

[α]_D = –21° (c = 1,3 in Wasser)

= –9,5° (c = 1,4 in Feinsprit)

D-Lyxose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (II) wurde aus Methanol-Benzol umkristallisiert. Das bei 102–103° schmelzende Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,840 mg Subst. gaben 5,160 mg CO₂ und 2,474 mg H₂O

4,790 mg Subst. verbrauchten 4,197 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₇H₁₆O₄S₂ Ber. C 36,82 H 7,06 S 28,09%

Gef. „ 36,67 „ 7,21 „ 28,09%

[α]_D = +6° (c = 2 in Feinsprit)

Tetraacetat: 1 g Mercaptopentaphenylurethan II wurde in 10 cm³ Pyridin gelöst und nach Zugabe von 10 cm³ Acetanhydrid 24 Stunden bei 20° gehalten. Die Mischung wurde auf 50 g Eis gegossen und nach 1 Stunde mit Äther ausgeschüttelt. Das neutral gewaschene Tetraacetat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 98–99°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 40° getrocknet.

3,768 mg Subst. gaben 6,288 mg CO₂ und 2,108 mg H₂O

4,030 mg Subst. verbrauchten 2,005 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₅H₂₄O₈S₂ Ber. C 45,44 H 6,26 S 16,18%

Gef. „ 45,54 „ 6,26 „ 15,95%

[α]_D = +37,5° (c = 1 in Feinsprit)

D-Ribose-dibenzyl-mercaptopentaphenylurethan (Ia) und D-Lyxose-dibenzyl-mercaptopentaphenylurethan (IIa).

Die Herstellung und Aufarbeitung der Dibenzyl-mercaptale Ia und IIa erfolgte wie jene der Dimethyl-mercaptale I und II. Die Ansätze wurden mit je 3,1 g Benzyl-mercaptopentaphenylurethan 20–24 Stunden bei 20° geschüttelt. Die Kristallisation der Mercaptale gelang aus einer Mischung von Äther-Petroläther. Die aus Benzol oder Benzol-Petroläther umkristallisierten Präparate wogen 2,8–3,1 g (75–82% der Theorie).

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

D-Ribose-dibenzyl-mercaptopal (Ia) schmolz bei 80° und wurde zur Analyse 48 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,666 mg Subst. gaben 8,017 mg CO₂ und 2,135 mg H₂O

4,170 mg Subst. verbrauchten 2,157 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₉H₂₄O₄S₂ Ber. C 59,97 H 6,36 S 16,85%

Gef. „ 59,67 „ 6,52 „ 16,58%

[α]_D = -19° (c = 1,7 in Feinsprit)

= -20° (c = 2,3 in Methanol)

Tetraacetat: Das mit Pyridin-Acetanhydrid acetylierte Mercaptopal Ia schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 75°. Das 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknete Acetat enthielt ½ Mol. Kristall-Methanol.

3,676 mg Subst. gaben 7,885 mg CO₂ und 2,047 mg H₂O

C₂₇H₃₂O₈S₂, ½ CH₃OH Ber. C 58,48 H 6,07% Gef. C 58,54 H 6,23%

Das im Hochvakuum geschmolzene, auf 95° erhitzte Präparat wurde nochmals analysiert.

3,718 mg Subst. gaben 8,043 mg CO₂ und 1,986 mg H₂O

5,110 mg Subst. verbrauchten 1,870 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₂₇H₃₂O₈S₂ Ber. C 59,10 H 5,87 S 11,69%

Gef. „ 59,04 „ 5,98 „ 11,73%

[α]_D = -115° (c = 1,5 in Feinsprit)

= -97° (c = 1,9 in Chloroform)

D-Lyxose-dibenzyl-mercaptopal (IIa) schmolz bei 105°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,776; 3,830 mg Subst. gaben 8,288; 8,400 mg CO₂ und 2,178; 2,156 mg H₂O

5,330 mg Subst. verbrauchten 2,788 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₉H₂₄O₄S₂ Ber. C 59,97 H 6,36 S 16,85%

Gef. „ 59,90; 59,85 „ 6,46; 6,30 „ 16,77%

[α]_D = -1,5° (c = 1 in Feinsprit)

= -26° (c = 2 in Pyridin)

Tetraacetat: Das aus IIa mit Acetanhydrid-Pyridin hergestellte, aus Methanol umkristallisierte Präparat schmolz bei 104°. Zur Analyse wurde das Tetraacetat 24 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 7,938 mg CO₂ und 1,933 mg H₂O

3,674; 7,367 mg Subst. verbrauchten 1,301; 2,579 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₂₇H₃₂O₈S₂, ½ CH₃OH Ber. C 58,48 H 6,03 S 11,36%

Gef. „ 58,23 „ 5,81 „ 11,35; 11,23%

Für die folgende CH- und S-Bestimmung wurde das Tetraacetat bei 150° im Hochvakuum sublimiert.

3,770 mg Subst. gaben 8,154 mg CO₂ und 1,994 mg H₂O

5,150 mg Subst. verbrauchten 1,870 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₂₇H₃₂O₈S₂ Ber. C 59,10 H 5,87 S 11,69%

Gef. „ 59,02 „ 5,92 „ 11,64%

[α]_D = +174° (c = 2,1 in Chloroform)

= +203° (c = 1,0 in Feinsprit)

D-Ribose-äthylen-mercaptopal (Ib) und D-Lyxose-äthylen-mercaptopal (IIb).

Zur Herstellung der Äthylen-mercaptale Ib und IIb wurden je 1,5 g D-Ribose, bzw. D-Lyxose mit 10 cm³ einer 6-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und 1,25 cm³ 1,2-Äthan-dithiol 20—24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgte wie jene der Dimethyl-mercaptale I und II. Die Ausbeuten an Ib und IIb betrugen 1,7—1,9 g (75—85% der Theorie).

D-Ribose-äthylen-mercaptopal (Ib) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Benzol bei 108°. Die 48 Stunden bei 18° im Hochvakuum getrocknete Substanz enthielt $\frac{1}{2}$ Mol Kristall-Methanol.

3,435 mg Subst. verbrauchten 2,807 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₇H₁₄O₄S₂, $\frac{1}{2}$ CH₃OH Ber. S 26,39% Gef. S 26,20%

Für die weiteren CH- und S-Bestimmungen wurde das Analysenpräparat bei 120° im Hochvakuum destilliert.

3,704; 3,978 mg Subst. gaben 5,021; 5,434 mg CO₂ und 2,022; 2,236 mg H₂O

4,190 mg Subst. verbrauchten 3,715 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₇H₁₄O₄S₂ Ber. C 37,15 H 6,23 S 28,33%

Gef. „ 37,00; 37,27 „ 6,11; 6,29 „ 28,43%

[α]_D = – 21° (c = 1,8 in Pyridin)

= – 25° (c = 2,7 in Methanol)

= – 29° (c = 1,2 in Feinsprit)

D-Lyxose-äthylen-mercaptopal (IIb) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Benzol bei 141°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,870 mg Subst. gaben 5,248 mg CO₂ und 2,107 mg H₂O

4,580 mg Subst. verbrauchten 4,011 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₇H₁₄O₄S₂ Ber. C 37,15 H 6,23 S 28,33%

Gef. „ 37,01 „ 6,09 „ 28,08%

[α]_D = + 12,5° (c = 0,8 in Feinsprit)

Tetraacetat: Das aus Benzol-Äther umkristallisierte, bei 83° schmelzende Analysenpräparat wurde bei 140° im Hochvakuum destilliert.

3,763 mg Subst. gaben 6,303 mg CO₂ und 1,850 mg H₂O

4,804; 4,672 mg Subst. verbrauchten 2,440; 2,366 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₆H₂₂O₈S₂ Ber. C 45,67 H 5,62 S 16,26%

Gef. „ 45,71 „ 5,50 „ 16,28; 16,24%

[α]_D = + 39° (c = 0,8 in Feinsprit)

Additionsverbindung des Galactose-dibenzyl-mercaptals mit Quecksilber(II)-chlorid¹⁾.

Eine Lösung von 0,4 g Galactose-dibenzyl-mercaptopal in 15 cm³ heissem Alkohol wurde zu einer heissen Lösung von 0,3 g HgCl₂ in 20 cm³ Alkohol gegeben. Nach dem Erkalten der Mischung wurde die in quantitativer Ausbeute gebildete, in Nadeln kristallisierte Additionsverbindung abfiltriert. Das analysenreine Präparat vom Smp. 180–181° (u. Zers.)²⁾ wurde 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Die Additionsverbindung kann ohne Zersetzung aus Dioxan umkristallisiert werden; man erhält sie daraus in würfelförmigen Kristallen.

5,540; 4,638 mg Subst. verbrauchten 1,606; 1,371 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₂₀H₂₆O₅S₂, HgCl₂ Ber. S 9,40% Gef. S 9,29; 9,48%

¹⁾ Aus D-Ribose-dibenzyl-mercaptopal und HgCl₂ wurde eine bei 183° (u. Zers.) schmelzende, aus D-Lyxose-dibenzyl-mercaptopal und HgCl₂ eine Additionsverbindung vom Smp. 173–175° (u. Zers.) erhalten.

PdCl₂ gibt mit Aldose-mercaptalen ebenfalls kristallisierte, etwas schwerer lösliche, orange gefärbte Additionsverbindungen, die aus Aceton-Petroläther umkristallisiert werden können. AuCl₃ führt zu gelb bis orange gefärbten, leichter zersetzlichen, in organischen Lösungsmitteln im allgemeinen unlöslichen Additionsverbindungen.

²⁾ Die Zersetzung erfolgt ohne Verfärbung und ohne Gasentwicklung. Als im Hochvakuum flüchtiges Zersetzungsprodukt wurde Dibenzylsulfid identifiziert; der nicht flüchtige Anteil wurde noch nicht untersucht.

Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-p-nitrobenzoat.

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1 g Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-p-nitrobenzoat in 12 cm³ Pyridin wurden 2,5 g p-Nitrobenzoylchlorid gegeben. Die Mischung wurde 6 Stunden bei 20° gehalten, dann 10 Minuten auf 100° erwärmt und nach dem Erkalten in 500 cm³ Eiswasser gegossen. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert, in Chloroform aufgenommen und mit verdünnter HCl, gesättigter KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand durch Waschen mit Aceton von gelblichen Nebenprodukten befreit. Das aus Chloroform umkristallisierte Penta-p-nitrobenzoat (2,1 g) schmolz bei 209°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,146 mg Subst. gaben 8,704 mg CO₂ und 1,284 mg H₂O

C₅₅H₄₁O₂₀S₂N₅ Ber. C 57,12 H 3,57% Gef. C 57,29 H 3,47%

Das Präparat ist unlöslich in Äther, schwer löslich in Methanol, Alkohol, Tetra-chlorkohlenstoff und Aceton; aus heissem Methylcellosolve lässt es sich gut kristallisieren.

D-Galactose-dibenzylmercaptopenta-phenylurethan.

1 g Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-phenylurethan wurde in 10 cm³ Dioxan gelöst und zur Lösung bei 10° 1,5 g Phenylisocyanat und ein kleines Stück Natrium gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde am Rückfluss gekocht, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Pyridin-Methanol umkristallisiert. Das bei 255° (u. Zers.) schmelzende Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,842 mg Subst. gaben 9,221 mg CO₂ und 1,788 mg H₂O

C₅₅H₅₁O₁₀S₂N₅ Ber. C 65,65 H 5,11% Gef. C 65,50 H 5,21%

Glucose-dibenzylmercaptopenta-p-nitrobenzoat.

Das wie Galactose-dibenzylmercaptopenta-p-nitrobenzoat hergestellte Präparat (1,4 g) wurde aus Essigester bzw. Methanol umkristallisiert. Das bei 134° schmelzende Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,882 mg Subst. gaben 8,136 mg CO₂ und 1,290 mg H₂O

C₅₅H₄₁O₂₀S₂N₅ Ber. C 57,14 H 3,57% Gef. C 57,21 H 3,72%

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

Zusammenfassung.

Die noch unbekannten Methyl-, Benzyl- und Äthylenmercaptopenta-der D-Ribose und der D-Lyxose wurden durch starke Vereinfachung der bisherigen Herstellungsweise in kristallisierter Form bereitet und zum Teil in kristallisierte Acetyl-Derivate umgewandelt. Auf die Destillier- bzw. Sublimierbarkeit der Aldose-mercaptopenta-der D-Ribose und der D-Lyxose wird erstmals hingewiesen. Aus Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-phenylurethan wird eine relativ beständige, gut kristallisierte Additionsverbindung mit Quecksilber(II)-chlorid hergestellt und gezeigt, dass analoge Verbindungen auch aus anderen Aldose-mercaptopentalen mit Schwermetallsalzen gewonnen werden können. Von Galactose- und Glucose-dibenzyl-mercaptopenta-phenylurethan werden ein Pentaphenylurethan und 2 Penta-p-nitrobenzoate beschrieben.

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

149. Untersuchungen an Küpenfärbungen

von R. Haller.

(10. V. 50.)

Im Jahre 1925¹⁾ habe ich über ein eigenartiges Verhalten von Färbungen auf vegetabilischen Gespinnstfasern berichtet, welche in einer mehr oder weniger kräftigen, aber stets feststellbaren Verlagerung des auf der Faser fixierten Farbstoffes, beim Erhitzen der Färbung in Wasser unter Druck beobachtet werden kann. Besonders prägnant war die Erscheinung an Färbungen mit Küpenfarbstoffen, beispielsweise Indigo und an denen mit unlöslichen Azofarbstoffen. In beiden Fällen bildete der sich verlagernde Farbstoff, besonders im Lumen der Baumwollfaser, wohlausgebildete Kristalle, was besonders auffallend bei der Indigofärbung war, welche bekanntlich eine reine Appositionsfärbung darstellt, und bei der normalerweise im Lumen keine oder nur Spuren von Farbstoffablagerungen feststellbar sind. Dieses Verhalten der in Indigo gefärbten Baumwollfaser veranlasste mich zu der vorliegenden Untersuchung, da die Bildung wohlausgebildeter Kristalle im Lumen zunächst durchaus rätselhaft erscheint. Vor allem muss, um diese Kristallbildung im Lumen zu erklären, angenommen werden, dass die Zellwand der Faser unter den Bedingungen der „physikalischen Kondensation“, wie ich die Erscheinung benannt habe, für Farbstoffteilchen permeabel sein muss. Dass dieselbe in Wasser unter Druck einen abnormalen Quellungszustand annimmt, liegt durchaus im Bereich der Möglichkeit, obwohl experimentelle Belege dafür, in Anbetracht der sehr erschwerten Beobachtungsmöglichkeiten, nicht beigebracht werden konnten. Nehmen wir aber an, dass Teilchen des Farbstoffes in diesem Zustand in der Tat in die Micellarinterstitien eindringen und so bis ins Lumen gelangen, so ist damit immer noch nicht erklärt, auf welcher Ursache die Kristallbildung beruht, denn Indigo, als in Wasser unlösliche Substanz, ist aus diesem Medium niemals in Kristallen erhalten worden. Dass man Indigotin aus Eisessig, Nitrobenzol, Anilin und Pyridin kristallisiert erhalten kann, ist bekannt genug; dass auch Sublimation zur Bildung von schönen Kristallen führt, weiss man ebenfalls. Ohne allem Zweifel bleibt aber die Tatsache bestehen, dass der grösste Teil des Indigo in Substanz die Zellwand der Baumwollfaser passiert hat und auf diesem Wege bis ins Lumen gelangt ist. Zweck der vorliegenden Studie soll es sein, zu versuchen, diese rätselhaften Verhältnisse zu klären.

¹⁾ Mell. Textilberichte **6**, 664 (1925); Cellulosechemie **6**, 189 (1925); Helv. **17**, 761 (1934).

Zunächst wäre es denkbar, dass Indigotin in Wasser unter den Bedingungen, unter denen die „physikalische Kondensation“ vorgenommen wurde, bei 190° in der Dauer von 20 Stunden — für Indigo genügt zwar eine niedrigere Temperatur und kürzere Zeit, einstündiges Erhitzen bei 120° — vollständig oder teilweise in Lösung gehen könnte. Diesbezügliche Versuche mit einer Suspension von Indigo rein B. A. S. F. ergaben aber ein absolut negatives Resultat. Dagegen könnte allenfalls die Gegenwart von Baumwolle irgendeinen Einfluss ausüben. Auch hier war von einer Lösung keine Spur festzustellen; die mitbehandelten Baumwollfasern zeigten weder auf der Oberfläche noch im Lumen auch nur eine Spur von Farbstoffablagerung. Hier ist aber der auf der Faser fixierte Indigo in einem vollkommen andern Zustand als derjenige vor der Verküpfung. Aus einer wässrigen Suspension von Indigo wird man, auch wenn man sich bestrebt, die höchstmögliche Dispersion zu erzielen, niemals eine brauchbare Färbung erhalten. Erst durch die Verküpfung, in welcher der Indigo auf dem Umweg über den sich in kolloider Zerteilung befindlichen Leukoindigo fixiert wird, sind die Bedingungen für die Aufnahme des Farbstoffes durch die Faser geschaffen. Auch hier, wie bei den meisten Baumwollfarbstoffen, ist die mehr oder weniger befriedigende Färbung eine Funktion der Dispersität der färbenden Substanz im wässrigen Medium. Dass dieser Dispersitätsgrad vom Charakter des Farbstoffes einerseits, andererseits von der Art der Faser abhängig ist, wissen wir schon lange. Man spricht daher mit Recht vom „optimalen Dispersitätsgrad“, der je nach dem Farbstoff und der Faser verschiedene Grösse hat. Für die Küpenfarbstoffe im allgemeinen und für den uns hier zunächst interessierenden Indigo im besonderen, erzielt man diesen „optimalen Dispersitätsgrad“ durch den Vorgang der Verküpfung. Aus den in der Küpenflüssigkeit aus dem Indigotin sich bildenden Leukoindigoteilchen von sehr hoher Dispersion, wird durch Agglomeration auf der Faseroberfläche durch die Wirkung der *van der Waal'schen* Adhäsionskräfte der homogene Farbstoffüberzug gebildet, den wir als Färbung bezeichnen. Die chemische Umwandlung von Indigotin in Leukoindigo hat also nur die Bedeutung einer Dispersitätsveränderung; sie hat nichts zu tun mit einer chemischen Verbindung Faser-Farbstoff, wie früher angenommen wurde. Auf Grund dieser Überlegungen haben wir also das Recht, den Zustand des Farbstoffes auf der Faser in physikalischer Hinsicht als vom Farbstoff als Ausgangsprodukt für die Verküpfung verschieden anzusehen.

Eine Zwischenstufe zwischen Indigotin in Substanz und Leukoindigo besitzen wir nun im „kolloiden Indigo“, wie er seinerzeit von *Möhlau* unter Verwendung von Spaltungsprodukten des Eiweiss, der als Schutzkolloid sehr wirksamen Protalbinsäure und Lysalbinsäure, dargestellt wurde¹⁾. Das Färbevermögen dieses kolloiden Indigos ist

¹⁾ Zeitschrift für Farben und Textilchemie 1903, 25.

gering und die Substantivität sehr schwach. *Möhlau* gibt an, wie man mit diesem Produkt färben kann. Er imprägniert die Faser mit der blauen, opaken Lösung, presst ab und legt in verdünnte Schwefelsäure ein, veranlasst also so eine typische Elektrolytfällung, was zweifelsohne auch eine Verringerung der Dispersität zur Folge hat. Um eine nur halbwegs befriedigende Intensität der Färbung zu erzielen, ist man gezwungen, den Vorgang des öftern zu wiederholen. Im Prinzip entspricht dieses Vorgehen zwar dem bei der Küpenfärberei, nur dass hier die Substantivität des Leukoindigo viel höher ist als beim kolloiden Indigo, daher die Anzahl der Züge, um zu einer mittleren Färbung zu gelangen, geringer sein kann.

Ich habe eine Färbung mit kolloidem Indigo nach etwa zehnmaliger Teilfärbung untersucht. Die Färbung lässt sich kaum über den Ton einer hellen Indigofärbung intensivieren. Unter dem Mikroskop zeigt die Faser eine kaum merkliche Färbung. Dass mit kolloidem Indigo nach *Möhlau* „jede gewünschte Nuance erzielbar“ ist, entspricht nicht den Tatsachen. Auch eine Färbung unter Zusatz von Kochsalz bei 90°, in Anlehnung an die Verfahren der substantiven Färbung, zeitigt keine bessern Resultate. Die mit dieser Färbung vorgenommene physikalische Kondensation, und zwar in der Dauer von 1 Stunde bei 120°, welche Bedingungen für normale Indigofärbungen zur Kondensation ausreichen, zeigt selbstredend eine vollkommene Agglomeration, doch sind die Teilchen wegen der verschwindend kleinen Menge des auf der Faser befindlichen Pigmentes nur sehr sporadisch über die Faser verteilt und schwer zu differenzieren. Es war nun zu untersuchen, wie sich kolloider Indigo in Gegenwart von Baumwollfasern in wässriger Lösung bei 120° in der Dauer von 1 Stunde verhält. Nach der Prozedur war auch hier von einem Eindringen von Farbstoff in die Substanz der Faser keine Spur festzustellen. Die Indigopartikeln, vermutlich ihrerseits durch Agglomeration aus der kolloiden Lösung entstanden, waren deutlich neben den völlig farbstofffreien Fasern zu erkennen.

Unterwirft man aber kolloiden Indigo in wässriger Lösung in Gegenwart von Baumwollfasern der Kondensation bei 190° in der Dauer von 20 Stunden, so bleibt die Faser in ihrer Struktur vollkommen erhalten, zeigt aber eine gelbbraune Färbung. Man stellt im Lumen der Faser eigentümliche braune, tröpfchenartige Gebilde fest, welche unzweifelhaft durch die Zellwand ins Lumen gelangt sind und deren Charakter nicht festgestellt werden konnte. Es kann vermutet werden, dass es sich hier um Spaltungsprodukte der als Schutzkolloide verwendeten Lysalbinsäure oder Protalbinsäure handeln könnte. Diese Vermutung hat einen gewissen Rückhalt darin, dass die Faser bei Behandlung mit Jod-Kaliumjodid eine intensiv braune Färbung der Inhaltmassen des Lumens zeigt. Zweifellos erfolgt unter den Kondensationsbedingungen eine Abspaltung des Schutzkolloids, wahrscheinlich unter Zersetzung des Indigos, von dem weder auf der Faser noch im Lumen der Faser eine Spur zu finden ist. Die Spaltprodukte des Schutzkolloids, denn sicher sind es diese, findet man ausserhalb und innerhalb der Faser als tropfenförmige Gebilde.

Eine normale Indigofärbung, 3 Züge aus einer Küpe von 1–2 g/l Farbstoff, der Kondensation 20 Stunden bei 190° unterworfen, zeigt merkwürdigerweise einen Zerfall der Faser in Bruchstücke. Diese letzteren aber zeigen ausnahmslos die völlige Agglomeration der Teilchen in ganz besonders hoher Konzentration im Lumen der Faser.

Um nun zu untersuchen, wie die physikalische Kondensation auf die ungefärbte, einerseits native, andererseits gebleichte Baumwolle wirkt, wurden beide Faserarten bei 190° 20 Stunden lang in Wasser erhitzt. Das Resultat dieser Prozedur war tatsächlich übereinstimmend mit dem, welches erhalten wurde bei der Behandlung der in Indigo gefärbten Faser: Zerfall in Bruchstücke, wie ich ihn seinerzeit bei der Karbonisation von Baumwolle mit Salzsäure von 10° Bé erhielt, und die ich damals im Lichtbild festgehalten habe¹⁾.

¹⁾ Helv. 20, 201 (1937), Tafel I, Fig. 1.

Es wäre nun keineswegs unmöglich, dass die Zellulose bei der Operation der Kondensation gewisse chemische Veränderungen erlitten hätte. Daher wurden entstandene Bruchstücke auf das Vorhandensein von Oxyzellulose oder Hydrozellulose, die einzigen Zellulosemodifikationen, welche unter den gekennzeichneten Bedingungen entstanden sein können, untersucht.



Vergrößerung 1:388

Fig. 1.

Baumwollfaser nach Behandlung in Wasser.
20 Stunden bei 190°. Zerfall in Bruchstücke.

Die Bruchstücke färben sich in Zinkchlorid-Jod violett, in Jod, wobei das Jod als alkoholische Jodlösung zur Anwendung kommt, dann konz. Schwefelsäure färben sie sich normalerweise indigoblau. In konz. Natronlauge quellen dieselben und zeigen eigenartigerweise Querrisse, wie sie beispielsweise Bruchstücke in Säuren karbonisierter Baumwolle zeigen. Behandelt man die Bruchstücke mit schwach essigsaurer Stannochlorid-Lösung unter dem Deckglas, wäscht ca. $\frac{1}{2}$ Stunde gründlich aus und lässt dann verdünnte Goldchloridlösung zufließen, so nehmen diese Bruchstücke eine blasse rotbraune Färbung an. In Ferrichlorid-Ferricyankalium zeigt die gebleichte Baumwolle kaum eine Färbung, die aus der nativen Baumwolle entstandenen Bruchstücke aber nehmen, wohl infolge einer Verlagerung der die Cuticula normalerweise inkrustierenden Hemizellulosen, eine merkliche grüne Färbung an. Die Reaktion mit Ferrosulfat, dann Ferrocyankalium, zeigt keine Färbung der Faserbruchstücke. Bei der nativen Faser stellt man eine schwache Blaufärbung der neben den Bruchstücken liegenden geringen Mengen der „begleitenden Kohlenhydrate“ (Hess, Chemie der Zellulose, 1928, S. 28) fest. Ammoniakalische Silberlösung gibt mit beiden Faserarten eine gelbliche Färbung. Rutheniumrot färbt die Faserfragmente gar nicht; lediglich bei der nativen Faser zeigen die begleitenden Kohlenhydrate eine gewisse Rotfärbung. Mit Methylenblau erfolgt weder in einem wie im andern Fall eine nennenswerte Färbung. Eine kleine Menge der der Kondensation unterworfenen, gebleichten Faser, mit Fehling'scher Lösung zum Kochen erhitzt, zeigt eine deutliche Verfärbung der Flüssigkeit. Von den hierbei sedimentierten Faserbruchstücken habe ich Proben unter dem Mikroskop untersucht und deutlich da und dort Ablagerungen von Kupferoxydul feststellen können. Auf die Ausführung dieses Versuches mit der nativen Faser habe ich verzichtet, da die diese begleitenden Kohlenhydrate eine Reduktionsfähigkeit der Faser hätten vortäuschen können.

Alle diese Reaktionen lassen darauf schliessen, dass unzweifelhaft unter den oben gekennzeichneten Kondensationsbedingungen eine merkliche Hydrolyse der Zellulose stattgefunden hat. Diese Feststellung ist neu und meines Wissens noch nirgends beobachtet worden.

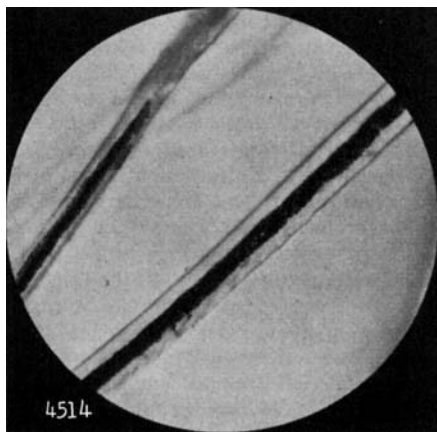
Da es aus der Druckereipraxis bekannt ist, dass man durch Zugabe von Harnstoff zu der alkalischen Druckfarbe gegenüber einer harnstofffreien viel intensivere Drucke erhält, ja, dass gewisse Farbstoffe sich nur unter Zusatz von Harnstoff zur Druckfarbe brauchbar fixieren lassen¹⁾, so wurde versucht, eine normale Indigofärbung von 3 Zügen einmal als solche in Wasser, ein andermal in einer 20-proz. Harnstofflösung zu kondensieren, um festzustellen, ob allenfalls der Harnstoff hier eine besondere, möglicherweise dispergierende Wirkung auswirkt. Der erwähnte Versuch, ausgeführt durch zehnstündiges Erhitzen einer in Indigo gefärbten Faser in Wasser bei 150°, ergab nach Beendigung der Kondensation die bekannte Erscheinung: Wanderung des Farbstoffes ins Lumen der Faser, wo er als wohlausgebildete Kristalle beobachtet werden kann. Die in Harnstofflösung kondensierte Faser dagegen zeigte schon makroskopisch insofern eine Veränderung, als der blaue Farbton einem schmutziggelben Platz gemacht hat. Unter dem Mikroskop erscheint die Faser vollkommen entfärbt, und auch das Lumen lässt keinerlei Farbstoffablagerungen erkennen. Es macht den Eindruck, als ob das Indigotin unter den gekennzeichneten Bedingungen chemisch vollkommen verändert worden wäre.

Um zu versuchen, ob bei der der Baumwolle weitaus überlegenen Quellungsfähigkeit der Kunstseide möglicherweise Indigotin in die Faser selbst zu dringen vermag, wurden wiederum zwei Versuche unternommen in dem Sinne, dass Viskosekunstseide einerseits in Wasser unter Zusatz von Indigopulver, andererseits in 20-proz. Harnstofflösung, ebenfalls unter Zusatz des genannten Farbstoffes, 10 Stunden lang bei 150° erhitzt wurde. Das Resultat war das folgende: In Wasser zeigt die Faser keinerlei Färbung; der Indigo schwimmt als feine Suspension in der Flüssigkeit. Eine Veränderung des Dispersitätsgrades hat offenbar nicht stattgefunden. In Harnstofflösung bietet sich dasselbe Bild: die vollkommen ungefärbte Faser liegt in der unveränderten Indigotinsuspension.

Um die Konsequenzen aus den vorbeschriebenen Versuchen hinsichtlich der Erklärung des rätselhaften Phänomens der durch die Kondensation bewirkten Einlagerung von Farbstoff in das normalerweise vollkommen farbstofffreie Lumen der Baumwolle zu ziehen, erkennen wir zunächst, dass Indigotin in fester Form in Wasser suspendiert auch unter den rigorosen Bedingungen von 190° in der Dauer von 20 Stunden keinerlei Dispergierung erfährt und die mitbehandelte Faser völlig ungefärbt lässt. Verwendet man unter denselben Voraussetzungen einen von Haus aus hochdispersen Farbstoff in der Form der Möhlau'schen kolloiden Lösung des Pigmentes, so genügt offenbar auch dieser Zerteilungsgrad nicht, dasselbe durch die Zellwand bis ins Lumen gelangen zu lassen. Der Dispersitätsgrad ist vermutlich nicht hoch genug, um den Durchtritt durch die Mizellarinterstitien zu ermöglichen, trotzdem der kolloide Indigo über das Zwischenstadium der Leukoverbindung, ähnlich wie für die Färbung der Faser, entstanden ist. Allerdings werden die hochdispersen Leukoindigoteilchen in ihrem Dispersitätsgrad durch ihre Anlagerung an die Substanz des Schutzkolloids nicht unerheblich herabgesetzt, worauf möglicherweise die Unmöglichkeit durch die Mizellarinterstitien, im Sinne von Nägeli,

¹⁾ Vgl. Mell. Textilberichte 1950; D.R.P. 570583 (1929).

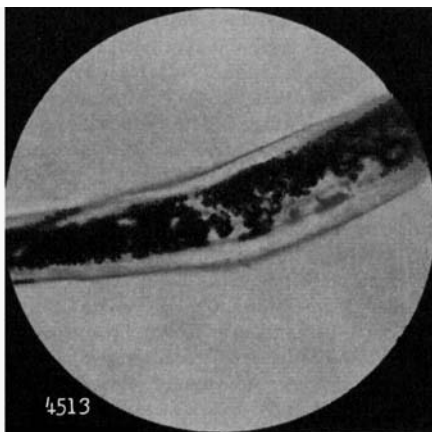
in die Zellwand bis zum Lumen vorzudringen, beruht. Der Durchtritt des Farbstoffes durch die Zellwand ist immerhin eine Tatsache, welche durch unzählige Versuchsergebnisse belegt ist. Meines Erachtens bildet diese Wanderung durch die Zellwand eine kräftige Stütze der *von Nägeli*'schen Auffassung vom Aufbau der organisierten Substanz; anders als zwischen den als unquellbare Kristallite aufgefassten Micellen kann die Wanderung ins Innere der Faser gar nicht vonstatten gehen.



Vergrößerung 1:388

Fig. 2.

Physikalische Kondensation einer Indigo-färbung 10 Stunden bei 150° in Wasser.



Vergrößerung 1:388

Fig. 3.

Physikalische Kondensation einer Indigo-färbung 10 Stunden bei 150° in Wasser.

Anders aber ist es mit der Frage, wie es zur Bildung der bekannten, wohlausgebildeten Kristalle im Lumen der Faser kommt. Man weiss zwar wohl, dass auch aus kolloiden Lösungen sich unter Umständen Kristalle zu bilden vermögen¹⁾, doch sind das Ausnahmen und die Kristallbildung ist normalerweise an den molekulardispersen Zustand der Substanz in Lösung gebunden. Wir haben aber oben gesehen, dass Indigo in wässriger Suspension unter den Kondensationsbedingungen in seiner Dispersität in keiner Weise verändert wird, so dass eine mitbehandelte Faser keine Färbung annimmt, da das Pigment nicht in den für die Färbung unbedingt nötigen Zustand der „optimalen Dispersität“ übergeführt ist. Überlegt man sich nun, dass die normale Färbung aus der kolloiden Lösung von Leukoindigo, in welchem die Teilchen im Zustand der für die Färbung erforderlichen „optimalen Dispersität“ vorhanden sind, welche weitaus grösser ist als diejenige des oben angewendeten *Möhlau*'schen kolloiden Indigos, und setzen wir voraus, dass der Zerteilungsgrad der Teilchen, welche mit der Faser zur Färbung zusammentreten, ein ausserordentlich hoher ist,

¹⁾ *Zsigmondy*, Kolloidchemie Leipzig 1920, 8.

so ist es nicht ganz abwegig anzunehmen, dass die Teilchen aus diesem Zustand durch die Bedingungen der „physikalischen Kondensation“ in den molekularen Zustand überzugehen vermögen, der ihnen so einerseits den Durchtritt durch die Membran, andererseits die Bildung von Kristallen im Lumen der Faser ermöglicht.

Rätselhaft aber bleibt weiterhin, dass diese in der Färbung rein oberflächlich auf der Faser gelagerten Farbstoffteilchen bei der molekularen Dispergierung durch die Einflüsse der physikalischen Kondensation zum grössten Teil ihre Wanderung und Kristallbildung nicht einfach ins Wasser des Mediums ausführen, sondern ausgerechnet den Weg des höchsten Widerstandes, durch die Zellwand ins Lumen der Faser, antreten. Welche Einflüsse sie zu einem solchen, gewissermassen abwegigen Vorgehen veranlassen, bleibt uns vorderhand unerklärlich.

Rätselhaft bleibt schliesslich der eigentümliche Zerfall der Baumwollfaser unter den oben gekennzeichneten Bedingungen der „physikalischen Kondensation“, ohne dass an den Bruchstücken eine tiefergreifende chemische Veränderung der Fasersubstanz nachgewiesen werden könnte.

Der Versuch, Harnstoff als Quellungsmittel wirken zu lassen, hat zu keinem Resultat geführt, wobei es sich ergeben hat, dass er auch auf den Dispersitätsgrad des suspendierten Indigotins von keinem bemerkenswerten Einfluss ist.

Zusammenfassung.

Die Vorgänge, welche sich bei der „physikalischen Kondensation“ von Küpenfarbstoffen während der Färbung abspielen, haben ausserordentlich viel Problematisches an sich. Eine Dispersion des Indigotins, auch in Gegenwart von Baumwollfasern, erfolgt nicht; man beobachtet hingegen bei den rigorosen Bedingungen der Kondensation einen Zerfall der Baumwollfaser, wobei die Bruchstücke Reaktionen zeigen, welche auf eine geringe Hydrolyse der Zellulose hinweisen. Für den Durchtritt des Farbstoffes durch die Zellwand — auf dem Weg des grössten Widerstandes — und für die unter Umständen im Lumen erfolgende Kristallisation kann eine befriedigende Erklärung noch nicht gegeben werden.

Riehen bei Basel.

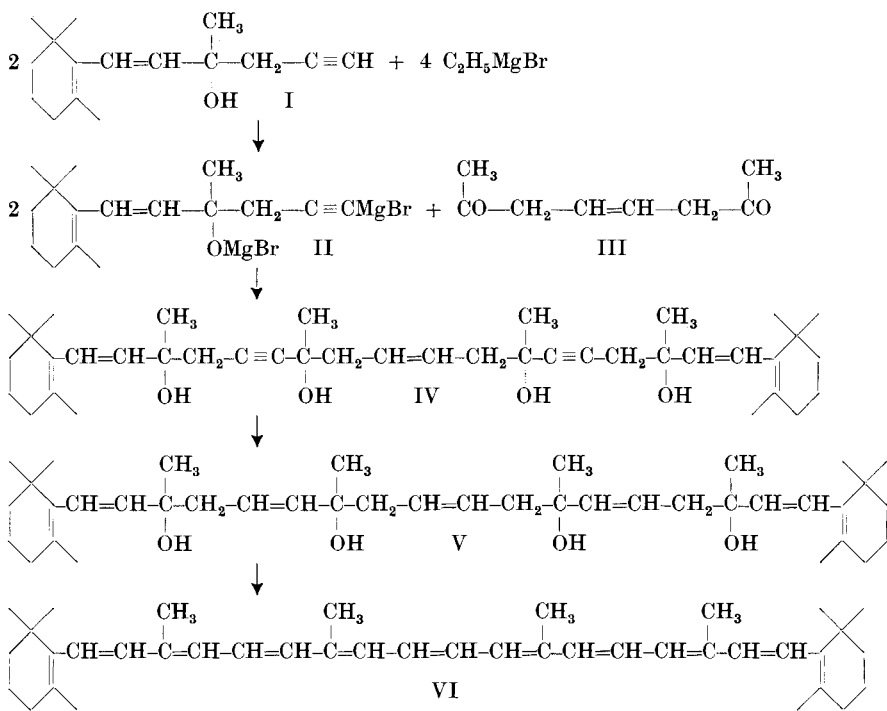
150. Synthese von Carotinoiden II. Totalsynthese des β -Carotins I¹⁾

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(17. V. 50.)

Auf dem von uns kürzlich²⁾ vorausgesehenen Weg ist es gelungen, β -Carotin zu synthetisieren.

Die zu der Synthese dienenden Ausgangs- und Zwischenprodukte werden durch die Formeln I—V wiedergegeben. Ausgehend vom [1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I) haben wir die Magnesiumverbindung II dargestellt und diese mit dem Octen-(4)-dion-(2,7) (III) kondensiert. Dabei entstand das ungesättigte Tetraol IV, das wir nicht in kristallisiertem Zustande isolierten. Es dürfte eine Mischung verschiedener stereoisomerer Formen sein. Nach der chromatographischen Reinigung dieses Tetraols haben wir die in ihm vorhandenen zwei Acetylenbindungen mit



¹⁾ Vorläufige Mitteilung siehe C. r. **230**, 1920 (1950).

²⁾ Helv. **33**, 444 (1950).

Wasserstoff und Palladium zu den entsprechenden Kohlenstoffdoppelbindungen hydriert. Das dabei erhaltene Tetraol V, wahrscheinlich ebenfalls eine Mischung verschiedener Stereoisomeren, wurde im Rohzustand mittels Toluolsulfonsäure dehydratisiert. Dabei bildete sich ein Gemisch verschiedener Anhydrierungsprodukte, das wir chromatographisch zunächst an Calciumhydroxyd, nachher an Zinkcarbonat trennten. Das Chromatogramm wies verschiedene Schichten von Carotinoid-Pigmenten auf. Aus der orange gefärbten Hauptzone liess sich β -Carotin (VI) in kristallisierter Form gewinnen. Die Ausbeute an kristallisiertem β -Carotin aus 0,74 g des Tetraols IV betrug ca. 20 mg.

Das in dieser Weise synthetisierte β -Carotin wurde in den charakteristischen, metallisch glänzenden Kristallformen, in denen diese Verbindung auftritt, erhalten. Schmelzpunkt (unkorr.) 176° . Im Absorptionsspektrum und dem Absorptionsspektrum der *Carr-Price*-Reaktion stimmten die natürliche und die synthetische Verbindung vollkommen überein. Eine Mischung von natürlichem und synthetischem β -Carotin verhielt sich chromatographisch vollkommen homogen und gab keine Schichtentrennung.

Über die anderen, bei der Synthese entstehenden Carotinoid-Pigmente, die z. Teil cis-trans-Isomere des β -Carotins sind, soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Die Untersuchung wurde durch Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

[1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methylhexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I) wurde aus β -Jonon und Propargylbromid hergestellt¹⁾.

$C_{16}H_{24}O$ (232,35)	Ber. C 82,68	H 10,41%
	Gef. „ 82,83	„ 10,51%

Umsatz der Oxyverbindung I mit Octendion (III). Ein 300 cm³ fassender Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflusskühler wurde mit einer geeigneten Gasmesseinrichtung verbunden. In den trockenen Kolben gab man 200 mg Cu₂Cl₂, hierauf unter Rühren 18,2 g C₁₆-Oxyverbindung I (= 3 Mol.), gelöst in 50 cm³ absolutem Äther. Das Kupfer-(I)-chlorid wurde rasch gelöst. Darauf tropfte man unter Kühlung mit Wasser eine ätherische Äthylmagnesiumbromid-Lösung, bereitet aus 4,0 g Mg (3,2 Mol.) und 12,0 cm³ Äthylbromid (3,0 Mol.), so lange zu, als noch Gas entwickelt wurde. Nach Beendigung der Reaktion gaben wir noch etwas C₁₆-Oxyverbindung I hinzu und erhitzen eine weitere halbe Stunde unter Rückfluss zum Sieden. Hierauf liessen wir das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur abkühlen. Die entwickelte Gasmenge betrug 3,96 Liter (reduziert), was 2,1 Mol. entspricht. (In zwei anderen Versuchen 2,0 und 2,2 Mol.) Die Rücktitration des nichtverbrauchten Magnesiums mit Komplexonlösung ergab in zwei Versuchen übereinstimmend 1,80 Mol. in Reaktion getretenes Magnesium.

Beim Zutropfen der *Grignard*-Lösung blieb die Farbe des Reaktionsgemisches bis nach dem Zusatz von ca. 1 Mol. *Grignard*-Lösung gelbgrün, schlug dann plötzlich nach olivgrün um, wobei sich die Lösung trübte. Nach weiterer Zugabe hellte sich die Lösung wieder auf und blieb klar. Nun setzte man 3,65 g Octendion (1 Mol.) in 25 cm³ absolutem

¹⁾ Schw. Pat. 258514 (16. 5. 49) *Hoffmann-La Roche*.

Äther unter Rühren und Wasserkühlung tropfenweise hinzu. Die homogene Lösung blieb über Nacht stehen. Am nächsten Morgen kochten wir sie eine halbe Stunde unter Rückfluss und gossen sie hierauf auf 180 cm³ 2-n. Schwefelsäure, die mit viel fein zerstoßenem Eis vermischt war. Man wusch die Ätherschicht mit verdünnter Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat und Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Filtrieren und Einengen der Lösung chromatographierten wir sie an Al₂O₃ (*Merck-Brockmann*). Die Äther-Eluate wogen 20,9 g (dickes, rotes Öl). Das gesuchte Kondensationsprodukt IV liess sich mit Äther-Methanol (1:1) aus der Säule herauslösen. Man erhielt 2,8 g des Tetraols IV (Isomerengemisch). Es ist ein hellgelbes Öl, welches bei Zimmertemperatur zu einer zähen, fast lackartigen Masse erstarrt. Wir konnten es nicht zur Kristallisation bringen. Nach der Analyse lag der C-Gehalt noch etwas zu tief und der Wasserstoffgehalt zu hoch. Wir haben aber auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Hydrierung des Tetraols IV zu V und Wasserabspaltung. 743 mg der Tetroxyverbindung IV wurden in 15 cm³ Essigester mit Wasserstoff und Pd/BaSO₄ hydriert. Die Aufnahme erfolgte sehr langsam und musste zweimal durch Zugabe einer Spatelspitze frischen Katalysators in Gang erhalten werden. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff brachen wir die Reaktion ab und filtrierten die braune Essigesterlösung (kolloidales Pd) durch eine kleine Säule von Ca(OH)₂. Das Pd blieb als schwarzer Ring hängen. Man wusch mit methanolhaltigem Essigester nach und brachte das hellgelbe Filtrat im Vakuum zur Trockene. Den dicken Rückstand lösten wir in 50 cm³ Toluol und gaben zu dieser Lösung eine solche von 20 mg im Vakuum geschmolzener p-Toluolsulfonsäure in 10 cm³ Toluol. Hierauf wurde die Mischung im Wasserabscheidungsapparat erhitzt. Die Wasserabspaltung erfolgte rasch unter Dunkelrotfärbung der Lösung. Nach 3 Minuten destillierten keine trüben Toluoltropfen mehr über. Wir kühlten die Lösung rasch ab, wuschen sie nach Verdünnen mit Petroläther mit Hydrogencarbonat und Wasser und dampften sie ein. Den roten Rückstand verteilte man zwischen 90-proz. Methanol und Petroläther, wobei die Hauptmenge der Farbstoffe in die Epiphasie ging. Diese tiefrote Lösung haben wir durch mehrmaliges Auswaschen mit Wasser vom Methanol befreit, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Man chromatographierte an einer Säule von Ca(OH)₂ (d = 3,1 cm, Länge 20 cm). Oben blieben braunrote Farbstoffe haften, dann folgte eine nicht scharf abgegrenzte, breite orangerote Zone, die sich nach unten gegen eine beträchtliche Menge gelber Farbstoffe scharf abgrenzte. Nach Elution mit methanolhaltigem Äther chromatographierten wir die Farbstoffe aus der orangeroten Zone erneut an ZnCO₃, wobei sich noch einmal stärker haftende braune und gelbe Farbstoffe abtrennen liessen. Nach dem Waschen mit Petroläther hob sich die β -Carotinschicht als breites, orangefarbenes Band ab. Nach Elution und Eindampfen des Eluates nahm man den Farbstoff in Petroläther (Kp. 30—60°) auf und dampfte die Lösung auf ein kleines Volumen ein. Die Kristallisation setzte spontan ein. Man vervollständigte sie durch Kühlen. Es wurden ca. 20 mg eines dunkelroten Kristallpulvers erhalten. Smp. 170° (unkorr.). Bei nochmaliger Kristallisation aus Petroläther liess sich noch eine geringe Menge einer farblosen Verbindung abtrennen. Das β -Carotin erschien nun in einheitlichen, metallisch glänzenden Kristallen vom Smp. 176° (Vakuum, uncorr.).

Absorptionsspektrum in CS₂: 521, 484 m μ .

Absorptionsspektrum der Carr-Price-Reaktion: Absorptionsbande mit Schwerpunkt bei 589 m μ .

Zusammenfassung.

Es wird eine Totalsynthese des β -Carotins beschrieben, welche zum kristallisierten, reinen Farbstoff führt.

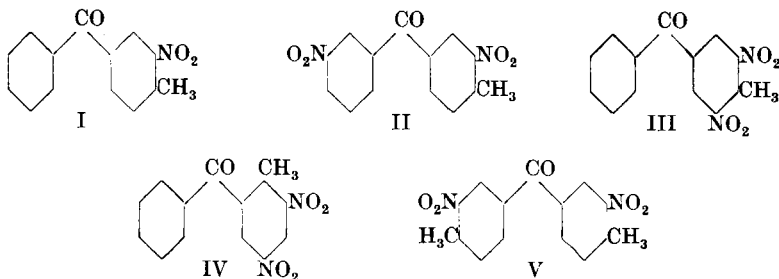
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

151. Sur l'aptitude réactionnelle du groupement méthylque XII¹⁾.**Dérivés de la fluorenone et de la benzophénone**

par Louis Chardonens, Charles Perriard, Albert Würmli et Johann-B. Henzen.

(17 V 50)

Dans de précédentes communications de cette série, *J. Venetz* et l'un de nous²⁾ ont étudié le comportement vis-à-vis, entre autres, des aldéhydes aromatiques, des composés suivants: méthyl-4-nitro-3-benzophénone (I), méthyl-4-dinitro-3,3'-benzophénone (II), méthyl-4-dinitro-3,5-benzophénone (III), méthyl-2-dinitro-3,5-benzophénone (IV) et diméthyl-4,4'-dinitro-3,3'-benzophénone (V).



Ils ont montré que dans tous ces dérivés le groupe méthyle est réactif à des degrés divers grâce à la présence du groupe benzoyle, substitué ou non substitué, en para au méthyle, et d'un ou de deux groupes nitrés en position ortho ou ortho-para. Ces composés se condensent, p. ex., avec l'aldéhyde benzoïque pour donner les dérivés stilbéniques correspondants.

Nous avons étendu cette étude aux dérivés similaires de la fluorenone: méthyl-3-nitro-2-fluorénone (VI)³⁾⁴⁾, méthyl-3-dinitro-2,7-fluorénone (VII)³⁾, méthyl-3-dinitro-2,4-fluorénone (VIII)⁴⁾, méthyl-1-dinitro-2,4-fluorénone (IX)⁴⁾ et diméthyl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone (X)⁵⁾. Nous avons constaté que chez ces composés l'aptitude réactionnelle du groupement méthylque est de même nature que chez les dérivés correspondants de la benzophénone, bien que sensiblement plus marquée. Nous les avons condensés soit avec l'aldéhyde benzoïque, soit avec l'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque et obtenu les dérivés

¹⁾ XIème communication: *Helv.* **32**, 656 (1949).

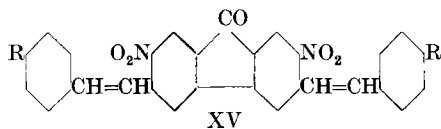
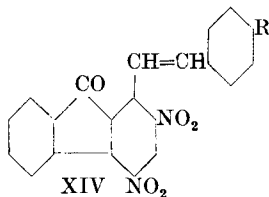
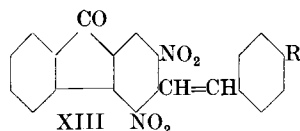
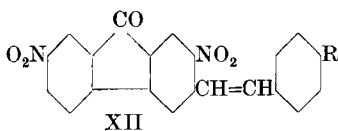
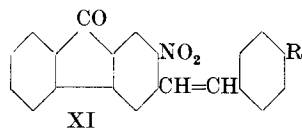
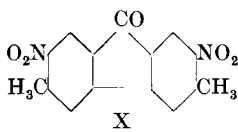
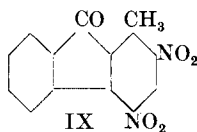
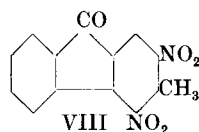
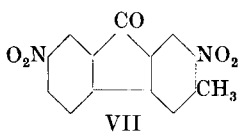
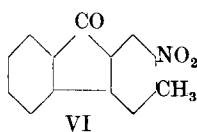
²⁾ *L. Chardonens*, *Helv.* **16**, 1295 (1933); *L. Chardonens & J. Venetz*, *Helv.* **22**, 822 (1939); voir aussi *L. Chardonens & P. Heinrich*, *Helv.* **27**, 328 (1944).

³⁾ *L. Chardonens & C. Perriard*, *Helv.* **28**, 593 (1945).

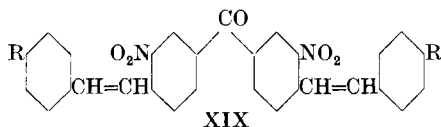
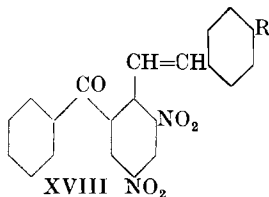
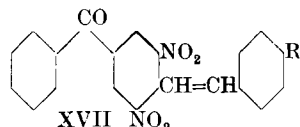
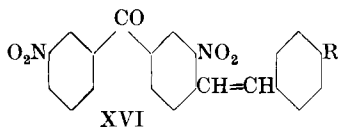
⁴⁾ *L. Chardonens & H. Lienert*, *Helv.* **32**, 2340 (1949).

⁵⁾ *L. Chardonens & A. Würmli*, *Helv.* **29**, 922 (1946).

styrylés¹⁾ XI, XII, XIII, XIV et XV ($R = H$ ou $N(CH_2)_3$) avec des rendements très satisfaisants et parfois excellents.

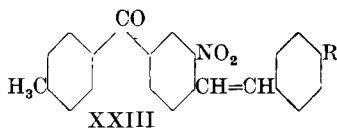
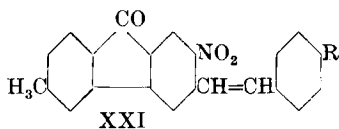
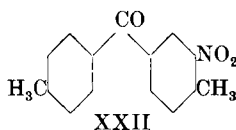
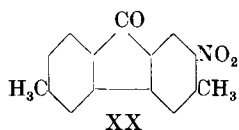


Pour que la comparaison entre dérivés de la benzophénone et dérivés de la fluorénone fût complète, nous avons condensé encore les benzophénones II, III, IV et V avec l'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque, ce qui n'avait pas été fait, et obtenu les composés XVI, XVII, XVIII et XIX ($R = N(CH_3)_2$).



¹⁾ Des dérivés styrylés du fluorène en position 2 ont été obtenus récemment soit par condensation d'aldéhydes aromatiques avec l'acide fluorényl-2-acétique d'après *Perkin* et décarboxylation, soit par application de la réaction de *Meerwein* à l'amino-2-fluorène: *E.F.M. Stephenson*, Soc. 1949, 655.

Dans la diméthyl-3,6-nitro-2-fluorénone (XX)¹⁾, un seul groupe méthyle est réactif; on obtient en effet, soit avec l'aldéhyde benzoïque, soit avec l'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque, même en grand excès, des dérivés monostyrylés (XXI, R = H ou N(CH₃)₂). D'après ce que l'on sait de ce genre de réactions, c'est sans doute le groupe méthyle en 3 qui a réagi. Le dérivé similaire de la benzophénone, la diméthyl-4,4'-nitro-3-benzophénone (XXII), n'a pas encore été décrit. Nous l'avons préparé en condensant le chlorure de l'acide méthyl-4-nitro-3-benzoïque²⁾ avec le toluène. Le corps XXII réagit avec les aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque, même en excès, par son groupe méthyle en 4 et fournit les dérivés monostyrylés XXIII (R = H ou N(CH₃)₂). Il faut cependant préciser que, pour la préparation de ces derniers dérivés, il est plus rationnel de ne pas utiliser d'excès d'aldéhyde et d'opérer au moyen des quantités équimoléculaires des composantes.



Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux ci-après. On y trouvera, dans l'ordre, les noms des produits de départ, les numéros de formule des produits de réaction du présent travail ou l'indication

Dérivés de la fluorénone.

-fluorénone	Condensations avec							
	C ₆ H ₅ ·CHO				p-(CH ₃) ₂ N·C ₆ H ₄ ·CHO			
	N° R = H	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.	N° R = N(CH ₃) ₂	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.
Méthyl-3-nitro-2-	XI	76%	150°	30	XI	81%	150°	30
Méthyl-3-dinitro-2,7-	XII	86%	130°	40	XII	94%	105°	10
Méthyl-3-dinitro-2,4-	XIII	81%	150°	60	XIII	91%	150°	10
Méthyl-1-dinitro-2,4-	XIV	40% ³⁾	145°	30	XIV	55%	100°	15
Diméthyl-3,6-dinitro-2,7-	XV	91%	150°	10	XV	89%	125°	10
Diméthyl-3,6-nitro-2-	XXI	94%	155°	3	XXI	94%	130°	5

¹⁾ L. Chardonnens & A. Würkli, *Helv.* **29**, 922 (1946).

²⁾ E. Kloeppel, *B.* **26**, 1733 (1893); cf. *Helv.* **12**, 654 (1929).

³⁾ Dans ce cas, le rendement est rapporté au produit pur.

bibliographique nécessaire, les rendements des condensations exprimés en % de la théorie, la température à laquelle s'est faite la réaction, ainsi que la durée de celle-ci en minutes. Les rendements se rapportent, sauf en un cas, à des produits de condensation isolés à l'état brut, bien que, comme le montrent les F. de la partie expérimentale, déjà assez purs; les rendements des cristallisations sont en effet trop variables pour être pris en considération.

Dérivés de la benzophénone.

-benzophénone	Condensations avec							
	$C_6H_5 \cdot CHO$				$p-(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CHO$			
	N° R = H	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.	N° R = N(CH ₃) ₂	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.
Méthyl-4-nitro-3-	1)	44%	150– 155°	360	2)	70%	155– 160°	120
Méthyl-4-dinitro-3,3'-	2)	81%	150– 155°	300	XVI	75%	145– 150°	120
Méthyl-4-dinitro-3,5-	2)	58%	130°	240	XVII	45%	120°	15
Méthyl-2-dinitro-3,5-	2)	67%	130°	240	XVIII	75%	100°	60
Diméthyl-4,4'-dinitro-3,3'-	2)	84%	130°	180	XIX	70%	150– 155°	120
Diméthyl-4,4'-nitro-3-	XXIII	43%	150– 155°	360	XXIII	52%	135– 140°	120

Ces indications ne donnent qu'une mesure approximative de l'aptitude réactionnelle du groupe méthylique chez les composés étudiés; les essais n'ont pas été assez nombreux ni assez systématiques pour permettre d'affirmer de manière absolue que les conditions expérimentales (température, durée, quantité de catalyseur) choisies ont été les conditions optimales. D'autre part, les dérivés fluorénoniques sont moins solubles et plus facilement isolables que les dérivés similaires de la benzophénone. Cette réserve faite, nous croyons pouvoir conclure que les dérivés fluorénoniques étudiés réagissent avec les aldéhydes aromatiques en général mieux que les dérivés similaires de la benzophénone, donc que le groupe benzoylène exerce sur l'aptitude réactionnelle du groupe méthylique une influence activante plus grande que le groupe benzoyle.

Partie expérimentale³⁾.

Styryl-3-nitro-2-fluorénone (XI, R = H). La condensation décrite ici, ainsi que les suivantes, ont été faites, sauf indication contraire, par chauffage au bain de paraffine des composantes réactionnelles, en présence de pipéridine, dans une éprouvette surmontée d'un tube réfrigérant. La masse réactionnelle refroidie est traitée par une petite quantité d'un dissolvant approprié et le précipité est essoré après quelques heures.

¹⁾ Helv. **16**, 1297 (1933).

²⁾ Helv. **22**, 822 (1939).

³⁾ Les F. ont été corrigés.

On chauffe à 150° 0,24 g (0,001 mole) de méthyl-3-nitro-2-fluorénone avec 0,9 g (environ 0,009 moles) d'aldéhyde benzoïque. Le mélange devenu homogène, on ajoute 2 gouttes de pipéridine et continue de chauffer pendant une demi-heure à la même température. On reprend par un peu d'alcool bouillant: 0,25 g, soit 76% de la théorie; F. 247°. On purifie le produit en le cristallisant deux fois dans 150 cm³ d'acide acétique. Aiguilles jaunes, F. 248—249°.

0,1708 g subst. ont donné 0,4813 g CO₂ et 0,0630 g H₂O

0,1468 g subst. ont donné 6,1 cm³ N₂ (15°, 703 mm)

C₂₁H₁₃O₃N Calculé C 77,05 H 4,00 N 4,28%

(327,32) Trouvé „ 76,90 „ 4,13 „ 4,56%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-3-nitro-2-fluorénone (XI, R = N(CH₃)₂). On chauffe à 150°, jusqu'à ce que le mélange devienne homogène, 0,24 g (0,001 mole) de méthyl-3-nitro-2-fluorénone et 0,45 g (0,003 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque, ajoute ensuite 2 gouttes de pipéridine et continue de chauffer durant une demi-heure à 150°. On traite la masse devenue solide par un peu d'alcool bouillant: 0,30 g, soit 81% de la théorie. F. 206—209°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Bâtonnets ou feuillets noir violacé à reflet vert, F. 213—215° (déc.), solubles en rouge carmin dans l'acétone, le nitrobenzène et l'*o*-dichloro-benzène.

0,1335 g subst. ont donné 0,3651 g CO₂ et 0,615 g H₂O

0,1510 g subst. ont donné 10,65 cm³ N₂ (14°, 710 mm)

C₂₃H₁₈O₃N₂ Calculé C 74,58 H 4,90 N 7,56%

(370,39) Trouvé „ 74,63 „ 5,15 „ 7,84%

Styryl-3-dinitro-2,7-fluorénone (XII, R = H). On chauffe à 130° 1,42 g (0,005 moles) de méthyl-3-dinitro-2,7-fluorénone avec 1,6 g (0,015 moles) d'aldéhyde benzoïque. Une fois le mélange devenu homogène, on ajoute 10 gouttes de pipéridine. La réaction est assez vive et après quelques minutes le produit de condensation commence à se séparer. On maintient à 130° pendant 40 minutes. On reprend la masse par de l'alcool bouillant, essore à chaud et traite par l'acétone bouillante: 1,6 g, soit 86% de la théorie. F. 305—307°. Le produit est cristallisé dans le nitrobenzène et l'*o*-dichloro-benzène. Bâtonnets jaune orangé, F. 308—310°, suivi de décomposition.

0,1555 g subst. ont donné 0,3865 g CO₂ et 0,0478 g H₂O

0,1635 g subst. ont donné 11,6 cm³ N₂ (15°, 701,5 mm)

C₂₁H₁₂O₅N₂ Calculé C 67,74 H 3,25 N 7,52%

(372,32) Trouvé „ 67,83 „ 3,44 „ 7,76%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-3-dinitro-2,7-fluorénone (XII, R = N(CH₃)₂). On chauffe lentement le mélange de 1,42 g (0,005 moles) de méthyl-3-dinitro-2,7-fluorénone et de 4 g (0,027 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque. A 105° le mélange est homogène; on y ajoute alors 15 gouttes de pipéridine. La masse rouge devient presque immédiatement noir violacé et se solidifie bientôt. On maintient pendant 10 minutes à 105° et traite comme dans l'essai précédent par l'alcool et l'acétone bouillants: 1,95 g, soit 94% de la théorie. F. 275—276°. La purification du produit se fait par cristallisations dans le nitrobenzène, l'*o*-dichloro-benzène et l'acide acétique. Aiguilles microscopiques noir violacé, solubles en violet dans le nitrobenzène et l'*o*-dichloro-benzène, peu solubles dans l'acide acétique. F. 278—280°.

0,1891 g subst. ont donné 0,4619 g CO₂ et 0,0721 g H₂O

0,1325 g subst. ont donné 12,6 cm³ N₂ (15°, 701 mm)

C₂₃H₁₇O₅N₃ Calculé C 66,50 H 4,13 N 10,12%

(415,39) Trouvé „ 66,66 „ 4,27 „ 10,39%

Styryl-3-dinitro-2,4-fluorénone (XIII, R = H). On chauffe à 150°, jusqu'à homogénéité, le mélange de 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-3-dinitro-2,4-fluorénone et de 1,2 cm³ (0,012 moles) d'aldéhyde benzoïque, ajoute 4 gouttes de pipéridine et maintient durant une heure à la même température. On reprend par 3 cm³ d'alcool chaud: 0,6 g, soit 81% de la théorie; F. 163—168°. Pour purifier le produit, on chromatographie sa solution

benzénique sur l'oxyde d'aluminium. De la zone inférieure jaune on extrait le produit de réaction par l'acétone: 0,4 g. Aiguilles jaunes, F. 173°. Le produit est sensible à la lumière.

3,140 mg subst. ont donné 0,221 cm³ N₂ (21°, 726 mm)

C₂₁H₁₂O₅N₂ (372,32) Calculé N 7,52% Trouvé N 7,81%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-3-dinitro-2,4-fluorénone (XIII, $R = N(CH_3)_2$). On chauffe à 150° 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-3-dinitro-2,4-fluorénone et 1,8 g (0,012 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque. Le mélange devenu homogène, on ajoute une goutte de pipéridine et continue de chauffer pendant 10 minutes à la même température. On triture la masse refroidie avec un peu d'acide acétique: 0,76 g, soit 91% de la théorie; F. 215°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Aiguilles noir violacé, solubles à chaud, en violet, dans l'acétone. F. 216° (suivi de décomposition).

2,676 mg subst. ont donné 0,249 cm³ N₂ (20°, 726 mm)

C₂₃H₁₇O₅N₃ (415,39) Calculé N 10,12% Trouvé N 10,35%

Styryl-1-dinitro-2,4-fluorénone (XIV, $R = H$). On mélange 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-1-dinitro-2,4-fluorénone et 2 cm³ d'aldéhyde benzoïque et chauffe à 145° jusqu'à homogénéité. On ajoute alors 4 gouttes de pipéridine; la réaction s'amorce aussitôt, assez vive. On maintient le mélange à 145° durant une demi-heure et le traite, après refroidissement, par 5 cm³ d'alcool. Le produit de réaction se prend en une masse visqueuse qui devient solide après quelques heures: 0,65 g. Le produit, de couleur brune, est encore très impur; F. 169—172°. Pour le purifier, on chromatographie sa solution benzénique sur l'oxyde d'aluminium. Les impuretés sont retenues dans la partie supérieure de la colonne. Le reste de la colonne est jaune; on en extrait le produit de réaction par élution à l'acétone: 0,30 g, soit 40% de la théorie. Le produit cristallise dans l'acide acétique en aiguilles jaune orangé; F. 192°.

3,004 mg subst. ont donné 0,205 cm³ N₂ (16°, 724 mm)

C₂₁H₁₂O₅N₂ (372,32) Calculé N 7,52% Trouvé N 7,68%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-1-dinitro-2,4-fluorénone (XIV, $R = N(CH_3)_2$). On chauffe au bain-marie 0,28 g (0,001 mole) de méthyl-1-dinitro-2,4-fluorénone et 1 g (0,007 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque. La masse devenue homogène, on ajoute 2 gouttes de pipéridine et maintient pendant 15 minutes à la même température. On triture avec 3 cm³ d'acide acétique: 0,23 g, soit 55% de la théorie; F. 204—206°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Aiguilles violet foncé à reflet vert, modérément solubles dans l'acétone en rouge violacé. F. 210° (déc.).

2,992 mg subst. ont donné 0,274 cm³ N₂ (20°, 726 mm)

C₂₃H₁₇O₅N₃ (415,39) Calculé N 10,12% Trouvé N 10,19%

Des essais faits à plus haute température et avec une durée de réaction plus longue ont conduit à des produits dont on n'a rien pu tirer de cristallisable.

Distyryl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone (XV, $R = H$). On chauffe le mélange de 1,49 g (0,005 moles) de diméthyl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone, 1,8 g (0,017 moles) d'aldéhyde benzoïque et 5 gouttes de pipéridine. A 150°, la masse est homogène et de couleur rouge foncé. La réaction s'amorce aussitôt et le produit de réaction commence à se séparer. Au bout de 10 minutes, on refroidit et triture avec un peu d'acide acétique: 2,15 g, soit 91% de la théorie; F. 273—275°. On cristallise deux fois dans le chlorobenzène. Bâtonnets jaune orangé, F. 294°, solubles à chaud dans la pyridine, le chlorobenzène et le nitrobenzène.

0,1738 g subst. ont donné 0,4675 g CO₂ et 0,0623 g H₂O

0,1401 g subst. ont donné 7,7 cm³ N₂ (23°, 712 mm)

C₂₉H₁₈O₅N₂ Calculé C 73,41 H 3,83 N 5,91%

(474,45) Trouvé „ 73,40 „ 4,01 „ 5,94%

Bis-(*p*-diméthylamino-styryl)-3,6-dinitro-2,7-fluorénone (XV, $R = N(CH_3)_2$). On chauffe à 120° le mélange de 1,49 g (0,005 moles) de diméthyl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone et de 2,5 g (0,017 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et introduit goutte à

goutte du nitrobenzène jusqu'à complète dissolution. On ajoute alors 8 gouttes de pipéridine, élève la température à 125° et la maintient durant 10 minutes. Après refroidissement, on traite par un peu d'acide acétique, laisse reposer une nuit et essore le précipité. Le filtrat est traité à la vapeur d'eau, et le résidu noir est cristallisé dans le chlorobenzène. Rendement total: 2,5 g, soit 89% de la théorie. On purifie le produit par deux cristallisations dans le chlorobenzène. Feuilletts presque noirs, à reflet vert sombre, se décomposant au-dessus de 350°, solubles à chaud en violet dans le chlorobenzène, la pyridine et le nitrobenzène.

0,2337 g subst. ont donné 0,6045 g CO₂ et 0,1070 g H₂O

0,1405 g subst. ont donné 12,9 cm³ N₂ (23°, 712 mm)

C ₃₃ H ₂₈ O ₅ N ₄	Calculé C 70,70	H 5,04	N 10,00%
(560,59)	Trouvé „ 70,59	„ 5,12	„ 9,92%

Méthyl-6-styryl-3-nitro-2-fluorénone (XXI, R = H). On chauffe à 150° le mélange de 0,51 g (0,002 moles) de diméthyl-3,6-nitro-2-fluorénone et de 1 g (0,01 mole) d'aldéhyde benzoïque. A la masse devenue homogène, on ajoute 5 gouttes de pipéridine et monte la température lentement à 155°. La réaction s'amorce subitement et au bout de 3 minutes le mélange se prend en masse. On triture avec un peu d'acide acétique: 0,64 g, soit 94% de la théorie. On cristallise deux fois dans le xylène. Longues aiguilles jaunes, F. 270°, modérément solubles à chaud dans le xylène et le chloroforme.

18,21 mg subst. ont donné 51,65 mg CO₂ et 7,53 mg H₂O

21,07 mg subst. ont donné 0,82 cm³ N₂ (23°, 722 mm)

C ₂₂ H ₁₅ O ₃ N	Calculé C 77,40	H 4,43	N 4,10%
(341,35)	Trouvé „ 77,40	„ 4,63	„ 4,26%

Méthyl-6-(p-diméthylamino-styryl)-3-nitro-2-fluorénone (XXI, R = N(CH₃)₂). On chauffe le mélange intime de 0,51 g (0,002 moles) de diméthyl-3,6-nitro-2-fluorénone et de 1,5 g (0,01 mole) d'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque. A 130° le mélange est homogène; on y ajoute 6 gouttes de pipéridine. La masse réactionnelle prend aussitôt une couleur rouge foncé et se solidifie dans l'espace de 5 minutes. On triture avec un peu d'acide acétique: 0,72 g, soit 94% de la théorie. F. 200°. On purifie le produit par deux cristallisations dans le benzène. Feuilletts rouge violacé, F. 202° (suivi de décomposition).

18,16 mg subst. ont donné 49,86 mg CO₂ et 8,50 mg H₂O

17,71 mg subst. ont donné 1,19 cm³ N₂ (22°, 724 mm)

C ₂₄ H ₂₀ O ₃ N ₂	Calculé C 74,98	H 5,24	N 7,29%
(384,42)	Trouvé „ 74,92	„ 5,24	„ 7,41%

(p-Diméthylamino-styryl)-4-dinitro-3,3'-benzophénone (XVI, R = N(CH₃)₂). On chauffe à 145–150° pendant deux heures le mélange de 1 g de méthyl-4-dinitro-3,3'-benzophénone, 0,6 g d'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque et 4 gouttes de pipéridine. On triture avec un peu d'acide acétique: 1,1 g, soit 75% de la théorie; F. 172–175°. Le produit est purifié par deux cristallisations dans l'acide acétique. Longues aiguilles à intense reflet vert, rouge foncé par transparence, facilement solubles à chaud, avec une coloration rouge écarlate, dans le benzène, l'acide acétique et l'acétone. F. 179° (suivi de décomposition).

0,1006 g subst. ont donné 9,6 cm³ N₂ (23°, 706 mm)

C₂₃H₁₉O₅N₃ (417,41) Calculé N 10,07% Trouvé N 10,22%

(p-Diméthylamino-styryl)-4-dinitro-3,5-benzophénone (XVII, R = N(CH₃)₂). On chauffe à 120° pendant 15 minutes le mélange de 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-4-dinitro-3,5-benzophénone, 0,6 g (0,004 moles) d'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque et 3 gouttes de pipéridine. On triture avec 10 cm³ d'éther: 0,38 g, soit 45% de la théorie; F. 169–172°. Une durée plus longue de la réaction diminue le rendement. On purifie le produit par cristallisation dans l'acide acétique. Aiguilles brun violacé, solubles en rouge écarlate dans l'acétone. F. 175°.

2,420 mg subst. ont donné 0,225 cm³ N₂ (22°, 710 mm)

C₂₃H₁₉O₅N₃ (417,41) Calculé N 10,07% Trouvé N 10,05%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-2-dinitro-3,5-benzophénone (XVIII, $R = N(CH_3)_2$). On chauffe au bain-marie pendant une heure le mélange de 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-2-dinitro-3,5-benzophénone, 0,6 g (0,004 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et 4 gouttes de pipéridine. On triture avec 5 cm³ de méthanol: 0,63 g, soit 75% de la théorie; F. 187°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Aiguilles brunes à reflet vert, solubles en rouge dans l'acétone. F. 194—195°.

3,816 mg subst. ont donné 9,29 mg CO₂ et 1,63 mg H₂O

0,3023 g subst. ont donné 27,6 cm³ N₂ (15°, 713 mm)

C₂₃H₁₉O₅N₃ Calculé C 66,18 H 4,59 N 10,07%
(417,41) Trouvé „ 66,44 „ 4,78 „ 10,15%

Bis-(*p*-diméthylamino-styryl)-4,4'-dinitro-3,3'-benzophénone (XIX, $R = N(CH_3)_2$). On chauffe à 150—155° pendant 2 heures le mélange de 1,5 g (0,005 moles) de diméthyl-4,4'-dinitro-3,3'-benzophénone, 1,5 g (0,01 mole) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et 6 gouttes de pipéridine. On triture la masse réactionnelle avec un mélange à volumes égaux d'alcool et d'éther, essore le précipité et le cristallise dans le chlorobenzène: 1,95 g, soit 70% de la théorie; F. 205°. Le produit est purifié par une nouvelle cristallisation dans le chlorobenzène. Petites aiguilles presque noires à reflet verdâtre, solubles à chaud en rouge dans la pyridine et le chlorobenzène. F. 207° (déc. vers 209°).

0,1178 g subst. ont donné 11,0 cm³ N₂ (23°, 707 mm)

C₃₃H₃₀O₅N₄ (562,60) Calculé N 9,96% Trouvé N 10,02%

Diméthyl-4,4'-nitro-3-benzophénone (XXII). Ce composé est cité dans un brevet¹⁾ sans autre indication. On dissout 9,05 g (0,05 moles) d'acide méthyl-4-nitro-3-benzoïque²⁾ dans 100 cm³ de toluène sec, ajoute 10,5 g de pentachlorure de phosphore et chauffe le mélange au bain-marie jusqu'à cessation du dégagement de gaz chlorhydrique. On filtre, distille l'oxychlorure de phosphore et l'excès de toluène dans le vide sur le bain-marie, ajoute 50 cm³ de toluène frais et distille derechef dans le vide. On dissout le chlorure d'acide dans 50 cm³ de toluène et condense à la température ordinaire³⁾ au moyen de 10,5 g de chlorure d'aluminium. Le traitement ultérieur se fait de la manière usuelle. Le rendement en produit cristallisé une fois dans le méthanol est de 7,9 g, soit 62% de la théorie; F. 103°. La purification se fait par cristallisation dans le méthanol et dans la ligroïne. Feuilletts brillants incolores, F. 104°.

0,1432 g subst. ont donné 7,4 cm³ N₂ (20°, 706 mm)

C₁₅H₁₃O₃N (255,26) Calculé N 5,49% Trouvé N 5,59%

Styryl-4-nitro-3-méthyl-4'-benzophénone (XXIII, $R = H$). On chauffe à 150—155° pendant 6 heures le mélange de 2,55 g (0,01 mole) du produit précédent, 1,06 g (0,01 mole) d'aldéhyde benzoïque et 5 gouttes de pipéridine. On triture la masse réactionnelle refroidie avec un mélange de 3 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'éther: 1,5 g, soit 43% de la théorie; F. 123—125°. Pour purifier le produit, on le cristallise deux fois dans l'alcool. Aiguilles jaunes, F. 131°.

0,3012 g subst. ont donné 0,8479 g CO₂ et 0,1379 g H₂O

0,2281 g subst. ont donné 8,6 cm³ N₂ (23°, 708 mm)

C₂₂H₁₇O₃N Calculé C 76,95 H 4,99 N 4,08%
(347,37) Trouvé „ 76,82 „ 5,12 „ 4,05%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-4-nitro-3-méthyl-4'-benzophénone (XXIII, $R = N(CH_3)_2$). On chauffe à 135—140° pendant 2 heures le mélange de 2,55 g (0,01 mole) de diméthyl-4,4'-nitro-3-benzophénone, 1,5 g (0,01 mole) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et 6 gouttes de pipéridine. On triture avec 3 cm³ d'acide acétique: 2 g, soit 52% de la théorie; F. 154—156°. On purifie le produit en le cristallisant deux fois dans l'acide acétique. Petites aiguilles rouge brun, facilement solubles, en rouge, dans le chloroforme; F. 158°.

0,1178 g subst. ont donné 8,1 cm³ N₂ (18°, 705 mm)

C₂₄H₂₂O₃N₂ (386,43) Calculé N 7,25% Trouvé N 7,48%

¹⁾ Brevet français 621 434, C. 1927, II, 976.

²⁾ E. Kloeppel, B. 26, 1733 (1893).

³⁾ Cf. Helv. 29, 927 (1946).

RÉSUMÉ.

On étudie le comportement, vis-à-vis des aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque, de divers dérivés nitrés des méthyl-3-, méthyl-1- et diméthyl-3,6-fluorénone. Dans les composés où un groupe nitré se trouve en ortho, ou deux groupes nitrés en ortho-ortho ou ortho-para par rapport au groupe méthylique, celui-ci est réactif et les condensations avec les aldéhydes fournissent des dérivés styrylés de la fluorénone. Dans les dérivés similaires de la benzophénone, le groupement méthylique est, en règle générale, moins réactif.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

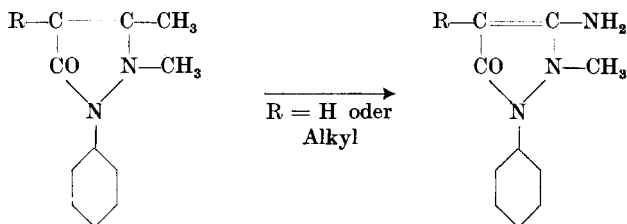
152. Zur Kenntnis der 3-Amino-pyrazolone-(5)

von H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon und W. Baumann.

(26. V. 50.)

Die durch Isosterie bedingte physikalische Ähnlichkeit des 4-Dimethylamino-antipyrins mit dem 4-Isopropyl-antipyrin geht bis zur Isomorphie; Gemische beider Verbindungen zeigen kein Eutektikum, sondern bilden eine kontinuierliche Mischungsreihe¹⁾; auch ihre pharmakologischen Eigenschaften decken sich, mit Ausnahme einer quantitativen Abweichung zugunsten des 4-Isopropyl-antipyrins²⁾.

Es war deshalb von Interesse, eine andere Möglichkeit der Isosterie in diesem Gebiet zu verwirklichen: nämlich den Ersatz der 3-Methylgruppe des Antipyrins und seiner 4-Alkyl-Derivate durch eine Aminogruppe:



Von Amino- bzw. Imino-pyrazolonen der Antipyringruppe — also Körpern mit methylierter 2-Stellung — waren nur das 4-Amino-antipyrin mit seinen Derivaten und das 5-Imino-pyrin beschrieben. Für die Gewinnung von 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-pyrazolonen-(5)

¹⁾ H. Erlenmeyer & E. Willi, *Helv.* **18**, 740 (1935).

²⁾ K. Fromherz, *J. Pharm. exp. Ther.* **61**, 205 (1937).

RÉSUMÉ.

On étudie le comportement, vis-à-vis des aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque, de divers dérivés nitrés des méthyl-3-, méthyl-1- et diméthyl-3,6-fluorénone. Dans les composés où un groupe nitré se trouve en ortho, ou deux groupes nitrés en ortho-ortho ou ortho-para par rapport au groupe méthylique, celui-ci est réactif et les condensations avec les aldéhydes fournissent des dérivés styrylés de la fluorénone. Dans les dérivés similaires de la benzophénone, le groupement méthylique est, en règle générale, moins réactif.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

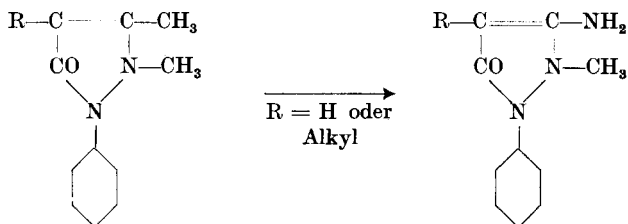
152. Zur Kenntnis der 3-Amino-pyrazolone-(5)

von H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon und W. Baumann.

(26. V. 50.)

Die durch Isosterie bedingte physikalische Ähnlichkeit des 4-Dimethylamino-antipyryns mit dem 4-Isopropyl-antipyryn geht bis zur Isomorphie; Gemische beider Verbindungen zeigen kein Eutektikum, sondern bilden eine kontinuierliche Mischungsreihe¹⁾; auch ihre pharmakologischen Eigenschaften decken sich, mit Ausnahme einer quantitativen Abweichung zugunsten des 4-Isopropyl-antipyryns²⁾.

Es war deshalb von Interesse, eine andere Möglichkeit der Isosterie in diesem Gebiet zu verwirklichen: nämlich den Ersatz der 3-Methylgruppe des Antipyryns und seiner 4-Alkyl-Derivate durch eine Aminogruppe:

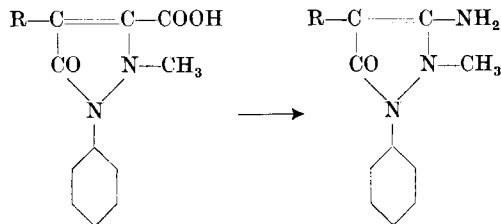


Von Amino- bzw. Imino-pyrazolonen der Antipyryngruppe — also Körpern mit methylierter 2-Stellung — waren nur das 4-Amino-antipyryn mit seinen Derivaten und das 5-Imino-pyryn beschrieben. Für die Gewinnung von 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-pyrazolonen-(5)

¹⁾ H. Erlenmeyer & E. Willi, *Helv.* **18**, 740 (1935).

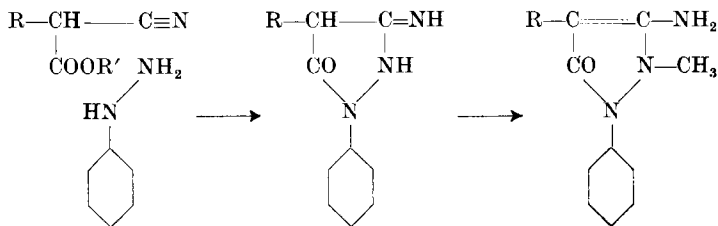
²⁾ K. Fromherz, *J. Pharm. exp. Ther.* **61**, 205 (1937).

— in Anlehnung an *Michaelis*¹⁾ kurz 3-Amino-pyrine genannt — kam der Abbau der entsprechenden 3-Carbonsäuren nach *Hoffmann* oder nach *Curtius* in Frage.



Als störend war dabei eine dem 4-Amino-antipyrin entsprechende Empfindlichkeit und hohe, für die Verwendung freilich günstige Wasserlöslichkeit der Endprodukte zu erwarten. Indessen erwiesen sich die 3-Amino-pyrine als sehr beständige, leicht isolierbare Verbindungen, die mit ausgezeichneter Ausbeute zu gewinnen sind²⁾.

Ein weiterer Zugang zu den neuen Verbindungen ergab sich nach Abschluss dieser Versuche aus der Beobachtung von *Weissenberger*³⁾, dass die aus Phenylhydrazin und Cyanessigestern entstehenden Produkte 3-Imino-5-pyrazolone sind. Wir konnten dies bestätigen, da die Methylierung dieser Verbindungen zu den entsprechenden, hier beschriebenen 3-Amino-pyriminen führt:



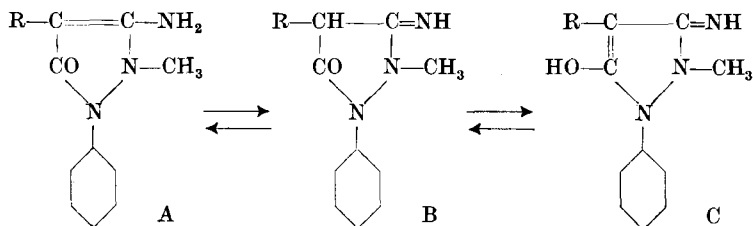
Diese 3-Amino-pyrine sind nun von den isosteren Vorbildern aus der Antipyrin-Reihe physikalisch völlig verschieden; sie sind in Wasser sehr schwer löslich und ihre Schmelzpunkte liegen durchwegs ca. 100° höher als die der entsprechenden 3-Methyl-Verbindungen. Die basischen Eigenschaften sind durch den Eintritt der Aminogruppe in die 3-Stellung nicht gesteigert, während das 5-Imino-pyrimin wie auch das 4-Amino-antipyrin als starke Basen beschrieben sind.

Unter diesen Umständen war zu prüfen, ob die neuen Verbindungen nicht als Iminoderivate von Dioxo-pyrazolidinen gemäss der tautomeren Form B (bzw. C) zu formulieren seien:

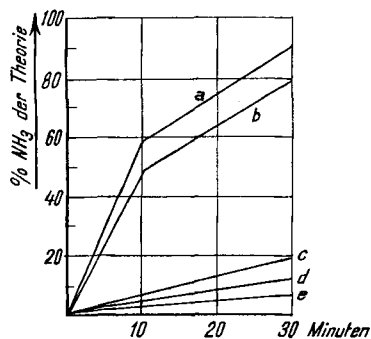
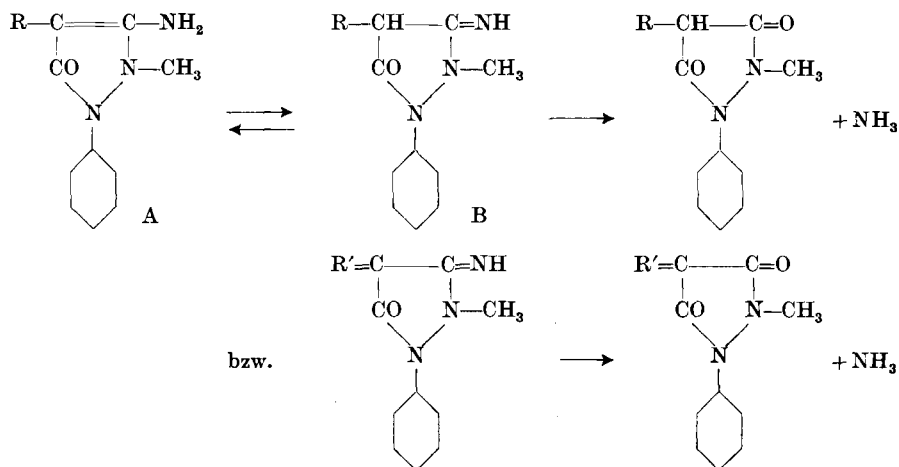
¹⁾ A. 339, 117 (1905).

²⁾ Schweiz. Pat. 232460; DRP. 747473.

³⁾ Am. Soc. 64, 2133 (1942).



Die Untersuchung ergab, dass die Verbindungen mesomer zu deuten sind, wobei sie je nach der Beschaffenheit von R leichter nach A oder nach B reagieren; jedoch scheint der Grenzzustand C nicht erreicht zu werden, da die Verbindungen in 2-n. Natronlauge unlöslich sind und sich auch in 2-n. Natriummethylat nicht leichter lösen als in Methanol. Der Einfluss der Substitution in 4-Stellung durch Alkyl- oder andere Gruppen auf das Verhalten der Verbindungen zeigt sich am besten bei der Abspaltung der 3-Aminogruppe in Form von Ammoniak unter der Einwirkung heisser Mineralsäuren (Kochen mit dem 4fachen Gewicht 2-n. Schwefelsäure und Bestimmung des Ammoniaks in üblicher Weise, siehe Figur).



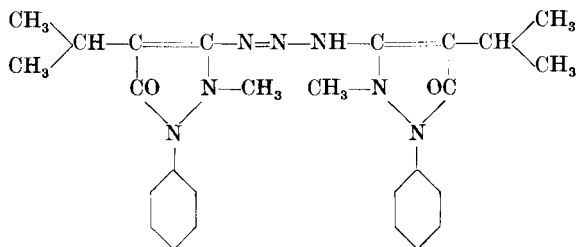
Legende:

Kurve a: R' = N-OH (III)
 „ b: R = H (Ia)
 „ c: R = NH₃ (V)
 „ d: R = iso C₃H₇ (Ib)
 „ e: R = CO-CH₃ (IX)

Das in 4-Stellung nicht substituierte 3-Amino-pyrim (Ia, Kurve b) spaltet fast ebenso schnell und vollständig Ammoniak ab wie das später zu besprechende 3-Imino-4-oximino-Derivat (III, Kurve a), das mit Sicherheit nicht mehr die Aminoform A zu bilden vermag, sondern in der tautomeren Iminoform B vorliegt. Dabei bildet sich 1-Phenyl-3,5-dioxo-2-methyl-pyrazolidin (IIa). Dagegen sind die in 4-Stellung alkyl- oder amino-substituierten Derivate wie auch das 4-Acetyl-Derivat offenbar sehr nahe der eigentlichen Antipyrin-Konfiguration A und geben nur zögernd die für die Iminoform zu erwartende Spaltung.

Auch das Verhalten gegen salpetrige Säure bestätigt das gewonnene Bild in dem Sinne, dass die Verbindungen mesomer zu deuten sind und die Konfiguration durch die Substitution in 4-Stellung beeinflusst wird.

Die 4-Alkyl-3-amino-pyrimine — wir verwendeten stets das 4-Iso-propyl-Derivat (Ib) — geben mit Nitrit in mineralsaurer Lösung Diazoaminoverbindungen:



Die dabei auftretende intensiv ziegelrote Färbung ist das Charakteristikum der 3-Aminogruppe. Ebenso verhält sich das 4-Acetamino-3-amino-pyrim (XI). Das 4-Aceto-3-amino-pyrim (IX) geht bei der Diazotierung unter gleicher Farberscheinung in das Oxypyridazin X über. Das 3,4-Diamino-pyrim (V) lässt sich wie 4-Amino-antipyrin quantitativ zu einer kuppelnden Lösung einer Monodiazonium-verbindung diazotieren; in alkalischer Lösung erfolgt intramolekulare Bildung der Diazoaminoverbindung, d. h. Ringschluss zum Triazol XII, wie überhaupt das 3,4-Diaminopyrim analog dem o-Phenylen-diamin Ringbildungen aller Art zulässt.

Im Gegensatz hiezu kann die Stammsubstanz, das 3-Amino-pyrim (Ia), nicht diazotiert werden, sondern die salpetrige Säure greift in die 4-Stellung ein unter quantitativer Bildung von 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-4-oximino-5-pyrazolidon (III), einer blautüchig roten, alkalilöslichen Verbindung, die durch Reduktion unter Rückbildung der 3-Aminogruppe das oben erwähnte 3,4-Diamino-pyrim (V) ergibt. Durch warme Mineralsäure wird die 3-Imino-4-oximino-Verbindung III zum 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-4-oximino-pyrazolidin (IV) gespalten. Diese gelbrot gefärbte Verbindung ist eine Säure und ent-

spricht strukturell der Violursäure, doch sind ihre Salze in festem Zustand heller gefärbt als die freie Säure. Durch Reduktion geht die Dioxo-oximino-Verbindung IV in das 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-4-amino-pyrazolidin (VI) über, eine strukturell dem Uramil entsprechende Verbindung. Sie gleicht ihm durch ihr starkes Reduktionsvermögen; dagegen bildet sie mit keinem Oxydationsmittel einen der Purpursäure ähnlichen Farbstoff.

Weniger klar sind die Verhältnisse bei der Acylierung. Die in 3-Stellung stehende Aminogruppe lässt sich acylieren zu alkalilöslichen Monoacyl-Derivaten (VIIa, VIIb, VIIc). Ist die 4-Stellung unsubstituiert (Ia), so gelingt die Acylierung der Aminogruppe nur mit Säurechloriden und die entstehenden Derivate geben als echte Antipyrine tiefgrüne Nitrosoverbindungen, z. B. VIII. Bei Verwendung von Essigsäure-anhydrid hingegen entsteht das 3-Amino-4-aceto-pyrin (IX), dessen Konstitution durch Überführung in das Oxypyridazin X gesichert ist. Da VIIa nicht in IX überführbar ist, entsteht IX vielleicht wie beim Acetessigester über die 5-O-Acetylverbindung, so dass in diesem Fall die Form C vorübergehend erscheint. Die gleiche Umlagerung zur Form C muss das 4-Benzolazo-3-amino-pyrin (Ic) erleiden, da es in Natriummethylatlösung löslich ist.

Die Beobachtungen zeigen, dass in der Antipyrinmolekel, abgesehen von den Zuständen, die *Kitamura*¹⁾ diskutiert, noch ein weiteres Mesomerieverhältnis möglich ist, wenn die 3-Stellung nicht durch Methyl, sondern durch die Aminogruppe substituiert ist. Wie im 2-Aminopyridin oder im Amino-triazol ist die Aminogruppe der 3-Amino-pyrine durch die Nachbarschaft des Ringstickstoffatoms stark alteriert. Dies macht den grossen Unterschied verständlich, den die hier verglichenen Isosteren auch dann zeigen, wenn die an Stelle der Methylgruppe tretende 3-Aminogruppe sicher nicht zur Iminogruppe tautomerisiert ist.

Trotz der physikalischen Verschiedenheit gleichen die 3-Aminopyrine pharmakologisch den isosteren Vorbildern aus der Antipyrin-Reihe und übertreffen sie quantitativ. Wie bei den 4-Alkylantipyrinen, liegt das Maximum der antipyretischen Wirksamkeit bei der 4-Isopropylverbindung.

Dagegen war die erwünschte Wasserlöslichkeit nicht erreicht.

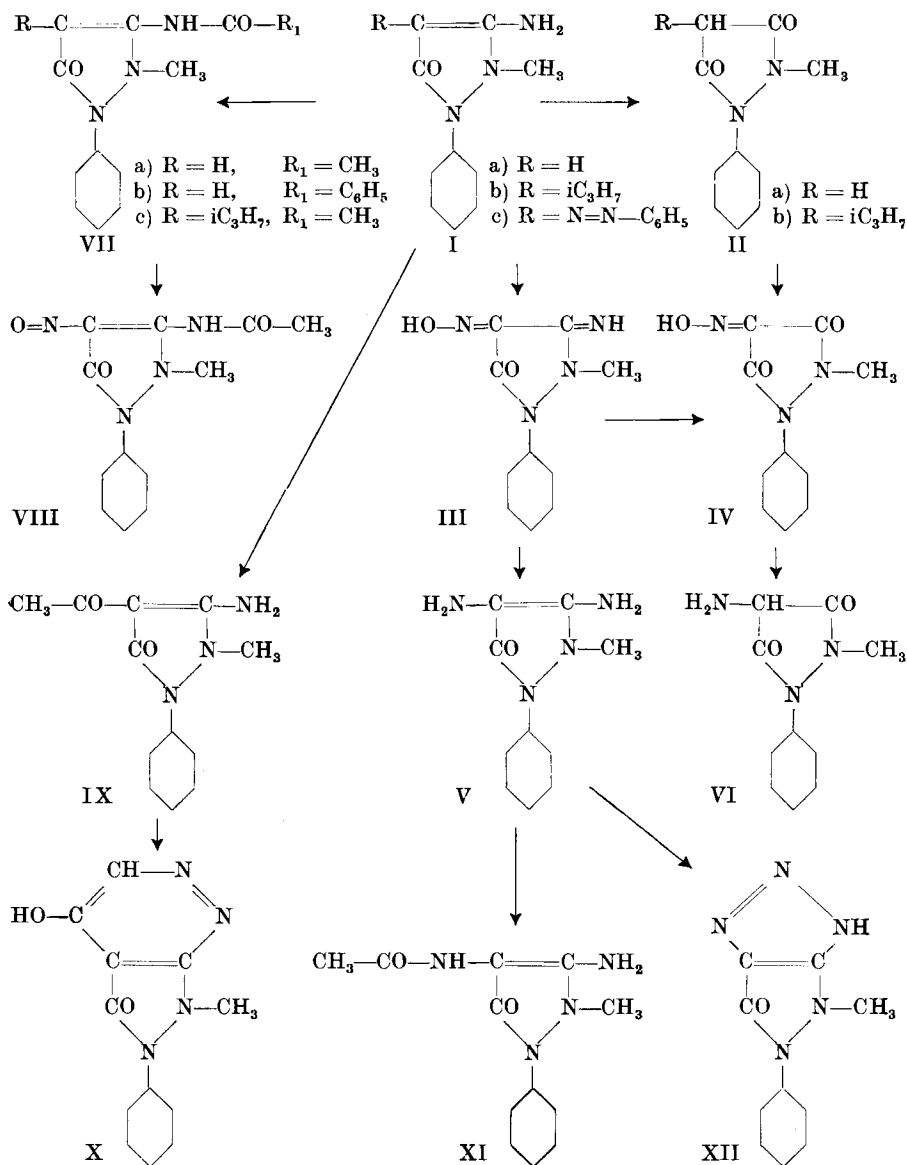
Die als Enolverbindungen ebenfalls isosteren Spaltprodukte der 3-Amino-pyrine, die 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-pyrazolidine (II), geben neutralreagierende Salze, böten also die erwünschte Wasserlöslichkeit. Sie sind präparativ zugänglich durch Kondensation von Monoalkylmalonestern mit Methylphenylhydrazin oder mit Phenylhydrazin und nachträglicher Methylierung. Aber bei allen Variationen des Substituenten in 4-Stellung blieb die pharmakologische Wirkung enttäuschend²⁾. Erst als durch Kondensation von Hydrazobenzol mit

¹⁾ J. pharm. Soc. Jap. **60**, 36 (1940); C **1940**, II, 741.

²⁾ Vgl. *Conrad & Zart*, B. **39**, 2282 (1906); *Michaelis*, B. **31**, 3003 (1898).

Alkylmalonestern die 1,2-Diphenyl-4-alkyl-3,5-dioxo-pyrazolidine¹⁾ hergestellt wurden, ergab sich eine Reihe in Salzform leicht wasserlöslicher, genügend wirksamer Verbindungen, von denen besonders das 1,2-Diphenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin praktisches Interesse besitzt.

Formel-Übersicht.



¹⁾ Von J. R. Geigy AG. zum Patent angemeldet. Vgl. *Ruhkopf*, B. 73, 820 (1940).

Experimenteller Teil.

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-5-pyrazolon (3-Amino-pyrim) (Ia).

Die Lösung von 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureester in 1 1/2 Gewichtsteilen Methanol wird bei 0° mit Ammoniak gesättigt. Das 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid kristallisiert nach einigen Stunden aus. Schwerlöslich in Alkohol, sehr schwer in Äther und Wasser, F. 196–198°.

217 g 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid (fein gepulvert und gesiebt) werden bei 0° mit 1290 cm³ Wasser und 1290 cm³ Chlorlauge (enthaltend 72 g Chlor und 129 g NaOH) 1 Stunde gerührt; dann wird schnell auf 95° aufgeheizt und eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten, wobei die Base Ia ausfällt. Man erhält 151 g (80% der Theorie). Schwerlöslich in Alkohol und Wasser, kaum löslich in Äther und Benzol. Aus Alkohol farblose, derbe Prismen vom F. 224,5°; unlöslich in Alkalien, leicht löslich in verdünnter Salzsäure. Die alkoholische Lösung färbt sich auf Zusatz von Eisen-(III)-Chlorid intensiv braun.

$C_{10}H_{11}ON_3$	Ber. C 63,49	H 5,88	N 22,22%
(189)	Gef. „ 63,34	„ 5,91	„ 22,13%

Das Monohydrochlorid kristallisiert aus der Lösung von Ia in 2-n. Salzsäure aus und wird durch Waschen mit Aceton von anhaftender Salzsäure befreit. Es löst sich klar in Wasser mit kongosaurer Reaktion.

1-Phenyl-2-methyl-3-imino-4-oximino-5-pyrazolidon (III).

189 g Ia werden in 550 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst und zuerst mit 1,2 kg Eis, dann bei 0–5° langsam mit 500 cm³ 2-n. Nitritlösung versetzt; das III fällt z. T. aus; der Rest wird durch Zugabe von Sodaaflösung bis zum Verschwinden der Kongoreaktion gefällt. Ausbeute quantitativ. Blaustichig rote Nadelchen; sehr schwer löslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln, leicht löslich mit rotbrauner Farbe in Alkalien und nicht zu verdünnten Mineralsäuren. F. 237° unter Zersetzung.

$C_{10}H_{10}O_2N_4$ (218,2)	Ber. N 25,69%	Gef. N 25,48%
------------------------------	---------------	---------------

Ein Hydrat der Verbindung wird erhalten, wenn man die Lösung in Natronlauge durch Ammoniumchlorid fällt. Es erscheint in ockergelben Nadeln, die durch Aufkochen in Alkohol wieder die violettrote Farbe annehmen.

$C_{10}H_{10}O_2N_4 \cdot H_2O$	Ber. C 50,84	H 5,12	H ₂ O 7,63%
(236,1)	Gef. „ 51,08	„ 5,13	„ 7,69%

1-Phenyl-2-methyl-3, 5-dioxo-4-oximino-pyrazolidin-hydrat (IV).

3 g III werden mit 30 cm³ 2-n. Schwefelsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Substanz geht mit braunroter Farbe in Lösung, und bald beginnt sich die Dioxoverbindung in gutausgebildeten Prismen von der Farbe des Isatins abzuscheiden; schwache Kohlendioxidentwicklung deutet geringe Totalzersetzung an. Durch Abkühlen erhält man IV mit über 80% Ausbeute in kristallwasserhaltiger Form vom F. ca. 128° (aus Alkohol). Das Kristallwasser entweicht bei 140° im Vakuum; die so entwässerte Substanz, die aber immer noch das Hydrat der Dioxoverbindung ist, schmilzt bei 193° unter Zersetzung. Sie bildet braungelbe Prismen; schwer in Wasser und Äther, leichter in Alkohol löslich; in starken Säuren wenig und in Soda leicht löslich.

$C_{10}H_9O_2N_3 \cdot H_2O$ (221)	Ber. N 19,00%	Gef. N 18,94%
------------------------------------	---------------	---------------

1-Phenyl-2-methyl-3, 5-dioxo-4-amino-pyrazolidin (VI).

In die Suspension von 10 g IV in 100 cm³ Wasser wird bei 70° unter Zugabe von 100 cm³ 25-proz. Ammoniak und unter Rühren so lange Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis die Lösung hellgelb geworden ist; man gibt vorsichtig konzentrierte Salzsäure zu bis zum pH 3,0, kühlt scharf ab, saugt das Gemenge von Schwefel und VI ab und wäscht es mit wenig eiskalter, sehr verdünnter Salzsäure. Ohne zu trocknen kocht man den Nieder-

schlag nun mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure, die etwas SO₂ enthält, auf, filtriert vom Schwefel, wäscht mit heisser 2-n. HCl nach und gibt zum Filtrat so viel Natriumacetat-Lösung, dass das pH auf ca. 3,0 steigt. Beim Abkühlen kristallisiert VI in feinen Blättchen aus; es wird mit sehr verdünnter Salzsäure, die etwas SO₂ enthält, dann mit Alkohol, der mit SO₂ angesäuert ist, gewaschen und sofort im Vakuum getrocknet. Ausbeute ca. 60% der Theorie. Zur weiteren Reinigung wird das Präparat aus Wasser, das mit Salzsäure schwach angesäuert ist, umkristallisiert, wieder mit SO₂-haltigem Alkohol gewaschen und über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknet. Schwach gelbe Blättchen, die bei 180° unter Zersetzung schmelzen. Löslich in Hydrogencarbonat und Mineralsäuren, schwer löslich in Wasser, fast unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln; es ist luftbeständig, solange es trocken oder sauer befeuchtet gehalten wird; mit Wasser oder Alkohol befeuchtet, färbt es sich sofort braun. Silbernitratlösung wird auch ohne Ammoniakzusatz schon in der Kälte augenblicklich reduziert, ebenso wird auch *Fehling'sche* Lösung reduziert.

C₁₀H₁₁O₂N₃ Ber. C 58,53 H 5,36 N 20,49%
(205) Gef. „ 58,70 „ 5,13 „ 20,56%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-benzolazo-5-pyrazolon (Ic).

18,9 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Ia werden in 125 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst, die eiskalte Lösung mit einer wässrigen Lösung von $\frac{1}{10}$ Mol Benzoldiazoniumchlorid vermischt und das Ganze in 600 cm³ eiskalte n. Natronlauge eingerührt. Das Kupplungsprodukt fällt sofort in hellbraunen Flocken aus; man neutralisiert, bis die Lösung nur mehr schwach phenolphthaleinalkalisch ist, saugt ab und reibt mit wenig Alkohol an. Das Präparat geht zuerst mit tiefbrauner Farbe leicht in Lösung und kristallisiert dann unter Farbaufhellung aus. Aus Alkohol, in dem es schwer löslich ist, gelbbraune Prismen vom F. 224°. Unlöslich in NaOH, leicht löslich in 2-n. Natriummethylat-Lösung.

C₁₆H₁₅ON₅ (293) Ber. N 23,89% Gef. N 24,02%

1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (IIa).

20 g Ia werden mit 80 cm³ 2-n. H₂SO₄ 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert ein Gemisch, dem man das gesuchte Produkt mit Sodalösung entzieht; aus dem durch Schütteln mit Äther gereinigten Filtrat fällt mit Schwefelsäure IIa aus. Es wird zuerst aus Wasser, dann aus Äther umkristallisiert; man erhält es so in schlechter Ausbeute in kristallwasserhaltiger Form (F. 59°). Durch Trocknen über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum bei Zimmertemperatur, dann bei 65°, erhält man das wasserfreie Präparat vom F. 84—85°.

C₁₀H₁₀O₂N₂ Ber. C 63,21 H 5,26 N 14,74%
(190) Gef. „ 63,26 „ 5,58 „ 14,70%

Versetzt man die alkalische Lösung mit Nitrit und dann mit Schwefelsäure, so fällt sofort die 4-Oximino-Verbindung IV in gelbbraunen Kristallen aus, die mit dem aus III erhaltenen Präparat gemischt ohne Depression schmelzen.

1-Phenyl-2-methyl-3-acetamino-5-pyrazolon (VIIa).

5 g 3-Amino-pyrimidin (Ia) werden 1 Stunde mit 20 cm³ Acetylchlorid gekocht; das zu einem Kristallbrei erstarrende Gemisch wird mit Eis zersetzt und die entstehende Lösung mit Soda gefällt (4,8 g). Aus Alkohol farblose Nadelbüschel; F. 257°.

C₁₂H₁₃O₂N₃ (231) Ber. N 18,18% Gef. 18,27%

Schwer löslich in Alkohol und Wasser; unlöslich in Äther, leicht in Natronlauge, daraus unverändert fällbar. Versetzt man die eiskalte Lösung von VIIa in einem Gemisch von Eisessig und Salzsäure mit der berechneten Menge Nitritlösung, so färbt sie sich sofort tiefdunkelgrün. Durch Verdünnen mit Wasser, Neutralisieren und Ausschütteln mit Chloroform lässt sich die Nitrosoverbindung in die Chloroformschicht überführen, ist aber darin nicht haltbar, sondern geht im Laufe einiger Stunden in die 3-Imino-4-oximino-Verbindung III über, deren Bildung durch den Schmelzpunkt und die Überführung in IV bestätigt wurde.

1-Phenyl-2-methyl-3-benzoylamino-5-pyrazolon (VIIb).

9,5 g Ia werden mit 30 cm³ Aceton und 30 cm³ konz. Natronlauge bei 0° unter Zutropfen von 14 g Benzoylchlorid gerührt. Wenn der Geruch des Chlorids verschwunden ist, wird mit 200 cm³ Wasser und Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und das sich abscheidende Rohprodukt mit Alkohol verrieben. Aus heissem Alkohol kristallisiert VIIb in langen, farblosen Nadeln vom F. 233°. Unlöslich in Äther, schwer in Alkohol; löslich in 2-n. Natronlauge, daraus mit Ammoniumchlorid fällbar.

C₁₇H₁₅O₂N₃ (293) Ber. N 14,33% Gef. N 14,07%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-aceto-5-pyrazolon (IX).

19 g Ia werden mit 11,2 g Essigsäureanhydrid und 40 cm³ Eisessig 1 Stunde auf dem Wasserbad gehalten. Beim Abkühlen kristallisiert IX aus. Aus Eisessig farblose Nadeln vom F. 251°; unlöslich in 2-n. Natronlauge, sehr beständig gegen kochende 2-n. Schwefelsäure.

C₁₂H₁₃O₂N₃ Ber. C 62,34 H 5,68 N 18,18%
(231) Gef. „ 62,03 „ 5,77 „ 18,03%

1-Phenyl-2-methyl-3, 4-(4'-oxy-pyridazino)-5-pyrazolon (X).

2,3 g des 4-Acetoderivates IX werden in einer Mischung von 20 cm³ Eisessig und 5 cm³ konz. Salzsäure suspendiert und unter Rühren bei 0° mit 5 cm³ 2-n. Nitritlösung langsam versetzt. Es geht fast alles mit rotgelber Farbe in Lösung. Nach 1 Stunde filtriert man vom Ungelösten und versetzt das Filtrat mit 2-n. Natriumacetat-Lösung. Es kristallisieren feine rote Kriställchen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus lauwarmem Pyridin oder Eisessig durch Zusatz von Wasser oder Alkohol um; F. 250° unter Zersetzung. Schwerlöslich in Pyridin oder Eisessig, unlöslich in den meisten andern organischen Lösungsmitteln und in Wasser. Langsam löslich in 2-n. Natronlauge, sehr leicht in Natriummethylat-Lösung, daraus mit Essigsäure fällbar. Die alkoholische Suspension wird auf Zusatz von wenig Eisen(III)-chlorid-Lösung klar und tiefrotbraun. Mit α -Naphthylamin in Essigsäure tritt auch beim Kochen keine Farbstoffbildung ein.

C₁₂H₁₀O₂N₄ (242) Ber. N 23,14% Gef. N 22,79%

1-Phenyl-2-methyl-3, 4-diamino-5-pyrazolon (V).

446 g III werden in 1500 cm³ Alkohol verteilt und bei 50–60° unter 100 Atm. Druck bei Gegenwart von Raney-Nickel hydriert (4 Stunden). Die braune Lösung wird filtriert durch Einleiten von Chlorwasserstoff eben kongosauer gemacht und im Vakuum bis zum Sirup eingengt; man versetzt noch warm mit dem zwei- bis dreifachen Volumen Aceton und kühlt ab. Das Ganze gesteht zu einem Kristallbrei. Man gewinnt durch Absaugen und Waschen mit Aceton das Hydrochlorid mit 1 Mol Aceton in 71% Ausbeute. Zur Reinigung wird es durch Versetzen der heiss gesättigten wässrigen Lösung mit Aceton umkristallisiert und bildet dann fast farblose Nadeln vom F. 177–178°; leicht löslich in Wasser und Alkohol mit leicht strohgelber Farbe.

C₁₀H₁₂ON₄, HCl, C₃H₆O, Molekulargewicht durch Titration mit Natronlauge bestimmt 294 (ber. 298,5); doch gab die Analyse nur unkonstante Werte.

Von der wässrigen Lösung wird Silbernitrat auch ohne Ammoniakzusatz sofort reduziert, ebenso auch Fehling'sche Lösung bei schwachem Erwärmen.

Dieses acetonhaltige Hydrochlorid kann für die meisten Umsetzungen benützt werden. Zur Gewinnung der freien Base setzt man 21,8 g III in Portionen zu einer heftig gerührten Mischung von 50 g konz. Salzsäure, 150 g Eis und 15 g Zinkstaub. Die Temperatur steigt gegen 20°. Man filtriert vom ungelösten Zink, lässt das Filtrat in 63 g konzentriertes Ammoniak einfließen, klärt die entstandene Lösung mit etwas Kohle und salzt mit etwa 20% Kochsalz aus; die Base kristallisiert in fast farblosen Blättchen; durch Umkristallisieren aus Alkohol wird sie bei schnellem Arbeiten mit dem Schmelzpunkt 176–178° unter Zersetzung rein erhalten. Sie bräunt sich an der Luft sehr schnell.

C₁₀H₁₂ON₄ (204,2) Ber. C 58,80 H 5,92% Gef. C 59,04 H 6,04%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-acetylamino-5-pyrazolon (XI).

12 g des acetonhaltigen Hydrochlorids von V werden bei 45° in 30 cm³ Eisessig gelöst; auf Zugabe von 3,2 g Natriumacetat und 4,4 g Essigsäureanhydrid steigt die Temperatur auf 65° und wird 15 Minuten so gehalten. Beim Abkühlen und Neutralisieren fällt ein harziger Niederschlag aus, der durch Umlösen aus heissem Aceton in glitzernde, farblose Kristalle von F. 212—213° übergeht (4 g). Leicht löslich in Alkohol und Säure, schwer in Wasser, unlöslich in Natronlauge; mit Eisen(III)-chlorid gibt die alkoholische Lösung Rotfärbung.

$C_{12}H_{14}O_2N_4$ Ber. C 58,52 H 5,77 N 22,75%
(246,2) Gef. „ 58,78 „ 5,57 „ 22,45%

Die Lösung in Salzsäure wird durch Nitrit orange gefärbt; durch Abstumpfen mit Natriumacetat erhält man eine gleich gefärbte, kristallinische Fällung der Diazoamino-Verbindung; diese geht durch Kochen mit einer essigsäuren Lösung von α -Naphthylamin in einen blauvioletten Farbstoff über.

1-Phenyl-2-methyl-3,4-triazolo-5-pyrazolon (XII).

Zu einer Lösung von 6 g V-Hydrochlorid in 50 cm³ Wasser und 15 cm³ 2-n. Salzsäure lässt man unter Kühlung 20 cm³ n. Nitrit-Lösung tropfen und zerstört den Nitritüberschuss durch Aminosulfosäure. (Die so erhaltene Diazoniumlösung kuppelt mit H-Salz zu einem roten Farbstoff, nicht aber mit R-Salz.) Gibt man nun 20 cm³ 2-n. Natronlauge zu, so fällt ein Niederschlag aus, der sich sogleich wieder bis auf einen grauen Schlamm löst. Dieser wird durch Filtrieren mit Tierkohle entfernt. Das gelbbraune Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert, ein ausfallendes Harz filtriert und die nun gelbe Lösung mit Essigsäure gefällt. Man erhält ein Öl, das bald zu gelblichweissen Blättchen erstarrt, die im feuchten Zustand äusserst lichtempfindlich sind und aus verdünntem Alkohol mit 1 Mol Kristallwasser kristallisieren; F. 96—98°. Im Hochvakuum über Phosphorpentoxid verliert die Substanz das Kristallwasser nur sehr langsam. Leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Natronlauge, unlöslich in Äther und Wasser. Silberdiamminsalz-Lösung wird von der Substanz nicht verändert.

$C_{10}H_9ON_5, H_2O$ (233,2) Ber. C 51,49 H 4,76% Gef. C 51,69 H 4,74%

1-Phenyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester.

1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester wird in der 8fachen Menge Aceton bei 120° und 15—25 Atm. Wasserstoffdruck mit Nickel-Kieselgur hydriert; die berechnete Menge Wasserstoff wird in 1 Stunde aufgenommen. Man destilliert das Aceton ab und versetzt den Rückstand mit viel Wasser unter schwachem Ansäuern mit Salzsäure. Das Öl erstarrt bald und kann aus Äther umkristallisiert werden. Ausbeute über 80%. Leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther, löslich in Natronlauge. F. 100—101°.

$C_{15}H_{17}O_3N_2$ (274) Ber. C 65,69 H 6,57% Gef. C 65,62 H 6,91%

1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester.

59 g 1-Phenyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester werden mit 30 g Dimethylsulfat im Ölbad langsam erhitzt; bei 90° (Innen) tritt unter Temperatursprung auf 110° die Reaktion ein. Man erhitzt 1 Stunde weiter auf 110°, gibt 30 cm³ kochendes Wasser zu, giesst auf Eis und neutralisiert mit Sodalösung. Das ausfallende Öl erstarrt zu einem Kristallsand und kann aus verdünntem Alkohol oder Petroläther umkristallisiert werden. Ausbeute 54 g. Schwer löslich in Wasser und Natronlauge, leicht in Äther und Alkohol. F. 73°.

$C_{16}H_{20}O_3N_2$ (288) Ber. N 9,72% Gef. N 9,74%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon (Ib).

90 g 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester werden in 360 cm³ Methanol gelöst und bei -10° mit Ammoniak gesättigt. Man lässt 15 Stunden

bei 0° stehen, sättigt nochmals, lässt wieder 15 Stunden stehen und destilliert das Methanol ab. Das 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid hinterbleibt als sandige Masse und wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. F. 193°, fast unlöslich in Wasser und Äther, sehr leicht in heissem Alkohol.

$C_{14}H_{16}O_2N_2$ (258) Ber. N 16,28% Gef. N 16,07%

35 g dieses Amids werden fein gepulvert und gesiebt, sodann mit 193 cm³ Chlorlauge (aus 750 cm³ Eiswasser, 100 g Ätznatron, 55 g Chlor, aufgefüllt auf 1 Liter) bei 0–5° zwei Stunden gerührt; die Lösung wird schliesslich auf 20° gebracht und vom Ungelösten filtriert; das Filtrat erhitzt man rasch auf 90–95° durch Einlaufenlassen in kochendes Wasser. Das Endprodukt Ib fällt sofort aus und wird nach dem Waschen aus Alkohol umkristallisiert. Es bildet farblose Nadeln vom F. 204°; unlöslich in Wasser und Äther, mässig löslich in Alkohol.

$C_{13}H_{17}ON_3$ Ber. C 67,53 H 7,36 N 18,17%
(231) Gef. „ 67,43 „ 7,12 „ 18,04%

1-Phenyl-2-methyl-3-diacetylamino-4-isopropyl-5-pyrazolon.

Man kocht 5 g der eben beschriebenen Base mit 10 cm³ Essigsäureanhydrid und 4 Tropfen 100-proz. Schwefelsäure 30 Minuten, zersetzt unter Kühlung mit Wasser und macht mit Natronlauge eben alkalisch. Das ausgeschiedene Rohprodukt kristallisiert beim Anreiben mit Äther (3 g). Mit ähnlicher Ausbeute erhält man das gleiche Produkt mit Acetylchlorid in kochend heisser Mischung aus Benzol und Pyridin, Aus Alkohol F. 146–147°; schwer löslich in Äther, unlöslich in Natronlauge. Beim Kochen mit Wasser wird schnell Essigsäure abgespalten.

$C_{17}H_{21}O_3N_3$ (315) Ber. N 13,33% Gef. N 13,50%

1-Phenyl-2-methyl-3-acetylamino-4-isopropyl-5-pyrazolon (VIIc).

Das Präparat findet sich in den Laugen der Diacetylverbindung, wird aber bequemer erhalten, indem man 0,6 g Diacetylverbindung mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge kurz aufkocht, wobei sie in Lösung geht. Beim Neutralisieren fallen 0,4 g der Monoacetylverbindung aus. In Wasser etwas löslich, sehr leicht in Natronlauge; beim längeren Kochen der alkalischen Lösung fällt die Ausgangsbasis aus.

$C_{15}H_{19}O_2N_3$ (273) Ber. N 15,38% Gef. N 15,22%

1',3'-Bis-(1-phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolonyl-[3])-triazen.

Man löst 2,3 g 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon in 60 cm³ Alkohol und 10 cm³ konz. Salzsäure und tropft bei 0° 11 cm³ n. Nitritlösung zu. Das Hydrochlorid der Diazoaminoverbindung fällt langsam als ziegelrotes Kristallpulver aus (2,4 g). Man saugt ab, löst noch einmal in kalter konz. Salzsäure und fällt durch Zusatz von Wasser erneut aus. Sehr schwer löslich in Wasser, mässig in Alkohol, leicht in konz. Salzsäure mit strohgelber Farbe; F. 186°.

$C_{26}H_{32}O_2N_7Cl$ Ber. C 61,25 H 6,29 N 19,23 Cl 6,97%
(509,5) Gef. „ 61,41 „ 6,16 „ 19,47 „ 6,96%

Die Base kann aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit wässrigem Ammoniak und Ausschütteln mit Äther gewonnen werden; aus der getrockneten Ätherlösung kristallisiert die Base beim Eindunsten langsam in gelben Kristallen vom F. 117–118°. Mit m-Phenylendiamin in heisser Essigsäure entsteht ein tiefbrauner, mit α -Naphthylamin ein blauer Farbstoff.

1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (IIb).

5 g 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon (Ib) werden 18 Stunden unter Rückfluss mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure gekocht; das beim Abkühlen sich sammelnde Öl wird in Äther gelöst, durch Schütteln mit Hydrogencarbonat-Lösung von mitestandener Isovaleriansäure befreit, durch Schütteln mit Sodalösung aus dem Äther extra-

hiert und mit Salzsäure gefällt, wobei die Verbindung IIb auskristallisiert. Aus Äther farblose Nadeln vom F. 74—75°; ohne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232) Ber. N 12,05% Gef. N 12,04%

Die gleiche Verbindung entsteht folgendermassen: Molekulare Mengen Isopropylmalonester, Phenylhydrazin und Natriumäthylat werden 6 Stunden im Vakuum auf 120° erhitzt; die verbleibende harte Masse wird in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt. Das 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin kristallisiert aus Benzol mit einem F. von 116°; mit Eisen(III)-chlorid in Alkohol blauviolette Färbung.

$C_{12}H_{14}O_2N_2$ (218) Ber. N 12,84% Gef. N 12,98%

Zur Methylierung werden 2,2 g 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin in 15 cm³ 2-n. Natronlauge bei 15° mit 2 g Dimethylsulfat verrührt; nach einer halben Stunde wird filtriert, das Filtrat mit etwas Chloroform ausgeschüttelt und dann angesäuert. Das ausfallende Öl kristallisiert und erweist sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Spaltprodukt des 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolons.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer).

Zusammenfassung.

Es wurden Vertreter der mit den 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolonen isosteren Gruppe der 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-5-pyrazolone (3-Amino-pyryne) hergestellt und als mesomer mit den entsprechenden 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-5-pyrazolidonen befunden. Das Mesomerieverhältnis hängt ab von der Art der Substitution in 4-Stellung. Der Abbau der Carbonsäuren nach *Hoffmann* oder *Curtius* kann unter Umständen zu Iminoverbindungen und daraus sekundär zu Oxyverbindungen führen.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der
J. R. Geigy AG., Basel.

153. Antihistaminica II¹⁾.

Über die Synthese von 1,2-disubstituierten 4-Amino-4²-butenen

von W. G. Stoll, Ch. J. Morel, und Ch. Frey.

(31. V. 50.)

Im Rahmen unserer Bemühungen zur Auffindung neuer Antihistaminica suchten wir allgemein anwendbare Verfahren zur Darstellung von 1,2-disubstituierten 4-Dialkylamino-butenen, um daraus durch katalytische Hydrierung auch 1,2-disubstituierte 4-Dialkylamino-butane zu gewinnen. Speziell interessierte uns die Frage, inwieweit die bislang als wirksamst befundenen Äthylendiamin-Derivate vom Typus des N-Benzyl-N-phenyl-N'-dimethyl-äthylendiamin (I)

¹⁾ I. Mitt. *Ch. J. Morel & W. G. Stoll*, *Helv.* **33**, 516 (1950).

hiert und mit Salzsäure gefällt, wobei die Verbindung IIB auskristallisiert. Aus Äther farblose Nadeln vom F. 74—75°; ohne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232) Ber. N 12,05% Gef. N 12,04%

Die gleiche Verbindung entsteht folgendermassen: Molekulare Mengen Isopropylmalonester, Phenylhydrazin und Natriumäthylat werden 6 Stunden im Vakuum auf 120° erhitzt; die verbleibende harte Masse wird in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt. Das 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin kristallisiert aus Benzol mit einem F. von 116°; mit Eisen(III)-chlorid in Alkohol blauviolette Färbung.

$C_{12}H_{14}O_2N_2$ (218) Ber. N 12,84% Gef. N 12,98%

Zur Methylierung werden 2,2 g 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin in 15 cm³ 2-n. Natronlauge bei 15° mit 2 g Dimethylsulfat verrührt; nach einer halben Stunde wird filtriert, das Filtrat mit etwas Chloroform ausgeschüttelt und dann angesäuert. Das ausfallende Öl kristallisiert und erweist sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Spaltprodukt des 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolons.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer).

Zusammenfassung.

Es wurden Vertreter der mit den 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolonen isosteren Gruppe der 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-5-pyrazolone (3-Amino-pyryne) hergestellt und als mesomer mit den entsprechenden 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-5-pyrazolidonen befunden. Das Mesomerieverhältnis hängt ab von der Art der Substitution in 4-Stellung. Der Abbau der Carbonsäuren nach *Hoffmann* oder *Curtius* kann unter Umständen zu Iminoverbindungen und daraus sekundär zu Oxyverbindungen führen.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der
J. R. Geigy AG., Basel.

153. Antihistaminica II¹⁾.

Über die Synthese von 1,2-disubstituierten 4-Amino-4²-butenen

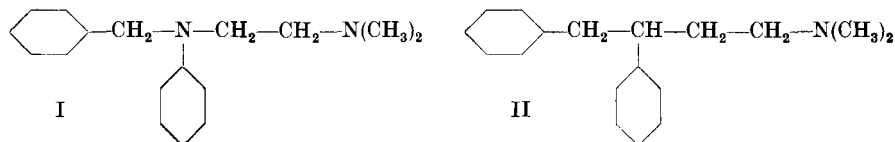
von W. G. Stoll, Ch. J. Morel, und Ch. Frey.

(31. V. 50.)

Im Rahmen unserer Bemühungen zur Auffindung neuer Antihistaminica suchten wir allgemein anwendbare Verfahren zur Darstellung von 1,2-disubstituierten 4-Dialkylamino-butenen, um daraus durch katalytische Hydrierung auch 1,2-disubstituierte 4-Dialkylamino-butane zu gewinnen. Speziell interessierte uns die Frage, inwieweit die bislang als wirksamst befundenen Äthylendiamin-Derivate vom Typus des N-Benzyl-N-phenyl-N'-dimethyl-äthylendiamin (I)

¹⁾ I. Mitt. *Ch. J. Morel & W. G. Stoll*, *Helv.* **33**, 516 (1950).

(„Antergan“) sich physiologisch durch konstitutionell sehr nahe-
liegende, aber einsäurige Basen wie 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-
butan (II) ersetzen lassen.



Unsere experimentellen Arbeiten liegen schon einige Zeit zurück¹⁾. Eine kürzlich erschienene Patentschrift²⁾ zur Darstellung von α -(Aminoalkyl)-stilbenen, worin der von uns beschriebene Weg zur Synthese von 1,2-Diaryl-4-dialkylamino-butenen beschritten wird, in den Schlussfolgerungen aber nicht mit unsern Beobachtungen übereinstimmt, gibt uns Veranlassung, über unsere Arbeiten zu berichten.

*Marxer*³⁾ beschreibt eine dem Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-buten isomere Verbindung, das Δ^1 -1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-buten. Die von diesem Autor benutzte Darstellungsmethode lässt sich für die Synthese von 1,2-Diphenyl-4-dialkylamino-butenen nicht verwenden, da hierfür Desoxybenzoin mit *Grignard*-Verbindungen von 2-Halogen-äthyl-N-dialkylaminen zur Reaktion gebracht werden müssten. *Marxer* hat aber gerade gezeigt, dass 2-Chlor-äthylamine keine *Grignard*-Verbindung geben, sondern dass Grignardierung von Aminoalkylhalogeniden erst gelingt, wenn zwischen Halogen- und Stickstoffatom mindestens eine gerade Kette von 3 Kohlenstoffatomen liegt⁴⁾.

Als brauchbar für unsere Synthesen erwies sich im Prinzip ein Verfahren, das zur Darstellung des 1,1-Diphenyl-3-piperidino-propan bekannt ist⁵⁾; darnach wird ein β -Piperidino-propiofenon mit Phenylmagnesiumbromid zum 1,1-Diphenyl-3-piperidino-propanol-(1) umgesetzt; durch Behandlung dieses Carbinols mit dehydratisierenden Mitteln gelangt man zum N-(γ,γ -Diphenyl-allyl)-piperidin, aus dem durch katalytische Hydrierung das 1,1-Diphenyl-3-piperidino-propan erhalten wird; dieses ist im Kombinationspräparat „Aspasan“ als spasmolytische und bronchodilatorische Komponente enthalten.

Das folgende Formelschema zeigt den Reaktionsweg, den wir für die Synthese von Δ^2 -1,2-disubstituierten-4-Dialkylamino-butenen (V) eingeschlagen haben.

¹⁾ Schweizer Patent Nr. 265 665 vom 5. September 1947 (*J. R. Geigy AG.*).

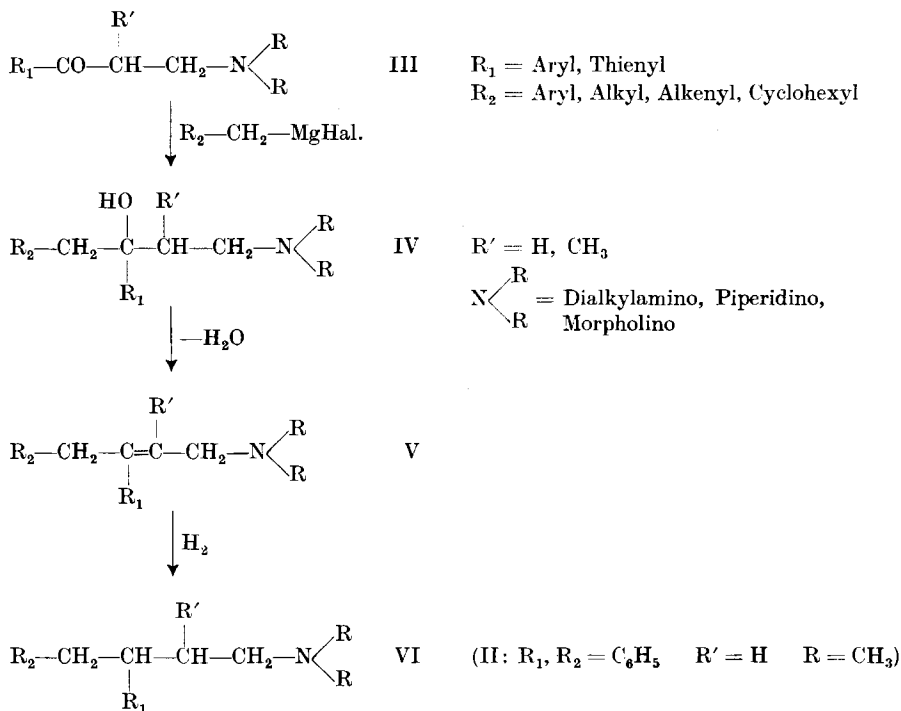
²⁾ *E. Rohrmann*, Amerikanisches Patent Nr. 2 485 662 vom 25. Oktober 1949 (angemeldet am 13. April 1948).

³⁾ *A. Marxer*, *Helv.* **24**, 209 E (1941).

⁴⁾ Vgl. auch Schweizer Patent Nr. 232 887 vom 25. Juli 1941 (*Ciba AG.*).

⁵⁾ *I. G.*, Französisches Patent Nr. 890 633; vgl. auch *D. W. Adamson*, *Soc.* **1949**, Suppl. 144.

Als Ausgangsmaterial dienten uns die leicht zugänglichen Kondensationsprodukte III, die nach der *Mannich*-Reaktion¹⁾ aus Methyl- oder Äthyl-ketonen, Formaldehyd und sekundären Aminen erhalten wurden. Diese liessen sich mit den aus Äthyl-, Allyl-, Cyclohexylmethyl-, Benzyl- und substituierten Benzyl-bromiden oder



-chloriden hergestellten *Grignard*-Verbindungen in ätherischer Lösung umsetzen. Nach saurer Hydrolyse wurden aus dem Reaktionsgemisch die basischen Carbinole IV erhalten. Die Ausbeuten sind zum Teil ziemlich bescheiden, wenn $\text{R}' = \text{H}$ ist; im Falle von $\text{R}' = \text{CH}_3$ verläuft die Reaktion auffallend gut. Die basischen Carbinole sind sehr stabile, in Wasser unlösliche, viskose Öle oder gut kristallisierende Substanzen. In Tabelle 1 sind die neuen Aminoalkohole, die analog den im experimentellen Teil beschriebenen dargestellt wurden, angeführt.

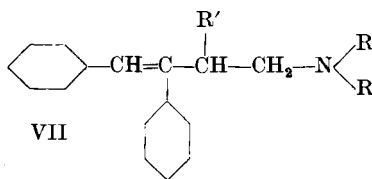
Die Wasserabspaltung aus den basischen Carbinolen IV gelingt durch Erhitzen mit sauren Dehydratisierungsmitteln²⁾ wie Kaliumhydrogensulfat, Phosphorsäure oder Phosphorpentoxyd, führt aber zu beträchtlichen Mengen Polymeren; am besten erwies sich noch

¹⁾ Organic Reactions, Vol. I, New York (1942), F. F. Blicke, The *Mannich*-reaction, p. 303ff.

²⁾ Houben, Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 2. Bd., p. 949—954.

80-proz. Phosphorsäure (Methode A). Im Gegensatz zu dem von *Marxer*¹⁾ beschriebenen 1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-butanol-(1), das durch Kochen mit Acetanhydrid direkt das Δ^1 -1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-buten liefert, gelingt die Dehydratisierung der 1,2-disubstituierten 4-Dialkylamino-butanole-(2) (IV) in siedendem Acetanhydrid nicht; für die Abspaltung von Essigsäure aus dem gebildeten Acetat sind derart hohe Temperaturen ($> 240^\circ$) erforderlich, dass grösstenteils Verharzung erfolgt. Hingegen erwies sich zur Vermeidung der Harzbildung folgende Methode als vorteilhaft: Das basische Carbinol IV wird in Chloroformlösung mit trockenem Chlorwasserstoff und Thionylchlorid behandelt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum löst man das zurückbleibende, rohe Chlorid-Hydrochlorid direkt in 2 bis 4 Teilen Pyridin und erwärmt 1–6 Stunden am Wasserbad, wobei sich die intramolekulare Chlorwasserstoffabspaltung vollzieht (Methode B). An Stelle von Pyridin kann man das rohe Chlorid-Hydrochlorid auch $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde in Dimethylanilin auf 180 – 190° erhitzen (Methode D). Eine weitere Variante besteht darin, dass man das basische Carbinol (IV) in 1,5 bis 2 Teilen Pyridin löst, bei 0 – 5° 2 Mol Thionylchlorid zutropfen lässt und anschliessend am Wasserbad erwärmt (Methode C). Hernach wird mit Natronlauge versetzt und das Pyridin bzw. Dimethylanilin mit Wasserdampf abgeblasen. Aus dem Rückstand lässt sich das mit Wasserdampf nicht flüchtige 1,2-disubstituierte 4-Dialkylamino-buten (V) isolieren und durch Destillation im Vakuum in reiner Form gewinnen.

Es sollte erwartet werden, dass die Dehydratisierung der basischen Carbinole IV zu ungesättigten Verbindungen führt, denen die Konstitution von Δ^1 -Butenen zukommen würde:



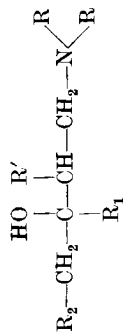
In der eingangs genannten amerikanischen Patentschrift²⁾ wird den nach diesem Verfahren erhaltenen Diphenyl-derivaten tatsächlich die Konstitution von α -(Aminoalkyl)-stilbenen (VII) gegeben. In einer folgenden Arbeit zeigen wir, dass die nach einer eindeutig zu α -(Amino-alkyl)-stilbenen führenden Darstellungsmethode erhaltenen Verbindungen wohl isomer, aber nicht identisch sind mit den hier beschriebenen 1,2-Diphenyl-4-dialkylamino-butenen. Die Isomerenpaare unterscheiden sich nicht nur in ihren physikalisch-chemischen Konstanten, sondern auch sehr auffallend in ihren biologischen Eigenschaften. Durch katalytische Hydrierung hingegen erhält man aus beiden Buten-Derivaten dasselbe Butanderivat.



¹⁾ Loc. cit.






²⁾ Loc. cit.

Tabelle 1.

1,2-disubstituierte 4-Amino-butano-le-(2).



R ₂	R ₁	R'	N $\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R} \end{array}$	Aus- beute in % ¹⁾	Siedepunkt (oder Smp.)	Elementaranalysen		
						% C	% H	% N
CH ₃	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	62	130–131 ⁰ /12 mm	ber. 75,30 gef. 75,50	10,22 10,25	6,76 6,84
CH ₂ =CH	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	66	139–141 ⁰ /12 mm	ber. 76,65 gef. 76,69	9,66 9,51	6,39 6,38
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	65 ³⁾				
C ₆ H ₅ ²⁾	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	40	138–139 ⁰ /0,2 mm	ber. 80,14 gef. 80,29	8,40 8,55	6,02 5,94
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N(C ₂ H ₅) ₂	47	150 ⁰ /0,2 mm	ber. 80,55 gef. 80,75	8,88 9,15	4,65 4,71
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N  CH ₂	63	Smp. 84 ^{0 5)}	ber. 81,50 gef. 81,39	8,80 8,97	4,53 4,63
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N 	40	Smp. 100–101 ^{0 5)}	ber. 77,26 gef. 77,12	8,13 8,10	4,46 4,50
C ₆ H ₅ ³⁾	C ₆ H ₅	CH ₃	N(CH ₃) ₂	85	138–139 ⁰ /0,1 mm	ber. 80,51 gef. 80,77	8,90 8,66	4,95 4,82
p-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	30	133–135 ⁰ /0,02 mm	ber. 80,51 gef. 80,66	8,90 8,59	4,94 4,78

$3',4'-(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_3$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	30	148°/0,02 mm	ber. 80,75 gef. 80,61	9,13	4,71
$p-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	32	171–172°/0,15 mm	ber. 76,20 gef. 76,08	9,11	4,35
$o-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	20	168–170°/0,1 mm	ber. 76,20 gef. 76,34	8,42	4,68
C_6H_5	$p-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	73	157–158°/0,1 mm	ber. 76,20 gef. 76,15	8,24	4,71
$p-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	$p-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	50	186–190°/0,15 mm		8,42	4,68
$p-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	60	146–149°/0,1 mm	ber. 72,80 gef. 73,01	7,30	4,61
$p-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	70	Smp. = 90° ⁶⁾	ber. 71,78 gef. 71,92	6,99	4,74
 C_6H_5	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	22	180–183°/0,2 mm	ber. gef.	7,61	4,41
							7,48	4,52
								4,33
C_6H_5 ²⁾		H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	40	133–135°/0,4 mm	ber. 69,76 gef. 69,88	7,69	5,09
		CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	78	142–145°/0,25 mm		7,49	5,25
C_6H_5		H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	60 ³⁾		ber. 70,52 gef. 70,33	8,01	4,84
							7,82	4,60

1) Bezogen auf Aminoketon.

2) Im experimentellen Teil beschrieben.

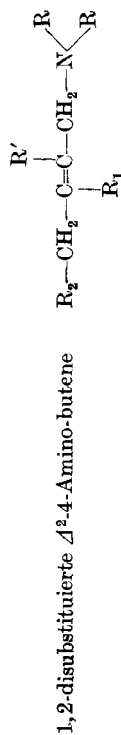
3) Ausbeute an Rohprodukt, dieses wurde direkt weiterverarbeitet.



4) Herstellung der *Grignard*-Verbindung aus *p*-Methoxybenzylchlorid nach *Gilman & Morris*, Bl. [4] 49, 8 (1931).

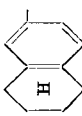



5) Umkristallisiert aus Alkohol.

6) Umkristallisiert aus Petroläther.

Tabelle 2.



R ₂	R ₁	R'	R N \begin{array}{l} / R \\ \backslash R \end{array}	Aus- be- the- re in %	Base Siedepunkt	Hydro- chlorid Smp.	Elementaranalysen			
							Bruttoformel	% C	% H	% N % Cl
CH ₃	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	B 65	116–118°/12 mm	174–176°	C ₁₃ H ₁₉ N	ber. 82,47 gef. 82,46	10,12 10,05	7,41 7,38
CH ₂ =CH	C ₂ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	B 49	113–114°/13 mm	143–144°	C ₁₄ H ₁₉ N	ber. 83,52 gef. 83,44	9,52 9,33	6,96 7,08
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	B 26	126–130°/0,2 mm	244–245°	C ₁₈ H ₂₇ N	ber. 83,84 gef. 83,98	10,40 10,58	5,29 5,45
C ₆ H ₅ ¹⁾	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	A 35	129–130°/0,15 mm	135–138°	C ₁₈ H ₂₁ N	ber. 86,00 gef. 85,99	8,43 8,34	
				B 90	126–128°/0,1 mm	135–138°				
				C 68	127–129°/0,1 mm	135–138°				
				D 62	132–134°/0,25 mm	135–138°				
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N(C ₂ H ₅) ₂	B 65 A 32	141–142°/0,4 mm	112–115°	C ₂₀ H ₂₅ N	ber. 85,96 gef. 85,79	9,02 8,73	5,02 5,17
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N  CH ₂	A 80	161–165°/0,2 mm	246–249°	C ₂₁ H ₂₅ N, HCl	ber. 76,91 gef. 76,69	8,00 7,96	4,27 4,47
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N  O	B 75		187–190°	C ₂₀ H ₂₃ ON, HCl	ber. 72,80 gef. 72,73	7,34 6,99	4,25 4,03
C ₆ H ₅ ¹⁾	C ₆ H ₅	CH ₃	N(CH ₃) ₂	B 80	115–116°/0,01 mm	165–168°	C ₁₉ H ₂₃ N	ber. 85,98 gef. 85,86	8,74 8,61	5,28 5,14

p-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	C 70 A 38	127-129°/0,02 mm	177-180°	C ₁₉ H ₂₃ N	ber. 85,98 gef. 85,79	8,74 8,86	5,28 5,30
3',4'-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	C 68	140-141°/0,01 mm	165-168°	C ₂₀ H ₂₅ N	ber. 85,96 gef. 85,88	9,02 8,90	5,02 5,15
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	B 75 A 33	157-158°/0,06 mm	171-174°	C ₁₉ H ₂₃ ON	ber. 81,08 gef. 81,19	8,24 8,25	4,98 4,72
o-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	D 65	135-137°/0,02 mm	hygro- skopisch	C ₁₉ H ₂₃ ON	ber. 81,08 gef. 80,86	8,24 7,99	4,98 5,06
C ₆ H ₅	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	N(CH ₃) ₂	B 78	158-160°/0,2 mm		C ₁₉ H ₂₃ ON	ber. 81,08 gef. 80,84	8,24 7,94	4,98 5,10
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	N(CH ₃) ₂	B 41	180-182°/0,1 mm		C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N	ber. 77,12 gef. 76,96	8,10 7,96	4,50 4,42
p-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	B 78	140-142°/0,2 mm	168-172°	C ₁₈ H ₂₀ NCl, HCl	ber. 67,08 gef. 66,96	6,52 6,52	4,34 4,26
p-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	N(CH ₃) ₂	B 55	136-138°/0,03 mm	194-200°	C ₁₉ H ₂₂ NCl, HCl	ber. 67,84 gef. 67,78	6,90 6,72	4,17 4,27
 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	B 52	179-180°/0,2 mm		C ₂₂ H ₂₇ N	ber. 86,52 gef. 86,33	8,92 9,01	4,59 4,48
 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	B 71	123-124°/0,1 mm		C ₁₆ H ₁₉ NS	ber. 74,65 gef. 74,80	7,44 7,24	5,45 5,39
C ₆ H ₅ ¹⁾		CH ₃	N(CH ₃) ₂	B 86	119-121°/0,1 mm	164-167°	C ₁₇ H ₂₁ NS, HCl	ber. 66,30 gef. 66,23	7,21 7,12	4,55 4,48
C ₆ H ₅		H	N(CH ₃) ₂	B 51	146-147°/0,15 mm	(Pikrat: 151-154°)	C ₁₆ H ₁₈ NSCl	ber. 65,83 gef. 66,00	6,22 6,13	4,80 4,79

¹⁾ Im experimentellen Teil beschrieben.

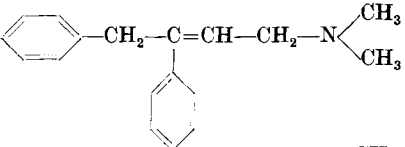
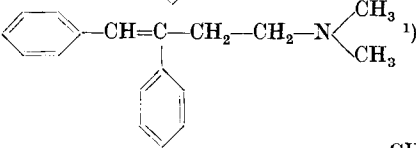
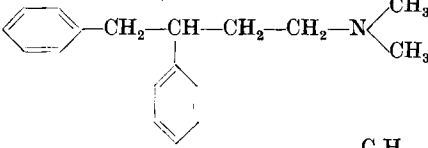
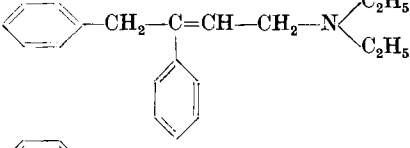
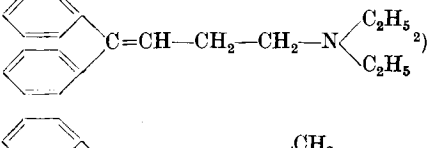
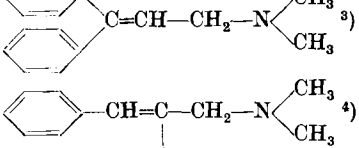

Die Behandlung mit Ozon oder Benzopersäure von hier beschriebenen ungesättigten Basen führte zu keinen fassbaren Abbauprodukten; dagegen lieferte die Oxydation der ungesättigten 1,2-Diphenyl-Derivate mit Kaliumpermanganat Desoxybenzoin, das sich durch sein Oxim und Semicarbazon charakterisieren liess. Damit dürfte die Konstitution der neuen Verbindungen als Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-dialkyl-amino-butene für gesichert gelten.

In Tabelle 2 sind die dargestellten Δ^2 -Butenderivate, die analog den im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen entweder durch direkte Dehydratisierung (Methode A) der basischen Carbinole oder über deren Chloride und intramolekularer Chlorwasserstoffabspaltung (Methoden B, C, D) erhalten wurden, nebst Angaben ihrer Charakteristika und Elementaranalysenwerte, zusammengestellt. Die in 1,2-Stellung disubstituierten 4-Amino- Δ^2 -butene stellen farblose bis schwach gelbe, mässig viskose Öle dar, die sich als einsäurige Basen titrieren lassen. Ihre Hydrochloride kristallisieren in den meisten Fällen gut und sind in Wasser sehr leicht löslich. Mit Methyljodid oder höheren Alkylhalogeniden lassen sich aus den Basen quantitativ die gut kristallisierenden quaternären Ammoniumsalze darstellen.

Das durch katalytische Hydrierung erhaltene 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan (II) ergab in der biologischen Prüfung eine dem stark wirksamen „Antergan“ (I) histaminolytisch weit unterlegene Wirkung. Überraschenderweise zeigte jedoch das ungesättigte Zwischenprodukt, das Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-dimethyl-amino-buten, eine beachtenswerte Antihistamin-Wirkung, die zwar diejenige des „Antergan“ nicht erreichte, aber immerhin der anderer in der medizinischen Praxis eingeführten Antihistaminpräparaten mindestens gleichwertig ist. In den Tabellen 3 und 4 werden einige Befunde unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Domenjoz) von 1,2-disubstituierten Δ^2 -4-Dialkylamino-butenen wiedergegeben; vergleichsweise auch die gefundenen Werte für das aus Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten durch Hydrierung erhaltene Butenderivat II, ferner diejenigen des in der folgenden Arbeit beschriebenen isomeren Δ^1 -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten (Stilbenderivat) und desdem Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-buten isomeren Δ^1 -1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-butens von Marzer¹⁾ und der in der aliphatischen Kette um eine CH_2 -Gruppe verkürzten homologen 1,1-Diphenyl- und 1,2-Diphenyl-3-dimethylaminopropene. Die Prüfung der Substanzen erfolgte in Form der wasserlöslichen Hydrochloride. Es ist daraus ersichtlich, dass für die Wirkung gegen den Histaminspasmus nicht nur der kleine basische Rest (Dimethylamino) oder die Art der Substituenten in 1- und 2-Stellung, sondern auch die Lage der Doppelbindung in einer C_4 -Kette von wesentlicher Bedeutung ist.

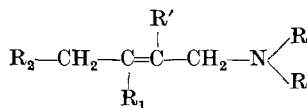
¹⁾ A. Marzer, Helv. **24**, 209 E (1941).




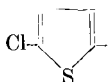
Tabelle 3.

	Antihista- minwirkung ⁵⁾	Toxizität Maus ⁶⁾
	3,4 γ	48
	12,7 γ	55
	53,0 γ	52
	3,3 γ	41
	9,0 γ	28
	10,3 γ	52
	61 γ	

¹⁾ W. G. Stoll, Ch. Frey & Ch. J. Morel, Helv. 33, 1208 (1950).²⁾ Dargestellt nach Angaben von Marzer, Helv. 24, 216 E (1941).³⁾ Dargestellt analog den Angaben des Franz. Patentes No. 890 633 (I. G.); die Base siedet bei 125—126° unter 0,4 mm, das Hydrochlorid schmilzt bei 171°.⁴⁾ Analog dargestellt durch Dehydratisierung von 1,2-Diphenyl-3-dimethylamino-propanol-(2). Das 1,2-Diphenyl-3-dimethylamino-propen siedet bei 113° unter 0,08 mm, das Hydrochlorid schmilzt bei 204—206°.⁵⁾ Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach Magnus. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.⁶⁾ I. v. Applikation; D. l. 50, Angabe in mg/kg.

Tabelle 4.



R_2	R_1	R'	$\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array}$	Anti-histamin-wirkung ¹⁾	Toxizität Maus ²⁾
CH_3	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	17 γ	
$\text{CH}_2=\text{CH}$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	14 γ	
C_6H_{11}	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	9 γ	
C_6H_5	C_6H_5	H	$\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2$	4,2 γ	42,5
C_6H_5	C_6H_5	CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	11,1 γ	48
$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	5,3 γ	
$3',4'-(\text{CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	31,7 γ	
$p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2,5 γ	42
$o\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	8,3 γ	37,5
C_6H_5	$p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	11,0 γ	
$p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	$p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	14,0 γ	
$p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3,5 γ	45
$p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	24,0 γ	55
	C_6H_5	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	7,0 γ	
C_6H_5		H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	5,6 γ	47,5
C_6H_5		CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	16,0 γ	29
C_6H_5		H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	7,0 γ	32,5

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

I. 1,2-Disubstituierte 4-Aminobutanole-(2) (IV).

1. 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butanol-(2). Eine Lösung von 65 g β -Dimethylaminopropiophenon³⁾ in 100 cm³ absolutem Äther wird unter Rühren zum *Grignard*-Reagens — hergestellt aus 15,5 Magnesiumspänen, 300 cm³ absolutem Äther und

¹⁾ Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach *Magnus*. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.

²⁾ I. v. Applikation; Angabe in mg/kg, D. I. 50.

³⁾ *Mannich & Heilner*, B. 55, 356 (1922).

80 g Benzylchlorid — zutropfen gelassen, die Reaktionslösung noch 3 Stunden im Sieden gehalten und in ein Gemisch von Eis und konz. Salzsäure eingerührt. Neutralteile werden durch Abtrennen der Ätherschicht und nochmaliges Ausschütteln der sauren, wässrigen Schicht mit Äther entfernt, die wässrige Lösung mit Ammonchlorid versetzt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgeschiedene basische Öl wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum destilliert, wobei die Fraktion von 170–180° unter 0,7 mm aufgefangen wird. Nochmals fraktioniert, wurden 41 g = 40% der Theorie eines farblosen, viskosen Öles vom Sdp. 138–139° unter 0,2 mm erhalten. Das basische Öl ist in verdünnter Salzsäure sehr leicht und klar löslich.

$C_{18}H_{23}ON$ Ber. C 80,29 H 8,55 N 5,94%
Gef. „ 80,14 „ 8,40 „ 6,02%

2. 1, 2-Diphenyl-3-methyl-4-dimethylamino-butanol-(2). Eine *Grignard*-Lösung, hergestellt aus 24 g Magnesium, 800 cm³ absolutem Äther und 126 g Benzylchlorid wird mit 103 g (α -Methyl- β -dimethylamino)-äthyl-phenyl-keton¹⁾ reagieren gelassen und nach zusätzlichem Kochen unter Rückfluss während 1 Stunde wie oben aufgearbeitet. Es wurden 130 g = 85% der Theorie des basischen Carbinols als hochviskoses Öl vom Sdp. 138–139° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{19}H_{25}ON$ Ber. C 80,51 H 8,90 N 4,95%
Gef. „ 80,77 „ 8,66 „ 4,82%

3. 1-Phenyl-2- α -thienyl-3-methyl-4-dimethylamino-butanol-(2). Zu einer aus 29 g Magnesium, 750 cm³ absolutem Äther und 150 g Benzylchlorid hergestellten *Grignard*-Lösung wird eine Lösung von 59 g 2-Methyl-3-dimethylamino-propio-2-thienon²⁾ in 50 cm³ absolutem Äther derart zutropft, dass der Äther leicht am Rückfluss siedet. Nach Beendigung lässt man noch 3 Stunden kochen, giesst unter gutem Rühren in Eiswasser, dem 150 cm³ konz. Salzsäure zugesetzt sind, und dekantiert die Ätherschicht ab. Ein Teil des basischen Carbinols scheidet sich als kristallisiertes Hydrochlorid aus der salzsauren wässrigen Schicht ab; es wird abgenutscht und mit Äther gewaschen. Der Rest des basischen Carbinols wird aus dem sauber ausgeätherten, salzsauren, wässrigen Filtrat als Base isoliert und zusammen mit der aus dem kristallisierten Hydrochlorid freigesetzten Base im Vakuum 2mal destilliert, wobei 69 g = 78% der Theorie eines hochviskosen Öles vom Sdp. 142–145° unter 0,25 mm erhalten wurden.

$C_{17}H_{23}OSN$ Ber. C 70,52 H 8,01 N 4,84%
Gef. „ 70,33 „ 7,82 „ 4,60%

II. 1, 2-Disubstituierte Δ^2 -Aminobutene (V).

1. Δ^2 -1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten.

Methode A. 46 g 1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-butanol-(2) werden in 140 cm³ 80-proz. Phosphorsäure gelöst und 1 Stunde auf 130–135° erwärmt. Nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit Soda alkalisch gestellt und ausgeäthert. Nach Trocknen der Ätherlösung und Abdampfen des Lösungsmittels wird im Vakuum destilliert. Neben einem relativ grossen Destillationsrückstand erhält man ein leicht viskoses, basisches Öl, das bei nochmaliger Destillation bei 129–130° unter 0,15 mm übergeht; Ausbeute: 15 g = 35% der Theorie.

$C_{18}H_{21}N$ Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 85,99 H 8,34%
Hydrochlorid, Smp. 135–138°.
Jodmethylat, Smp. 126–130° (aus Wasser).
Bromäthylat, Smp. 147–150° (aus Aceton).

Methode B. 58 g des basischen Carbinols werden in 125 cm³ Chloroform gelöst und unter Kühlen trockener Chlorwasserstoff bis zur bleibenden kongosauren Reaktion eingeleitet; dann lässt man unter Rühren und Eiskühlung 40 g Thionylchlorid zutropfen, wärmt nach Beendigung langsam auf, hält 1 Stunde bei 50–60° und dampft die Reaktions-

¹⁾ E. B. Knott, Soc. 1947, 1193.

²⁾ F. F. Blicke & J. H. Burckhalter, Am. Soc. 64, 453 (1942).

lösung im Vakuum vollständig ein. Der Rückstand wird in 75 cm³ Pyridin gelöst und 3 Stunden am kochenden Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von verdünnter Natronlauge bläst man das Pyridin mit Wasserdampf ab und isoliert das Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten durch Ausschütteln mit Äther. Nach zweimaliger Destillation erhält man 49 g = 90% der Theorie vom Sdp. 126—128° unter 0,1 mm.

$C_{18}H_{21}N$ Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 86,12 H 8,30%

Methode C. Zu einer Lösung von 27 g des basischen Carbinols in 50 cm³ Pyridin werden unter Rühren bei 0° 24 g Thionylchlorid langsam zutropfen gelassen, dann noch 1 Stunde bei 0° weitergerührt, langsam aufgewärmt und 1 Stunde am kochenden Wasserbad gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben. Es wurden 17 g = 68% der Theorie vom Sdp. 127—129° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{18}H_{21}N$ Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 86,18 H 8,32%

Methode D. 30 g des basischen Carbinols werden wie nach Methode B in Chloroformlösung mit HCl und SOCl₂ behandelt, das rohe Chlorid-Hydrochlorid in 150 g Dimethylanilin gelöst und 1 Stunde am Steigrohr auf 180—190° erhitzt. Nach Zugabe von verdünnter Natronlauge wird das Dimethylanilin mit Wasserdampf abdestilliert, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherlösung die Base mit verdünnter Salzsäure wieder entzogen, nach Filtrieren der salzsauren wässrigen Lösung die Base durch Zugabe von Ammoniak abgeschieden und in Äther aufgenommen. Es wurden 17 g = 62% der Theorie vom Sdp. 132—134° unter 0,25 mm erhalten.

$C_{18}H_{21}N$ Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 85,94 H 8,40%

2. Δ^2 -1, 2-Diphenyl-3-methyl-4-dimethylamino-buten. 126 g 1,2-Diphenyl-3-methyl-4-dimethylamino-butan-ol-(2) wurden nach Methode B in 250 cm³ Chloroform mit trockenem Chlorwasserstoff und 110 g Thionylchlorid reagieren gelassen und nach Abdampfen des Lösungsmittels das rohe Chlorid-Hydrochlorid in 220 cm³ Pyridin 3 Stunden am kochenden Wasserbad erwärmt. Nach Aufarbeitung und 2maliger Destillation im Vakuum wurden 94 g = 80% der Theorie eines leicht viskosen, fast farblosen Öles vom Sdp. 115—116° unter 0,01 mm erhalten.

$C_{18}H_{23}N$ Ber. C 85,98 H 8,74 N 5,28%

Gef. „ 85,86 „ 8,61 „ 5,14%

Hydrochlorid, Smp. 165—168°.

3. Δ^2 -1-Phenyl-2- α -thienyl-3-methyl-4-dimethylamino-buten. 69 g 1-Phenyl-2- α -thienyl-3-methyl-4-dimethylamino-butan-ol-(2) wurden in 300 cm³ Chloroform (nach Methode B) mit trockenem Chlorwasserstoff und 28,5 g Thionylchlorid behandelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 30—35° wurde der Rückstand in 150 cm³ Pyridin 3 Stunden auf 90—100° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation im Vakuum wurden 55 g = 86% der Theorie eines leicht viskosen, fast farblosen Öles vom Sdp. 119—121° unter 0,1 mm erhalten. Das Hydrochlorid (über P₂O₅ getrocknet) schmilzt bei 164—167°.

$C_{17}H_{21}SN, HCl$ Ber. C 66,30 H 7,21 N 4,55 Cl 11,52%

Gef. „ 66,23 „ 7,12 „ 4,48 „ 11,73%

III. Oxydationsversuche an Δ^2 -1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten.

1. Mit Benzopersäure. 5,0 g der freien Base wurden unter Kühlen mit Kältemischung in eine aus 5,0 g Benzoylperoxyd und 10 cm³ 5,25-proz. Natriummethylat-Lösung in 20 cm³ Chloroform hergestellte Benzopersäure-Lösung eingetragen und 48 Stunden im Eisschrank stehengelassen. Nach Aufarbeitung über die salzsaure, wässrige Lösung wurde die eingesetzte Base unverändert zurückgewonnen: 4,6 g vom Sdp. 127—129° unter 0,1 mm.

$C_{18}H_{21}N$ Ber. C 86,00 H 8,43 N 5,57%

Gef. „ 85,88 „ 8,50 „ 5,45%

2. Mit Ozon. 10,0 g der freien Base wurden in Chloroformlösung 3 Stunden ozonisiert, dann nach Zugabe von 1 Volumen Wasser unter Rühren 1 Stunde gekocht und nach Abkühlen die basischen, sauren und neutralen Reaktionsprodukte isoliert. Als basisches

Produkt wurden 8,3 g eines gelben Öles erhalten, das sich bei der Destillation im Hochvakuum vollständig zersetzte. Saure Produkte wurden nur in Spuren gefunden. Das neutrale Öl (0,7 g) erwies sich Aldehyd- und Ketonreagenzien gegenüber indifferent.

3. Mit Kaliumpermanganat. Zu einer wässrigen Lösung von 5,75 g des Hydrochlorides wurde unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 6,2 g KMnO_4 in 500 cm^3 Wasser derart zutropfen gelassen, dass bis zuletzt jeder Tropfen augenblicklich entfärbt wurde. Dann wurde vom Braunstein abfiltriert, mit Äther nachgewaschen, das wässrige, alkalische Filtrat ebenfalls mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen nacheinander mit Bikarbonatlösung, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft; es hinterblieben 3,1 g eines neutralen Öles, das nach einiger Zeit zu einer halbfesten Kristallmasse erstarrte. Diese gab ein Oxim, das bei 96–97° schmolz; mit Desoxybenzoin-oxim (Smp. 98°) zeigte es keine Schmelzpunktdepression. Das Semicarbazon schmolz bei 145–148° und ergab mit Desoxybenzoin-semicarbazon (Smp. 147–148°) ebenfalls keine Depression.

Aus dem wässrig alkalischen Filtrat liess sich eine geringe Menge (0,6 g) Benzoesäure vom Smp. 122° isolieren.

IV. 1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan (II).

10,0 g Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan wurden in 200 cm^3 Alkohol gelöst, mit der berechneten Menge 1-n. Salzsäure (39,8 cm^3) neutralisiert, 0,25 g Platinoxid-Katalysator (in Alkohol vorhydriert) zugegeben und bei Zimmertemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach 12 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand; es wurden 890 cm^3 H_2 (Theorie 890 cm^3) verbraucht. Die Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes ergab 8,5 g eines mässig viskosen, farblosen Öles vom Sdp. 126–127° unter 0,1 mm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}$	Ber. C 85,32	H 9,15	N 5,53%
	Gef. „ 85,33	„ 9,01	„ 5,60%

Hydrochlorid, Smp. 157–158°.

Pikrat, Smp. 132°.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von 1,2-disubstituierten Δ^2 -4-Aminobutenen beschrieben, die darauf beruht, dass tertiäre Aminoketone mit Grignard-Verbindungen von substituierten Methylhalogeniden umgesetzt werden und aus den dabei erhaltenen 1,2-disubstituierten tert.-Amino-butanolen Wasser abgespalten wird. An Stelle der direkten Wasserabspaltung erwies sich der Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor mit anschliessender intramolekularer Chlorwasserstoffabspaltung vorteilhafter.

Für die Lage der Doppelbindung in Δ^2 -Stellung spricht der Oxydationsabbau von 1,2-Diphenylderivaten, wobei Desoxybenzoin erhalten wurde. Die Hydrierung der ungesättigten Verbindungen lieferte die entsprechenden 1,2-disubstituierten 4-Amino-butane.

Die Verbindungen wurden auf ihre Antihistaminwirksamkeit geprüft; während die gesättigten Verbindungen sich als uninteressant erwiesen, zeigten einige Vertreter der ungesättigten Reihe gute Antihistaminwirkung.

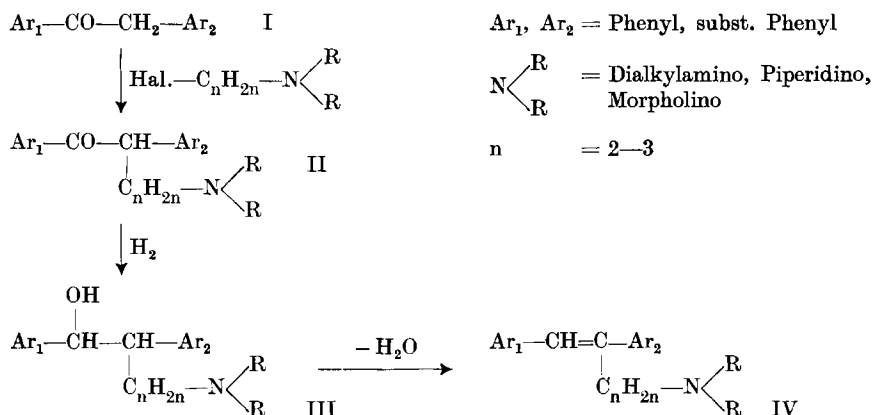
Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitung Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

154. Antihistaminica III¹⁾. Über α -(Aminoalkyl)-stilbene

von W. G. Stoll, Ch. Frey und Ch. J. Morel.

(31. V. 50.)

In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ wurde über 1,2-disubstituierte Δ^2 -4-Amino-butene, die durch Dehydratisierung von 1,2-disubstituierten 4-Amino-butanolen-(2) erhalten wurden, berichtet. Darstellung und Eigenschaften von isomeren Diarylalkenylaminen, denen die Konstitution von α -(Aminoalkyl)-stilbenen zukommt, werden in der vorliegenden Arbeit beschrieben. Die Synthese lässt sich durch folgendes Formelschema wiedergeben:



Als Ausgangsmaterial dienten uns die leicht zugänglichen Desoxybenzoine I. *Eisleb*²⁾ hat mit Hilfe von Natriumamid Desoxybenzoin mit β -Diäthylamino-äthylchlorid zum ms-(β -Diäthylamino-äthyl)-desoxybenzoin (II: Ar₁, Ar₂ = Phenyl, R = C₂H₅, n = 2) umgesetzt. Nach dieser Methode liessen sich in einfacher Weise und im allgemeinen mit guten Ausbeuten die ms-(Dialkylaminoalkyl)-desoxybenzoine (II) herstellen. In Tabelle 1 sind die neuen Verbindungen, die analog dem im experimentellen Teil beschriebenen ms-(β -Dimethylaminoäthyl)-desoxybenzoin dargestellt wurden, aufgeführt.

Die Reduktion der basischen Ketone II zu den Aminoalkoholen III gelingt mit den meisten für die Reduktion eines Ketons zum sekundären Alkohol bekannten Methoden³⁾. Als gut brauchbar erwies sich

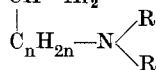
¹⁾ II. Mitt. W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, *Helv.* **33**, 1194 (1950).

²⁾ O. *Eisleb*, *B.* **74**, 1437 (1941).

³⁾ *Houben*, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 2. Bd., p. 245—250.

die Niederdruckhydrierung bei 40–50° in verdünntem Alkohol mit *Raney*-Nickel und zusätzlichem Platin-Kohle-Katalysator. Das Aminoketon wird zur Hydrierung zweckmässig in Form eines löslichen Salzes, z. B. seines Hydrochlorides eingesetzt. Bei Verwendung des freien Aminoketons besteht die Gefahr, dass während der Hydrierung teilweise Wasserabspaltung erfolgt und das dabei entstehende Stilben-derivat leicht zur Alkanverbindung hydriert wird.

Tabelle 1.

meso-(Aminoalkyl)-desoxybenzoine $\text{Ar}_1\text{—CO—CH—Ar}_2$ 

Ar_1	Ar_2	C_nH_{2n}	$\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array}$	Siedepunkt	Aus- beute %
$\text{C}_6\text{H}_5^1)$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	135–137°/0,03 mm	80
C_6H_5	$p\text{—CH}_3\text{—C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	157–160°/0,6 mm	75
C_6H_5	$p\text{—CH}_3\text{O—C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	158–160°/0,1 mm	30
C_6H_5	$p\text{—Cl—C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	165–166°/0,5 mm	72
$p\text{—CH}_3\text{—C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	157–158°/0,8 mm	70
$p\text{—CH}_3\text{O—C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	165–166°/0,05 mm	45
$p\text{—CH}_3\text{O—C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4$	196–200°/0,2 mm	70
$p\text{—CH}_3\text{O—C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_3\text{O}$	Smp. 118–119° ²⁾	65
$p\text{—Cl—C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	168–170°/0,5 mm	74
$2,5\text{—}(\text{CH}_3)_2\text{—C}_6\text{H}_3$	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	158–160°/0,4 mm	60
C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}(\text{CH}_3)$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	147–148°/0,3 mm	48
C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	150–153°/0,2 mm	58

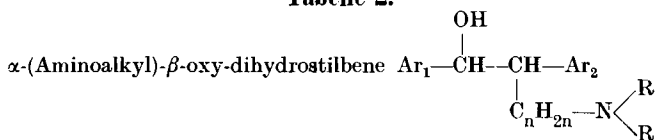
Sehr einfach und zuverlässig erwies sich das Reduktionsverfahren mit Aluminiumisopropylat nach *Meerwein-Ponndorf-Verley*³⁾. Der stark basische Charakter der Aminoketone stört den Verlauf der Reaktion nicht. Die Reduktionsprodukte wurden aus dem Reaktionsgemisch über ihre salzsaure, wässrige Lösung als freie Aminoalkohole isoliert und durch Destillation im Vakuum gereinigt. Die α -(Dialkylaminoalkyl)- β -oxy-dihydro-stilbene werden als stark viskose farblose Öle erhalten, die teilweise langsam kristallisieren und aus geeigneten Lösungsmitteln in kristalliner Form anfallen. Da zwei optisch aktive C-Atome vorhanden sind, besteht die Möglichkeit, dass 2 Racemate entstehen, doch wurde der Frage im Rahmen dieser Arbeit keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt. In Tabelle 2 sind die, entweder durch katalytische Hydrierung oder durch Reduktion mittels Aluminiumisopropylat dargestellten, neuen Verbindungen wiedergegeben.

¹⁾ Im experimentellen Teil beschrieben.

²⁾ Umkristallisiert aus Äthanol.

³⁾ Neuere Methoden der präp. organ. Chemie, Berlin 1943, p. 137ff.

Tabelle 2.



Ar ₁	Ar ₂	C _n H _{2n}	N $\begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$	Me- tho- de ¹⁾	Siedepunkt	Aus- bente %
C ₆ H ₅ ²⁾	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	A	130–132°/0,01 mm	72
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	B	153–154°/0,1 mm	90
C ₆ H ₅	p-CH ₃ —C ₆ H ₄	CH ₂ —CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	B	163–165°/0,6 mm	82
C ₆ H ₅	p-CH ₃ O—C ₆ H ₄	CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	170–172°/0,2 mm	78
C ₆ H ₅	p-Cl—C ₆ H ₄	CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	166°/0,4 mm	88
p-CH ₃ —C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	163–164°/0,7 mm	85
p-CH ₃ O—C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	168–170°/0,05 mm	86
p-CH ₃ O—C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N $\begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	B	Smp. 86–88° ³⁾	60
p-CH ₃ O—C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N $\begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ O	B	Smp. 114–116° ³⁾	68
p-Cl—C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	A	169°/0,4 mm	73
2,5-(CH ₃) ₂ —C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	A	161–162°/0,2 mm	75
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH(CH ₃)	N(CH ₃) ₂	B	151–152°/0,2 mm	85
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	158–160°/0,4 mm	79

Bei den Versuchen zur Dehydratisierung der α -(Dialkylaminoalkyl)- β -oxy-dihydrostilbene (III) zeigte es sich, dass diese Verbindungen den üblichen Dehydratisierungsmitteln energischeren Widerstand entgegensetzen als die in der vorangehenden Arbeit⁴⁾ beschriebenen, isomeren 1,2-Diaryl-4-dialkylamino-butanole-(2).

Kayser⁵⁾ gelang durch Destillation von 1,2,3-Triphenylpropanol-(1) C₆H₅—CH(OH)—CH(C₆H₅)—CH₂—C₆H₅ über KHSO₄ sehr leicht die Abspaltung von 1 Mol Wasser; die dabei isolierte Verbindung war jedoch nicht identisch mit α -Benzylstilben⁶⁾ und ebenso wenig mit 1¹-1,1,3-Triphenyl-propan⁷⁾. Dagegen erwiesen sich 1,2-Diphenyl-propanol-(1) C₆H₅—CH(OH)—CH(CH₃)—C₆H₅ und 1,2-Diphenyl-butanol-(1) C₆H₅—CH(OH)—CH(C₂H₅)—C₆H₅ sehr stabil; Kayser⁸⁾ konnte durch Destillation unter vermindertem Druck über H₂SO₄, KHSO₄ oder Oxalsäure keine Wasserabspaltung erzwingen; bei Destillation unter Normaldruck in Gegenwart von Dehydratisierungsmitteln erfolgte vollständige Zersetzung, ohne dass sich im Destillat das erwartete α -Methyl- bzw. α -Äthyl-stilben nachweisen liess.

Es ist um so überraschender, dass die Wasserabspaltung gelingt, wenn z. B. das von Kayser benutzte 1,2-Diphenyl-butanol-(1) in

¹⁾ Methode A = Reduktion durch katalytische Hydrierung, Methode B = Reduktion mit Aluminiumisopropylat.

²⁾ Im experimentellen Teil beschrieben.

³⁾ Rohprodukt direkt aus Äthanol umkristallisiert.

⁴⁾ Loc. cit. ⁵⁾ F. Kayser, Ann. chim. [11] **6**, 197 (1936).

⁶⁾ A. Orechoff, B. **47**, 94 (1914).

⁷⁾ A. Orechow & R. Grinberg, ж **48**, 1722 (C. **1923** I, 1619).

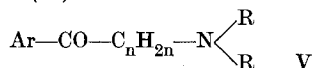
⁸⁾ F. Kayser, Ann. chim. (11), **6**, 191, 194 (1936).

4-Stellung eine Dialkylamino-Gruppe trägt (III: $\text{Ar}_1, \text{Ar}_2 = \text{Phenyl}, n = 2$). Die Dehydratisierung der α -(Dialkylaminoalkyl)- β -oxy-dihydrostilbene (III) kann in der Weise ausgeführt werden, dass man diese mit der 2—3fachen Menge pulverisiertem Kaliumhydrogensulfat gut vermischt und 1—2 Stunden im Kölbchen am kurzen Steigrohr auf 180—190° erhitzt, wobei sich neben Zersetzungsprodukten das schwefelsaure, basische Stilbenderivat bildet. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gelöst, ungelöste und neutrale Nebenprodukte durch Filtration und Ausschütteln mit Äther oder Benzol entfernt und aus der sauren wässrigen Lösung die basische Verbindung nach bekannten Methoden isoliert.

Eine ebenfalls zweckmässige Methode zur direkten Wasserabspaltung besteht darin, dass man eine Lösung des Aminoalkohols III in Toluol zu einer Suspension von Phosphorpentoxyd in siedendem absolutem Toluol zutropfen lässt. Die in Toluol ungelöste, zähe Reaktionsmasse wird in Wasser gelöst; nach Schichtentrennung und Entfernung aller neutralen Nebenprodukte kann aus der phosphorsauren, wässrigen Lösung das basisch substituierte Stilbenderivat mit Natronlauge abgeschieden und durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt werden.

Auch die in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ beschriebene Methode der intramolekularen Chlorwasserstoffabspaltung ist zur Darstellung der α -(Dialkylamino-alkyl)-stilbene geeignet; sie bietet jedoch in diesem Falle gegenüber der direkten Wasserabspaltung keine Vorteile.

Die α -(Aminoalkyl)-stilbene (IV) sind farblose bis schwach gelbe, mässig viskose Öle, die sich als einsäurige Basen titrieren lassen. Ihre Hydrochloride sind in Wasser sehr leicht löslich. Sowohl die freien Basen wie ihre Salze erwiesen sich immer als einheitlich, weshalb wir die Untersuchungen über cis-trans-Isomerie nicht weiter verfolgten. Die Behandlung mit KMnO_4 führt zu einer oxydativen Aufspaltung der Stilbenmolekel an der Äthylenbrücke; als Hauptprodukte wurden einerseits Benzoesäuren, die durch Weiteroxydation von primär entstandenen Benzaldehyden sich bilden und andererseits Dialkylamino-alkyl-aryl-ketone (V) erhalten.

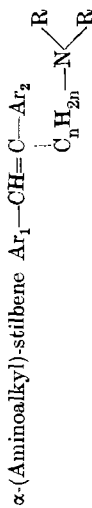



Die katalytische Hydrierung des α -(Dimethylamino-äthyl)-stilbens (IV: $\text{Ar}_1, \text{Ar}_2 = \text{Phenyl}, \text{R} = \text{CH}_3, n = 2$) lieferte fast quantitativ 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan. Dieses ist identisch mit der aus Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten durch katalytische Hydrierung erhaltenen Verbindung²⁾. Die Konstitution der dargestellten Diaryl-alkenylamine als α -(Aminoalkyl)-stilbene dürfte durch den einfachen Weg der Synthese und mit dem Nachweis der erwarteten Oxydations- und Hydrierungsprodukte als gesichert gelten.

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, *Helv.* **33**, 1194 (1950).

Tabelle 3.



Ar ₁	Ar ₂	C _n H _{2n}	$\text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \end{array}$	Me- tho- de ¹⁾	Aus- beu- te	Baase Siedepunkt	Hydro- chlorid Smp.	Elementaranalysen			
								Brutto- formel	% C	% H	% N
C ₆ H ₅ ²⁾	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	A	65	120-122°/0,1 mm	194-195°	C ₁₈ H ₂₁ N	ber. 86,00 gef. 86,20	8,43 8,30	5,58 5,58
C ₆ H ₅ ²⁾	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	B	48	131-133°/0,1 mm	153-154°	C ₂₀ H ₂₅ N	ber. 85,96 gef. 85,83	9,02 8,88	5,02 4,97
C ₆ H ₅	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	A	68	126-127°/0,1 mm	171-174°	C ₁₉ H ₂₃ N	ber. 85,98 gef. 85,80	8,74 8,61	5,28 5,14
C ₆ H ₅	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	37	140-142°/0,07	146-149°	C ₁₉ H ₂₃ ON	ber. 81,08 gef. 81,29	8,24 8,28	4,98 5,11
p-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	47	128-129°/0,1 mm	181-183°	C ₁₉ H ₂₃ N	ber. 85,98 gef. 85,73	8,74 8,86	5,28 5,20
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ ²⁾	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	C	40	167-169°/0,7 mm	147-150°	C ₁₉ H ₂₃ ON	ber. 81,08 gef. 80,98	8,24 8,12	4,98 4,95
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂	N 	B	41	165-168°/0,1 mm	197-200°	C ₂₂ H ₂₇ ON	ber. 82,15 gef. 82,38	8,47 8,55	4,36 4,36
p-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	42	132-134°/0,1 mm	185-187°	C ₁₈ H ₂₀ NCl	ber. 75,62 gef. 75,59	7,06 6,93	4,90 4,87
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃)	N(CH ₃) ₂	B	32	133-134°/0,1 mm	153-156°	C ₁₉ H ₂₃ N	ber. 85,98 gef. 85,93	8,74 8,57	5,28 5,13
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	B	45	139°/0,1 mm	136-138°	C ₁₉ H ₂₃ N	ber. 85,98 gef. 86,05	8,74 8,60	5,28 5,20

¹⁾ Methode A: Aminoalkohol dehydratisiert mit KHSO₄ bei 180-190°. Methode B: Aminoalkohol dehydratisiert mit P₂O₅ in siedendem Toluol. Methode C: Aminoalkohol behandelt mit SOCl₂, dann intramolekulare HCl-Abspaltung in Pyridin.

²⁾ Im experimentellen Teil beschrieben.

Tabelle 4.

	Anti-histamin-wirkung ¹⁾	Toxizität Maus ²⁾
<chem>COc1ccc(cc1)CC(=C(c2ccccc2)CCN(C)C)</chem>	2,5 γ	42
<chem>COc1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=CC=C2)CCN(C)C</chem>	20,0 γ	48
<chem>COc1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=CC=C2)CCN3CCCCC3</chem>	8,0 γ	61
<chem>c1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=C(OC)C=C2)CCN(C)C</chem>	21,0 γ	
<chem>c1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=CC=C2)CCN(C)C</chem>	12,7 γ	55
<chem>c1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=CC=C2)CCN(CC)CC</chem>	10,2 γ	37,5
<chem>c1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=CC=C2)CC(C)N(C)C</chem>	14,7 γ	
<chem>CCc1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=CC=C2)CCN(C)C</chem>	31,0 γ	
<chem>Clc1ccc(cc1)/C=C(\C2=CC=CC=C2)CCN(C)C</chem>	28,0 γ	57,5

¹⁾ Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach Magnus. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.

²⁾ I. v.-Applikation. Angabe in mg/kg D. l. 50.

³⁾ W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, Helv. 33, 1194 (1950).

In Tabelle 3 sind die analog den im experimentellen Teil beschriebenen Beispielen dargestellten basisch substituierten Stilbene IV mit ihren Charakteristika und Elementaranalysenwerten aufgeführt. Tabelle 4 zeigt im Vergleich zu dem aus der isomeren Reihe stammenden Δ^2 -1-(p-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-4-dimethylamino-buten²⁾ einige biologische Resultate von α -(Aminoalkyl)-stilbenen, wie sie in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Domenjóz) gefunden wurden. Es geht daraus klar hervor, dass die Verschiebung der Doppelbindung in die Δ^1 -Lage die histaminolytische Wirkung stark herabsetzt, während die Toxizität kaum beeinflusst wird. Die durchwegs sehr schwache Antihistaminwirkung der α -(Aminoalkyl)-stilbene schliesst eine praktische Verwertung dieser Verbindungen als Antihistaminica aus.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

I. Δ^1 -1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten.

(IV: $\text{Ar}_1, \text{Ar}_2 = \text{Phenyl}$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $n = 2$)

1. (γ -Dimethylamino- α -phenyl-propyl)-phenyl-keton. Zu einer Lösung von 86 g Desoxybenzoin in 150 cm³ absolutem Benzol wird unter Rühren eine Suspension von 20 g pulverisiertem Natriumamid in 80 cm³ Benzol in kleinen Portionen zufließen gelassen und dabei durch zeitweises Kühlen die Temperatur um 40° gehalten. Nach Abklingen der Reaktion wird bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung unter Rückfluss gekocht, dann auf Zimmertemperatur abgekühlt, 53 g frisch destilliertes β -Dimethylaminoäthylchlorid zugegeben und wieder 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert, aus der abgetrennten, sauren wässrigen Lösung die Base durch Zugabe von überschüssiger Natronlauge abgeschieden und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und das rückständige basische Öl im Vakuum destilliert. Nach 2maliger Destillation wurden 94 g (= 80% d. Th.) eines blassgelben, viskosen Öles vom Sdp. 135–137° unter 0,03 mm erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ON}$	Ber. C 80,85	H 7,92	N 5,24%
Gef. „	80,94	„ 7,89	„ 5,26%

Pikrat, Smp. 145–146°.

2. 1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-butanol-(1). 32,0 g des aus dem vorstehend erhaltenen Aminoketon dargestellten Hydrochlorides werden in 240 cm³ Alkohol und 160 cm³ Wasser gelöst und nach Zugabe von 4 g *Raney*-Nickel und 2 g Platin-Kohle-Katalysator bei 45–50° unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 4 Stunden sind 2,4 Liter Wasserstoff (Theorie 2,36 Liter) aufgenommen worden. Es wird vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abdestilliert, überschüssige verdünnte Natronlauge zugegeben und das ausgeschiedene basische Öl in Äther aufgenommen. Die Base wird der Ätherlösung durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure wieder entzogen; aus der sauber ausgeätherten wässrigen Lösung wird der Aminoalkohol nach bekannten Methoden isoliert. Dieser destilliert bei 130–132° unter 0,01 mm und ergab 20,4 g (= 72% d. Th.) eines hochviskosen, farblosen Öles, das langsam kristallisiert. Ein Teil wurde innerhalb der Kristallisationszeit durch Abpressen getrennt; der kristallisierte Teil (a) schmilzt bei 103–106° und nach Umkristallisieren aus wenig Methanol scharf bei 107°. Das Pikrat davon schmilzt bei 176–177°. Das aus dem noch öligen Teil (b) hergestellte Pikrat schmilzt

ebenfalls bei 176–177° und gibt mit dem aus (a) hergestellten Pikrat keine Schmelzpunktsdepression. Die Hydroxylzahlbestimmung ergab für a) den Wert 215 und für b) den Wert 211 (ber. 208).

$C_{18}H_{23}ON$	Ber. C 80,24	H 8,61	N 5,20%
a) Gef. „	80,24	„ 8,67	„ 5,19%
b) „	80,28	„ 8,50	„ 5,21%

3. α -(β' -Dimethylamino-äthyl)-stilben. 9,2 g des oben erhaltenen Aminoalkohols wurden in einem 100 cm³-Kölbchen geschmolzen, mit 20 g Kaliumhydrogensulfat gut verrührt und 2 Stunden am kurzen Steigrohr auf 180–190° (Ölbad 190–200°) erwärmt. Nach Abkühlen auf ca. 80° wurde die Schmelze in Wasser gelöst, filtriert und gelöste Neutralteile durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Aus der sauren, wässrigen Lösung wurde die Base in üblicher Weise isoliert und durch mehrmalige Destillation im Vakuum gereinigt. Es wurden dabei 5,6 g (= 65% d. Th.) eines fast farblosen, leicht viskosen Öles vom Sdp. 120–122° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{18}H_{21}N$	Ber. C 86,00	H 8,43	N 5,58%
Gef. „	86,20	„ 8,30	„ 5,58%

Hydrochlorid, Smp. 194–195°.

$C_{18}H_{22}NCl$	Ber. C 75,10	H 7,71	N 4,87%
Gef. „	75,22	„ 7,61	„ 4,75%

II. 1¹-1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-buten.

(IV: Ar₁, Ar₂ = Phenyl, R = C₂H₅, n = 2).

1. 1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-butanol-(1). 61 g ms-(β -Diäthylamino-äthyl)-desoxybenzoin¹⁾ wurden in 200 cm³ absolutem Isopropanol gelöst und mit 50 g Aluminiumisopropylat in der von Wilds²⁾ beschriebenen Destillationsapparatur zum Sieden erhitzt, bis sich im übergelassenen Destillat mit salzsaurer Dinitrophenylhydrazin-Lösung kein Aceton mehr nachweisen liess. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und so viel verdünnter Natronlauge versetzt, dass das ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd in Lösung geht. Hierauf wird mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende basische Öl wird im Hochvakuum destilliert, wobei 56 g (= 90% d. Th.) an Aminoalkohol vom Sdp. 153–154° unter 0,1 mm in Form eines hochviskosen, farblosen Öles, das nach längerem Stehen kristallin erstarrt, erhalten wurden.

$C_{26}H_{27}ON$	Ber. C 80,75	H 9,15	N 4,71%
Gef. „	80,55	„ 8,98	„ 4,65%

2. α -(β' -Diäthylamino-äthyl)-stilben. 50 g 1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-butanol-(1) wurden in 75 cm³ absolutem Toluol warm gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 25 g Phosphorpentoxyd in 300 cm³ siedendem absolutem Toluol zutropfen gelassen und noch 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss weitergekocht. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit Wasser versetzt und der honigähnliche Klumpen am Wasserbad digeriert, bis praktisch alles in Lösung gegangen ist. Die Toluolschicht wird abgetrennt und die wässrige, phosphorsaure Lösung zur Entfernung von Neutralteilen mit Äther ausgeschüttelt, dann alkalisch gestellt, die Base isoliert und durch Destillation im Vakuum gereinigt. Es wurden 22,5 g (= 48% d. Th.) eines blassgelben, leicht viskosen Öles vom Sdp. 131–133° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{26}H_{25}N$	Ber. C 85,96	H 9,02	N 5,02%
Gef. „	85,83	„ 8,88	„ 4,97%

Hydrochlorid, Smp. 153–154°.

¹⁾ O. Eisleb, B. **74**, 1437 (1941).

²⁾ A. L. Wilds, Organic Reactions, Vol. II (1944), p. 197.

III. Δ^1 -1-(p-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-4-dimethylamino-buten.(IV: $\text{Ar}_1 = \text{p-Anisyl}$, $\text{Ar}_2 = \text{Phenyl}$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $n = 2$).

1. 1-(p-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-4-dimethylamino-butanol-(1). 62 g ms-(β -Dimethylamino-äthyl)-(p-methoxy)-desoxybenzoin vom Sdp. 165—166°/0,05 mm (erhalten aus p-Methoxy-desoxybenzoin und β -Dimethylamino-äthylchlorid) wurden wie oben beschrieben in 200 cm³ absolutem Isopropanol mit 55 g Aluminiumisopropylat reduziert. Die Aufarbeitung ergab 54,5 g (= 86% d. Th.) eines hochviskosen, farblosen Öles vom Siedepunkt 168—170° unter 0,05 mm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 76,20	H 8,42	N 4,68%
	Gef. „ 76,40	„ 8,30	„ 4,62%

2. 4'-Methoxy- α -(β' -dimethylamino-äthyl)-stilben. 30 g des oben erhaltenen Aminoalkohols wurden in 100 cm³ absolutem Chloroform gelöst und unter Rühren und Kühlen bei 0—5° mit trockenem Chlorwasserstoff bis zur bleibenden kongosauren Reaktion behandelt, dann wurden ebenfalls unter Kühlung 26 g Thionylchlorid zutropfen gelassen und das Ganze nach Beendigung langsam auf 50° aufgewärmt und 4 Stunden bei 50—55° gehalten. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bei 30—40° vollständig eingedampft, der Rückstand in 100 cm³ Pyridin gelöst und 2 Stunden am kochenden Wasserbad erwärmt, dann mit 150 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt und das Pyridin mit Wasserdampf abdestilliert. Das zurückbleibende basische Öl wird in Äther aufgenommen und wie üblich über die salzsaure wässrige Lösung gereinigt. Es wurden 11,3 g (= 40% d. Th.) eines blassgelben, leicht viskosen Öles vom Sdp. 167—169° unter 0,7 mm erhalten.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}$	Ber. C 81,08	H 8,24	N 4,98%
	Gef. „ 80,98	„ 8,12	„ 4,95%

Hydrochlorid, Smp. 147—150°.

IV. Hydrierung von α -(β' -Dimethylamino-äthyl)-stilben.

11,5 g des Hydrochlorides vom Smp. 194—195° wurden in 250 cm³ 80-proz. Alkohol gelöst, 0,25 g vorhydrierter Platinoxid-Katalysator zugegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck in einer Schüttelflasche hydriert. Nach 10 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme mit dem berechneten Verbrauch von 890 cm³ zum Stillstand. Die Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes ergab 9,0 g 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan vom Sdp. 130° unter 0,15 mm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}$	Ber. C 85,32	H 9,15	N 5,53%
	Gef. „ 85,20	„ 9,26	„ 5,56%

Das Hydrochlorid schmilzt bei 157—158°, das Pikrat bei 132°; beide Salze geben mit dem Hydrochlorid bzw. Pikrat des aus dem isomeren Δ^2 -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten erhaltenen Hydrierungsproduktes¹⁾ keine Schmelzpunktsdepressionen.

V. Oxydation von α -(β' -Diäthylamino-äthyl)-stilben.

16 g des Hydrochlorids vom Smp. 153—154° wurden in 50 cm³ Wasser gelöst, mit 7 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt; dazu wurde langsam eine Lösung von 16 g KMnO_4 in 300 cm³ Wasser derart bei Zimmertemperatur zutropfen gelassen, dass jeder Tropfen sofort entfärbt wurde (Dauer ca. 4 Stunden). Es tritt dabei typischer Benzaldehydgeruch auf. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 cm³ Äther durchgerührt, das Ganze vom ausgeschiedenen Braunstein abgenutscht und im Filtrat die Schichten getrennt (a und b).

Die Ätherschicht (a) wurde mit verdünnter Sodalösung ausgezogen, der alkalische Auszug mit Salzsäure angesäuert, wobei massive Kristallausscheidung erfolgte. Die isolierten Kristalle schmelzen nach einmaliger Umkristallisation aus Wasser bei 121—122° und geben mit Benzoesäure (Smp. 122°) keine Schmelzpunktsdepression.

¹⁾ W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, Helv. **33**, 1194 (1950).

Die saure wässrige Schicht (b) wurde mit Tierkohle filtriert, alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb eine schmierige, basisch reagierende und an der Luft leicht oxydable Masse. Diese gibt ein Pikrat, das nach Umkristallisation aus Alkohol bei 114–115° schmilzt; mit dem Pikrat von β -Diäthylamino-propiofenon (Smp. 115–116°)¹⁾ zeigt dieses keine Schmelzpunktsdepression.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von Diaryl-alkenylaminen beschrieben. Auf Grund der Darstellungsmethode, des Hydrierungsverlaufes und der oxydativen Abbaureaktion wird den neuen Verbindungen die Konstitution von α -(Aminoalkyl)-stilbenen gegeben.

Im Gegensatz zu einigen isomeren Δ^2 -1,2-Diaryl-4-dialkylaminobutenen zeigten die α -(Dialkylaminoalkyl)-stilbene nur eine schwache Antihistaminwirkung.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitung Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

155. Über die chemischen und biologischen Eigenschaften einiger α -Aminoketone

von F. E. Lehmann, A. Bretscher, H. Kühne, E. Sorkin, M. Erne und H. Erlenmeyer.

(31. V. 50.)

Von den verschiedenen Verbindungen, die als strukturanalog mit natürlichen Aminosäuren aufzufassen sind, interessierte uns die Gruppe von Verbindungen, die formal aus den Aminosäuren durch Ersatz der OH-Gruppe durch die isostere CH_3 -Gruppe abzuleiten sind. Einige solcher α -Aminoketone sind, wie wir bereits kurz berichteten²⁾³⁾, biologisch wirksam. Neuerdings zeigten S. Kaufman & H. Neurath⁴⁾, dass das DL-1-Phenyl-2-acetamino-butanon-(3) eine durch Chymotrypsin bewirkte Spaltung spezifisch hemmt, wobei die Autoren auf Grund der beobachteten Möglichkeit, diese Hemmung spezifisch zu beeinflussen, die Wirkung als eine „competitive inhibition“ deuten.

Um über die Eigenschaften solcher Aminoketone weitere Erfahrungen zu gewinnen und um über die für solche Wirkungen verantwortlichen Strukturfaktoren etwas zu erfahren, haben wir neben anderen bereits beschriebenen Verbindungen dieser Reihe einige weitere

¹⁾ F. F. Blicke & J. H. Burckhalter, Am. Soc. **64**, 451 (1942).

²⁾ H. Erlenmeyer & H. Kühne, Helv. **32**, 370 (1949).

³⁾ H. Erlenmeyer & F. E. Lehmann, Exper. **5**, 472 (1949).

⁴⁾ J. Biol. Chem. **181**, 623 (1949).

Die saure wässrige Schicht (b) wurde mit Tierkohle filtriert, alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb eine schmierige, basisch reagierende und an der Luft leicht oxydable Masse. Diese gibt ein Pikrat, das nach Umkristallisation aus Alkohol bei 114–115° schmilzt; mit dem Pikrat von β -Diäthylamino-propiofenon (Smp. 115–116°)¹⁾ zeigt dieses keine Schmelzpunktsdepression.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von Diaryl-alkenylaminen beschrieben. Auf Grund der Darstellungsmethode, des Hydrierungsverlaufes und der oxydativen Abbaureaktion wird den neuen Verbindungen die Konstitution von α -(Aminoalkyl)-stilbenen gegeben.

Im Gegensatz zu einigen isomeren Δ^2 -1,2-Diaryl-4-dialkylaminobutenen zeigten die α -(Dialkylaminoalkyl)-stilbene nur eine schwache Antihistaminwirkung.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitung Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

155. Über die chemischen und biologischen Eigenschaften einiger α -Aminoketone

von F. E. Lehmann, A. Bretscher, H. Kühne, E. Sorkin, M. Erne und H. Erlenmeyer.

(31. V. 50.)

Von den verschiedenen Verbindungen, die als strukturanalog mit natürlichen Aminosäuren aufzufassen sind, interessierte uns die Gruppe von Verbindungen, die formal aus den Aminosäuren durch Ersatz der OH-Gruppe durch die isostere CH_3 -Gruppe abzuleiten sind. Einige solcher α -Aminoketone sind, wie wir bereits kurz berichteten²⁾³⁾, biologisch wirksam. Neuerdings zeigten S. Kaufman & H. Neurath⁴⁾, dass das DL-1-Phenyl-2-acetamino-butanon-(3) eine durch Chymotrypsin bewirkte Spaltung spezifisch hemmt, wobei die Autoren auf Grund der beobachteten Möglichkeit, diese Hemmung spezifisch zu beeinflussen, die Wirkung als eine „competitive inhibition“ deuten.

Um über die Eigenschaften solcher Aminoketone weitere Erfahrungen zu gewinnen und um über die für solche Wirkungen verantwortlichen Strukturfaktoren etwas zu erfahren, haben wir neben anderen bereits beschriebenen Verbindungen dieser Reihe einige weitere

¹⁾ F. F. Blicke & J. H. Burckhalter, Am. Soc. **64**, 451 (1942).

²⁾ H. Erlenmeyer & H. Kühne, Helv. **32**, 370 (1949).

³⁾ H. Erlenmeyer & F. E. Lehmann, Exper. **5**, 472 (1949).

⁴⁾ J. Biol. Chem. **181**, 623 (1949).

Verbindungen aus dieser Gruppe synthetisiert. Tabelle I enthält die in diesem Zusammenhang hergestellten α -Aminoketone unter gleichzeitiger Angabe der entsprechenden Aminosäuren¹⁾.

Tabelle I.

Nr.	Formel des α -Aminoketons	Smp.	Entsprechende Aminosäure
I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	154—155°	Leucin
II	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{CH}-\text{COC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	171—172°	Leucin
III	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{CH}-\text{COC}_5\text{H}_{11} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	132—135°	Leucin
IV	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	210—212°	Leucin
V	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}-\text{COCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	153,5—154°	Valin
VI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}-\text{COCH}_3 \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	137—138°	Isoleucin
VII	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	133—135°	Methionin
VIII	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	133—134°	Norleucin
IX	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	164—165°	Tyrosin
X	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	124—125°	Phenylalanin
XI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	104°	Alanin

Von den Ergebnissen der biologischen Prüfung, über deren Methodik ausführlich an anderer Stelle berichtet werden soll, seien hier die Wirkungen erwähnt auf das Regenerationswachstum der amputierten Schwanzspitze der *Xenopus*larve. Tabelle II enthält die mit den Aminoketonen I—XI im Zehntage-Versuch bei einer Konzentration von 1:16000 beobachteten maximalen Hemmwerte. Angegeben ist die Länge des Regenerats in % der Kontrollen.

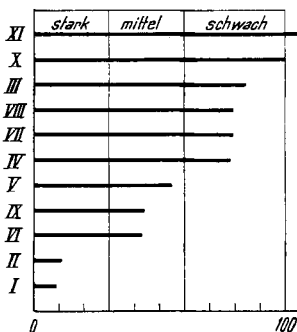
¹⁾ Wurden für die Darstellung optisch aktive Aminosäuren verwendet, so waren die entsprechenden Aminoketone optisch inaktiv.

²⁾ P. A. Levene & R. E. Steiger, J. biol. Chem. **79**, 95 (1928).

Das unterschiedliche Verhalten der geprüften Aminoketone kann als Hinweis dafür bewertet werden, dass die Wirkung strukturspezifisch ist. Jedoch liegen noch gar keine Anhaltspunkte vor, dass die Wirkung in irgendeiner Weise in Beziehung zu dem Stoffwechsel der entsprechenden Aminosäuren steht.

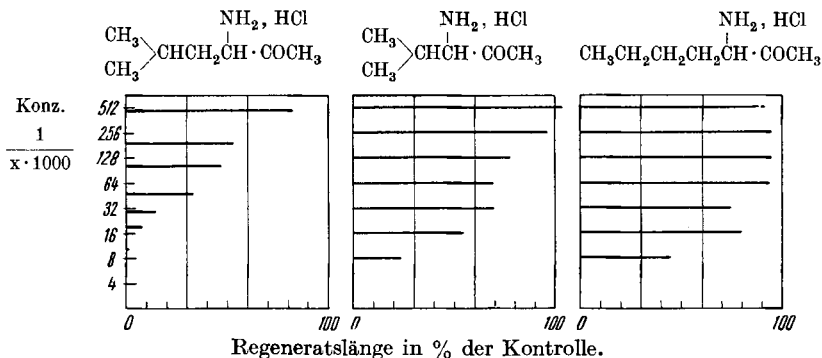
Tabelle II.

Hemmung (Konz. 1:16 000).



Länge des Regenerates in % der Kontrolle.

Tabelle III zeigt die Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung für die Verbindungen I, V und VIII.

Tabelle III.

Regeneratslänge in % der Kontrolle.

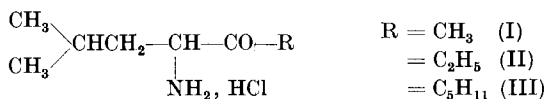
Spezifisch ist auch die früher beschriebene antimitotische Wirkung, die mit dem dem Tyrosin entsprechenden 1-p-Oxyphenyl-2-aminobutanon-(3) (IX) in verschiedenen Testen zu ermitteln war. Die Verbindungen I–VIII sowie X und XI zeigten bei solchen Versuchen keine antimitotische Wirkung.

Die Darstellung¹⁾ der sich vom Leucin ableitenden α -Aminoketone (I, II und III) erfolgte durch Umsetzung des Leucins mit Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid bzw. Capronsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin²⁾. Die hierbei erhaltenen acylierten

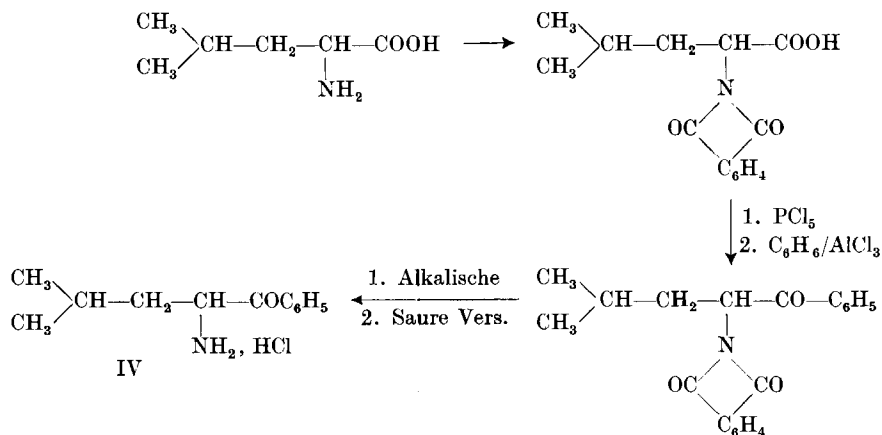
¹⁾ Siehe auch Diss. H. Kühne, Basel (1950).

²⁾ P. A. Levene & R. E. Steiger, J. Biol. Chem. **74**, 689 (1927); **79**, 95 (1928); H. D. Dakin & R. West, J. Biol. Chem. **78**, 91, 757 (1928); R. H. Wiley, J. Org. Chem. **12**, 43 (1947); Am. Soc. **70**, 2005 (1948); Am. Soc. **72**, 1626 (1950). Über den möglichen Reaktionsverlauf siehe z. B. J. Attenburrow, G. F. Penny & D. F. Elliot, Soc. **1948**, 310; G. H. Cleland & E. Niemann, Am. Soc. **71**, 841 (1949); siehe aber R. H. Wiley, Science **111**, 259 (1950).

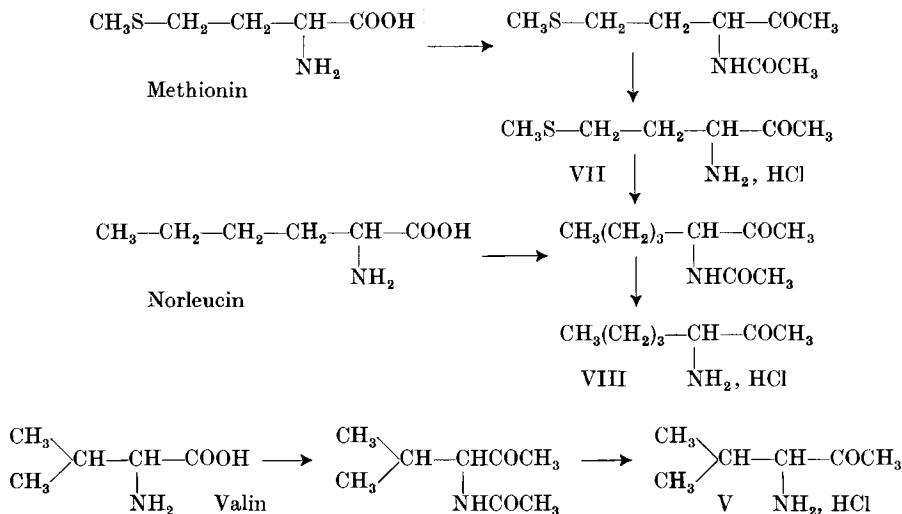
α -Aminoketone wurden durch saure Verseifung in die Hydrochloride der gesuchten α -Aminoketone übergeführt.



Ein entsprechendes Arylderivat wurde auf folgendem Wege bereitet:

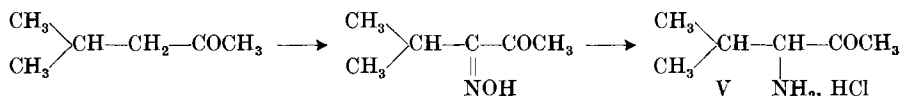


Die mit den Aminosäuren Methionin, Norleucin und Valin isosteren Aminoketone wurden in gleicher Weise wie die sich vom Leucin ableitenden α -Aminoketone (I, II und III) hergestellt.



Eine weitere Methode zur Herstellung des obigen vom Valin sich ableitenden Aminoketons besteht darin, Methylisobutylketon zu

oximieren und das entstandene Isonitroso-keton der Reduktion mit SnCl_2 bzw. Sn in HCl oder mit Pd und H_2 zu unterwerfen.



Erwähnt sei, dass die beschriebenen Aminoketone starke Reduktionsmittel sind und in alkalischen Lösungen bereits durch den Sauerstoff der Luft zu Pyrazinderivaten oxydiert werden. Formal lässt sich die Struktur der Aminoketone mit den von *H. v. Euler*¹⁾ beschriebenen Reduktonen in Beziehung setzen.



Das Reduktionsvermögen wird charakterisiert durch die Fähigkeit dieser Aminoketone, Jod in KJ -Lösung sowie auch Lösungen von Dichlorphenol-indophenol und Methylenblau auch bei neutralen und schwach sauren pH -Werten zu reduzieren.

Experimenteller Teil²⁾.

DL-5-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2)³⁾.

15 g L- bzw. DL-Leucin wurden mit je 50 cm³ absolutem Pyridin und Essigsäureanhydrid 8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit waren 3,6 g (= 72% d. Th.) gasförmiges CO_2 entwickelt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasserdampf destilliert, bis das Destillat nahezu neutral reagierte. Der Rückstand wurde sodann in der Kälte mit NaHCO_3 alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde 2mal im Hochvakuum destilliert. Sdp. 98–100°/0,3 mm. Ausbeute 11,5 g (59% d. Th.).

DL-5-Methyl-3-amino-hexanon-(2)-hydrochlorid (I).

5 g 5-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2) wurden mit 20 cm³ einer 10-proz. Salzsäurelösung 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum wurde der sirupöse Rückstand mit wenig absolutem Alkohol und absolutem Äther behandelt. Die isolierten Kristalle wurden aus absolutem Benzol unter Zusatz von absolutem Äther oder aber aus Chlorwasserstoff enthaltendem Alkohol umkristallisiert. Smp. 154–155°. Ausbeute 2,9 g (60% d. Th.).

3,698 mg Subst. gaben 6,87 mg CO_2 und 3,19 mg H_2O

3,315 mg Subst. gaben 0,250 cm³ N_2 (22°, 736 mm)

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ONCl}$ Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. „ 50,70 „ 9,63 „ 8,45%

DL-4-Propionylamino-6-methyl-heptanon-(3).

15 g DL-Leucin wurden mit 150 g Propionsäureanhydrid und 100 g Pyridin 3 Stunden am Rückfluss zum Sieden erwärmt. Dann wurden Propionsäure, Pyridin und überschüssiges Propionsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende, rötliche Öl

¹⁾ *H. v. Euler*, *Chimia* **3**, 209 (1949).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

³⁾ *H. D. Dakin & R. West*, *J. Biol. Chem.* **78**, 91 (1928); *R. H. Wiley*, *J. Org. Chem.* **12**, 43 (1947).

wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit wässriger NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen und nach Verdampfen des Äthers der Rückstand im Hochvakuum dreimal destilliert. Sdp. 121—122°/0,5 mm. Ausbeute 50% d. Th.

5,060 mg Subst. gaben 12,250 mg CO_2 und 4,755 mg H_2O

5,360 mg Subst. gaben 0,331 cm^3 N_2 (30°, 738 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 66,29 H 10,26 N 7,03%

Gef. „ 66,07 „ 10,52 „ 6,76%

DL-4-Amino-6-methyl-heptanon-(3)-hydrochlorid (II).

6 g reines DL-4-Propionyl-amino-6-methyl-heptanon-(3) wurden in 75 cm^3 konz. HCl gelöst und 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Es wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Toluol versetzt und nochmals im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther behandelt und die sich abscheidende, voluminöse Kristallmasse (3,5 g = 65% d. Th.) aus sehr wenig Alkohol unter Ätherzusatz umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 171—172°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

4,060 mg Subst. gaben 7,95 mg CO_2 und 3,59 mg H_2O

4,970 mg Subst. gaben 0,342 cm^3 N_2 (19°, 739 mm)

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONCl}$ Ber. C 53,47 H 10,10 N 7,80%

Gef. „ 53,44 „ 9,90 „ 7,82%

DL-9-Methyl-7-caproylamino-decanon-(6).

15 g DL-Leucin, 230 g Capronsäureanhydrid und 100 g Pyridin wurden 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bei 160—170°/0,1 mm übergehende Hauptfraktion wurde nochmals destilliert. Sdp. 145—146°/0,05 mm. Ausbeute 40 g (60% d. Th.).

4,210 mg Subst. gaben 0,177 cm^3 N_2 (21°, 738 mm)

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$ Ber. N 4,94% Gef. N 4,74%

DL-9-Methyl-7-amino-decanon-(6)-hydrochlorid (III).

10 g DL-9-Methyl-7-caproylamino-decanon-(6) wurden mit 100 cm^3 HCl und 50 cm^3 Alkohol 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und die erkaltete Lösung ausgeäthert. Die saure Lösung wurde sodann im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand, das rohe Hydrochlorid der gesuchten Verbindung, in Aceton aufgenommen, unter Zusatz von Tierkohle aufgekocht, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde schliesslich aus wenig absolutem Alkohol unter Zusatz von absolutem Äther umkristallisiert. Smp. 132—135°.

4,588 mg Subst. gaben 9,85 mg CO_2 und 4,39 mg H_2O

5,655 mg Subst. gaben 0,318 cm^3 N_2 (23°, 743 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ONCl}$ Ber. C 59,57 H 10,91 N 6,32%

Gef. „ 58,57 „ 10,70 „ 6,34%

DL-1-Phenyl-2-phtalimido-4-methyl-pentanon-(1).

52 g DL-Phtalimido-leucin wurden auf dem Wasserbad mit 42 g PCl_5 zusammengesmolzen, wobei unter starker HCl-Entwicklung eine gelbe Lösung entstand. Nach dem Abdestillieren von POCl_3 im Vakuum wurde der Rückstand in 500 cm^3 Benzol aufgenommen und die Lösung nach Zusatz von 48 g sublimiertem Aluminiumchlorid 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5-n. Salzsäure angesäuert, mit Wasserdampf destilliert und der Rückstand ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung lieferte nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Alkohol 55 g (80% d. Th.) farblose Kristalle vom Smp. 103—104°.

3,790 mg Subst. gaben 10,420 mg CO_2 und 1,954 mg H_2O

5,625 mg Subst. gaben 0,219 cm^3 N_2 (27°, 736 mm)

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 74,75 H 5,96 N 4,36%

Gef. „ 75,03 „ 5,77 „ 4,29%

DL-1-Phenyl-2-o-carboxybenzoylamino-4-methyl-pentanon-(1).

13 g DL-1-Phenyl-2-phthalimido-4-methyl-pentanon-(1) wurden mit 40 cm³ 17-proz. Kalilauge auf dem Wasserbad erhitzt. Nach etwa 10 Minuten hatten sich zwei Schichten gebildet, die nach Zusatz von etwas Wasser verschwanden. Die mit Salzsäure versetzte Lösung lieferte eine harzige Masse, die nach und nach kristallin erstarrte. Die so gewonnene freie Säure wurde zur Analyse mehrmals aus wässerigem Alkohol umkristallisiert. Smp. 148—149°.

5,00 mg Subst. gaben 0,192 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₂₀H₂₁O₄N Ber. N 4,13% Gef. N 4,31%

DL-1-Phenyl-2-amino-4-methyl-pentanon-(1)-hydrochlorid (IV).

24 g DL-1-Phenyl-2-o-carboxybenzoylamino-4-methyl-pentanon-(1) wurden in 240 cm³ konz. HCl gelöst und 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Man verdünnte die noch warme Lösung mit 250 cm³ Wasser, liess erkalten und filtrierte vom Ungelösten ab. Der Niederschlag wurde unter Erwärmen in 300 cm³ Wasser gelöst, die Lösung abgekühlt und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingedampft und die erhaltene weisse Kristallmasse zur vollständigen Entfernung der Phtalsäure mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 8 g (50% d. Th.). Das Aminoketon-hydrochlorid bildete verfilzte, leichte, weisse Nadeln vom Smp. 210—212° (vorheriges Sintern).

3,269 mg Subst. gaben 7,592 mg CO₂ und 2,381 mg H₂O

6,619 mg Subst. gaben 0,379 cm³ N₂ (27°, 736 mm)

2,60 mg Subst. verbrauchten 1,64 cm³ AgNO₃ (f = 0,250)

C₁₂H₁₈ONCl Ber. C 63,28 H 7,97 N 6,15 Cl 15,57%

Gef. „ 63,38 „ 8,15 „ 6,31 „ 15,77%

DL-4-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2).

5 g DL-Isoleucin wurden mit je 30 cm³ Pyridin und Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach 12 Stunden war die CO₂-Entwicklung praktisch beendet (Gef. 969 mg CO₂ = 57% d. Th.). Die Aufarbeitung erfolgte durch Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 92—94°/0,4 mm. Ausbeute 2,8 g (43% d. Th.).

4,073 mg Subst. gaben 9,39 mg CO₂ und 3,42 mg H₂O

6,610 mg Subst. gaben 0,456 cm³ N₂ (22°, 746 mm)

C₉H₁₇O₂N Ber. C 63,13 H 10,00 N 8,18%

Gef. „ 62,90 „ 9,40 „ 7,91%

Das 2, 4-Dinitrophenylhydrazon der obigen Verbindung schmolz bei 183—184° und kristallisierte aus Alkohol.

4,430 mg Subst. gaben 8,32 mg CO₂ und 2,30 mg H₂O

3,930 mg Subst. gaben 0,690 cm³ N₂ (24°, 744 mm)

C₁₅H₂₁O₅N₅ Ber. C 51,27 H 6,02 N 19,93%

Gef. „ 51,25 „ 5,82 „ 19,75%

DL-4-Methyl-3-amino-hexanon-(2)-hydrochlorid (VI).

2 g DL-4-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2) wurden mit 20 cm³ 2-n. Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde in absolutem Alkohol aufgenommen und vom Ammonchlorid (150 mg) abfiltriert. Aus der alkoholischen Lösung wurde durch Ausfällen mit absolutem Äther ein sehr hygroskopischer Niederschlag erhalten. Die Verbindung wurde durch Sublimation im Hochvakuum bei 80—90°/0,2 mm gereinigt. Smp. 137—138°.

4,770 mg Subst. gaben 8,85 mg CO₂ und 4,13 mg H₂O

4,320 mg Subst. gaben 0,323 cm³ N₂ (20°, 737 mm)

C₇H₁₆ONCl Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. „ 50,63 „ 9,69 „ 8,45%

DL-3-Amino-4-methyl-pentanon-(2)-hydrochlorid (V).

a) Aus DL-Valin. 15 g DL-Valin wurden mit 45 cm³ Pyridin und 90 cm³ Essigsäureanhydrid 24 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die dunkelrote Lösung wurde mit viel Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser, NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand (3 g) wurde im Hochvakuum destilliert (Badtemperatur 120–160°). Ausbeute 1,8 g.

Zur Verseifung wurde diese Menge mit 18 cm³ konz. HCl 1 ½ Stunden am Rückfluss gekocht und die salzsaure Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig warmem absolutem Alkohol aufgenommen, die Lösung mit absolutem Äther versetzt und vom sogleich ausfallenden Niederschlag abgesaugt (120 mg Ammoniumchlorid). Das Filtrat lieferte nach mehrstündigem Stehen bei –10° farblose Kristalle, die wiederholt aus Alkohol und Äther umkristallisiert wurden. Smp. 153,5–154°.

4,238 mg Subst. gaben 7,312 mg CO₂ und 3,485 mg H₂O

4,170 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N₂ (24°, 733 mm)

C₆H₁₄ONCl Ber. C 47,50 H 9,31 N 9,28%

Gef. „ 47,08 „ 9,10 „ 9,20%

b) Aus 4-Methyl-pentanon-(2).

3-Isonitroso-4-methyl-pentanon-(2)¹⁾. In einem 4-Hals-Schliffkolben mit Rührer, Rückflusskühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr wurde durch eine Lösung von 90 g 4-Methyl-pentanon-(2) in 450 cm³ Äther ein lebhafter Strom trockener Salzsäure geleitet. Unter starkem mechanischem Rühren liess man nun 117 g Amylnitrit so langsam zutropfen, dass die Lösung stets schwach siedete. Nach Beendigung des Zutropfens (ca. 1 Stunde) leitete man unter weiterem Rühren noch während ½ Stunde HCl-Gas ein und liess dann die gelbe Lösung über Nacht stehen. Hierauf wurde sechsmal mit je 130 cm³ 2-n. Natronlauge ausgezogen und die vereinigten Auszüge in eine Mischung von 200 cm³ konz. Salzsäure und 150 g Eis gegossen. 25 g fast farbloser Kristalle vom Smp. 74–75°. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther schmolzen die farblosen Kristalle bei 76–78°.

Reduktion zum α-Aminoketon.

1. Katalytisch. 2,6 g 3-Isonitroso-4-methyl-pentanon-(2) wurden in 20 cm³ Alkohol gelöst und nach Zusatz von 1,5 cm³ konz. HCl mit 2 g Pd-Tierkohle (10-proz.) als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde wie üblich aufgearbeitet. Das durch Kristallisieren aus wenig Alkohol unter Ätherzusatz erhaltene Hydrochlorid schmolz bei 141–143°. Ausbeute 1,9 g (62%). Nach wiederholtem Umkristallisieren schmolz die Verbindung bei 150–151°.

2. Chemisch. In eine Lösung von 50 g SnCl₂ in 70 cm³ konz. HCl (d = 1,19) wurden allmählich unter Umschütteln 10 g des Isonitroso-ketons eingetragen. Bei zu starker Erwärmung der Lösung wurde jeweils kurz mit kaltem Wasser gekühlt. Dann wurde mit 25 g Zinn 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde hierauf mit 1 Liter heissem Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff entzinnt, der Zinnsulfid-Niederschlag mit ½ Liter H₂O aufgekocht, abgenutscht und mit kleinen Portionen heissem Wasser (500 cm³ insgesamt) ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum bis auf ca. 7 cm³ eingedampft. Beim Erkalten fiel ein Niederschlag aus (1,7 g), der nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol – absolutem Äther bei 130° schmolz. Ausbeute 1 g. Die Mutterlauge lieferte nach dem Einengen und Umkristallisieren 0,2 g des gesuchten Aminoketons vom Smp. 151°. Die Verbindung gab in der Mischprobe mit dem unter a) beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktsdepression.

DL-5-Methylthio-3-acetylamino-pentanon-(2).

3 g DL-Methionin wurden mit je 18 cm³ Pyridin und Essigsäureanhydrid 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit konnte keine CO₂-Entwicklung mehr fest-

¹⁾ B. Westenberger, B. 16, 2991 (1883).

gestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde kurze Zeit sauer und alkalisch der Wasserdampfdestillation unterworfen. Beisaurer Reaktion lässt sich hierbei stets etwas Abscheidung von Schwefel im Destillat feststellen. Bei der Extraktion des Destillationsrückstandes mit Butanol konnte nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum eine zähe, schwarzbraune, nicht kristallisierende Masse erhalten werden (Geruch nach Mercaptan). Destillation im Hochvakuum lieferte ein hellgelb gefärbtes zähflüssiges Öl, das sich bei längerem Stehen verfärbte. Sdp. 125–127°/0,3 mm. Ausbeute 2,5 g (65% d. Th.).

3,980 mg Subst.	gaben	7,18 mg CO ₂	und	2,76 mg H ₂ O
7,000 mg Subst.	gaben	0,442 cm ³ N ₂	(18°, 746 mm)	
5,31 mg Subst.	verbrauchten	2,77 cm ³ 0,02-n. Jod-Lösung		
C ₈ H ₁₅ O ₂ NS	Ber.	C 50,76	H 7,99	N 7,40 S 16,94%
	Gef.	„ 49,22	„ 7,76	„ 7,27 „ 16,72%

Das Semicarbazon obiger Verbindung wurde aus Methanol umkristallisiert und schmolz bei 185–186°.

5,175 mg Subst.	gaben	8,25 mg CO ₂	und	3,41 mg H ₂ O
3,200 mg Subst.	gaben	0,630 cm ³ N ₂	(21°, 749 mm)	
6,552 mg Subst.	verbrauchten	2,66 cm ³ 0,02-n. Jod-Lösung		
C ₉ H ₁₈ O ₂ N ₄ S	Ber.	C 43,88	H 7,37	N 22,75 S 13,02%
	Gef.	„ 43,51	„ 6,88	„ 22,53 „ 13,02%

DL-5-Methylthio-3-aminopentanon-(2)-hydrochlorid (VII).

4,5 g des acetylierten α -Aminoketons wurden mit 40 cm³ 2-n. HCl 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die mit fester Soda unter Eiskühlung teilweise neutralisierte Lösung (pH = 5) wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man nahm den gelblichen Rückstand in absolutem Alkohol auf, filtrierte vom Ungelösten ab, engte die Lösung stark ein und versetzte mit Petroläther. Smp. 133–135°. Ausbeute 2,5 g (= 58% d. Th.).

4,497 mg Subst.	gaben	6,43 mg CO ₂	und	3,16 mg H ₂ O
C ₆ H ₁₄ ONCIS	Ber.	C 39,23	H 7,68%	Gef. C 39,04 H 7,87%

DL-3-Acetylamino-heptanon-(2).

5 g DL-Norleucin wurden mit je 3 cm³ Essigsäureanhydrid und Pyridin 8 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Entwickelte Menge CO₂: 1,3 g (entsprechend 77,5% d. Th.). Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Xylol aufgenommen, die Lösung nochmals eingedampft und der Kolbeninhalt der Hochvakuumdestillation unterworfen. Die Verbindung stellt ein farbloses Öl dar vom Sdp. 105–107°/0,2 mm. Ausbeute 4,8 g (74% d. Th.).

3,685 mg Subst.	gaben	8,470 mg CO ₂	und	3,07 mg H ₂ O
6,170 mg Subst.	gaben	0,429 cm ³ N ₂	(20°, 746 mm)	
C ₉ H ₁₇ O ₂ N	Ber.	C 63,13	H 10,00	N 8,18%
	Gef.	„ 63,19	„ 9,83	„ 7,95%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der obigen Verbindung schmolz bei 184–185° und kristallisierte aus Alkohol.

4,571 mg Subst.	gaben	8,56 mg CO ₂	und	2,50 mg H ₂ O
2,90 mg Subst.	gaben	0,505 cm ³ N ₂	(22°, 741 mm)	
C ₁₅ H ₂₁ O ₅ N ₅	Ber.	C 51,27	H 6,02	N 19,93%
	Gef.	„ 51,11	„ 6,12	„ 19,64%

3-Amino-heptanon-(2)-hydrochlorid (VIII).

3 g 3-Acetylamino-heptanon-(2) wurden auf dem Wasserbad 2 Stunden mit 12 cm³ 10-proz. Salzsäure behandelt. Bei Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde ein kristalliner Rückstand erhalten, der aus wenig absolutem Alkohol unter Ätherzusatz

umkristallisiert das bei 133—134° schmelzende Hydrochlorid des gesuchten α -Aminoketons lieferte. Ausbeute 1,9 g (65% d. Th.).

4,398 mg Subst. gaben 8,16 mg CO₂ und 3,81 mg H₂O

5,590 mg Subst. gaben 0,416 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₇H₁₆ONCl Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. „ 50,63 „ 9,69 „ 8,40%

Für die Hilfe bei der Herstellung mehrerer Verbindungen danken wir Herrn Dr. B. Prijs.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Zusammenfassung.

Es wird über die Eigenschaften einiger nach verschiedenen Methoden hergestellter α -Aminoketone berichtet. Die Verbindungen zeigen z. T. im Regenerationstest an der Xenopuslarve eine bemerkenswerte Aktivität.

Abteilung für Zoophysiologie des Zoologischen Institutes
der Universität Bern und Anstalt für anorganische Chemie
der Universität Basel.

156. Über das Geliervermögen von Polygalacturonsäuremethylester

von H. Deuel, G. Huber und R. Leuenberger.

(2. VI. 50.)

Über die Bedeutung der freien Carboxylgruppen des Pektins für dessen Geliervermögen ist nichts Genaues bekannt. Es sind daher Gelierversuche mit Pektin, bei dem alle Carboxylgruppen mit Methanol verestert sind, von Interesse. Aus pflanzlichem Material konnte bisher derartiges, neutrales Pektin nicht isoliert werden. Eggenberger¹⁾ gewann aus unreifen Waldhöfner-Äpfeln eine Pektinfraktion mit einem Veresterungsgrad von 83,6%. Schlubach & Hoffmann-Walbeck²⁾ gelang es, aus Apfelfleisch unter schonenden Bedingungen ein Pektin mit einem Veresterungsgrad von 92% zu extrahieren. — Für die vorliegenden Gelierversuche wurde eine völlig veresterte Polygalacturonsäure verwendet, die durch Einwirkung von Diazomethan auf Pektin hergestellt wurde.

In der Literatur finden sich viele Angaben über die Methylierung der Carboxylgruppen des Pektins. Die Veresterungen von Ag-Pektat mit Methyljodid und Methanol³⁾

¹⁾ W. Eggenberger, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **59**, 91 (1949).

²⁾ H. H. Schlubach & H. P. Hoffmann-Walbeck, Makromol. Ch. **4**, 5 (1949).

³⁾ H. W. Buston & H. R. Nanji, Biochem. J. **26**, 2090 (1932); S. Ono, J. Taihoku Soc. Agr. For. **3**, 98 (1938), Ref. Pharm. Abstr. **6**, 282 (1940); Bull. Agr. For. Taihoku Imp. Univ. **1**, 1 (1940).

umkristallisiert das bei 133—134° schmelzende Hydrochlorid des gesuchten α -Aminoketons lieferte. Ausbeute 1,9 g (65% d. Th.).

4,398 mg Subst. gaben 8,16 mg CO₂ und 3,81 mg H₂O

5,590 mg Subst. gaben 0,416 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₇H₁₆ONCl Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. „ 50,63 „ 9,69 „ 8,40%

Für die Hilfe bei der Herstellung mehrerer Verbindungen danken wir Herrn Dr. B. Prijs.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Zusammenfassung.

Es wird über die Eigenschaften einiger nach verschiedenen Methoden hergestellter α -Aminoketone berichtet. Die Verbindungen zeigen z. T. im Regenerationstest an der Xenopuslarve eine bemerkenswerte Aktivität.

Abteilung für Zoophysiologie des Zoologischen Institutes
der Universität Bern und Anstalt für anorganische Chemie
der Universität Basel.

156. Über das Geliervermögen von Polygalacturonsäuremethylester

von H. Deuel, G. Huber und R. Leuenberger.

(2. VI. 50.)

Über die Bedeutung der freien Carboxylgruppen des Pektins für dessen Geliervermögen ist nichts Genaues bekannt. Es sind daher Gelierversuche mit Pektin, bei dem alle Carboxylgruppen mit Methanol verestert sind, von Interesse. Aus pflanzlichem Material konnte bisher derartiges, neutrales Pektin nicht isoliert werden. Eggenberger¹⁾ gewann aus unreifen Waldhöfner-Äpfeln eine Pektinfraktion mit einem Veresterungsgrad von 83,6%. Schlubach & Hoffmann-Walbeck²⁾ gelang es, aus Apfelfleisch unter schonenden Bedingungen ein Pektin mit einem Veresterungsgrad von 92% zu extrahieren. — Für die vorliegenden Gelierversuche wurde eine völlig veresterte Polygalacturonsäure verwendet, die durch Einwirkung von Diazomethan auf Pektin hergestellt wurde.

In der Literatur finden sich viele Angaben über die Methylierung der Carboxylgruppen des Pektins. Die Veresterungen von Ag-Pektat mit Methyljodid und Methanol³⁾

¹⁾ W. Eggenberger, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **59**, 91 (1949).

²⁾ H. H. Schlubach & H. P. Hoffmann-Walbeck, Makromol. Ch. **4**, 5 (1949).

³⁾ H. W. Buston & H. R. Nanji, Biochem. J. **26**, 2090 (1932); S. Ono, J. Taihoku Soc. Agr. For. **3**, 98 (1938), Ref. Pharm. Abstr. **6**, 282 (1940); Bull. Agr. For. Taihoku Imp. Univ. **1**, 1 (1940).

von Pektin mit Salzsäure-Methanol¹⁾ oder mit Dimethylsulfat²⁾ waren jedoch stets mit einer teilweisen Spaltung der glycosidischen Bindungen verbunden. Die Veresterung mit Diazomethan, die bei Alginsäure³⁾ ohne Abbau erfolgt, studierte *Neukom*⁴⁾ bei Pektin. Beim Arbeiten bei 0° stellte er eine Degradation der Makromolekeln fest. *Vollmert*⁵⁾ gelang bei –20° die Veresterung der Pektinsäure mit Diazomethan ohne Abbau.

Das mit Diazomethan gewonnene 100-proz. veresterte Pektin liess sich aus wässriger Lösung weder mit CaCl₂ noch mit CuSO₄ ausflocken⁶⁾. Durch das Enzym Pektase wird es leicht verseift und ist hierauf mit CaCl₂ fällbar. — Die folgende Tabelle zeigt, dass das Pektin mit einem Veresterungsgrad von 100% unter den Versuchsbedingungen sogar etwas festere Gele bildet als das Ausgangspektin mit dem Veresterungsgrad von 69,7%. Das letztere gelierte ohne Weinsäurezusatz nicht. Das 100-proz. veresterte Pektin bildete ohne Zugabe von Weinsäure ebenso feste Gele wie mit Säurezusatz. Das Gel ohne Säurezugabe hatte ein pH von 5,8, es war gut stürzbar und zeigte beim Schneiden mit dem Messer scharfe Schnittflächen. Mit dem 100-proz. veresterten Pektin tritt sehr rasch Gelierung ein, und zwar bereits bei höheren Temperaturen als mit partiell veresterten Pektinen. Die viskosimetrischen Bestimmungen an den Na-Pektaten, nach völliger alkalischer Verseifung der Pektine, beweisen, dass bei der Veresterung kein Abbau stattgefunden hat.

Pektinpräparat	Ausgangspektin	verestertes Pektin
Veresterungsgrad des Pektins %	69,7	100
Zähigkeitszahl Z des Na-pektats	0,70	0,70
Zusammensetzung von 100 g Hydrogel:		
Pektin Milliäq.	16	16
Rohrzucker g	60	60
Weinsäure g	2	0
Bruchfestigkeit des Gels in cm Wassersäule	37	53

Diskussion.

Aus dem Geliervermögen des 100-proz. veresterten Pektins ergibt sich, dass Wasserstoffbrücken zwischen Carboxylgruppen verschiedener Pektinmolekeln⁷⁾ für die Gelierung nicht erforderlich sind.

¹⁾ *S. Morell, L. Baur & K. P. Link, J. Biol. Chem.* **105**, 1 (1934); *E. F. Jansen & R. Jang, Am. Soc.* **68**, 1475 (1946).

²⁾ *C. L. Hinton, Fruit Pectins*, London 1939; *M. Lüdtké & H. Felser, A.* **549**, 1 (1941).

³⁾ *M. J. Lucas & W. T. Stewart, Am. Soc.* **62**, 1070 (1940).

⁴⁾ *H. Neukom, Diss. ETH.*, Zürich 1949.

⁵⁾ *B. Vollmert, Ch. Z.* **74**, 50 (1950).

⁶⁾ *L. Anyas-Weisz & H. Deuel, Helv.* **33**, 559 (1950).

⁷⁾ *H. Neukom, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg.* **39**, 21 (1948); *H. S. Owens, R. M. McCready & W. D. Maclay, Food Technol.* **3**, 77 (1949); vgl. auch *D. Edelson & R. M. Fuoss, Am. Soc.* **72**, 1838 (1950).

Bemerkenswert ist, dass ein Säurezusatz zur Gelierung beim völlig veresterten Pektin nicht nötig ist. Dies steht im Einklang mit der Erfahrung, wonach bei um so höherem pH noch Gelierung eintritt, je höher der Veresterungsgrad des Pektins ist¹⁾. Ähnlich wie beim völlig veresterten Pektin bilden auch Tamarindenschleim und Polyvinylalkohol, die beide frei von Carboxylgruppen sind, ohne Säurezusatz Zucker-Gele²⁾. Der Säurezusatz bei Verwendung partiell veresteter Pektine dürfte lediglich zur Zurückdrängung der Dissoziation der Pektincarboxyle³⁾ nötig sein. Wohl erst dann können die Makromolekeln durch Nebenvalenzwirkung der sekundären Hydroxylgruppen aneinander haften. Die trans-Konfiguration an den C-Atomen 2 und 3 der Galacturonsäure scheint für die Gelierung günstig zu sein. Es ist verständlich, dass die stark gestreckten Fadenmolekeln hochveresteter Pektine⁴⁾ besonders zur Ausbildung lockerer Netzwerke neigen. Der Mechanismus der Pektingelierung ist auch heute noch weitgehend ungeklärt.

Experimentelles.

Apfelpektin der *Unipektin AG.*, Zürich, mit einem Veresterungsgrad von 69,7% wurde in Wasser gelöst und durch Kationenaustauscher zur vollständigen Entsalzung perkoliert. Nun wurde mit Alkohol ausgefällt und der Niederschlag durch gründliches Waschen mit 98-proz. Alkohol, absolutem Alkohol und Äther entwässert. Dieses Präparat wurde in absolutem Äther dispergiert, auf -23° gekühlt und mit vorgekühlter ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Da bei Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung immer noch ein geringer Abbau eintrat, wurde durch Zugabe von CO_2 -Schnee direkt zur Reaktionsmischung noch zusätzlich gekühlt. Dadurch wurde eine Temperatur von -23° bis -25° erreicht. Nach einer Reaktionsdauer von 25 Minuten wurde die ätherische Diazomethanolösung abgenutscht. Anschliessend wurde mit tiefgekühltem Alkohol und darauffolgend mit Alkohol, Aceton und Äther von Zimmertemperatur gründlich ausgewaschen. Die Veresterung war vollständig.

Die Viskositäten der wässrigen Na-Pektatlösungen⁵⁾ wurden im *Höppler*-Viskosimeter bestimmt. $Z = \eta_{sp}/c$; c = Milliäq. Pektat pro 100 cm^3 Lösung. — Die Bruchfestigkeiten der Gele wurden 48 Stunden nach ihrer Herstellung mit dem *Tarr-Baker*-Geltester⁶⁾ gemessen.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Neutrale, vollständig mit Methanol veresterte Polygalacturonsäure bildet mit Wasser und Rohrzucker Gele. Im Gegensatz zu partiell veresterten Pektinen ist für die Gelierung eine saure Reaktion nicht notwendig.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ C. L. Hinton, Biochem. J. **34**, 1211 (1940); H. S. Owens & W. D. Maclay, J. Coll. Sci. **1**, 313 (1946). ²⁾ H. Neukom, Diss. ETH., Zürich 1949; Helv. **32**, 1233 (1949).

³⁾ C. L. Hinton, Biochem. J. **34**, 1211 (1940).

⁴⁾ H. Deuel & H. Neukom, J. Polymer Sci. **4**, 759 (1949); H. Deuel & G. Huber, Helv. **33**, 10 (1950). ⁵⁾ H. Deuel & F. Weber, Helv. **28**, 1089 (1945).

⁶⁾ G. L. Baker, Ind. Eng. Chem. **18**, 89 (1926).

157. Organische Derivate von Tonmineralien.

Vorläufige Mitteilung

von H. Deuel, G. Huber und R. Iberg.

(2. VI. 50.)

Die kolloiden Tonmineralien besitzen grosse, reaktionsfähige Oberflächen. Der Nachweis von sauren Hydroxylgruppen in den Oberflächen des Montmorillonits gelang *Berger*¹⁾ durch Veresterung mit Diazomethan. *Gieseking*²⁾ erwähnt, dass dieser Ton auch mit Acetylchlorid reagiert; der acetylierte Ton ist hydrophob. — Systematische Untersuchungen über organische Tonderivate — abgesehen von Tonsalzen mit organischen Gegenkationen — liegen unseres Wissens nicht vor.

Als Ausgangsmaterial für die folgenden Versuche diente Natrium-Montmorillonit (Wyoming-Bentonit)³⁾. Dieser wurde für die Umsetzungen teils direkt verwendet, teils wurde vom H-Montmorillonit, der durch Elektrodialyse aus dem Natrium-Ton gewonnen wurde, ausgegangen. Die Umtauschkapazität des verwendeten Natrium-Montmorillonits betrug 68 Milliäq. pro 100 g. Dieser Mittelwert ergab sich aus vier nahe übereinstimmenden Messungen, die nach verschiedenen in der Tonchemie üblichen Methoden⁴⁾ ausgeführt wurden:

1. Überführung des Na-Tons mit einem Überschuss an BaCl_2 in den Ba-Ton, der rein isoliert wurde. Darauf wurde Ba^{++} durch H^+ mit Hilfe von HCl von der Tonoberfläche verdrängt und gravimetrisch als Sulfat bestimmt.
2. Überführung des Na-Tons in analoger Weise mit Ammoniumacetat in den NH_4 -Ton. Nach Alkalizusatz und Destillation wurde der Ammoniak titrimetrisch bestimmt.
3. Kontaktaustausch zwischen dem Na-Ton und der H-Form von Amberlite IR 120 (im Überschuss) in wässriger Suspension. Die vom Austauschharz aufgenommene Menge an Natriumionen kann leicht titrimetrisch ermittelt werden. Diese Methode erwies sich als sehr einfach, verglichen mit den zeitraubenden Methoden 1. und 2.
4. Potentiometrische Titration des H-Tons, der durch Elektrodialyse aus dem Na-Ton gewonnen wurde, mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ bis pH 6,3.

Einwirkung von Di-(β -chloräthyl)-sulfid (Senfgas) auf Natrium-Montmorillonit. Zur wässrigen Suspension von Natrium-Montmorillonit wurde unter ständigem Rühren tropfenweise alkoholische Lösung von Senfgas im Überschuss zugegeben. Trotz wiederholter Versuche liessen sich nicht mehr als 88% der gesamten sauren

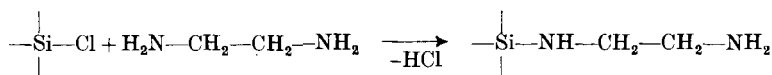
¹⁾ G. Berger, Chem. Weekblad **38**, 42 (1941), Ref. C. **1941**, II, 1493; C. r. Conférence de Pédologie Méditerranéenne, Alger-Montpellier, 1947, S. 119.

²⁾ J. E. Gieseking, Adv. Agronomy **1**, 187 (1949).

³⁾ Wir sind der Firma C. G. Meier-Gaissert, Zürich, für Überlassung des Materials dankbar.

⁴⁾ W. P. Kelley, Cation Exchange in Soils, New York, 1948; L. Wiklander, Ann. Roy. Agr. College Sweden **16**, 670 (1949).

Einwirkung von Äthylendiamin auf Montmorillonitchlorid. Bei der Dispergierung von Montmorillonitchlorid in reinem Äthylendiamin kann folgende Reaktion eintreten:



Auch hier gelang nur eine partielle Umsetzung. Das erhaltene Tonderivat war ein Ampholyt, da neben den basischen Aminogruppen noch 24% der ursprünglichen sauren Gruppen vorhanden waren. Am gereinigten Präparat wurden die Aminogruppen mit Hilfe der *Sørensen*'schen Formoltitration ermittelt. Das N-haltige Tonderivat koagulierte in Wasser in der Nähe des Neutralpunktes und wurde bei Zugabe von wenig Lauge oder Säure dispergiert. Es war jedoch bei alkalischer und saurer Reaktion nur wenig beständig. — Auch aus dem Montmorillonitäthylester konnte das Äthylendiamin-Derivat gewonnen werden.

Diskussion.

Der Montmorillonit zeichnet sich nach der Strukturformel von *Hoffmann, Endell & Wilm*¹⁾ durch ein quellbares Schichtebengitter aus. *Berger*²⁾ wies darauf hin, dass die Methylierbarkeit des Montmorillonits besser durch die Strukturformel von *Edelman & Favejee*³⁾, nach der der Montmorillonit reich an zugänglichen Hydroxylgruppen ist, erklärt wird. — Der saure Charakter der Tone wird vor allem auf Substitution im Gitter zurückgeführt⁴⁾. Durch Ersatz z. B. von Si^{4+} durch Al^{3+} in der Tetraederschicht oder von Al^{3+} durch Mg^{2+} in der Oktaederschicht kommt es zur negativen Aufladung des Gitters. Der entstandene negative Komplex erfordert Gegenkationen zum Ladungsausgleich. Ein solcher Ersatz vermag zwar das Austauschvermögen für Kationen, nicht jedoch die Veresterbarkeit der Tonoberfläche zu erklären. Vielleicht ist für die Konstitutionsermittlung der Tone die Ermittlung der Differenz zwischen Umtauschkapazität und veresterbaren Hydroxylgruppen von Wert. Von Interesse ist, ob es sich bei den nicht veresterbaren, sauren Komplexen um stark dissoziierte Säuren handelt. Die Kenntnis der genauen Oberflächenkonstitution der Tone ist nicht nur für das Ionenaustauschvermögen, sondern auch für Eigenschaften wie etwa die katalytische Aktivität⁵⁾ wichtig.

¹⁾ *U. Hofmann, K. Endell & D. Wilm*, Z. Kr. **86**, 340 (1933); Z. angew. Ch. **47**, 539 (1934).

²⁾ *G. Berger*, loc. cit.

³⁾ *C. H. Edelman & J. C. L. Favejee*, Z. Kr. **102**, 417 (1940).

⁴⁾ *C. E. Marshall*, Colloid Chemistry of the Silicate Minerals, New York 1949, S. 63; *L. Pauling*, Nature of the Chemical Bond, Ithaca 1948, S. 396; *H. Weil-Malherbe & J. Weiss*, Soc. **1948**, 2164.

⁵⁾ *C. L. Thomas, J. Hickey & G. Stecker*, Ind. Eng. Chem. **42**, 866 (1950); siehe auch entsprechende Untersuchungen an Kohlen: *U. Hofmann & G. Ohlerich*, Z. angew. Ch. **62**, 16 (1950).

Durch Verankerung kovalent gebundener, organischer Gruppen in den Tonoberflächen lassen sich die Eigenschaften der Tone in mannigfaltiger und wohl auch gewünschter Weise variieren. Es sollten sich z. B. Derivate mit spezifischem Adsorptionsvermögen herstellen lassen. Von Derivaten anderer anorganischer, hochpolymerer Verbindungen seien diejenigen des Siloxens hervorgehoben, die *Kautsky*¹⁾ unter Erhaltung der Permutoidstruktur herstellte und die interessante Eigenschaften aufweisen.

Es ist beabsichtigt, eine Anzahl Derivate verschiedener Tonminerale und anderer Ionenaustauscher herzustellen und mit Hilfe chemischer und physikalischer Methoden zu charakterisieren. Auch die Stabilität dieser Derivate gegenüber verschiedenen Reagenzien soll geprüft werden.

Wir danken Herrn dipl. ing. chem. *J. von Fellenberg* für die Mithilfe bei der Gewinnung und Charakterisierung des Natriummontmorillonits und Herrn dipl. sc. nat. *A. Eschenmoser* für anregende Diskussionen. Herr Dr. *W. Epprecht* vom Laboratorium für technische Röntgenographie und Feinstrukturuntersuchung der ETH. fertigte in verdankenswerter Weise einige Röntgendiagramme von Tonpräparaten an. — Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht, für die wir bestens danken.

Zusammenfassung.

Die inneren und äusseren Oberflächen der kolloiden Tonminerale sind reich an reaktionsfähigen Hydroxylgruppen. Es gelingt, unter weitgehender Erhaltung des Kristallgitters, kovalent haftende, organische Gruppen in die Montmorillonitoberflächen einzubauen. Dadurch werden die Eigenschaften des Tons grundlegend verändert. Bisher wurden vor allem Ester gewonnen, und zwar einerseits durch direkte Einwirkung von Senfgas und Propylenoxyd auf den Ton, andererseits durch Einwirkung verschiedener Alkohole auf Montmorillonitchlorid. Aus dem Tonchlorid und Tonester liessen sich durch Reaktion mit Äthylendiamin stickstoffhaltige Derivate mit Ampholytcharakter gewinnen.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

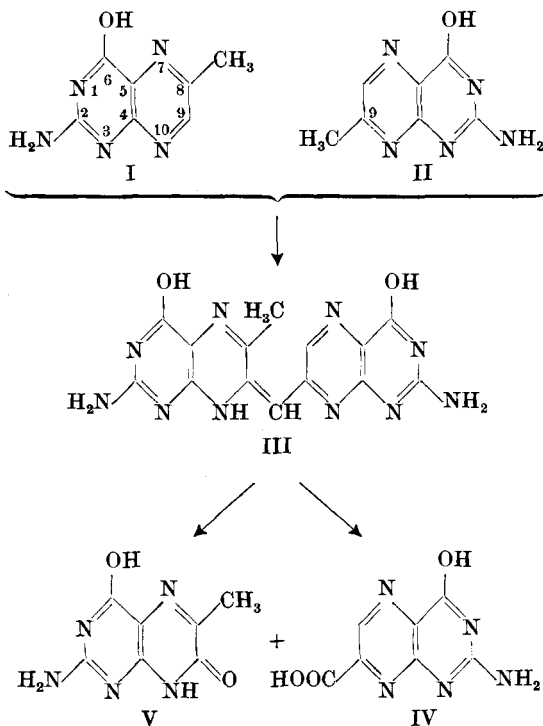
¹⁾ *H. Kautsky*, Koll. Z. **102**, 1 (1943).

158. Über die Konstitution des Methyl-pteridinrots

von P. Karrer, B. Nicolaus und R. Schwyzer.

(2. VI. 50.)

Durch Erhitzen einer Mischung von 8-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (I) und 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (II) in 20-proz. Schwefelsäure bei Gegenwart von Luftsauerstoff entsteht ein roter Farbstoff, das Methyl-pteridinrot¹⁾. Methyl-pteridinrot besitzt die Bruttoformel $C_{14}H_{12}O_2N_{10}$ und ist daher offensichtlich durch dehydrierende Kondensation aus 1 Mol 8-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin ($C_7H_7ON_5$) und 1 Mol 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin ($C_7H_7ON_5$) entstanden. Für den Dehydrierungsvorgang dürfte in erster Linie der Luftsauerstoff verantwortlich sein; da Methyl-pteridinrot aber auch beim Erhitzen der Methyl-pteridine in Schwefelsäure in Stickstoffatmosphäre langsam entsteht, wird möglicherweise auch die Schwefelsäure am Dehydrierungsvorgang beteiligt sein.



¹⁾ P. Karrer & R. Schwyzer, *Helv.* **32**, 423, 1689 (1949); **33**, 39 (1950).

Vom Pterorhodin, dessen Synthese kürzlich beschrieben wurde¹⁾, unterscheidet sich Methyl-pteridinrot durch das Fehlen zweier Hydroxylgruppen sowie den Eintritt eines Methylrestes.

In die Konstitution des Methyl-pteridinrots konnte durch den Ozonabbau der Substanz Einblick gewonnen werden. Nach der Ozonisierung des Farbstoffs in Ameisensäure wurden 2-Amino-6-oxypteridin-9-carbonsäure (IV) und Methyl-isoxanthopterin V isoliert. Daraus geht hervor, dass Methyl-pteridinrot die Struktur III besitzt.

Die Ausbeuten an den Abbauprodukten sind gering, insbesondere diejenige an Methyl-isoxanthopterin, was auf die Empfindlichkeit des Xanthopterins und seiner Derivate gegen Ozon zurückzuführen ist²⁾.

Experimenteller Teil.

Ozonabbau des Methyl-pteridinrots.

Eine Fraktion mehrmals umkristallisiertes Methyl-pteridinrot (III) wurde mit viel Wasser so lange ausgekocht, bis keine Chlorid-Ionen im Filtrat mehr nachzuweisen waren. Man wusch den hellroten Farbstoff mit Alkohol und Äther aus und trocknete ihn während zwei Stunden bei 130–140° und 13 mm. Von dieser Fraktion bestimmte man das UV.-Absorptionsspektrum in konzentrierter Schwefelsäure, welches mit dem früher beschriebenen³⁾ übereinstimmte. Die Extinktion war noch etwas höher als die früher angegebene³⁾.

1. 500 mg reiner Farbstoff wurden in ca. 35 cm³ 100-proz. Ameisensäure (*Merck*) gelöst und in die Lösung ein 0,8-proz. Ozonstrom geleitet. Während der ganzen Reaktion blieb die Temperatur zwischen 7–10° konstant. Wegen des ziemlich hohen Erstarrungspunktes der Ameisensäure (8°) konnte sie nicht tiefer gehalten werden. Als sich die Farbe der Lösung nach ca. 6½ Stunden in eine schwach orange umgewandelt hatte, unterbrach man die Oxydation und dampfte das Lösungsmittel bei 14 mm und 15–20° ab. Es hinterließ ein gelb-oranges Öl, das teilweise erstarrte und allmählich rötlich wurde. Dieses Ozonid zeigte folgende Reaktionen:

a) Mit Wasser erhitzt (schwach sauer wegen vorhandenen Ameisensäurespuren) wird es dunkelrot.

b) Mit 2-n. Salzsäure erhitzt wird es allmählich dunkelrot, und es scheidet sich ein roter Stoff ab.

c) Mit Zinkstaub in verdünnter Salzsäure reagiert es heftig und geht über eine rot-violette Stufe in eine braune über. Das Endreduktionsprodukt wird an der Luft wieder in die beständige violette Verbindung übergeführt.

d) Mit einer Spur Perhydrol löst es sich in verdünnter Salzsäure mit hellgelber Farbe; die Farbe schlägt nach Zerstörung des Oxydationsmittels in Rot um. Durch weiteren Perhydrolzusatz wird sie wieder hellgelb.

Wir versetzten das Ozonid so schnell wie möglich mit 30 cm³ Wasser, 5 cm³ 2-n. Salzsäure und einigen Tropfen 30-proz. Perhydrol, rührten gut und erhitzten zum Sieden. Es bildete sich eine hellgelbe Lösung, die in der Hitze mit wenig Tierkohle behandelt wurde. Man filtrierte durch einen Heisswassertrichter und konnte nach dem Erkalten aus dem Filtrat 225 mg einer hellgelben Verbindung abtrennen.

Diese besitzt amphothere Eigenschaften. Sie scheidet sich aus 2-n. Natronlauge in der Kälte als gelbes Natriumsalz ab. Man machte zur Reinigung der Verbindung von dieser Eigenschaft Gebrauch und kristallisierte sie aus sehr wenig heisser 2-n. Natronlauge viermal um; hierauf wurde sie in ca. 30 cm³ Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen

¹⁾ P. B. Russell, R. Purmann, W. Schmitt & G. H. Hitchings, *Am. Soc.* **71**, 3412 (1949).

²⁾ *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **34**, 39 (1936).

³⁾ P. Karrer & R. Schwyzer, *Helv.* **32**, 1689 (1949).

verdünnter Lauge gelöst und die entstandene Lösung in der Siedehitze mit verdünnter Salzsäure angesäuert.

Nach dem Erkalten erhielt man eine orange-gelbe Verbindung, die mit viel heissem Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen und während zwei Stunden bei 130° und 10 mm über Phosphorpentoxid getrocknet wurde.

Das UV.-Absorptionsspektrum in alkalischer Lösung sowie die grüne Fluoreszenz in sehr verdünnter alkalischer Lösung stimmen mit den Eigenschaften der Pteridin-9-carbonsäure überein. Zur Reinigung löste man 35 mg der Verbindung unter Zusatz von einem Tropfen 2-n. Natronlauge in 10 cm³ Wasser auf, erwärmte auf ca. 70° und tropfte aus einer 0,01-n. Kaliumpermanganatlösung so viel hinzu, bis die rote Farbe des Oxydationsmittels bestehen blieb. Der Verbrauch an Permanganat betrug ca. 9,0 mg. Wir erhitzen auf dem Wasserbad 15 Minuten weiter und filtrierten nach Zusatz von etwas Natriumdithionit vom Braunstein ab. Durch Ansäuern der gelben Lösung gewann man 30 mg einer rein gelben Verbindung, die nach dem Auswaschen mit viel heissem Wasser, Alkohol und Äther bei 130–140° und 11 mm getrocknet wurde. Diese Verbindung zeigte starke grüne Fluoreszenz bei pH = 8; schwach grün bei pH = 5; praktisch erloschen war sie in starken Mineralsäuren. Die Analyse ergab:

$C_7H_5O_3N_5$	Ber. C 40,58	H 2,43	N 33,82%
(207,04)	Gef. „ 40,54	„ 3,03	„ 33,51%

Die UV.-Absorptionsspektren, in 0,1-n. Natronlauge, sowie in 0,1-n. Salzsäure aufgenommen, stimmten mit den für 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure beschriebenen¹⁾²⁾ vollständig überein:

Gemessen in 0,1 n-NaOH: Max. 257–258 und 371–372 m μ

Nach Mowat et al: Max. 257–258 und 371–372 m μ ²⁾

Vgl. Figur 1.

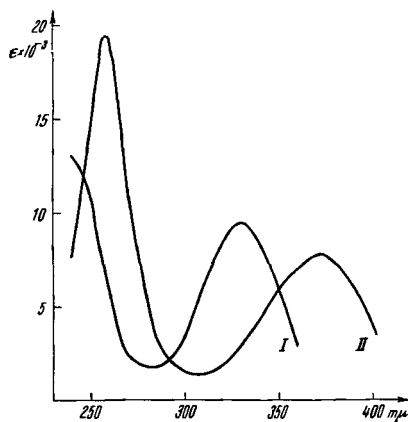


Fig. 1.

I: 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure in 0,1-n. HCl.

II: 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure in 0,1-n. NaOH.

Aus den salzsauren Mutterlaugen, aus welchen man die Pteridin-9-carbonsäure durch Auskristallisieren isoliert hatte, konnte man durch Einengen im Vakuum bei 20° und 15° mm und darauffolgendes Neutralisieren bis auf pH = 5 eine braune Substanz (150 mg) gewinnen, die in verdünnter Alkalilauge stark blaue Fluoreszenz zeigte. Sie konnte über ihr in 2-n. Natriumcarbonatlösung schwerlösliches Natriumsalz gereinigt werden.

¹⁾ P. Karrer & R. Schwyzer, *Helv.* **33**, 39 (1950).

²⁾ *Am. Soc.* **70**, 14 (1948).

Man kristallisierte das Natriumsalz aus sehr wenig heisser 2-n. Natriumcarbonatlösung dreimal um, löste es in ca. 15 cm³ heissem Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge auf und fällte in der Siedehitze mittels 2-n. Salzsäure eine hellgelbe Verbindung aus. Das optimale pH für die Fällung liegt bei ca. pH = 5.

Dieses hellgelbe Produkt wurde abfiltriert, sehr gut mit heissem Wasser, darauf mit Alkohol und Äther ausgewaschen und bei 125–130° und 13 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Verbindung zeigte himmelblaue Fluoreszenz bei pH = 8, blau-violette Fluoreszenz bei pH = 5. Praktisch erloschen war diese in konz. Mineralsäuren.

Die Analyse ergab:

C₇H₇O₂N₅ (193,05) Ber. C 43,53 H 3,63% Gef. C 44,06 H 3,45%

Sie stimmt auf Methyl-isoxanthopterin¹⁾. Das UV.-Absorptionsspektrum wurde in 0,1-n. Natronlauge und in 0,1-n. Salzsäure aufgenommen. Es erwies sich mit dem für Methyl-isoxanthopterin in der Literatur beschriebenen identisch. In 0,1-n. Salzsäure gefunden:

Max. 289 und 336 mμ, nach Literaturangabe: Max. 290 und 336 mμ¹⁾. Vgl. Figur 2.

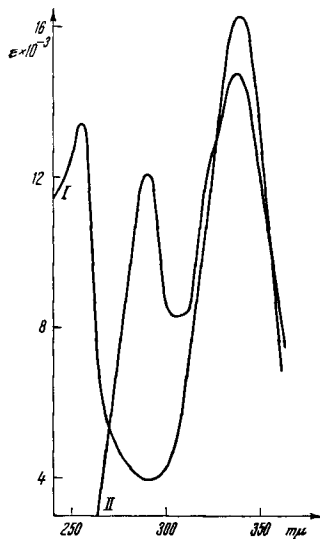


Fig. 2.

I: Methyl-isoxanthopterin in 0,1-n. NaOH.

II: Methyl-isoxanthopterin in 0,1-n. HCl.

Zusammenfassung.

Durch Abbau von Methyl-pteridinrot mit Ozon wurden als Spaltstücke 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure (IV) und Methyl-isoxanthopterin (V) erhalten. Daraus ergibt sich für Methyl-pteridinrot die Formel III.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

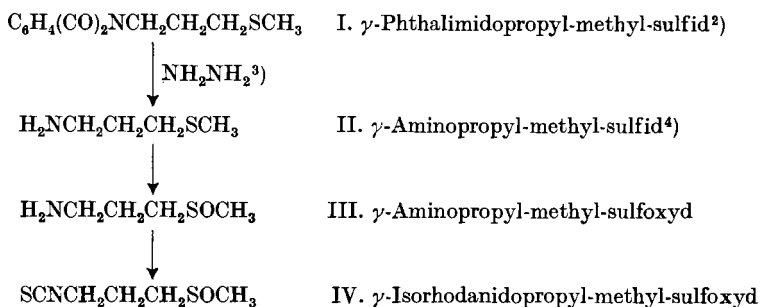
¹⁾ G. B. Elion & G. H. Hitchings, Am. Soc. **69**, 2554 (1947).

159. Über Homologe des Sulforaphans und über ω -Aminoalkyl-sulfoxyde

von P. Karrer, E. Scheitlin und H. Siegrist

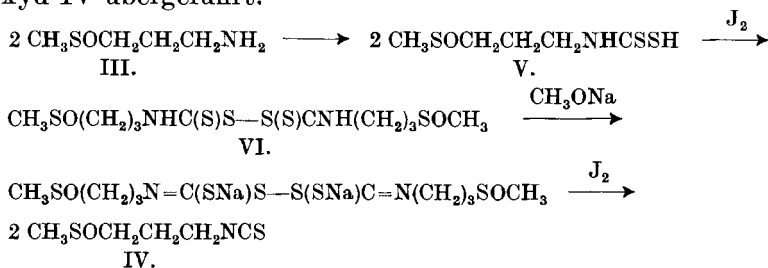
(2. VI. 50.)

Vor einiger Zeit¹⁾ berichteten wir über die Synthese des optisch aktiven Sulforaphans (XIX), das man aus dem optisch aktiven δ -Aminobutyl-methyl-sulfoxyd (XVIII) herstellte. Zwecks Ausbaues dieser Verbindungsgruppe haben wir jetzt einige niedrigere und höhere Homologen dieser beiden Substanzen synthetisiert, über die im folgenden berichtet wird. Die neuen Synthesen entsprechen in ihrem Verlauf weitgehend derjenigen des Sulforaphans.



Die Verbindungen III und IV haben wir als Racemate, III ausserdem in den beiden optisch aktiven Formen und IV in der linksdrehenden Form hergestellt.

γ -Aminopropyl-methylsulfoxyd (III) wurde mittels CS_2 in das Dithiocarbaminat V, dieses durch Oxydation mit Jod über das entsprechende Dithiouramidsulfid VI in γ -Isorhodanidopropyl-methylsulfoxyd IV übergeführt.



¹⁾ H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **31**, 1497 (1948).

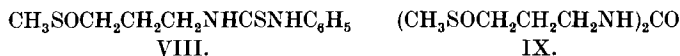
²⁾ Schon beschrieben von W. Schneider, *A.* **375**, 243 (1910).

³⁾ Nach der Methode von Ing & Manske, *Soc.* **1926**, 2348; H. J. Barber & W. R. Wragg, *Soc.* **1947**, 1331, 1369.

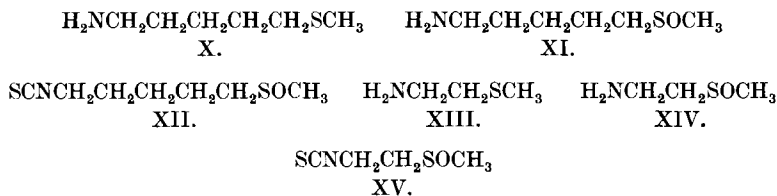
⁴⁾ W. Schneider, *A.* **375**, 245 (1910).

Das racemische γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III), das schon *Schneider* in unreiner Form in Händen gehabt hatte¹⁾, ist eine kristallisierte Substanz, die bei +17° schmilzt; Sdp._{0,04} 96°; Smp. des Pikrats 143°.

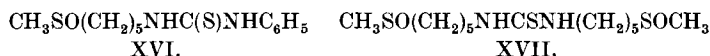
Aus dem γ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd (IV) haben wir zu dessen Charakterisierung das N-Phenyl-N'-[methylsulfoxyd-trimethylen]-thioureid (VIII) und den N,N'-Di-[methylsulfoxyd-trimethylen]-harnstoff (IX) hergestellt.



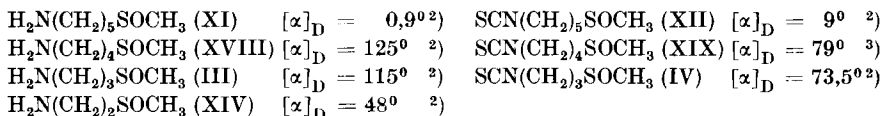
In entsprechender Weise wurden die Substanzen X bis XV synthetisiert, XI, XII und XIV auch in optisch aktiven Formen.



Aus dem (–)-Sulfoxyd-senföl XII gewann man das kristallisierte (+)-N-Phenyl-N'-[methyl-sulfoxyd-pentamethylen]-thioureid (XVI) (Smp. 123°) und das kristallisierte N,N'-Di-[methyl-sulfoxyd-pentamethylen]-thioureid (XVII) (Smp. 72–73°).



Die optischen Drehungen der Amino-sulfoxyde (XI, XVIII, III, XIV) und Senfölsulfoxyde (XII, XIX, IV) lassen in bezug auf ihre Grösse keine regelmässige Entwicklung erkennen:



Die Konfiguration des natürlichen Sulforaphens haben wir L-Konfiguration genannt⁴⁾; denselben sterischen Bau hat das linksdrehende Sulforaphan. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, dass auch den linksdrehenden Formen des γ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyds IV sowie der Amine III und XIV dieselbe Konfiguration zukommt. Weniger sicher erscheint dies für die linksdrehenden Formen des ε -Aminopentyl-methyl-sulfoxyds (XI) und ε -Isorhodanidopentyl-me-

¹⁾ W. *Schneider*, A. **386**, 343 (1912).

²⁾ Polarimetrische Messung in Äthanol.

³⁾ In Chloroform.

⁴⁾ Helv. **31**, 1499 (1948).

thyl-sulfoxyds (XII). Unsere diesbezüglichen Zweifel gründen sich nicht nur auf die Tatsache, dass die spezifische Drehung beider Substanzen sehr klein ist, sondern auch auf den Umstand, dass bei den Aminen III und XIV die rechtsdrehenden Formen die schwerer löslichen Salze mit Dibenzoylweinsäure bilden, beim Amin XI dagegen die linksdrehende Form. Umgekehrt ist bei Amin III das bromcamphersulfonsaure Salz des linksdrehenden Isomeren schwer löslich, beim Amin XI dasjenige der rechtsdrehenden Form.

Experimenteller Teil.

Derivate des γ -Aminopropyl-methyl-sulfids.

γ -Phtalimidopropyl-methyl-sulfid (I). 20 g Methylsulfhydrat wurden in einer Auflösung von 8 g Natrium in 300 cm³ Methanol gelöst und die Methylmercaptid-Lösung mit 80 g pulverisiertem Phtalimidopropylbromid versetzt. Es war zunächst keine Reaktion zu beobachten. Die Lösung verfärbte sich aber beim Erwärmen gelblich, und es schied sich reichlich Natriumbromid ab. Die vom ausgeschiedenen Natriumbromid filtrierte Lösung wurde sogleich im Kühlschrank der Kristallisation überlassen. Das 3-Methyl-sulfid-propylphtalimid fiel sofort rein in 81-proz. Ausbeute an. Der Schmelzpunkt betrug 56°.

γ -Aminopropyl-methyl-sulfid (II). 7,4 g γ -Phtalimidopropyl-methyl-sulfid, 3,5 g Hydrazinhydrat, 3,5 g Wasser und 20 cm³ Alkohol wurden vermischelt und 2 Stunden gekocht. Allmählich schied sich ein farbloser Niederschlag ab; beim Erkalten erstarrte der Kolbeninhalt. Man verdünnte ihn mit 100 cm³ Wasser, wobei sich der Niederschlag löste und säuerte mit konz. Salzsäure an (kongoblau). Dabei entstand eine Fällung von Phtalhydrazid. Man erwärmte das Reaktionsgemisch 15 Minuten auf 55° und liess es hierauf bei 0° stehen. Nach dem Abnutschen des Niederschlages wurde das Filtrat auf ein sehr kleines Volumen eingengt, mit Natronlauge übersättigt und im Extraktor mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 3,2 g γ -Aminopropyl-methyl-sulfid zurück, das unter Normaldruck bei 169° im Claisen-Kolben destillierte. Bei grösseren Ansätzen liess sich die Ausbeute noch etwas verbessern.

d, l- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III). Zur Lösung von 10 g γ -Aminopropyl-methyl-sulfid in Aceton gab man 5 cm³ 32,6-proz. Wasserstoffperoxyd, liess die Mischung 1½ Tage im Kühlschrank stehen, setzte weitere 5 cm³ der Hydrogenperoxydlösung hinzu und bewahrte sie noch zwei Tage in der Kälte auf; schliesslich wurde sie noch drei Tage bei Zimmertemperatur gehalten. Man dampfte im Vakuum ein, gab 5 cm³ H₂O hinzu und destillierte dieses im Vakuum wieder ab, nahm in Chloroform auf und trocknete über wasserfreiem Kaliumcarbonat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das *d, l*- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd im Vakuum destilliert, wobei es unter 0,04 mm Druck bei 90—91° übergang.

Für die Weiterverarbeitung auf das bromcampher-sulfonsaure Salz ist dieses Rohprodukt genügend rein. In reinem Zustand gewannen wir es über das Pikrat.

2,3 g des Sulfoxyds wurden in Methanol gelöst und mit der Lösung von 4,4 g Pikrinsäure in Methanol vereinigt. Nach dem Einengen kristallisierte das Pikrat in zitronengelben Nadeln. Smp. 124—125°.

$C_{10}H_{14}O_8N_4S$	Ber. C 34,26	H 4,02	N 16,0 %
(350,1)	Gef. „ 33,57	„ 4,14	„ 16,51 %

Das aus dem Pikrat mittels Natronlauge freigesetzte γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd wurde in Chloroform aufgenommen und nach dem Trocknen destilliert; Sdp. 0,04 mm 90—91°.

$C_4H_{11}ONS$ (121,1)	Ber. C 39,63	H 9,16 %	Gef. C 39,94	H 8,81 %
------------------------	--------------	----------	--------------	----------

α -*d*-Bromcampher-sulfonsaures-*l*- γ -aminopropyl-methyl-sulfoxyd. Die alkoholische Lösung von 10 g γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd wurde mit der alkoholischen Lösung von *d*-Bromcampher-sulfonsäure neutralisiert. Nach eintägigem Stehen im Kühlschrank war das Reaktionsgemisch fast vollständig erstarrt. Der Kristallbrei wurde abgenutscht und bis zur konstanten optischen Drehung aus Alkohol umkristallisiert.

Nach häufigen Umkristallisationen betrug die spez. Drehung des Salzes $[\alpha]_D^{18,5} = +30,0^\circ$ in Wasser ($c = 0,519\%$), Smp. 167° .

$C_{14}H_{20}O_5NS_2Br$ (432,2) Ber. C 38,86 H 6,06% Gef. C 39,21 H 6,2%

l- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III). 6 g des vorbeschriebenen bromcampher-sulfonsauren Salzes wurden in sehr wenig Wasser gelöst, die Base mit der berechneten Menge Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt, die Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand zunächst mit Äther und hierauf mit einer Mischung von Chloroform und Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel erhielt man das *l*- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd als Öl, das unter 0,04 mm Druck bei 91° destillierte und in einer Eiskochsalzlösung kristallin erstarrte; Smp. 27° ; $[\alpha]_D^{18,5} = -115^\circ$, in Alkohol ($c = 0,735\%$).

d- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III). Die vereinigten Mutterlaugen, aus denen das *d*-bromcampher-sulfonsaure *l*- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd auskristallisiert war, haben wir mit Kaliumcarbonat zerlegt und das γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd in üblicher Weise dargestellt. Dieses besass die spez. Drehung $[\alpha]_D = +25^\circ$ (in CH_3OH).

Zur Gewinnung des optisch reinen *d*- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyds aus diesem Rohprodukt haben wir es in das saure *d*-dibenzoyl-weinsaure Salz übergeführt. Dieses wurde durch Vereinigung der Lösungen der beiden Komponenten in Methanol erhalten. Schon nach kurzer Zeit kristallisierte das saure Salz in durchsichtigen Nadelchen. Nach siebenmaligem Umkristallisieren aus Methanol besass es die spez. Drehung $[\alpha]_D^{18,5} = -70^\circ$ (in Alkohol), $c = 0,45\%$.

$C_{22}H_{25}O_9NS$, H_2O (497,2) Ber. C 53,10 H 5,47% Gef. C 53,78 H 5,59%

Das saure Salz kristallisierte mit 1 Mol Wasser und schmolz bei 156° .

Das aus dem dibenzoyl-weinsauren Salz durch Zersetzung mit Kaliumkarbonat in üblicher Weise gewonnene *d*- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd besass die spez. Drehung $[\alpha]_D^{18} = +81^\circ$. Da es noch nicht optisch rein war, haben wir es mittels *d*-Dibenzoyl-weinsäure in das neutrale Salz (1 Mol. Säure: 2 Mol. Base) übergeführt und dieses aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Äthylalkohol mehrmals umkristallisiert. Dessen Drehung betrug in Alkohol $[\alpha]_D^{18} = -27,6^\circ$. Das daraus abgeschiedene *d*- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd schmolz bei 27° und zeigte in Alkohol die spez. Drehung $[\alpha]_D^{18,5} = +111^\circ$.

d, *l*- γ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd (IV). (*d*, *l*- γ -Methyl-propyl-sulfoxyd-senföl). 1,777 g γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd wurden in 3 cm³ absolutem Alkohol gelöst und in der Kälte 3,8 cm³ einer 14,57-proz. alkoholischen Lösung von Schwefelkohlenstoff zugesetzt. Es bildete sich sofort ein Niederschlag. Das Reaktionsgemisch blieb drei Tage im Eisschrank stehen, wurde hierauf im Vakuum bei 0° stark eingengt und in Methanol aufgenommen, wobei sich der Niederschlag auflöste. Die methanolische Lösung haben wir nun abwechselungsweise mit 0,93 g Jod (in 10 cm³ CH_3OH gelöst), mit 5,6 cm³ 3-proz. Natriummethylatlösung und schliesslich erneut mit 0,65 g Jod versetzt. Der Jodverbrauch war 0,18 g kleiner als sich theoretisch berechnete. Nun hat man mit 7,3 cm³ 1-n. Salzsäure angesäuert, ausgeschiedenen Schwefel abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 15° eingengt. Dabei schied sich Jod aus, welches man durch Thiosulfat entfernte. Die wässrige, leicht trübe Lösung wurde im Extraktor mit einem Chloroform-Äther-Gemisch (1:4) 12 Stunden extrahiert, der Extrakt von den Lösungsmitteln befreit, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und diese Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Hierauf verdampften wir die wässrige Schicht im Vakuum, nahmen den Rückstand in Chloroform auf, trockneten mit Pottasche und destillierten das *d*, *l*- γ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd im Hochvakuum im Kugelrohr. Die Verbin-

dung destillierte unter 0,05 mm Druck bei 129–133° Luftbadtemperatur als farbloses, viskoses Öl. Ausbeute 0,51 g, d. h. 45% der Theorie.

$C_5H_9ONS_2$ (163,07) Ber. C 36,79 H 5,56% Gef. C 37,02 H 5,74%

Phenylthioureid (VIII). 0,215 g des Sulfoxyd-senföls wurden mit 0,135 g reinem Anilin und 2 cm³ Alkohol vermischt und 1 Stunde auf 60° erwärmt. Nach Zugabe von 5 cm³ Äther kristallisierte das [3-Methyl-sulfoxyd-n-propyl]-phenylthioureid in farblosen Blättchen aus; Smp. 122°.

$C_{11}H_{16}ON_2S_2$ Ber. C 51,54 H 6,28 N 10,93%
(256,1) Gef. „ 51,5 „ 6,25 „ 11,25%

N, N'-Di-[3-methyl-sulfoxyd-n-propyl]-ureid (IX). 0,221 g *d, l*-γ-Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd wurden in 10 cm³ Wasser mit 0,48 g frisch gefälltem Silberoxyd unter Turbinieren 1½ Stunden auf 70° erwärmt. Nach der Filtration verdampfte man das Wasser im Vakuum, nahm den Rückstand in Alkohol auf, fügte Äther bis zur beginnenden Trübung hinzu und liess im Eisschrank kristallisieren. Smp. des Ureids 98–99°.

$C_9H_{20}O_3N_2S_2$ Ber. C 40,28 H 7,52 N 10,45%
(268,16) Gef. „ 40,6 „ 7,65 „ 10,72%

l-γ-Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd (IV). Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte aus *l*-γ-Aminopropyl-methyl-sulfoxyd in gleicher Weise wie diejenige der *d, l*-Verbindung.

Die spez. Drehung des *l*-γ-Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyds in Alkohol betrug: $[\alpha]_D^{18,5} = -73,6^\circ$.

$C_5H_9ONS_2$ Ber. C 36,79 H 5,56% Gef. C 36,99 H 5,88%

l-[3-Methyl-sulfoxyd-n-propyl]-phenylthioureid (VIII) kristallisiert in glänzenden Plättchen vom Smp. 133–134°; $[\alpha]_D^{18} = -43,6^\circ$ (in Alkohol).

$C_{11}H_{16}ON_2S_2$ Ber. C 51,54 H 6,28 N 10,93%
(256,1) Gef. „ 51,6 „ 5,92 „ 11,28%

Derivate des ε-Aminopentyl-methyl-sulfids.

d, l-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (XI). 25 g ε-Aminopentyl-methyl-sulfid (X) wurden in 150 cm³ Aceton gelöst und dazu tropfenweise unter Eiskühlung die äquimolare Menge Wasserstoffperoxyd in Form von 33-proz. Perhydrol zugesetzt. Nach 3tägigem Stehen im Kühlschrank und 8tägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur haben wir das Aceton verdampft und den Rückstand im Hochvakuum destilliert. Unter 0,04 mm destillierte zwischen 100–110° das ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd über. Ausbeute 20 g (ca. 75% der Theorie).

Das so hergestellte Sulfoxyd war noch nicht ganz rein, wurde jedoch in diesem Rohzustand weiter verarbeitet. Sein Pikrat, hergestellt durch Zugabe von alkoholischer Pikrinsäurelösung zur alkoholischen Lösung des Sulfoxyds und darauffolgenden Zusatz von Petroläther schmolz bei 113°.

$C_{12}H_{18}O_8N_4S$ Ber. N 14,8 Gef. N 14,73%
(378)

l-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (XI). Wir haben 11 g des vorherbeschriebenen *d, l*-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyds mit 14 g Dibenzoyl-*D*-weinsäure vereinigt und so das neutrale dibenzoyl-*D*-weinsäure Salz gefällt. Dieses hat man aus Äthylalkohol/Isopropanol-Gemisch (5:1) mehrmals umkristallisiert. Es fällt in Büscheln gut ausgebildeter Nadelchen an; Smp. 71°. $[\alpha]_D = -65^\circ$ (in Äthylalkohol).

$C_{30}H_{44}O_{16}N_2S_2$ (656,3) Ber. C 54,85 H 6,76% Gef. C 54,78 H 6,94%

Das Salz wurde wie üblich zerlegt und die freie Base im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 2,4 g *l*-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd. Die Verbindung destillierte unter 0,04 mm bei 100°. $[\alpha]_D = -0,6^\circ$ (in Äthylalkohol).

$C_6H_{16}ONS$ Ber. C 48,28 H 10,13% Gef. C 48,37 H 10,07%
(149,1)

Das saure dibenzoylweinsäure Salz des Amins kristallisierte aus heissen, wässrigen Lösungen in langen, filzigen Nadeln.

l- ϵ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd (XII). 2,2 g *l*- ϵ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd ($[\alpha]_D = -0,6^\circ$) wurden in wenig Methanol aufgenommen, die Lösung in Eis-Kochsalz-Gemisch gekühlt und mit 4 cm³ einer methanolischen Schwefelkohlenstofflösung vereinigt, die 4,57 g CS₂ in 100 cm³ Methanol enthielt. Nach 3 Tage langem Stehen im Kühlschrank haben wir die Lösung im Vakuum fast bis zur Trockene eingengt, den Rückstand mit wenig Methanol verdünnt und dazu tropfenweise unter Kühlung eine Lösung von 0,94 g Jod in Methanol zugegeben. Hierauf fügte man 11,3 cm³ einer ca. 3-proz. Natriummethylatlösung und schliesslich nochmals 0,94 g Jod hinzu. Dann wurde die Flüssigkeit durch Zusatz von 7,4 cm³ n. Salzsäure angesäuert. Sie nahm dabei infolge von Jodausscheidung stark braune Farbe an. Nach 2stündigem Rühren haben wir sie durch Zusatz von Natriumthiosulfat entfärbt, hierauf bei 20° stark eingengt und schliesslich im Flüssigkeitsextraktor 1½ Tage mit einem Chloroform-Äther-Gemisch (1:4) extrahiert. Der eingedampfte Chloroform-Äther-Extrakt wurde in Wasser aufgenommen und die Lösung durch Ausschütteln mit Äther von Bestandteilen, die in Wasser unlöslich waren, befreit. Nach dem Verdampfen der wässrigen Schicht hinterblieb ein schwach gelbliches, viskoses Öl, das wir im Hochvakuum destillierten. Es ging unter 0,02 mm bei 130° über. Ausbeute 0,75 g. $[\alpha]_D = -9^\circ$ (in Alkohol).

Nach der Analyse liegt das *l*- ϵ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd vor.

C₇H₁₃ONS₂ (191,1) Ber. C 43,95 H 6,85% Gef. C 44,03 H 7,07%

[5-Methyl-sulfoxyd-n-pentyl]-phenyl-thioureid (XVI). 0,092 g des vorbeschriebenen Senföls wurden in wenig Methanol gelöst und mit 0,045 g Anilin versetzt. Nach 2stündigem Kochen am Rückfluss hat man der Lösung Äther bis zur Trübung zugefügt. Beim Stehen im Kühlschrank erfolgte Kristallisation; das (+)-[5-Methyl-sulfoxyd-n-pentyl]-phenyl-thioureid fiel in farblosen Nadelchen vom Smp. 123° aus. $[\alpha]_D = +19^\circ$ (Alkohol).

C₁₃H₂₀ON₂S₂ (284,16) Ber. C 54,91 H 7,10% Gef. C 54,91 H 7,15%

N, N'-Di-[5-methyl-sulfoxyd-n-pentyl]-thioureid (XVII). Als man 0,05 g *l*- ϵ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd und 0,04 g *l*- ϵ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd in wenig Methanol gelöst 4 Stunden am Rückfluss gekocht hatte, kristallisierte beim Erkalten das N, N'-Di-[5-methyl-sulfoxyd-n-pentyl]-thioureid in farblosen Prismen aus; Smp. 72—73°.

C₁₃H₂₈O₂N₂S₃ (340,2) Ber. C 45,85 H 8,29% Gef. C 45,98 H 8,42%

d- ϵ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (XI). 15 g *d*, *l*- ϵ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd wurden in Alkohol aufgenommen, die Lösung durch Zugabe einer alkoholischen Lösung von Bromcampher-sulfonsäure neutralisiert und der Kristallisation überlassen. Nach 2 Tagen hatte sich das bromcampher-sulfonsäure Salz ausgeschieden, das wir bis zur konstanten spezifischen Drehung aus Alkohol umkristallisierten. Es schmolz dann bei 142—143° und besass die spez. Drehung $[\alpha]_D = +66,6^\circ$ (in Wasser).

C₁₆H₃₀O₅NBrS₂ (460,2) Ber. C 41,72 H 6,56% Gef. C 41,96 H 6,72%

Nach der Zerlegung dieses bromcampher-sulfonsäuren Salzes wurde das *d*- ϵ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd im Hochvakuum destilliert. Unter 0,03 mm Druck ging es bei 100° über $[\alpha]_D = +0,9^\circ$ (in Äthylalkohol).

C₈H₁₅ONS (149,1) Ber. C 48,28 H 10,13% Gef. C 47,9 H 10,21%

d- ϵ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd (XII). 2,647 g *d*- ϵ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd wurden in wenig Methanol gelöst und dazu 12 cm³ einer Lösung von CS₂ in Methanol hinzugefügt, die pro 100 cm³ Methanol 5,7 g CS₂ enthielt. Hierauf gab man 1,13 g Jod, dann 13,8 cm³ einer Natriummethylatlösung hinzu, die 2,94 g NaOCH₃ pro 100 cm³ Methanol enthielt, und schliesslich nochmals 1,13 g Jod. Zur Neutralisation wurden 18 cm³ n. Salzsäure verbraucht. Die Aufarbeitung geschah wie bei der Herstellung der optisch isomeren *l*-Verbindung (vgl. oben). Bei der Destillation im Hochvakuum trat diesmal eine geringe Zersetzung ein. Das Destillat vom Sdp. 155°/0,015 mm haben wir

in Wasser aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt, durch Tierkohle filtriert und abermals destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 135–140° (0,02 mm Druck) ergab folgende Analysenwerte:

$C_7H_{13}ONS_2$ (191,1) Ber. C 43,95 H 6,85% Gef. C 43,07 H 7,21%
 $[\alpha]_D = +4^\circ$ (in Äthylalkohol).

(–)-[5-Methyl-sulfoxyd-n-pentyl]-phenyl-thioureid (XVI). Die Verbindung wurde analog dem oben beschriebenen optisch Isomeren hergestellt. Sie bildet farblose Nadeln vom Smp. 123°. $[\alpha]_D = -11^\circ$ (in Äthylalkohol).

$C_{13}H_{20}ON_2S_2$ (284,16) Ber. C 54,91 H 7,10% Gef. C 54,91 H 7,13%

Derivate des β -Aminoäthyl-methyl-sulfids.

Bromäthylphtalimid¹⁾. 60 g Kaliumcarbonat wurden mit 120 g Phtalimid in einer Reibschale pulverisiert und mit 390 g Äthylenbromid verrieben. Das Gemenge erwärmte man darauf unter Turbinieren am Rückfluss auf 175–180° (Badtemperatur). Nach ca. 2 Stunden entstand eine nahezu klare Lösung, worauf man das überschüssige Äthylenbromid im Vakuum abdestillierte. Ein weiteres Erhitzen führt vorwiegend zur Bildung des Äthylendiphtalimids. Den eingeeengten Rückstand übergossen wir mit 4 l Ligroin (Kp. 60/90°) und kochten kurze Zeit am Rückfluss. Aus dem klaren Filtrat kristallisierten im Eisschrank schöne Nadeln des Bromäthylphtalimids; Smp. 82–82,5° (Schneider & Kaufmann fanden 82–83,5°). Ausbeute: 120 g Phtalimid ergaben 75 g.

Phtalimidoäthyl-methyl-sulfid¹⁾. 14,7 g Natrium wurden in 294 cm³ trockenem Methanol gelöst und nach dem Abkühlen in Eis-Kochsalzmischung mit 30,6 g Methylmercaptan versetzt. Nach Zusatz von 170 g Bromäthylphtalimid erwärmte man unter Umrühren und nochmaligem Zusatz von 150 cm³ Methanol langsam auf Zimmertemperatur und nach Ablauf von 2 Stunden während 1 Stunde am Rückfluss. Das auskristallisierte Kaliumbromid wurde heiss abfiltriert. Beim Stehen über Nacht kristallisierte der grösste Teil des Methylsulfid-äthylphtalimids aus. Aus der Mutterlauge liess sich noch ein weiterer Teil gewinnen. Der Schmelzpunkt der umkristallisierten Substanz war 88° (Schneider & Kaufmann fanden 89°). Die Ausbeute betrug 120 g.

β -Aminoäthyl-methyl-sulfid¹⁾ (XIII). 120 g Phtalimidoäthyl-methyl-sulfid wurden mit 300 cm³ Alkohol, 54 cm³ Wasser und 53,5 cm³ Hydrazinhydrat während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Die nach dem Stehen über Nacht entstandene Ausscheidung löste sich bei Zugabe von 2 l Wasser klar auf. Darauf wurde die Lösung mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert und anschliessend ca. $\frac{1}{2}$ Stunde auf 50–60° erwärmt. Den farblosen Niederschlag von Phtalylhydrazid nutschte man ab und wusch ihn durch dreimaliges Aufschlännen in wenig Wasser.

Die auf 100–150 cm³ eingeeengten Filtrate wurden mit Kaliumchlorid übersättigt, mit einem grossen Überschuss Kaliumhydroxyd versetzt und mit Äther extrahiert. Das nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhaltene Amin destillierte bei 135 bis 150°/760 mm als farbloses Öl. Die Ausbeute betrug 30 g.

d,l- β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd¹⁾ (XIV). 30 g β -Aminoäthyl-methyl-sulfid wurden in 80 cm³ Aceton gelöst und die Flüssigkeit unter Kühlen mit Eis-Kochsalz und Turbinieren tropfenweise mit 25,5 cm³ Perhydrol (34-proz.) versetzt. Nach 1tägigem Stehen im Eisschrank bei –12° und darauf noch während 1 Tages bei Zimmertemperatur engte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in wenig Chloroform und destillierte nach dem Trocknen das gelbliche Öl im Kugelrohr. Sdp. 95–110°/0,07 mm, Ausbeute 29 g.

C_3H_9NOS Ber. N 13,07% Gef. N 13,14%

Das Pikrat schmolz bei 158° (Schneider & Kaufmann fanden 158°).

d,l- β -Isorhodanidoäthyl-methyl-sulfoxyd (XV). 1,781 g *d,l*- β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd wurden in 3 cm³ trockenem Methanol gelöst und nach dem Abkühlen in Eis-Kochsalzmischung tropfenweise mit einer Lösung von 0,55 Mol. (d. h. 0,695 g) Schwefelkohlenstoff in Methanol versetzt. Die klare, farblose Lösung begann sich beim

¹⁾ W. Schneider, A. 386, 337 (1912).

Stehen im Eisschrank nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde zu trüben und nach 1 Tag hatte sich ein farbloses Öl abgeschieden. Nach weiteren 2 Tagen engte man im Vakuum bei 0° Badtemperatur ein und löste nach dem Verschwinden des Schwefelkohlenstoffgeruches den Rückstand in ca. 20 cm³ trockenem Methanol. Unter mechanischem Rühren, Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Kühlung auf -12° wurden tropfenweise 1,058 g Jod, gelöst in Methanol, zugegeben. Das Jod wurde dabei sofort entfärbt. Allerdings konnte man nicht die gesamte berechnete Menge Jod zugeben, ohne dass noch freies Jod zurückblieb. Die aufgenommene Jodmenge betrug stets 80–90% der zugesetzten.

Der nächste Schritt, die Zugabe von 0,5 Mol. Natriummethylat (in Methanol), erfolgte ebenfalls bei -12° tropfenweise.

Nach der zweiten Jodzugabe (0,5 Mol.), bei der wiederum nicht die gesamte berechnete Menge, sondern nur 75–80% reduziert wurden, hat man mit 1-n. Salzsäure schwach angesäuert. Dabei färbte sich die Lösung braunrot. Wir haben sie entfärbt und vom abgeschiedenen Schwefel abfiltriert.

Durch Einengen der methylalkoholischen wässrigen Lösung bei 10° Badtemperatur im Vakuum und anschliessendem Extrahieren mit Chloroform-Äther-Gemisch (1:4) im Extraktor erhielt man ein braungelbes Öl. Dieses löst sich in Äther gut. Zwischen 40–60° (Luftbadtemperatur)/0,03 mm erhielt man einen farblosen Vorlauf. Fast gleichzeitig (bei 60°) schied sich im Rückstand ein Niederschlag ab, der bei 80–90° schmolz. Bei 120° begann ein gelbes Öl zu destillieren, das in der gekühlten Vorlage teilweise auskristallisierte. Druckanstieg wies auf eine Zersetzung hin. Die Hauptmenge der Substanz blieb jedoch im Rückstand und liess sich auch bei Temperatursteigerung bis 170° nicht destillieren.

Das bei 120–125° gewonnene Gemisch trennte man durch Filtration und destillierte das Öl nochmals. Das so in geringer Menge erhaltene Öl ergab die für das β -Isorhodanidoäthyl-methyl-sulfoxy berechneten Analysenwerte.

$C_4H_7ONS_2$	Ber. C 32,2	H 4,72	N 9,43%
(133)	Gef. „ 32,58	„ 4,74	„ 9,29%

Die Kristalle, die sich von öligen Anteilen auch durch Waschen mit Essigester trennen lassen, erwiesen sich als Schwefel.

Für die Spaltung des inaktiven β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyds versuchte man, Salze mit D-Weinsäure, D-Dibenzoylweinsäure und Bromcampher-sulfonsäure herzustellen, wobei nur mit Dibenzoylweinsäure gut ausgebildete Kristallisate gewonnen werden konnten.

Dibenzoylweinsaures Salz des β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyds. 49,0 g Dibenzoyl-D-weinsäure wurden in 200 cm³ Alkohol gelöst und mit 14,4 g β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd versetzt. Die erhaltenen Kristalle (24 g) haben wir bis zur Konstanz der spez. Drehung umkristallisiert. Die Proben zur Bestimmung der Drehung trocknete man jeweils über Nacht im Exsiccator. Umkristallisationen:

$$[\alpha]_D^{18} = -88,3; -87,0; -82,1; -79,1; -80,8; -80,75.$$

Lösungsmittel: Methanol. Die Ausbeute betrug 12 g an optisch reiner Substanz.

$$[\alpha]_D^{18} = -80,75. \text{ Smp. } 151,5^\circ\text{--}152,5^\circ.$$

$C_{21}H_{23}NSO_9$	Ber. C 54,2	H 4,9	N 3,01%
(465)	Gef. „ 53,9	„ 5,28	„ 3,16%

d- β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd (XIV). 12 g des vorbeschriebenen, reinen dibenzoylweinsauren Salzes wurden in einem Porzellanmörser mit ganz wenig Wasser angefeuchtet, darauf mit feingepulvertem Kaliumcarbonat und nach ca. 1 Minute mit destilliertem Chloroform versetzt. Das abdekantierte Chloroform engte man im Vakuum ein. Dieser Vorgang wurde noch 7mal wiederholt. Die vereinigten Rückstände haben wir durch Destillation im Hochvakuum gereinigt; sie ergaben ein farbloses Öl. Der Siedepunkt liegt zwischen 95–105°/0,06 mm. $[\alpha]_D^{18} = +48,4^\circ$ (in C_2H_5OH).

C_3H_9NOS	Ber. C 33,7	H 8,4	N 13,1%
(107)	Gef. „ 33,82	„ 8,2	„ 13,0%

Das Pikrat gab folgende Analyse:

$C_6H_{12}O_8N_4S$	Ber. C 32,15	H 3,57	N 16,68%
(336,1)	Gef. „ 32,41	„ 3,82	„ 16,9 %

Die Darstellung des entsprechenden Senföles wurde ebenfalls versucht. Es stellen sich dabei jedoch die gleichen Schwierigkeiten wie beim inaktiven Senföle ein. Die geringe Menge, die beim Destillieren unzersetzt blieb, genügte zu einer genaueren Untersuchung nicht.

Zusammenfassung.

Es wurden höhere und niedrigere Homologe des Sulforaphans in racemischer und in optisch aktiven Formen hergestellt. Die synthetisierten Verbindungen sind folgende:

- ε -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*-, sowie *l*-Form)
- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*- und *l*-Form)
- β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*- sowie *d*-Form)
- ε -Isorhodanido-pentyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*- und *l*-Form)
- γ -Isorhodanido-propyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*- und *l*-Form)
- β -Isorhodanido-äthyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-Form).

Die benützten Wege der Synthesen entsprechen denjenigen, welche bei der Herstellung des δ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyds und des δ -Isorhodanido-butyl-methyl-sulfoxyds (Sulforaphan) beschrieben worden waren.

Weiterhin werden eine Reihe von Derivaten der genannten Verbindungen beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

160. Synthèses d'époxydes hydro-aromatiques. III¹⁾.

Anhydride de la tétrahydro-ionol-3-one-2³

par M. Stoll, L. Ruzicka et C. F. Seidel.

(18 VI 48)²⁾

L'un de nous a montré que l'odeur de l'ambre gris était due, en partie, à la dihydro-ionone- γ^3) (I), et en partie à une substance ou à un mélange de substances de la même formule brute $C_{13}H_{22}O^4$), ne réagissant pas avec les réactifs courants pour groupes carbonyles. Il y avait donc de fortes chances pour que ce produit fût justement un époxyde

¹⁾ II^{me} communication, Helv. **33**, 900 (1950).

²⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 2 juin 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succs de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

³⁾ L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer †, Helv. **31**, 827 (1948).

⁴⁾ L. Ruzicka & C. F. Seidel, Helv. **33**, 1285 (1950).

Das Pikrat gab folgende Analyse:

$C_6H_{12}O_8N_4S$	Ber. C 32,15	H 3,57	N 16,68%
(336,1)	Gef. „ 32,41	„ 3,82	„ 16,9 %

Die Darstellung des entsprechenden Senföles wurde ebenfalls versucht. Es stellen sich dabei jedoch die gleichen Schwierigkeiten wie beim inaktiven Senföle ein. Die geringe Menge, die beim Destillieren unzersetzt blieb, genügte zu einer genaueren Untersuchung nicht.

Zusammenfassung.

Es wurden höhere und niedrigere Homologe des Sulforaphans in racemischer und in optisch aktiven Formen hergestellt. Die synthetisierten Verbindungen sind folgende:

- ε -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*-, sowie *l*-Form)
- γ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*- und *l*-Form)
- β -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*- sowie *d*-Form)
- ε -Isorhodanido-pentyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*- und *l*-Form)
- γ -Isorhodanido-propyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-, *d*- und *l*-Form)
- β -Isorhodanido-äthyl-methyl-sulfoxyd (*d*, *l*-Form).

Die benützten Wege der Synthesen entsprechen denjenigen, welche bei der Herstellung des δ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyds und des δ -Isorhodanido-butyl-methyl-sulfoxyds (Sulforaphan) beschrieben worden waren.

Weiterhin werden eine Reihe von Derivaten der genannten Verbindungen beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

160. Synthèses d'époxydes hydro-aromatiques. III¹⁾.

Anhydride de la tétrahydro-ionol-3-one-2³

par M. Stoll, L. Ruzicka et C. F. Seidel.

(18 VI 48)²⁾

L'un de nous a montré que l'odeur de l'ambre gris était due, en partie, à la dihydro-ionone- γ^3) (I), et en partie à une substance ou à un mélange de substances de la même formule brute $C_{13}H_{22}O^4$), ne réagissant pas avec les réactifs courants pour groupes carbonyles. Il y avait donc de fortes chances pour que ce produit fût justement un époxyde

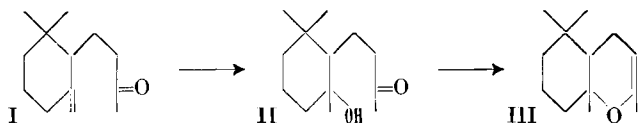
¹⁾ II^{me} communication, Helv. **33**, 900 (1950).

²⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 2 juin 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succs de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

³⁾ L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer †, Helv. **31**, 827 (1948).

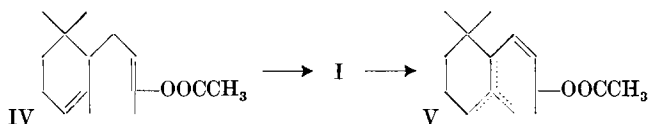
⁴⁾ L. Ruzicka & C. F. Seidel, Helv. **33**, 1285 (1950).

dérivant de l'ionone. Une première hypothèse nous fit envisager comme possibilité de formation naturelle d'un tel époxyde l'hydratation de la dihydro-ionone- γ (I) en hydroxy-3-tétrahydro-ionone (II), celle-ci se transformant spontanément en son anhydride, l'époxyde III.



Nous avons donc synthétisé ce dernier en partant de la dihydro-ionone, en nous basant sur les résultats obtenus précédemment avec le dihydro-ionol- α^1).

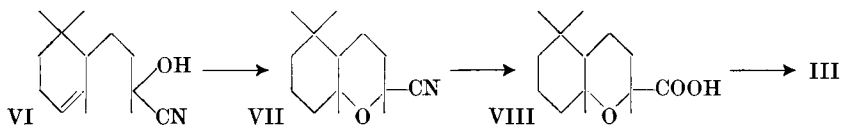
L'hydratation directe de la dihydro-ionone par l'acide sulfurique n'étant pas possible, nous avons essayé d'hydrater son éno-l-acétate IV.



A chaud, l'acide sulfurique transforme celui-ci en hydrocarbures et résines. On a décelé dans un essai la formation d'une note d'ambre distincte qui disparut par la suite pendant la purification du produit de réaction. Nous supposons qu'il s'est agi de la formation d'une petite quantité de dihydro-ionone- γ I²).

A 0°, l'énolacétate IV semble s'isomériser, sous l'influence de l'acide sulfurique, en un mélange d'ionolacétate (V) où l'isomère β prédomine.

N'ayant pu transformer l'énolacétate IV directement, nous avons essayé d'obtenir l'époxyde III par un détour.



En traitant la cyanhydrine de la dihydro-ionone- α (VI) par un mélange d'acide sulfurique et d'acide acétique à froid, nous avons préparé l'époxy-3,2³-tétrahydro-cyano-2³-ionane (VII). Par saponification, celui-ci donna l'acide VIII; l'électrolyse³ du sel potassique de ce dernier fournit finalement l'époxyde III.

¹) Ilme communication, *Helv.* **33**, 900 (1950).

²) *L. Ruzicka, G. Büchi & O. Jeger*, *Helv.* **31**, 293 (1948).

³) Les produits bruts de l'électrolyse sentaient nettement l'ambre de temps à autre. Nous supposons qu'ici encore il y a eu production de dihydro-ionone- γ (I) par une hydrolyse, suivie de déshydratation, de l'époxyde III.

L'odeur de cet époxyde est camphrée et accompagnée d'une légère note de cave. Nous n'avons pas trouvé trace d'odeur d'ambre¹).

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet n'est pas caractéristique et ressemble à celui du produit saturé (voir fig. 1).

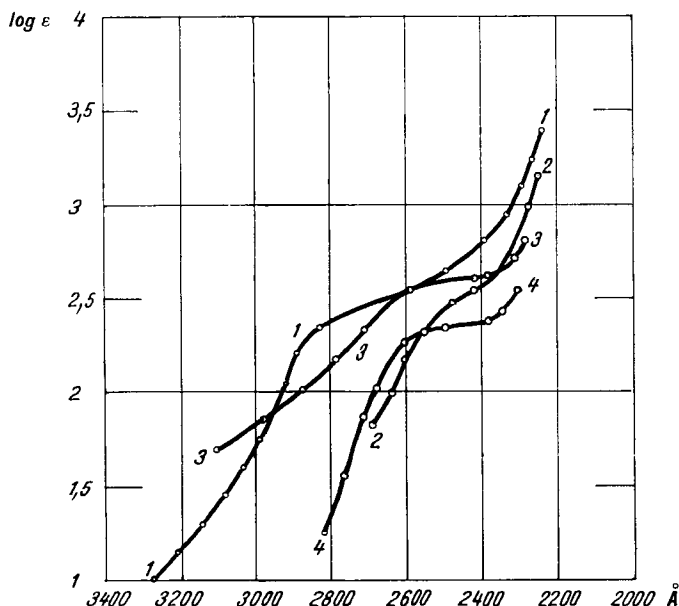


Fig. 1.

- 1: Parties volatiles non cétoniques de l'ambre gris.
 2: Epoxy-3,2³-tétrahydro-ionane).
 3 et 4: Anhydride de la hydroxy-3-tétrahydro-ionone.

L'époxyde III peut être hydrolysé et transformé en la semicarbazone de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone II, fondant à 193–194°.

Partie expérimentale.

Enol-acétate de la dihydro-ionone-α (IV).

On pulvérise 2,3 g de sodium dans du xylène absolu, puis on remplace le dissolvant par 900 cm³ de toluène absolu contenant 19,4 g de dihydro-ionone-α. On porte la température à 50° en agitant fortement pendant 8 heures. On filtre ensuite à travers un filtre en verre. 1,13 g de sodium non entré en réaction restent sur le filtre. La solution est traitée avec 15,7 g de chlorure d'acétyle; il se précipite un peu de sel. Après avoir lavé la solution comme il faut à l'eau glacée, on distille le toluène dans le vide. On obtient 21,27 g de résidus qui sont fractionnés dans un bon vide (0,08 mm).

¹) Il est possible, quoique peu probable, que l'époxyde stéréoisomère possède une odeur plus intéressante. Il n'est pas exclu non plus que l'odeur camphrée soit accentuée par la présence de traces d'époxyde saturé. Voir II^{ème} communication de cette série.

²) Note ajoutée lors de l'ouverture de pli: *Helv.* **33**, 900 (1950).

Fraction	g	d_4^{19}	I.E. ¹⁾ trouvé	% acétate	g
66—72°	1,9	0,9307	69	29,1	0,55
68—83°	6,87	0,933	126	53,2	3,66
83—88°	2,4	0,977 ²⁾	231	99	2,37
R.	9,1			Rendement	6,58

I. E. Calculé pour l'énolacétate $C_{15}H_{24}O_2 = 236$. Le rendement varie entre 25 et 50%.

Isomérisation de l'énolacétate IV.

a) A 100°: Sur le bain-marie avec H_2SO_4 , on obtient 20% d'hydrocarbures et 80% de résines. Odeur d'ambre faible.

b) A 0°: On mélange 7 g d'énolacétate IV ayant un I. E. 156 (teneur en acétate: 74%, soit 5,2 g) à 0° avec une solution de 8,4 g d'acide sulfurique concentré dans 33,6 g d'acide acétique. Le produit devient rouge et se trouble rapidement. Après 24 heures, on le verse sur de la glace et on le lave en solution d'éther jusqu'à neutralité complète. L'éther évaporé, le résidu pèse 6 g et a un I. E. de 156. 3,1 g distillent sous 17 mm de pression entre 144—146°. $d_4^{24,3} = 0,9378$, $d_4^{20} = 0,9408$.

$C_{15}H_{24}O_2$ I.A. Calculé 237 Trouvé 236,5

Cette fraction représente donc les 60% de la totalité de l'acétate mis en œuvre. On pourrait croire que l'énolacétate a simplement été purifié par la résinification des produits non acétylés. Mais la densité est plus proche de celle de l'acétate d'ionol- β ($d_4^{20} = 0,941^3$) que de celle de l'énolacétate IV et le produit saponifié ne se combine plus avec l'acétate de semicarbazide.

Cyanhydrine de la dihydro-ionone- α (VI).

On combine 40 g d' α -dihydro-ionone à de l'hydrogénosulfite de sodium en agitant le produit pendant une nuit avec un mélange de 120 g d'une solution concentrée d'hydrogénosulfite de sodium et de 10 g d'alcool. La combinaison se présente sous forme de petits œufs de grenouilles. Pour la faire réagir avec le cyanure de potassium, il n'est pas nécessaire de la séparer du liquide: on dissout 20 g de KCN dans 30 cm³ d'eau qu'on ajoute d'un seul coup. Il faut tout de suite refroidir à l'eau pour éviter l'échauffement. En agitant le produit dans un flacon fermé, il faut avoir soin d'en soulever de temps en temps le bouchon pour éviter une surpression. Après 24 heures d'agitation sur la machine, le pH de la solution est de 6,9.

On ajoute encore 10 cm³ d'alcool et 200 cm³ d'eau et l'on extrait le tout à l'éther ordinaire. On lave bien la solution étherée à l'eau, on la sèche sur du sulfate anhydre et on distille le dissolvant. Les restes de ce dernier peuvent être enlevés sans inconvénient dans le vide et à chaud sur le bain-marie. On obtient finalement 44,6 g d'une huile très épaisse et légèrement jaune, sentant à la fois l'ionone et l'acide cyanhydrique. Rendement: 98% du rendement théorique.

$n_D^{19} = 1,4833$ $d_4^{19} = 0,9627$ RM_D Calculé pour $C_{14}H_{22}ON$ $\overline{1}$ 65,48 Trouvé 65,63

La distillation du produit ne réussit qu'en petites quantités. Par 20 g à la fois, il se décompose en HCN et en dihydro-ionone: Eb/0,12 mm: 1° 85—120°, 0,5 g; 2° 120—121°, 0,5 g; 3° résidu 0,1 g.

La fraction 2° donne l'analyse suivante:

$C_{14}H_{22}ON$ Calculé C 76,0 H 10,4 N 6,3 %
 Trouvé „ 76,26 „ 10,65 „ 5,75%
 $d_4^{19,6} = 0,9632$ $n_D^{20} = 1,4806$

¹⁾ I. E. = indice ester; I. A. = indice d'acidité.

²⁾ Note ajoutée lors de l'ouverture du pli: cette densité nous semble trop élevée et devra être vérifiée.

³⁾ Kandel, C. r. 205, 994 (1937).

3,2³-époxy-tétrahydro-cyano-2³-ionane (VII).
(Tétraméthyl-2, 5, 5, 9-hexahydro-chromane-nitrile-2).

On refroidit à +2° un mélange de 180 g d'acide acétique glacial, 28 g d'acide sulfurique concentré et 50 g de dioxane anhydre, puis on y ajoute d'un trait 44 g de cyanhydride. On laisse reposer la solution claire pendant 3 jours à +2° et pendant 13 jours à 16°. La solution prend une couleur rouge bordeaux. Le produit de réaction est versé dans ½ litre d'eau et extrait 3 fois à l'éther. La solution étherée est ensuite lavée au carbonate et à l'eau. On obtient finalement 37 g d'une huile brune qu'on distille dans un vide de 0,4 mm. 1° 85—155°, 23,3 g (3,9% N); 2° 155—185°, 6,5 g (2,38% N); résidu 6,7 g (2,53% N). C₁₄H₂₃ON (221) calculé 6,3% N.

La fraction 1° est traitée avec 100 cm³ d'une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide (ou bien au réactif T de Girard). On sépare ainsi 9,8 g de semicarbazone correspondant à 7,5 g de dihydro-ionone. L'éther de pétrole contenant les liqueurs-mères est bien lavé à l'eau; le produit non cétonique forme une huile jaune un peu fluide (15 g). Eb_{0,15} mm: 1° 48—82°, 2,7 g (3,6% N); 2° 86—88° (95°), 9,0 g (5,72% N); résidu 3,3 g.

La fraction 1° contient 1,5 g et la fraction 2° 8,2 g d'époxynitrile VII. La saponification de ce produit a été faite sans purification intermédiaire.

Acide 3,2³-époxy-tétrahydro-ionane-2³-oïque (VIII).

On saponifie les 11,7 g des fractions 1° et 2°, contenant 9,7 g de nitrile VII, à chaud avec une solution de 20 g de potasse caustique dans 70 g d'alcool et 5 cm³ d'eau. Par titrage de l'ammoniac dégagé, on peut suivre la saponification.

9,7 g de nitrile p. mol. (221) dégagent théoriquement 0,74 g NH₃ (qui neutralisent 219 cm³ HCl 0,2-n.) et donnent 10,5 g d'acide VIII.

Heures	2	12	38	62
cm ³ HCl n. . .	44	154	197	206
Sap. %	20	70	90	94

Pratiquement, nous avons obtenu 9,8 g de parties acides et 2,4 g de produit neutre dont 0,4 g sont insolubles dans l'éther.

L'acide forme une huile claire, jaune et transparente. Elle est entièrement soluble dans le pentane. En refroidissant cette solution à -80°, il se précipite une poudre blanche. Par filtration à froid (-50°), on obtient 4,45 g d'acide cristallisé fondant à 110—116°. En le recristallisant dans l'éther de pétrole léger, on obtient finalement 2,35 g d'acide sous forme de prismes fins qui fondent à 123°. Les liqueurs-mères de la seconde cristallisation cristallisent à la longue; celles de la première, par contre, restent liquides.

C ₁₄ H ₂₄ O ₃ (VIII)	Calculé C 69,93	H 10,07%	I.A. 233,5
Acide crist.	Trouvé „ 69,88	„ 10,11%	„ 234,0
Acide liquide	Trouvé „ 68,60	„ 9,98%	„ 235,0

Le sel de potassium de l'acide liquide est beaucoup plus soluble dans l'alcool (> 10 fois) que le même sel de l'acide solide. La forme des cristaux diffère également.

Anhydride de la tétrahydro-ionol-3-one-2³ (III).

a) *Electrolyse de l'acide liquide* (p. mol. 240). On neutralise 2,55 g de cet acide avec de la potasse méthylalcoolique et on distille la plus grande partie de l'alcool. Les 4 g de résidus sont dissous dans 12 cm³ d'eau. On ajoute encore à cette solution 1 g d'hydrogénocarbonate de sodium¹⁾.

¹⁾ L'hydrogénocarbonate avait pour but de provoquer la formation d'un alcool selon la méthode de *Hofer & Moest*, A. 323, 284 (1902). Mais puisque l'électrolyse élimine directement le groupe carboxylique en formant à sa place une double liaison, la présence de l'hydrogénocarbonate était superflue ou même nuisible.

L'appareillage servant à cette électrolyse est décrit dans *Helv.* **15**, 1415 (1932).

Heures	Temp.	A	V	Gaz cm ³	CO ₂	2 · H ₂ /O ₂	Addition d'acide
0	37	0,3	20	100	7	108	
1 h 40'	37	0,3	20	100	18	105	0,5 g dans 2 cm ³ éther
3 h 25'	34	0,4	20	100	10,2	109	
3 h 40'	34	0,6	15	100	27	110	0,5 g dans 2 cm ³ éther
5 h	42	0,6	15	98	10	101	
7 h	42	0,6	15	88	10	101	0,6 g dans 2 cm ³ éther
13 h	40	0,5	17	—	—	—	1,1 g dans 2 cm ³ éther
15 h	43	1,0	25	92	12	100	ajouté 1 g hydrogénocarbon.
18 h	55	1,0	25	88	4	100	14 cm ³ O ₂ dans les gaz.

A la fin de l'électrolyse, la solution est neutre par rapport à la phénolphthaléine. Le produit de réaction forme une huile qui surnage.

On a employé en tout 5,25 g d'acide (p. mol. 240). A la suite du traitement habituel des produits d'électrolyse, on obtient 2,5 g de parties neutres et 1,5 g d'acide non employé qui cristallise en partie.

Par une première distillation, on sépare les parties neutres en les fractions suivantes:

1° 11 mm 98—102° 0,7 g $d_4^{20,8} = 0,9469$

2° 0,12 mm 57—87° 0,4 g $d_4^{21} = 0,9515$

3° 0,12 mm 89—90—110° 0,7 g $d_4^{21} = 1,012$

Résidus solides: 0,6 g I.A. 5,3 I.E. 123,3

Les deux premières fractions sont redistillées, puis distillées 2 fois sur du sodium.

Eb_{15mm} 111—114°: C₁₃H₂₂O Calculé C 80,35 H 11,42%
Trouvé „ 80,35 „ 11,52%

$d_4^{19} = 0,9462$ $n_D^{19} = 1,4820$

RM_D Calculé pour C₁₃H₂₂O \bar{I} 59,01 Trouvé 58,45

L'oxyde donne une forte coloration avec le tétranitrométhane. La réaction au copeau de pin est rouge carmin et se fait très rapidement.

L'odeur du produit rappelle un peu la fenchone. Le spectre d'absorption ne montre aucune bande caractéristique (courbe 3).

b) *Electrolyse de l'acide cristallisé.* On neutralise 1,7 g d'acide F. 115—120° avec de la potasse à 50%. On ajoute 1,5 g du même acide, dissous dans 3 cm³ d'alcool méthylique qu'on dilue avec 12 cm³ d'eau. On électrolyse ce mélange dans l'appareil précédemment indiqué avec 0,3 à 0,6 ampères et 50 à 60 volts. La température se maintient de 50 à 60°; la durée de l'électrolyse est de 17 heures. A la fin, l'ampérage tombe à 0,05 A.

On obtient 2,35 g de parties neutres et 0,2 g de parties acides qui ne cristallisent pas. (On a employé 3,2—0,2 g d'acide, ce qui aurait dû donner 2,44 g de produit décarboxylé.)
1° Eb_{10mm}: 102—106—115°, 1,4 g; 2° Eb_{10mm}: 115—135—(180°), 0,6 g; résidus: 0,35 g.

La fraction 1° fut distillée 2 fois sur sodium. Eb 10 mm: 103—104°, 0,6 g.

C₁₃H₂₂O Calculé C 80,35 H 11,42% Trouvé C 80,71 H 11,42%

$d_4^{16} = 0,9523$ $d_4^{36} = 0,9374$ $\Delta 1^\circ = 0,00074$

RM_D Calculé pour C₁₃H₂₂O \bar{I} 59,01 Trouvé 58,62

Le produit réagit lentement avec de l'eau à 100°. Il a toutes les propriétés du produit obtenu en partant de l'acide liquide (spectre d'absorption: courbe 4). L'odeur n'en diffère pas sensiblement non plus et ne ressemble en rien à celle de l'ambre.

Semicarbazone: L'hydrolyse et la semicarbazone de l'anhydride de la 3-oxy-tétrahydro-ionone ont été faites avec un produit obtenu en partant d'un acide distillé mais non cristallisé. Ce produit a été distillé 2 fois sur sodium; à l'analyse, il a donné les valeurs suivantes:

Eb_{12mm} 108—112° 0,5 g $d_4^{19,6} = 0,9479$

$C_{13}H_{22}O$ Calculé C 80,35 H 11,42% Trouvé C 80,23; 80,37 H 11,38; 11,43%

On chauffe 100 mg de ce produit à 70° pendant 4 heures avec 1,5 cm³ d'une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide à 10% contenant 2 gouttes d'eau. La cristallisation commence après une nuit seulement. Au bout de 3 cristallisations dans l'alcool, le produit forme de jolies paillettes qui fondent de 193 à 194°.

$C_{14}H_{27}O_2N_3$ Calculé C 62,40 H 10,10% Trouvé C 62,39 H 10,15%

RÉSUMÉ.

L'acétate de la dihydro-ionone- α énoisée est probablement transformé en majeure partie en acétate de ionol- β .

La cyanhydrine de la dihydro-ionone- α est transformée successivement en époxy-3,2³-tétrahydro-cyano-2³-ionane, en acide époxy-3,2³-tétrahydro-ionanoïque-2³ et en anhydride de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone. Ce dernier possède une odeur camphrée.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*).

161. Odeur et Constitution III¹⁾. Les substances bicyclohomofarnésiques

par M. Stoll et M. Hinder.

(14 IX 49)²⁾

Il est connu que le sclaréol possède une faible odeur d'ambre gris. Dans un premier travail³⁾, l'un de nous a montré, en collaboration avec A. Rouvé, que des oxydes synthétiques ayant le poids moléculaire du sclaréol n'ont toutefois plus aucune odeur. D'autre part, lors de l'établissement de la constitution du sclaréol, Ruzicka, Seidel & Engel⁴⁾ obtinrent une série de produits de dégradation, qui ne possédaient pas non plus l'odeur typique qui accompagne le sclaréol. Mais, par contre, d'après Seidel, Schinz & Goldberg⁵⁾, cette odeur se trouvait accentuée dans les liqueurs-mères des produits d'oxydation au per-

¹⁾ Ilme communication, Helv. 32, 1836 (1949).

²⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 2 juin 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succs de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

³⁾ M. Stoll & A. Rouvé, Helv. 31, 849 (1948).

⁴⁾ Helv. 25, 621 (1942).

⁵⁾ Communication privée.

Semicarbazone: L'hydrolyse et la semicarbazone de l'anhydride de la 3-oxy-tétrahydro-ionone ont été faites avec un produit obtenu en partant d'un acide distillé mais non cristallisé. Ce produit a été distillé 2 fois sur sodium; à l'analyse, il a donné les valeurs suivantes:

Eb_{12mm} 108—112° 0,5 g $d_4^{19,6} = 0,9479$

$C_{13}H_{22}O$ Calculé C 80,35 H 11,42% Trouvé C 80,23; 80,37 H 11,38; 11,43%

On chauffe 100 mg de ce produit à 70° pendant 4 heures avec 1,5 cm³ d'une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide à 10% contenant 2 gouttes d'eau. La cristallisation commence après une nuit seulement. Au bout de 3 cristallisations dans l'alcool, le produit forme de jolies paillettes qui fondent de 193 à 194°.

$C_{14}H_{27}O_2N_3$ Calculé C 62,40 H 10,10% Trouvé C 62,39 H 10,15%

RÉSUMÉ.

L'acétate de la dihydro-ionone- α énoisée est probablement transformé en majeure partie en acétate de ionol- β .

La cyanhydrine de la dihydro-ionone- α est transformée successivement en époxy-3,2³-tétrahydro-cyano-2³-ionane, en acide époxy-3,2³-tétrahydro-ionanoïque-2³ et en anhydride de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone. Ce dernier possède une odeur camphrée.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*).

161. Odeur et Constitution III¹⁾. Les substances bicyclohomofarnésiques

par M. Stoll et M. Hinder.

(14 IX 49)²⁾

Il est connu que le sclaréol possède une faible odeur d'ambre gris. Dans un premier travail³⁾, l'un de nous a montré, en collaboration avec A. Rouvé, que des oxydes synthétiques ayant le poids moléculaire du sclaréol n'ont toutefois plus aucune odeur. D'autre part, lors de l'établissement de la constitution du sclaréol, Ruzicka, Seidel & Engel⁴⁾ obtinrent une série de produits de dégradation, qui ne possédaient pas non plus l'odeur typique qui accompagne le sclaréol. Mais, par contre, d'après Seidel, Schinz & Goldberg⁵⁾, cette odeur se trouvait accentuée dans les liqueurs-mères des produits d'oxydation au per-

¹⁾ Ilme communication, Helv. 32, 1836 (1949).

²⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 2 juin 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succs de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

³⁾ M. Stoll & A. Rouvé, Helv. 31, 849 (1948).

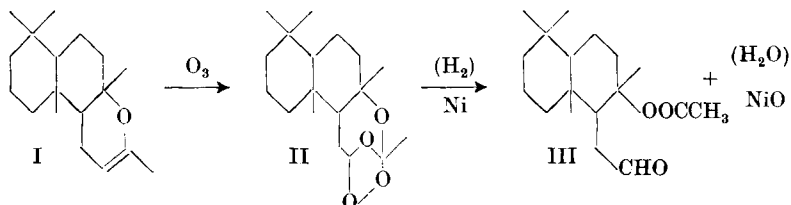
⁴⁾ Helv. 25, 621 (1942).

⁵⁾ Communication privée.

manganate. Un premier essai en vue de séparer le porteur de cette odeur n'avait pas abouti.

Nous avons alors entrepris une dégradation systématique du sclaréol pour obtenir tous les produits d'oxydation susceptibles d'être porteurs d'une odeur quelconque.

L'oxyde I, que nous appellerons pour simplifier sclaréoloxyde, n'ayant pratiquement pas d'odeur, nous avons cherché à obtenir des produits à poids moléculaire plus faible, tels que le bicyclohomo-farnésal (IX) et le bicyclohomofarnésol (VI).



Par ozonolyse-réduction selon *Fischer, Düll & Ertel*¹⁾, nous avons pensé transformer l'oxyde I en hydroxyaldéhyde III acétylé. Malheureusement, seule l'ozonolyse put être exécutée avec de bons rendements; la réduction ne livra que des produits peu définis et avec de mauvais rendements. L'odeur typique du sclaréol fut néanmoins décelée dans les produits de réaction et nous encouragea à persévérer dans cette direction. Une ozonolyse-réduction du dihydro-pyran nous prouva tout d'abord qu'un époxyde α, β -non saturé pouvait parfaitement être transformé directement en un hydroxyaldéhyde estérifié. L'utilisation de la méthode de réduction d'ozonides de *Cook*²⁾ nous conduisit au succès et l'hydroxyaldéhyde acétylé III est devenu ainsi d'un accès facile. L'odeur de ce nouveau produit sembla correspondre à l'odeur ambrée qui accompagne le sclaréol. Mais, comme nous l'avons constaté plus tard, elle était produite en réalité par l'aldéhyde déshydraté IX ou XI, qui accompagne toujours en petite quantité l'aldéhyde III (voir plus loin).

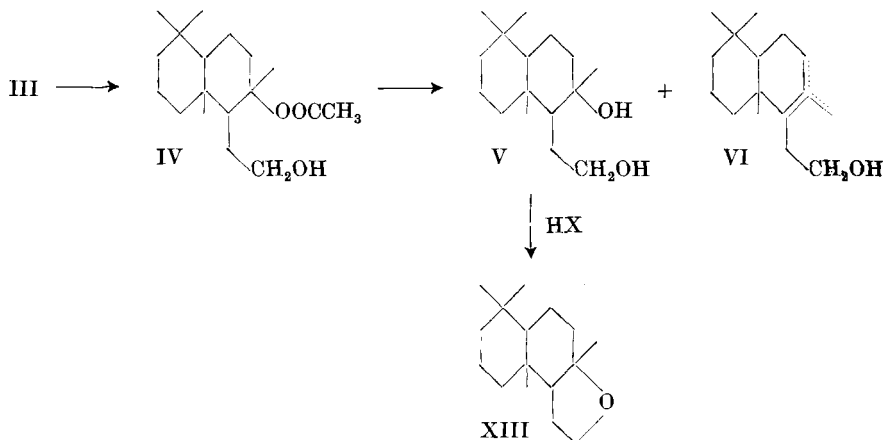
Dans cette réaction, l'ozonide donne son oxygène actif au Ni pour former de l'oxyde de nickel. Ce dernier n'étant plus un catalyseur de réduction, l'absorption d'hydrogène est pratiquement nulle. Ce n'est que si on prend plus de nickel qu'il n'en faut pour fixer un atome d'oxygène que l'hydrogénation avec absorption d'hydrogène a lieu. Celle-ci ne s'effectue plus alors, ou presque plus, sur l'ozonide, mais surtout sur le groupe aldéhydique. Si on décompose l'ozonide simplement à l'eau, on obtient 70 à 85% de parties neutres contenant 70% d'aldéhyde, et seulement 10 à 30% d'acide. Voir *Ruzicka, Seidel & Engel* (l. c.) qui n'ont toutefois pas étudié les parties neutres.

La réaction de *Cook* livre à côté de l'aldéhyde III une petite quantité du glycol monoacétylé IV. Par saponification, ce dernier se

¹⁾ B. 65, 1467 (1932).

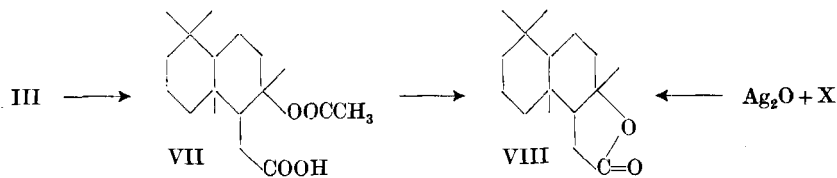
²⁾ Am. Soc. 63, 3540 (1941). La réduction de l'ozonide par le zinc et l'acide acétique n'a pas non plus donné de bons résultats.

transforme en un glycol V fondant à 130–132°. Ce produit est sans aucune odeur à l'état pur. Pratiquement, il a toujours, comme l'aldéhyde, une légère odeur de sclaréol par suite de la présence de faibles quantités d'alcool non saturé VI¹⁾ (ou d'époxyde XIII).



Dans toutes les réductions d'ozonide, nous avons observé en outre la formation d'une petite quantité de cristaux fondant à 224–225° et répondant à la formule brute $C_{18}H_{30}O_2$, dont la constitution n'a pas encore pu être établie.

Dans les parties acides de l'ozonolyse, nous avons identifié une petite quantité d'hydroxyacide acétylé VII qui donna un hydroxyacide (F. 128°) identique à l'acide du même F. isolé par *Ruzicka, Seidel & Engel*²⁾. Si on saponifie l'aldéhyde III sans précaution, une bonne partie est oxydée par l'oxygène de l'air en un hydroxyacide VII qui, lui, donne la même lactone VIII que celle obtenue par les chercheurs zurichois (F. 123°).

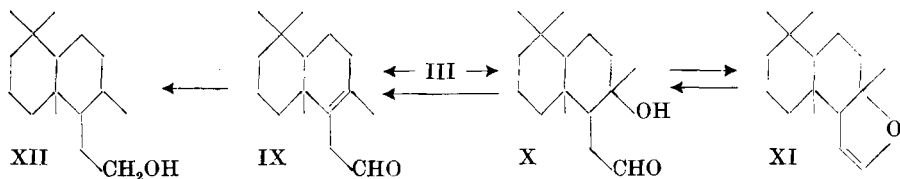


Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, la purification de l'hydroxyaldéhyde acétylé III rencontre quelques difficultés. Déjà pendant la distillation, il perd un peu d'acide acétique et donne de l'aldéhyde non saturé IX (semicarbazone, F. 223–224°).

¹⁾ Note ajoutée lors de la correction des épreuves: Dans tous ces produits non saturés, la place de la double liaison reste indéterminée.

²⁾ L. c.

La séparation par l'hydrogénosulfite n'est pas bien praticable et la purification par la semicarbazone (F. 206–207°) est pénible à cause de la présence du glycol V, de l'alcool non saturé VI et du produit $C_{18}H_{30}O_2$ (F. 225°) peu soluble dans l'alcool. Par saponification à l'abri de l'air, on obtient un mélange d'hydroxyaldéhyde X ou de son anhydride XI et de l'alcool non saturé VI. Nous n'avons pas réussi à séparer ces produits complètement, ni par cristallisation de la semicarbazone (F. 133–135°) ni par chromatographie de cette dernière.



Nous nous proposons de revenir sur ces questions, car il semble que notre hydroxyaldéhyde X se comporte différemment de celui, de forme identique, trouvé par *Lederer* et ses collaborateurs¹⁾ parmi les produits cétoniques de l'oxydation de l'ambréine. Il est à remarquer que parmi les produits acides de cette oxydation, les mêmes auteurs²⁾ ont trouvé une lactone VIII qui est identique à celle de *Ruzicka, Seidel & Engel* (l. c.). Comme notre hydroxyaldéhyde X peut être oxydé par l'oxyde d'argent en un hydroxyacide donnant cette même lactone VIII, alors que l'aldéhyde similaire de *Lederer* résiste à ce traitement, on doit admettre que l'oxydation chromique de l'ambréine a porté sur des produits stéréo-isomères ou qu'elle était accompagnée d'une isomérisation partielle. L'impureté de notre hydroxyaldéhyde ne nous permet toutefois pas de conclure définitivement.

Si on distille l'aldéhyde III en présence de bronze de cuivre, il perd la plus grande partie de son acide acétique et donne l'aldéhyde non saturé IX avec un rendement de 70%. Par réduction catalytique, l'aldéhyde IX est transformé en alcool saturé XII qui n'a plus qu'une odeur très faible. Dans la série des bicyclo-homofarnésols, la double liaison renforce donc efficacement l'odeur.

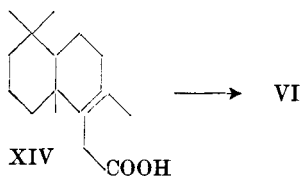
L'alcool non saturé VI ne peut pas être préparé par déshydratation acide du glycol V. Dans ce cas, on obtient avec un bon rendement un époxyde XIII, fondant à 76–77°. La préparation de l'alcool VI se fait par contre facilement en partant de l'hydroxyacide acétylé VII.

¹⁾ *E. Lederer, D. Mercier & G. Perot, Bl. 14, 345 (1947).* — Adjonction faite au moment de l'ouverture du pli cacheté: Ces auteurs viennent de nous signaler que leur aldéhyde était en réalité l'homologue supérieur $C_{17}H_{28}O_2$. Ce produit possède également une faible odeur d'ambre. Communication dans Bl., sous presse.

²⁾ *E. Lederer & D. Mercier, Exper. 3, 188 (1947).*

³⁾ Un alcool $C_{17}H_{28}O$ de cette série a déjà été décrit sans indication d'odeur par *O. Dürst, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 32, 46 (1949).*

Par élimination d'acide acétique, on obtient l'acide non saturé XIV que le LiAlH_4 réduit facilement en alcool VI. Celui-ci est donc avec l'aldéhyde IX le véritable porteur de l'odeur ambrée typique du sclaréol¹⁾.



Il est intéressant de noter que ces deux substances pourraient également être obtenues par oxydation de l'ambre gris²⁾. Il est possible que ces produits ou leurs homologues supérieurs se trouvent dans les parties non volatiles de l'ambre gris comme produits de l'autoxydation de l'ambréine. Ils représenteraient avec la dihydroionone- γ les deux produits de scission oxydative de l'ambréine. Ces alcools et aldéhydes possèdent une très grande ténacité, ce qui expliquerait l'odeur persistante de l'ambre, sans qu'on soit obligé d'admettre une autoxydation de l'ambréine, peu probable, dans les parfums finis.

Que ces produits n'aient pas encore été identifiés dans l'ambre gris ne doit pas étonner, vu la difficulté que l'on rencontre déjà à les isoler d'un mélange relativement simple comme celui des produits d'oxydation du sclaréoloxys (I).

E. Lederer et collaborateurs²⁾ viennent de montrer que l'ambréinoïde peut être transformé en un alcool non saturé $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$ à odeur nettement ambrée et apportent ainsi la première preuve concrète à l'appui de nos hypothèses formulées plus haut.

Partie expérimentale³⁾.

Ozonolyse du sclaréoloxys (I): Ozonide II⁴⁾.

On a fait passer à travers une solution de 76,7 g d'oxyde I, dissous dans 750 cm³ d'acétate d'éthyle anhydre refroidi à -36° , un courant d'oxygène ozoné séché dans un

¹⁾ Adjonction faite lors de la correction des épreuves: Nous avons d'abord cru que l'odeur de l'époxyde XIII provenait de traces d'alcool VI. Or, nous venons de constater que cet époxyde rigoureusement purifié avait une odeur d'ambre propre. (Helv. **33**, 1308 (1950)). Il est donc possible que ce soient au contraire les époxydes XIII et XI qui renforcent l'odeur de l'aldéhyde IX et de l'alcool VI, dont la purification n'a pas été poussée aussi loin.

²⁾ Mlle C. Collin, MM. E. Lederer, D. Mercier & Mme Polonsky, Communication privée. — Adjonction faite lors de l'ouverture du pli cacheté: Nous avons trouvé que cette transformation conduisait non seulement à un alcool non saturé, mais aussi à un époxyde saturé. (Helv. **33**, 1308 (1950)). Indépendamment de nous, les auteurs français ont confirmé cette constatation. Voir leur prochain travail qui paraîtra dans le Bulletin de la Société Chimique de France. — Ruzicka & Seidel viennent d'annoncer la présence, dans les parties volatiles de l'ambre gris, de l'hydroxy-aldéhyde $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ identique à celui déjà décrit par Lederer et collaborateurs (l. c.). L'époxyde hydro-aromatique non saturé $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$ qui résulte de sa déshydratation a également une faible odeur ambrée (Helv. **33**, 1295 (1950)).

³⁾ Les procédés décrits dans cette partie font l'objet d'une demande de brevet.

⁴⁾ Ruzicka, Seidel & Engel, l. c.

tube *Dewar* refroidi à -80° . L'ozonide¹ était peu soluble et bouchait facilement le tube d'introduction. Une baguette de verre placée à l'intérieur de ce tube permettait de la déboucher pendant l'introduction. L'oxygène contenait 0,06 g d'ozone par litre. L'ozonolyse a été poussée jusqu'à apparition de l'odeur d'ozone, ce qui nécessita l'introduction de 222 litres de gaz. Durée 9,4 heures.

Réduction de l'ozonide selon Cook.

On a introduit par petites portions 90 g de nickel-*Raney* (à 50%) dans de la potasse caustique à 40%. Le Ni fut ensuite bien lavé à l'eau, à l'alcool, à l'alcool absolu et ce dernier remplacé par de l'acétate d'éthyle absolu. Après avoir refroidi la suspension du nickel à -15° , on introduisit la solution froide de l'ozonide. On la chauffa ensuite très lentement jusqu'à ébullition, on l'y maintint 15 minutes, puis on la laissa refroidir au contact de l'azote absolu.

La suite des opérations, c'est-à-dire la filtration, l'extraction du Ni, l'évaporation de l'acétate d'éthyle dans le vide, etc. furent toutes accomplies à l'abri d'oxygène.

Saponification de l'hydroxyacide acétylé VII¹).

Le produit de la réduction ci-dessus a été dissous dans de l'éther et lavé à neutralité avec de la soude caustique à 10%. On a recueilli ainsi 2,59 g d'hydroxyacide acétylé VII. Après cristallisation dans du méthanol, l'acide VII fondait à $156-157^{\circ}$.

$C_{18}H_{30}O_4$ (VII) Calculé I.A. 180,5 I.E. 180,5 Trouvé I.A. 176,3; 172,5 I.E. 171,6; 175,5

L'hydroxyacide-acétylé VII saponifié donna après cristallisation dans de l'hexane l'hydroxyacide libre fondant à $126-128^{\circ}$.

Cristaux fondant à 225° .

Après distillation de l'éther des parties neutres de la réduction, on a traité les résidus avec du méthanol. 3 à 10% du produit² restaient insolubles. Recristallisé dans le méthanol et l'acétate d'éthyle, le produit insoluble cristallisait en de jolies paillettes fondant entre $224-226^{\circ}$.

$C_{18}H_{30}O_2$	Calculé C 77,65	H 10,86%
	Trouvé „ 77,98	„ 10,76%

Ces paillettes ne réagissent ni avec la soude caustique, ni avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, ni avec le tétranitrométhane. Elles ne donnent pas les réactions d'un peroxyde. Le sclaréol oxyde traité à l'acide perphtalique donne un oxyde qui ne ressemble en rien à ce produit cristallisé.

Mélange d'hydroxyaldéhyde acétylé III, d'aldéhyde non saturé IX, du glycol monoacétylé IV et du reste des produits secondaires.

Le résidu de la solution méthanolique ci-dessus fut alors distillé dans un très bon vide. Eb./0,04 mm: 1° $106-135$, 1,23 g; 2° $135-145^{\circ}$, 52,85 g; résidus 20 g. 1,04 g d'acide acétique ont été retenus dans les tubes *Dewar*, soit 9,4% de la quantité théorique maximum contenue sous forme d'acétate dans le distillat³). Par oximation de la fraction principale en solution alcaline, on a titré 79,2% d'aldéhyde (acétylé). La séparation complète des constituants de ce mélange n'ayant pas pu être réalisée, nous avons procédé à leur détermination par voie indirecte.

Avant la distillation, le produit est pratiquement inodore. Après la distillation, «l'odeur du sclaréol» est nettement perceptible.

a) *Hydroxyacide VII (lactone VIII) par autoxydation pendant la saponification de l'hydroxyaldéhyde acétylé III.* On a saponifié sans précaution spéciale en plusieurs lots,

¹) *Ruzicka, Seidel & Engel*, loc. cit.

²) C'est un produit de la réduction et non de l'ozonolyse. Avec la réduction au zinc et à l'acide acétique, il se forme plus abondamment.

³) Les distillats contenaient également un peu d'acide acétique.

9,75 g du mélange ci-dessus mentionné. On a ainsi trouvé des I.E. qui variaient entre 112 et 164 (ce qui correspondrait à 58–86% d'hydroxyaldéhyde X). Les parties acides (2,3 g) furent distillées dans un ballon à banane. Eb./0,001 mm: 150–165°, 2 g. Recristallisé dans de l'hexane, le produit fond entre 123 et 124°.

$C_{16}H_{26}O_2$ (VIII) Calculé C 76,75 H 10,47% I.S. 223,5
(250,37) Trouvé „ 76,72 „ 10,43% „ 222.

En mélange avec la lactone de *Ruzicka*, le point de fusion ne subit pas de modification.

Pendant la saponification, environ 30% de l'hydroxyaldéhyde X ont été oxydés en hydroxyacide VII. En exécutant la saponification sous azote absolu, le I.E. tombe à 100 (calculé 191) et la quantité d'acide formé (probablement déjà avant la saponification) tombe à 10% (1,8 g sur 17,4 g de parties neutres).

b) *Glycol V* provenant de son dérivé monoacétylé IV. Les 5,7 g de parties neutres provenant de la saponification sans l'emploi d'azote ont été distillés. Eb./0,008 mm: 1° 99–105°, 0,5 g; 2° 113–122° (140°), 40 g; 3° 140–160°, 1,3 g. Les fractions 2° et 3° ont été traitées à l'hexane pour séparer environ 0,5 g de cristaux insolubles. Après recristallisation dans l'hexane, on a obtenu de fines aiguilles fondant à 130–132°.

$C_{16}H_{30}O_2$ (V) Calculé C 75,53 H 11,86 «H» 0,82%
 Trouvé „ 75,41 „ 11,66 „ 0,83%

c) *Aldéhyde non saturé IX*. On a fait passer sur 125 g d' Al_2O_3 (activité I/II) le reste des fractions précédentes 2° et 3°, lavées à neutralité, puis dissoutes dans 100 cm³ d'hexane. Les fractions principales ont été obtenues en développant le chromatogramme avec 150 cm³ d'acétone (2,09 g) et 150 cm³ de méthanol (1,39 g). La seconde fraction était en partie cristallisée. On a alors traité les deux fractions séparément avec du pentane, ce qui a permis de trouver dans les deux du glycol V (F. 130–131°) (120 mg et 320 mg).

Les liqueurs-mères de ces deux fractions qui n'avaient plus de bonne odeur furent distillées. Eb./0,08 mm: 135–140°¹⁾, 1,40 g. Après la distillation, la bonne odeur réapparut. 1,07 g de cette fraction ont été transformés en semicarbazone. Après 3 cristallisations dans le méthanol, le point de fusion était 212–215°²⁾, donc pas très net. Rendement 14%.

$C_{17}H_{29}ON_3$ Calculé C 70,06 H 10,33 N 14,42%
 Trouvé „ 70,87 „ 10,26 „ 14,04%

C'est donc bien la semicarbazone de l'aldéhyde non saturé IX mélangé avec un peu de glycol V. La semicarbazone de l'hydroxyaldéhyde était trop soluble et ne cristallisait pas.

d) *Oxydation de l'hydroxyaldéhyde X (l'hydroxyaldéhyde de E. Lederer ne donne pas cette réaction)*. On a préparé une solution d'oxyde d'argent ammoniacal dans l'éthanol avec 0,45 g $AgNO_3$, 1 cm³ d'eau, 10 cm³ d'éthanol, 14 cm³ KOH 0,5-n. et 6 cm³ de sol. NH_3 . Cette solution filtrée a été mélangée à une solution de 0,267 g de la fraction précédente (0,08/135–140°) dans 10 cm³ d'éthanol. Il y eut immédiatement formation d'argent. Après 30', la solution fut filtrée et légèrement chauffée. Après 24 heures, on évapora l'alcool et on traita le résidu comme de coutume. 150 mg de produit neutre. Les parties acides distillaient sous 0,001 mm à 100°. Le distillat était cristallisé. Après recristallisation dans de l'hexane, F. 122–123°; identique à la lactone VIII.

e) *Essais de purification de l'hydroxyaldéhyde X et de son anhydride XI*. Toutes les opérations ont été conduites sous la protection d'azote. Les 17,4 g de parties neutres saponifiées sous azote ont été saponifiées une seconde fois. Restaient encore 16,92 g de parties neutres qui furent distillées. Eb./0,01 mm: 1° – 105°, 0,25 g; 2° 104–115°, 5,14 g; 3° 120–133°, 2,32 g; 4° 135–145°, 3,23 g; 5° résidu 5,00 g. Quantité d'aldéhyde déterminée par oximation: fraction 2° 64%, fraction 3° 62%. Pour éliminer autant que possible le glycol V de l'anhydride XI, les fractions 1° et 2° furent redistillées, et la fraction Eb./0,008 mm: 103–113°, 2,51 g, traitée avec 10 cm³ d'une solution alcoolique à 10% d'acé-

¹⁾ L'hydroxyaldéhyde ne semble pas donner intégralement de l'anhydride à la distillation.

²⁾ Le produit pur fond à 223–224° (voir plus loin).

tate de semicarbazide. La semicarbazone se formait lentement et était très soluble dans l'alcool. Après de multiples cristallisations dans ce dissolvant mélangé en proportion variable à l'éther de pétrole, on a obtenu une semicarbazone cristallisée, fondant entre 115 et 122°.

$C_{17}H_{29}ON_3$	Calculé C 70,1	H 10,0	N 14,4%
$C_{17}H_{31}O_2N_3$	Calculé „ 66,0	„ 10,1	„ 13,6%
	Trouvé „ 67,2	„ 10,8	„ 11,2%

Une purification par chromatographie a élevé le F. à 134—136°, mais l'analyse n'était pas meilleure. Comme impuretés peuvent entrer en ligne de compte l'alcool non saturé VI et l'aldéhyde non saturé IX.

370 mg de semicarbazone ont été mélangés dans un petit tube à canon avec 1,5 g d'anhydride phthalique et 10 cm³ d'eau; le tube fut scellé après avoir été rempli d'azote. Chauffage sur b. m. 2 heures. On a obtenu 245 mg de produit qui fut distillé. Eb./0,005 mm: 1° 100—110°; 2° 100—110°, 3° 110—120°. Toutes les fractions restent liquides.

Fraction 2°: $C_{16}H_{26}O$ (XI) Calculé C 82,1 H 11,1% Trouvé C 82,38 H 11,41%

Fraction 1°: Oximation en solution alcaline: 28% aldéhyde IX.

Oximation en solution acide: 65% anhydride XI.

L'hydroxyaldéhyde de *E. Lederer* ne donne pas de semicarbazone. Par contre, il donne une dinitro-2,4-phénylhydrazone que nous n'avons pas pu saisir. L'impureté de nos produits ne permet cependant pas de conclure définitivement à la non identité des deux aldéhydes.

Aldéhyde non saturé IX.

On a dissous 69,2 g de parties neutres de la réduction de l'ozonide dans 35 cm³ d'éthanol. La solution fut ensuite agitée énergiquement avec 140 cm³ d'une solution d'hydrogénosulfite de sodium à 40% pendant 3 heures. Faible échauffement. Pas de précipité filtrable. Le produit de réaction extrait avec 400 cm³ d'éther et lavé avec 30 cm³ d'eau donnait 40,5 g de produit non combiné, titrant encore 59% d'aldéhyde. On répéta le traitement. Toutes les eaux réunies furent alors décomposées par de la potasse caustique en présence d'éther. On retira ainsi 29,7 g de parties aldéhydiques impures qui furent distillées. Eb./0,01 mm: 1° 110—127°, 1,09 g; 2° (132°)—136—140°, 22,23 g; 3° —180°, 0,5 g; résidu 3,27 g. La fraction 2° contient des cristaux difficilement solubles dans l'éther de pétrole. Après recristallisation dans méthanol et éther de pétrole, F. 208—209°.

$C_{18}H_{30}O_3$ Calculé C 73,42 H 10,27% Trouvé C 73,60 H 10,46%

15,5 g de la fraction 2° débarrassée des cristaux furent distillés sur du bronze de cuivre dans un ballon *Claisen* avec réfrigérant, sous un vide de 12 mm. Eb.: 172—200°, 14,61 g. Le distillat contenait environ 40% de la quantité théorique d'acide acétique. Le produit fut redistillé (Eb./13 mm: 172—182°, 7,55 g) et les résidus retraits avec du bronze de Cu. Une fraction de cœur fut analysée. Eb./0,008 mm: 100—103°; 4,71 g.

$d_4^{19,2} = 0,9938$ $n_D^{19,5} = 1,5130$ RM_D Calculé pour $C_{16}H_{26}O$ | 1 71,23

Trouvé 70,89 $EM_D = 0,34$.

$C_{16}H_{26}O$ (IX) Calculé C 81,99 H 11,18% Trouvé C 81,85 H 11,08%

Semicarbazone: F. 223—225°. Très peu soluble dans l'alcool.

$C_{17}H_{29}ON_3$	Calculé C 70,06	H 10,03	N 14,42%
	Trouvé „ 69,94	„ 10,00	„ 14,34%

Alcool saturé XII.

Par réduction de 2,32 g d'aldéhyde IX en solution alcoolique en présence de PtO_2 , on obtint directement l'alcool XII. Absorption d' H_2 , calculé 448 cm³, trouvé 408 cm³. Eb./0,005 mm: 105°.

$C_{16}H_{30}O$ (XII)	Calculé C 80,60	H 12,68	«H» actif 0,42%
	Trouvé „ 80,74	„ 12,48	„ 0,44%

Dinitro-3,5-benzoate: F. 118—119°.

$C_{23}H_{32}O_6N_2$	Calculé C 63,87	H 7,46	N 6,48%
	Trouvé „ 63,86	„ 7,57	„ 6,42%

Réduction de l'hydroxyaldéhyde acétylé III en glycol monoacétylé IV.

On a soumis 60 g de sclaréoloxyle (I) à l'ozonolyse habituelle. L'ozonide a ensuite été agité dans un ballon rempli d'hydrogène en présence de 10 g de Ni *Raney*. On n'a constaté aucune absorption d'hydrogène. On a alors ajouté 40 g de Ni *Raney*, soit la quantité nécessaire pour fixer un atome d'oxygène. Il restait donc 10 g de Ni en excès, c'est-à-dire non oxydé par l'ozonide. En 14', le produit absorba alors 2,62 litres d'hydrogène, soit 50% de la quantité nécessaire à la réduction de l'aldéhyde. En 1 heure 20', le taux d'absorption était de 82% et en 20 heures de 102%. Rendement 64 g de produit neutre. Miel épais. 20 g de ce produit ont été saponifiés et ont donné 18,5 g de glycol V brut, neutre. Par cristallisation dans l'éther de pétrole, on a isolé 4,2 g de glycol cristallisé; F. 132—133°.

Epoxyde XIII.

11,2 g de glycol V ont été chauffés en présence de 40 mg d'acide β -naphtaline-sulfonique à 135° dans le vide, puis distillés. Eb./10 mm: 168—173°; 9 g. Une partie de ce produit cristallisait. Par un traitement à l'éther de pétrole à -17°, on est arrivé à séparer 8 g d'époxyde XIII cristallisé. Recristallisé dans l'éther de pétrole, il fondait à 75—76°.

$C_{10}H_{28}O$ (XIII)	Calculé C 81,29	H 11,94	«H» actif 0%
	Trouvé „ 81,27	„ 11,97	„ 0%

Il ne donne pas de dinitrobenzoate et ne se colore pas avec du tétranitrométhane.

Oxydation permanganique du produit neutre de l'ozonolyse.

26,2 g de sclaréoloxyle ont été transformés en ozonide. Après distillation du dissolvant dans le vide absolu, l'ozonide fut mélangé à un peu d'alcool et décomposé avec 200 cm³ d'eau, d'abord à température ordinaire, puis sur le bain-marie. Le produit décomposé a été extrait à l'éther, puis séparé en 26,5 g de parties neutres et 2,99 g de parties acides (qui cristallisent). Les premières titraient par oximation 68% d'aldéhyde.

25,7 g de parties neutres ont été dissoutes dans 150 cm³ d'acétone et oxydées en 6 heures à 0,5° avec 10,02 g de $KMnO_4$ en poudre.

On a obtenu 13,31 g de parties neutres (en grande partie de la lactone VIII) et 11,92 g de parties acides. Recristallisé, l'hydroxyacide acétylé VII fondait à 157—158,5°.

Alcool non saturé VI.

10 g de l'hydroxyacide VII acétylé ont été chauffés en présence de 0,3 g de bronze de cuivre dans un vide partiel pendant 37 minutes à 160—198°. On a obtenu 97% de la théorie d'acide acétique et 98% en produit de réaction calculé sur l'acide non saturé XIV. Eb./0,001 mm: 131—138—145°; 7,9 g. Ce produit a été directement dissous dans 250 cm³ d'éther absolu et réduit par adjonction lente de 2 g de $LiAlH_4$. Après que la réaction spontanée eut cessé, on chauffa le mélange un quart d'heure sur le bain-marie. Puis on décomposa le produit de réaction par de l'acide acétique. Après avoir éliminé les hydroxydes insolubles par le ClH , on lava le produit à la potasse caustique 10% et puis à l'eau: 7,88 g. Après deux distillations, on a obtenu 5,33 g d'alcool non saturé VI. Eb./0,01 mm: 116—117°.

$C_{16}H_{28}O$ (VI)	Calculé C 81,29	H 11,94	«H» actif 0,43%
	Trouvé „ 81,49	„ 11,93	„ 0,42%

Dinitrobenzoate: F. 133—134,5°; fines aiguilles légèrement jaunes.

$C_{23}H_{30}O_6N_2$	Calculé C 64,17	H 7,02	N 6,51%
	Trouvé „ 64,05	„ 7,02	„ 6,65%

RÉSUMÉ¹⁾.

On a préparé par dégradation du sclaréol, le bicyclohomofarnésal, le bicyclohomofarnésol, et la tétraméthyl-1,1,6,10-éthyl-5 oxido-6,5²-décaline.

Genève, laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Succs de Chuit, Naef & Cie*).

162. Über Steroide und Sexualhormone.

170. Mitteilung²⁾.

Synthese von 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat

von **H. Heusser, Nelly Frick** und **Pl. A. Plattner**.

(5. VI. 50.)

In zwei vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe haben wir über die Synthesen des 14-Allo-17-iso-progesterons³⁾ und des 14-Allo-17-epi-testosterons⁴⁾ berichtet, die sich beide von den entsprechenden natürlichen Hormonen durch eine andere Verknüpfungsart der Ringe C und D und eine verschiedene räumliche Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom 17 unterscheiden. Die Gründe, die uns zur Herstellung dieser Hormon-Isomeren veranlassten, haben wir seinerzeit³⁾⁴⁾ eingehend diskutiert. Im Folgenden berichten wir über ein weiteres Glied dieser Reihe, das 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteronacetat (IX), das zum Abschluss des ursprünglich aufgestellten Programmes hergestellt wurde. Wie die früher beschriebenen Isomeren des Testosterons und des Progesterons unterscheidet sich auch diese Verbindung IX vom natürlichen Desoxy-corticosteron-acetat (VIII) durch einen verschiedenen räumlichen Bau der Asymmetriezentren 14 und 17.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetats (IX) wurde der kürzlich beschriebene $\Delta^{5;14;16}$ -3 β -Acetoxy-ätiocolatriensäure-methylester (I)⁵⁾ gewählt. Die katalytische Absättigung des konjugierten Systems im Ring D dieser Verbindung konnte unter relativ milden Bedingungen mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator⁶⁾ in Feinsprit durchgeführt werden. Auf diese Weise gelang es, die Doppelbindung in Stellung 5 auch

¹⁾ Ajouté lors de la correction des épreuves.

²⁾ 169. Mitt. Helv. **33**, 1093 (1950).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. **31**, 249 (1948).

⁴⁾ H. Heusser, K. Eichenberger & A. B. Kulkarni, Helv. **32**, 2145 (1949).

⁵⁾ H. Heusser, E. V. Jensen, Nelly Frick & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 1326 (1949).

⁶⁾ Hergestellt nach M. Busch & H. Stöve, B. **49**, 1063 (1916).

RÉSUMÉ¹⁾.

On a préparé par dégradation du sclaréol, le bicyclohomofarnésal, le bicyclohomofarnésol, et la tétraméthyl-1,1,6,10-éthyl-5 oxido-6,5²-décaline.

Genève, laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Succs de Chuit, Naef & Cie*).

162. Über Steroide und Sexualhormone.

170. Mitteilung²⁾.

Synthese von 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat

von **H. Heusser, Nelly Frick und Pl. A. Plattner.**

(5. VI. 50.)

In zwei vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe haben wir über die Synthesen des 14-Allo-17-iso-progesterons³⁾ und des 14-Allo-17-epi-testosterons⁴⁾ berichtet, die sich beide von den entsprechenden natürlichen Hormonen durch eine andere Verknüpfungsart der Ringe C und D und eine verschiedene räumliche Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom 17 unterscheiden. Die Gründe, die uns zur Herstellung dieser Hormon-Isomeren veranlassten, haben wir seinerzeit³⁾⁴⁾ eingehend diskutiert. Im Folgenden berichten wir über ein weiteres Glied dieser Reihe, das 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteronacetat (IX), das zum Abschluss des ursprünglich aufgestellten Programmes hergestellt wurde. Wie die früher beschriebenen Isomeren des Testosterons und des Progesterons unterscheidet sich auch diese Verbindung IX vom natürlichen Desoxy-corticosteron-acetat (VIII) durch einen verschiedenen räumlichen Bau der Asymmetriezentren 14 und 17.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetats (IX) wurde der kürzlich beschriebene $\Delta^{5;14;16}$ -3 β -Acetoxy-ätiocolatriensäure-methylester (I)⁵⁾ gewählt. Die katalytische Absättigung des konjugierten Systems im Ring D dieser Verbindung konnte unter relativ milden Bedingungen mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator⁶⁾ in Feinsprit durchgeführt werden. Auf diese Weise gelang es, die Doppelbindung in Stellung 5 auch

¹⁾ Ajouté lors de la correction des épreuves.

²⁾ 169. Mitt. Helv. **33**, 1093 (1950).

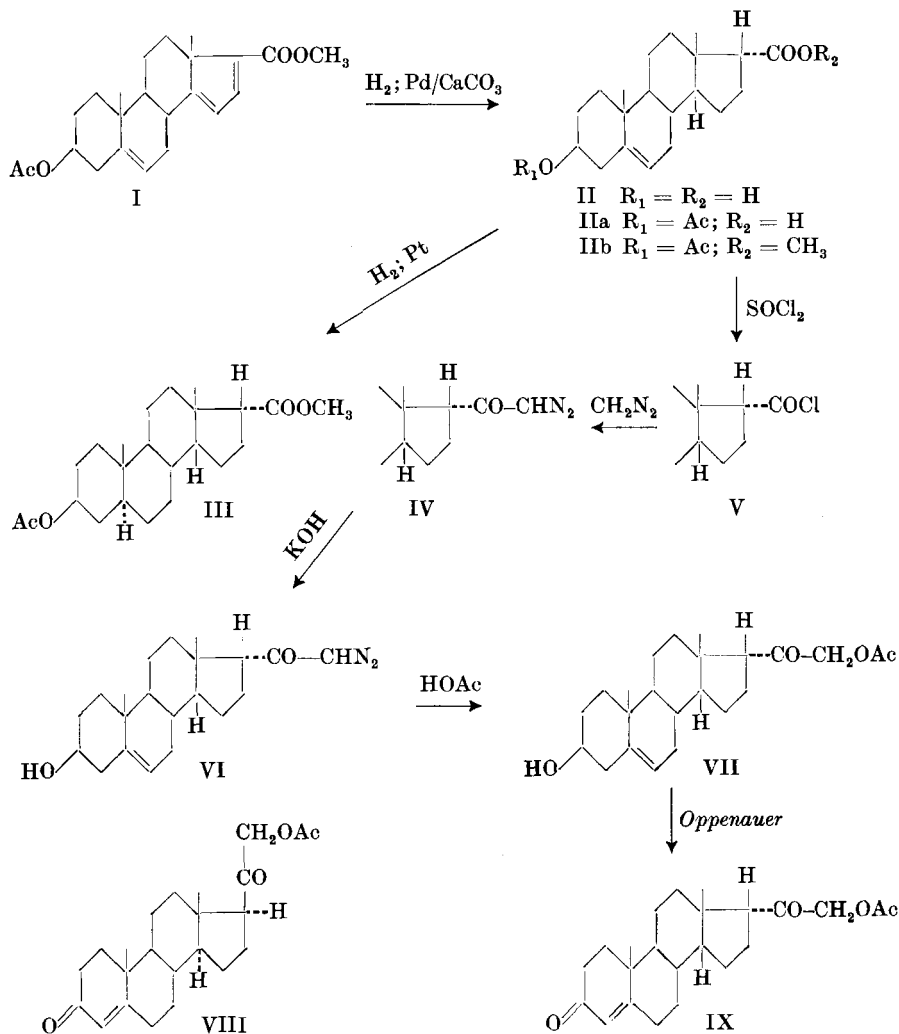
³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. **31**, 249 (1948).

⁴⁾ H. Heusser, K. Eichenberger & A. B. Kulkarni, Helv. **32**, 2145 (1949).

⁵⁾ H. Heusser, E. V. Jensen, Nelly Frick & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 1326 (1949).

⁶⁾ Hergestellt nach M. Busch & H. Stöve, B. **49**, 1063 (1916).

ohne vorübergehenden Schutz zu erhalten. Dem Hydrierungsprodukt von I kommt auf Grund der Erfahrungen, die bereits früher in der 5-Allo-ätiocholensäure¹⁾-, Ätiocholensäure²⁾ und Pregnenolon-Reihe³⁾ gemacht wurden, die Konstitution eines Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure-methylesters (IIb) zu. In Übereinstimmung mit dieser Konfigurationszuteilung besitzt der Ester IIb gegenüber dem an C 14 und C 17 normal gebauten Isomeren (Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätiocholensäure-



¹⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, *Helv.* **29**, 942 (1946); **29**, 949 (1946); J. Press & T. Reichstein, *Helv.* **30**, 2127 (1947).

²⁾ Kuno Meyer, *Helv.* **29**, 718 (1946); **30**, 1976 (1947).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, *Helv.* **31**, 249 (1948).

methylester) ein nur um wenige Grade ($+10^0$) verschobenes spezifisches Drehungsvermögen. Der noch unbekannte $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-17-iso-}\Delta^5\text{-}\Delta^1\text{-choleensäure-methylester}$ mit normaler trans-Verknüpfung der Ringe C und D müsste nach den Untersuchungen von Reichstein¹⁾ eine Verschiebung von über 70^0 nach negativen Werten aufweisen. Es liess sich übrigens leicht beweisen, dass der Ester IIb die 14-Allo-17-iso-Konfiguration besitzt. Er lieferte bei der energischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig den bekannten $3\beta\text{-Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-}\Delta^5\text{-}\Delta^1\text{-choleensäure-methylester}$ (III)²⁾, dessen Konstitution gesichert ist.

Der weitere Verlauf der Synthese war durch die Arbeiten von Steiger & Reichstein³⁾ gegeben. Die Verseifung des 14-Allo-17-iso-esters IIb zur Oxy-säure II bot keine Schwierigkeiten, doch konnte das Acetat IIa dieser Säure nicht direkt gewonnen werden. Auch unter milden Bedingungen wurde stets das Anhydrid gebildet, das sich jedoch durch längeres Kochen mit Dioxan-Wasser zur gesuchten Acetoxy-säure IIa spalten liess. In bekannter Weise wurde das Säurechlorid V bereitet, welches mit Diazomethan das $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen}$ (IV) bildete. Nach Verseifung der Acetat-Gruppe in Stellung 3 wurde die entstandene Verbindung VI mit Eisessig zum 21-Acetoxy-14-allo-17-iso-pregnenolon (VII) verkocht. Die anschliessende Oxydation nach Oppenauer führte schliesslich zum gesuchten 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat (IX). Da sich die hier beschriebenen Verbindungen durch ein besonders schlechtes Kristallisationsvermögen auszeichnen, war es notwendig, die Stufen VII und IX einer sorgfältigen und verlustreichen chromatographischen Reinigung zu unterwerfen, um schliesslich zu kristallisierten Produkten zu gelangen. Die erzielten Ausbeuten waren dann entsprechend gering.

Wie in der Progesteron- sind nun auch in der Desoxy-corticosteron-Reihe drei der vier möglichen, an den Kohlenstoffatomen 14 und 17 isomeren Verbindungen bekannt. Die Differenzen der spezifischen Drehungsvermögen verlaufen in beiden Reihen parallel. Sie sind, zusammen mit anderen physikalischen Daten, in der Tabelle A zusammengestellt.

Der Rockefeller Foundation in New York und der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (H. H.) dankt ferner der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie für ein Stipendium, das die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

¹⁾ J. von Euw & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1851 (1944); M. Sorkin & T. Reichstein, *Helv.* **29**, 1209 (1946). Vgl. auch M. Sorkin & T. Reichstein, *Helv.* **29**, 1218 (1946).

²⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, *Helv.* **29**, 942 (1946).

³⁾ M. Steiger & T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1164 (1937).

Tabelle A.

		1	2	3	$\Delta[M]_D$	$\Delta[M]_D$
Konfiguration		14 normal 17 normal	14 normal 17 iso	14 allo 17 iso	$[M]_D^1 - [M]_D^2$	$[M]_D^1 - [M]_D^3$
Progesteron-Reihe	Smp.	128 ⁰¹⁾ 121 ⁰²⁾	145 ⁰⁷⁾	107 ⁰¹⁰⁾	+ 606 ⁰	+ 195 ⁰
	$[\alpha]_D$	+ 193 ⁰ (A) ⁴⁾ + 201 ⁰ (C) ³⁾	\pm 0 ⁰ (A) ⁷⁾	+ 139 ⁰ (C) ¹⁰⁾		
	$[M]_D$	+ 606 ⁰ (A) + 631 ⁰ (C)	\pm 0 ⁰ (A)	+ 436 ⁰ (C)		
Desoxy-corticosteron-acetat-Reihe	Smp.	159 ⁰⁵⁾	138 ⁰⁸⁾ 174 ⁰⁹⁾	137 ⁰¹¹⁾	+ 736 ⁰	+ 238 ⁰
	$[\alpha]_D$	+ 177 ⁰ (A) ⁵⁾ + 174 ⁰ (D) ⁶⁾	– 21 ⁰ (An) ⁸⁾	+ 113 ⁰ (C) ¹¹⁾		
	$[M]_D$	+ 658 ⁰ (A) + 647 ⁰ (D)	– 78 ⁰ (An)	+ 420 ⁰ (C)		

A = Alkohol; C = Chloroform; D = Dioxan; An = Aceton.

Experimenteller Teil¹²⁾.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso- Δ^5 -cholesterolsäure-methylester (IIb). 2,00 g Δ^5 ,¹⁴; 16- β -Acetoxy- Δ^5 -cholesterolsäure-methylester (I)¹³⁾ wurden in 130 cm³ Feinsprit gelöst und mit 2,00 g eines 2,5-proz. Pd/CaCO₃-Katalysators unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2³/₄ Stunden waren 262 cm³ Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung praktisch zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (1,99 g) lieferte, aus Methanol umkristallisiert, 1,205 g Nadeln vom Smp. 108–108,5⁰. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch weitere 555 mg des gleichen Produktes isolieren.

Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 15 Stunden bei 70⁰ getrocknet. Smp. 108–108,5⁰.

$$[\alpha]_D^{19} = -12,7^0 \quad (c = 0,806 \text{ in Chloroform})$$

3,889 mg Subst. gaben 10,490 mg CO₂ und 3,092 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,61 H 8,90%

¹⁾ A. Butenandt & U. Westphal, B. **67**, 1440 (1934).

²⁾ Dimorphe Form, vgl. A. Butenandt & J. Schmidt, B. **67**, 2088 (1934).

³⁾ Vgl. z. B. P. Wieland & K. Miescher, Helv. **32**, 1768 (1949).

⁴⁾ Vgl. z. B. A. Butenandt & U. Westphal, B. **67**, 2085 (1934).

⁵⁾ M. Steiger & T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

⁶⁾ J. von Euv & T. Reichstein, Helv. **25**, 988 (1942).

⁷⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

⁸⁾ C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

⁹⁾ Dimorphe Form, vgl. Fussnote 8.

¹⁰⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. **31**, 249 (1948).

¹¹⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

¹²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

¹³⁾ H. Heusser, E. V. Jensen, Nelly Frick & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 1326 (1949).

3 β -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (III)¹). 23 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (IIb) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 10 mg Platinoxid (Adams) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Stunden kam die Hydrierung zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Hydrierungsprodukt bei 129–130° und zeigte in der Mischprobe mit authentischem 3 β -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (III)¹) keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{14} = +24,1^\circ \quad (c = 1,049 \text{ in Chloroform})$$

Δ^5 -3 β -Oxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (II). 1,736 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (IIb) wurden in 40 cm³ 5-proz. äthanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Lösung lieferte 92 mg neutrale Anteile, die nicht näher untersucht wurden. Die wässrige Phase wurde mit 2-n. Salzsäure versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der Essigester-Lösung konnten 1,349 g der Oxy-Säure II als kristallisierter Rückstand isoliert werden. Eine Probe der Substanz schmolz nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 246–248°.

Anhydrid-acetat. 1,34 g rohe Δ^5 -3 β -Oxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (II) wurden in 20 cm³ Pyridin gelöst, mit 10 cm³ Acetanhydrid versetzt und bei Zimmertemperatur 12 Stunden aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei 80° im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (1,517 g) erwies sich in den üblichen Lösungsmitteln als ausserordentlich schwer löslich. Aus viel Essigester lieferte er feine Nadeln, die bei 233–234° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch 2mal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend 2 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 240–241°.

$$[\alpha]_D^{19} = -2,4^\circ \quad (c = 0,589 \text{ in Chloroform})$$

3,562 mg Subst. gaben 9,781 mg CO₂ und 2,802 mg H₂O

C₄₄H₆₂O₇ Ber. C 75,18 H 8,89% Gef. C 74,94 H 8,81%

Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (IIa). 1,5 g rohes Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäureanhydrid wurden in einem Gemisch von 100 cm³ Dioxan und 20 cm³ Wasser 17 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit viel Essigester wurden der Lösung die sauren Anteile mit eisgekühlter Natriumcarbonat-Lösung entzogen. Die alkalische Lösung wurde mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht lieferte nach dem Waschen und Trocknen 1,407 g rohe Acetoxy-säure IIa. Im Essigester verblieben 150 mg neutrale Anteile, die nach einer Wiederholung der Operation weitere 103 mg Acetoxy-säure IIa ergaben. Die vereinigten sauren Anteile lieferten aus Essigester 978 mg Nadeln vom Smp. 174–175°. Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere 405 mg eines weniger reinen Produktes vom Smp. 170–172° isoliert werden. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Äther-Pentan umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 48 Stunden getrocknet. Smp. 175–176°.

$$[\alpha]_D^{19} = +4,4^\circ \quad (c = 0,478 \text{ in Chloroform})$$

3,670 mg Subst. gaben 9,836 mg CO₂ und 2,898 mg H₂O

C₄₂H₅₂O₄ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,14 H 8,84%

Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure-chlorid (V). 1,383 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (IIa) wurden unter Eiskühlung mit 9 cm³ Thionylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht bei 0° aufbewahrt. Die Lösung wurde im Vakuum bei 20° eingedampft und der Rückstand durch mehrmaliges

¹) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, *Helv.* **29**, 942 (1946).

Zusetzen von absolutem Benzol und Abdampfen im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Das rohe Säurechlorid (1,416 g) kristallisierte in Nadeln und schmolz bei langsamem Erhitzen bei 203–210° unter Gelbfärbung; bei raschem Erhitzen lag der Schmelzpunkt unter 160°. Das Säurechlorid ist gut löslich in Benzol, weniger gut in Äther.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV). 1,416 g rohes Säurechlorid V wurden in 20 cm³ absolutem Benzol gelöst und bei 0° in eine Lösung von 2,73 g Diazomethan in 140 cm³ Äther eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0°, 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschliessend im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (1,608 g) wurde in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert, eingeeengt und mit Pentan versetzt. Das ausgeschiedene amorphe Pulver schmolz bei 112–115° unter Zersetzung.

Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (VI). Das rohe Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV) wurde in 42 cm³ Methanol gelöst, mit 21 cm³ einer 5-proz. methanolischen Kalilauge versetzt und über Nacht bei 20° aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur auf ein kleines Volumen eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung lieferte nach Waschen, Trocknen und Eindampfen im Vakuum einen amorphen Rückstand, der, aus wenig Äther umgefällt, bei 113–122° unter Zersetzung schmolz. Das Produkt wurde roh weiterverarbeitet.

Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-acetoxy-14-allo-17-iso-pregnen (VII). Das rohe Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (VI) wurde in 13 cm³ Eisessig eingetragen, die Lösung langsam auf 90° erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Benzollösung unter Eiskühlung mit 2-n. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe, gelbe Rückstand (1,222 g) wurde durch Adsorption an 40 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) gereinigt. Die Benzol-Äther- und Äther-Fractionen lieferten 853 mg des gesuchten 21-Acetoxyketons VII, das nach mehrmaligem Umfällen aus Essigester in Nadeln vom Smp. 192–194° (402 mg) kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat noch 3mal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 60 Stunden bei 85° getrocknet; Smp. 196–197°.

$$[\alpha]_D^{19} = -23,8^\circ \quad (c = 0,513 \text{ in Chloroform})$$

3,776 mg Subst. gaben 10,169 mg CO₂ und 3,066 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,49 H 9,09%

14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat (IX). 130 mg Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-acetoxy-14-allo-17-iso-pregnen (VII) wurden mit 2,6 cm³ absolutem Aceton, 460 mg Aluminium-tert.-butylat, 4,1 cm³ Benzol und 2,6 cm³ Äther 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde mit Benzol verdünnt, die benzolische Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (124 mg) wurde zur Reinigung an 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol 1:1 liessen sich 58 mg 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteronacetat (IX) neben 9 mg Ausgangsmaterial VII eluieren. Das Hauptprodukt, das in allen üblichen Lösungsmitteln ausserordentlich leicht löslich war, lieferte aus wenig Benzin (Kp. 100–110°) 39 mg Nadeln vom Smp. 136–137°. Zur Analyse wurde das Präparat noch 3mal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 24 Stunden getrocknet; Smp. 138°.

$$[\alpha]_D^{18} = +113,1^\circ \quad (c = 0,780 \text{ in Chloroform})$$

3,648 mg Subst. gaben 9,897 mg CO₂ und 2,803 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,03 H 8,53%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei 241 m μ (log ϵ = 4,23).

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

Zusammenfassung.

Es wird ein neues isomeres Desoxy-corticosteron-acetat beschrieben, das sich vom natürlichen Hormon durch *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D und durch Isomerie am Kohlenstoffatom 17 unterscheidet.

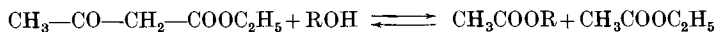
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

163. Nouvelles synthèses de la pseudo-ionone et de la pseudo-irone

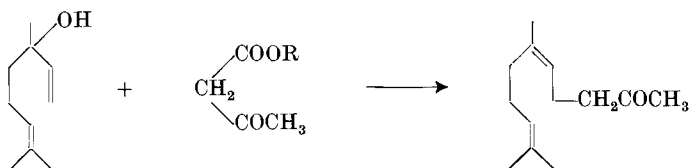
par Charles Tavel.

(8 X 48)¹⁾

En cherchant à acétyler certains alcools par le truchement de l'équilibre:

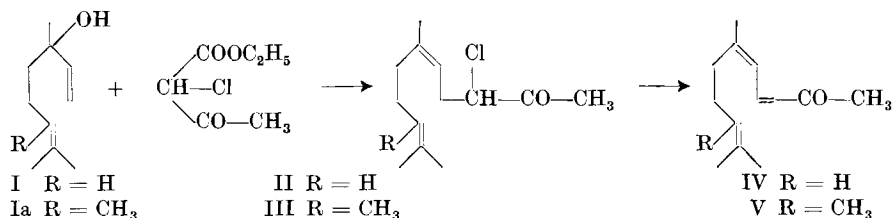


*Caroll*²⁾ découvrait fortuitement une réaction inattendue: le linalol chauffé avec l'ester acétylacétique en présence de faibles quantités d'un catalyseur alcalin fournissait, avec un rendement de 41 %, de la dihydro-pseudo-ionone.



Il pouvait être intéressant, dans le cas de la synthèse de l'irone, de faire usage de cette réaction, à condition de réussir à créer la double liaison manquant en α — β .

Ceci s'est révélé possible par l'emploi, à la place d'ester acétylacétique, d' α -monochloracétylacétate d'éthyle. On obtient ainsi directement, partant du méthyl-linalol (Ia), l' α -monochloro-hydro-pseudo-irone (III), qui, traitée à la pyridine, livre la pseudo-irone (V).



¹⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert le 8 VI 50 par la rédaction à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

²⁾ *M. F. Carroll*, Soc. 1940, 704.

Zusammenfassung.

Es wird ein neues isomeres Desoxy-corticosteron-acetat beschrieben, das sich vom natürlichen Hormon durch cis-Verknüpfung der Ringe C und D und durch Isomerie am Kohlenstoffatom 17 unterscheidet.

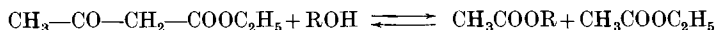
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

163. Nouvelles synthèses de la pseudo-ionone et de la pseudo-irone

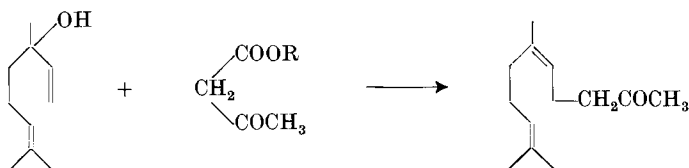
par Charles Tavel.

(8 X 48)¹⁾

En cherchant à acétyler certains alcools par le truchement de l'équilibre:

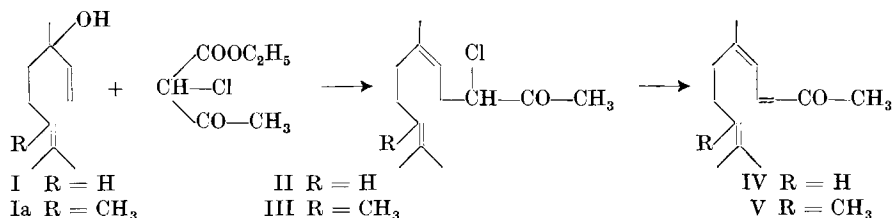


*Caroll*²⁾ découvrait fortuitement une réaction inattendue: le linalol chauffé avec l'ester acétylacétique en présence de faibles quantités d'un catalyseur alcalin fournissait, avec un rendement de 41 %, de la dihydro-pseudo-ionone.



Il pouvait être intéressant, dans le cas de la synthèse de l'irone, de faire usage de cette réaction, à condition de réussir à créer la double liaison manquant en α — β .

Ceci s'est révélé possible par l'emploi, à la place d'ester acétylacétique, d' α -monochloracétylacétate d'éthyle. On obtient ainsi directement, partant du méthyl-linalol (Ia), l' α -monochloro-hydro-pseudo-irone (III), qui, traitée à la pyridine, livre la pseudo-irone (V).



¹⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert le 8 VI 50 par la rédaction à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

²⁾ *M. F. Caroll*, Soc. 1940, 704.

La pseudo-ionone (IV) peut être obtenue par le même procédé¹⁾. Elle a été identifiée par sa dinitro-2,4-phénylhydrazone de F. 146—147°. D'autre part, elle livre, par traitement à l'H₃PO₄, de l' α -ionone, identifiée à son tour par sa p-bromo-phénylhydrazone.

La chloro-hydro-pseudo-ionone (II) ne donne ni dinitrophénylhydrazone, ni semicarbazone cristallisée. Elle se cyclise, de même que la chloro-hydro-pseudo-irone (III), sous l'influence d'acide phosphorique ($d = 1,65$). Il est cependant difficile de scinder l'HCl des produits ainsi obtenus.

Les substances II et III réagissent, d'autre part, violemment avec un excès de méthylate de potassium dissous dans l'alcool. Les produits, ainsi débarrassés de leur chlore, sont homogènes; leurs points d'ébullition sont proches de ceux des pseudo-ionones, ou des pseudo-irones, mais ils n'en possèdent pas les autres constantes, ni les propriétés.

La même synthèse conduit aux α -monobromocétones, par l'usage, à la place d' α -monochloracétylacétate d'éthyle, du composé bromé correspondant. L'obtention de ces cétones est toutefois plus difficile, par suite de la grande réactivité de l' α -monobromacétylacétate d'éthyle.

Partie expérimentale.

1° *α -Monochloro-hydro-pseudo-ionone (II)*. Dans un ballon Vigreux de 250 cm³, muni d'un réfrigérant avec récepteur et d'un flacon laveur servant au contrôle du dégagement gazeux, on mélange 79 g de linalol (Brésil) avec 85 g d'éther monochloracétylacétique (obtenu selon Gault & Klees²) et une solution de 0,35 g de potassium dans 5 g d'alcool éthylique absolu. On chauffe; le dégagement gazeux commence vers 105° au bain; vers 130° l'alcool commence à distiller. On pousse peu à peu la température du bain jusqu'à 180°; lorsque le dégagement gazeux a pratiquement cessé, on laisse refroidir, lave à l'eau et au carbonate le contenu du ballon, sèche et distille: 1° 70—125°/11 mm (29,55 g); 2° 89,5°/0,19 mm jusqu'à 95°/0,25 mm (56,90 g); 3° 95—121°/0,3 mm (9,45 g).

$$d_4^{16} = 0,9714; n_D^{17} = 1,4822; RM_D = 66,93; EM_D = +0,75$$

C ₁₃ H ₂₁ OCl	Calculé C 68,25	H 9,25	Cl 15,50%
	Trouvé „ 68,25	„ 9,16	„ 15,28%

2° *Monochloro-hydro-pseudo-irone (III)*. On engage: 98,5 g de méthyl-linalol, 105,5 g d'ester α -monochloracétylacétique et 0,6 g de K dissous dans 6 g de C₂H₅OH absolu. On pousse la température jusqu'à 170°. Après lavage et séchage, on distille: 1° 69—90°/10 mm (41,90 g); 2° 89—98°/0,5 mm (78,75 g); 3° résidu (12 g). Le rendement en fraction 2 est de 55,5%.

$$d_4^{25,5} = 0,9665; n_D^{26,5} = 1,4810$$

C ₁₄ H ₂₃ OCl	Calculé C 69,26	H 9,55	Cl 14,60%
	Trouvé „ 69,27	„ 9,48	„ 14,90%

3° *Pseudo-ionone (IV)*. 26 g de chloro-hydro-pseudo-ionone (II) sont chauffés en tube scellé pendant 2 h. 30 à 188° en présence de 28 g de pyridine absolue. Au refroidissement, le chlorure de pyridinium cristallise. On reprend à l'éther et lave soigneusement à

1) Caroll a étendu sa réaction à d'autres alcools α, β -non saturés. Il est donc permis d'admettre que l'utilisation des esters acétylacétiques halogénés est également possible dans ces différents cas, rendant ainsi praticable la synthèse de toute une série de cétones halogénées en position α , difficilement accessibles par d'autres méthodes.

2) Gault & Klees, Bl. [4] 39, 889 (1926).

l'acide chlorhydrique dilué, puis à l'eau et au carbonate, sèche et distille: 1° 54—79°/0,15 mm (3,82 g); 2° 78,5—91°/0,20 mm (6,92 g); 3° 91—105°/0,4 mm (2 g).

$$d_4^{23} = 0,9003; n_D^{22} = 1,5267$$

$C_{13}H_{20}O$ Calculé C 81,20 H 10,48% Trouvé C 80,88 H 10,45%

Dinitro-2,4-phénylhydrazone: Après une recristallisation dans l'alcool méthylique, elle fond à 146—147°. Le point de fusion du mélange avec un échantillon témoin de F. 144—145, est de 145—146°.

$C_{19}H_{24}O_4N_4$ Calculé C 61,27 H 6,50% Trouvé C 61,38 H 6,55%

Cyclisation: 1,93 g de IV sont cyclisés en α -ionone, d'après la méthode usuelle¹⁾, par 10 g de H_3PO_4 ($d = 1,65$). Le produit distille à 65—66°/0,18 mm. Il fournit une p-bromophénylhydrazone de F. 132—133°, n'accusant aucun abaissement de F. par mélange avec un échantillon témoin.

$C_{19}H_{24}N_2Br$ Calculé C 63,25 H 6,97% Trouvé C 62,34 H 6,69%

4° *Pseudo-irone (V)*. 30,17 g de III et 28,7 g de pyridine absolue sont chauffés pendant 2 h. 15 à 185°. Après lavage et séchage, on distille: le produit passe de 90°/0,17 mm à 104°/0,19 mm (rendement 45%).

$$d_4^{22,8} = 0,9149; n_D^{22,8} = 1,5142$$

$C_{11}H_{22}O$ Calculé C 81,50 H 10,75% Trouvé C 80,57 H 10,63%

Cyclisation: 7,43 g de pseudo-irone (V) sont cyclisés par 37,5 g de H_3PO_4 ($d = 1,65$)³⁾. Le produit obtenu bout à 71—76,5°/0,11 mm (rendement 65%).

$$d_4^{24} = 0,9317; n_D^{24,2} = 1,4965$$

$C_{14}H_{22}O$ Calculé C 81,50 H 10,75% Trouvé C 81,33 H 10,65%

Phénylsemicarbazone du produit de cyclisation: 0,40 g de produit donnent 0,43 g de phénylsemicarbazone F. 164—165°. Recristallisée jusqu'à F. constant: F. 169—170°. En mélange avec la phénylsemicarbazone d' α -irone, le F. n'est pas abaissé.

5° *Cyclisation de la chloro-hydro-pseudo-ionone (II)*. 31 g de II sont cyclisés en présence de 155 g de H_3PO_4 ($d = 1,65$), exactement comme l' α -ionone ou l' α -irone²⁾. De 83—93°/0,3 mm, il passe 18,65 g d'un produit qui, redistillé, passe à 77,5°/0,15 mm et présente les constantes:

$$d_4^{26} = 1,0547; n_D^{26} = 1,5004; RM_D: \text{calculé pour } C_{13}H_{21}OCl \left[\bar{1} \right] 63,83; \text{trouvé } 64,44$$

$C_{13}H_{21}OCl$ Calculé C 68,25 H 9,25 Cl 15,50%

Trouvé „ 68,78 „ 9,24 „ 15,26%

6° *Cyclisation de la chloro-hydro-pseudo-irone (III)*. 100 g de H_3PO_4 ($d = 1,65$), dans un ballon à 3 cols avec thermomètre et ampoule d'introduction, sont additionnés lentement de 19,35 g de chloro-hydro-pseudo-irone (III). La température d'introduction, qui est de 23°, est maintenue pendant 15 min. après la fin de l'introduction. Puis on chauffe pendant 30 min. à 50° tout en poursuivant l'agitation. Le produit, après refroidissement, est repris à l'eau et à l'éther, puis lavé à l'eau et au carbonate. Le cœur distille de 98—105°/0,32 mm.

$$d_4^{23,2} = 1,002; n_D^{24} = 1,4885.$$

RÉSUMÉ³⁾.

En remplaçant dans la réaction de *Caroll* l'ester acétylacétique par l'ester acétylacétique α -monochloré, on a réussi à préparer la dihydro-pseudo-ionone et la dihydro-pseudo-irone α -monochlorées, corps qui se laissent déchlorer respectivement en pseudo-ionone et pseudo-irone. C'est une nouvelle méthode de préparation de certaines cétones α -halogénées.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*).

¹⁾ H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel & Ch. Tavel, *Helv.* **30**, 1810 (1947).

²⁾ Schinz, Ruzicka, Seidel & Tavel, l. c.

³⁾ Ajouté lors de l'ouverture du pli.

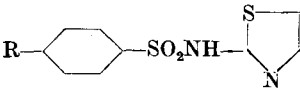
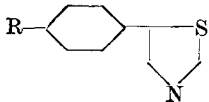
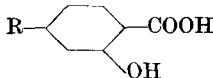
164. Über vergleichende Untersuchungen mit NH_2 - und F-Verbindungen

von F. Zuber, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(9. VI. 50.)

Von den drei Halogenionen besitzt das Fluor die stärksten „basischen“ Eigenschaften, wie aus der Möglichkeit der Herstellung des dem Ammonium- bzw. Hydroxonium- entsprechenden Fluoronium-Perchlorats mit dem Ion HFH^+ abzuleiten ist¹⁾. Es war daher von Interesse, zu erfahren, ob die Ähnlichkeit der Verbindungen mit der NH_2 -Gruppe und F als Substituenten besonders ausgeprägt ist. Im Zusammenhang mit diesem Problem haben wir deshalb zu den in Tabelle I angegebenen, biologisch wirksamen NH_2 -Verbindungen die entsprechenden isosteren Fluorverbindungen hergestellt.

Tabelle I.

Verbindung	Grenzkonzentration		Test
	R = NH_2	R = F	
	I 10^{-5}	IV $> 10^{-3}$	St. a.
	II 10^{-7}	V 10^{-4}	Tbc.
	III $2,5 \cdot 10^{-6}$	VI 10^{-3}	Tbc.

Über die Verbindungen IV und V konnten wir keine Angaben in der Literatur finden, Verbindung VI wurde von *H. H. H. Hodgson & J. Nixon*²⁾ bereits früher hergestellt und von uns auf einem anderen Wege gewonnen.

Tabelle I enthält weiterhin Angaben über die bakteriostatischen Wirkungen der zu vergleichenden NH_2 - bzw. Fluor-Verbindungen, sowie die zur Bewertung verwendeten Testmethoden. Die Zahlen geben die für eine totale Hemmwirkung notwendigen Konzentrationen in Mol/Liter an³⁾.

¹⁾ Siehe z.B. *G. Schwarzenbach*, Allgemeine und anorganische Chemie, Stuttgart 1948, S. 245.

²⁾ Soc. **1929**, 1632.

³⁾ Über andere Isostere zur Verbindung II bzw. V siehe *H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin & H. Meyer*, *Helv.* **33**, 1271 (1950).

Die Darstellung der Fluor-Verbindungen erfolgte nach der Methode von *Schiemann*¹⁾ aus den entsprechenden Aminen.

Experimenteller Teil²⁾.

Diazoniumborfluorid-Komplex des Sulfathiazols. 12,5 g Sulfathiazol wurden in 12,5 cm³ konz. HCl und 55 cm³ Wasser gelöst. Zur gekühlten und mechanisch gerührten Lösung wurde langsam eine Lösung von 3,5 g Natriumnitrit in wenig Wasser zugefügt. Daneben wurden 3,4 g Borsäure in 7 g 60-proz. Flussäure gelöst und nach Abkühlung in das rote Diazotierungsgemisch gegeben. Der gebildete voluminöse, gelbbraune Niederschlag wurde nach weiteren halbstündigem Rühren filtriert, mehrmals mit Alkohol und Äther gewaschen und mehrere Tage im Schwefelsäureexsikkator getrocknet. Ausbeute 11,5 g (76% d. Th.). Zersp. 115°.

2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazol (IV). Das Diazoniumborfluorid wurde in einem mit Luftkühler versehenen Kolben gebracht und an einem Punkte erhitzt. Die Zersetzung beginnt sofort und breitet sich über das ganze Salz aus. Zum Schluss wurde der Kolben noch 1 Minute auf freier Flamme erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde in Alkohol gelöst und nach dem Aufkochen mit Tierkohle wurde die filtrierte Lösung eingedampft. Gelbe Kristalle vom Smp. 155°. Zur Analyse wurde wiederholt aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 174°. Ausbeute 500 mg (5% d. Th.).

4,740 mg Subst. gaben 7,320 mg CO₂ und 1,200 mg H₂O
 C₉H₇O₂N₂FS₂ Ber. C 41,86 H 2,71% Gef. C 42,14 H 2,83%

Der Fluornachweis mit der Zirkon-Alizarin-Methode war positiv.

Diazoniumborfluorid-Komplex des 5-(p-Aminophenyl)-thiazols. 1 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol (II) wurde in 1,5 cm³ konz. HBF₄ gelöst und mit 0,2 g Natriumnitrit diazotiert. Der durch Filtration isolierte, gelb gefärbte Diazoniumborfluorid-Komplex zersetzt sich unter Verpuffung bei 135—137°. Ausbeute 0,65 g (90% d. Th.).

5-(p-Fluorphenyl)-thiazol (V). 0,5 g des Diazoniumborfluorid-Komplexes wurden mit 2—3 g Diphenyl gemischt in einem Rundkolben mit leuchtender Flamme erwärmt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Masse in Äther gelöst und die Base mit Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Lösung wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende Öl wurde mit Äther aufgenommen und die Lösung über KOH getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 60—70° Blocktemperatur destilliert. Ausbeute 0,12 g (13% d. Th.). Smp. 35—37°.

3,538 mg Subst. gaben 7,810 mg CO₂ und 1,048 mg H₂O

3,556 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (22°, 718 mm)

C₉H₆NFS Ber. C 60,35 H 3,34 N 7,82%

Gef. „ 60,24 „ 3,32 „ 7,84%

p-Fluorsalicylsäure-methylester. 25 g p-Aminosalicylsäure-methylester wurden mit 30 cm³ Wasser und 35 g konz. Salzsäure vermischt und bei -15° mit 11 g Natriumnitrit in 45 cm³ Wasser diazotiert. Dazu wurde eine Lösung von 10 g Borsäure in 20 g 60-proz. Flussäure gegeben. Der braune Niederschlag wurde filtriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute an Diazoniumborfluorid-Komplex 17 g. Zersetzungstemperatur 93°.

13,5 g des Diazoniumborfluorids wurden wie beschrieben zersetzt. Die Reaktionsmasse wurde mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat kristallisierte der gesuchte p-Fluorsalicylsäure-methylester. Ausbeute 2,7 g (31% d. Th., bezogen auf Diazoniumborfluorid).

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum sublimiert. Farblose Kristalle vom Smp. 39—40°.

4,367 mg Subst. gaben 9,000 mg CO₂ und 1,680 mg H₂O
 C₈H₇O₃F Ber. C 56,40 H 4,10% Gef. C 56,24 H 4,31%

¹⁾ Organic Reactions v, 193; vgl. Org. Synth. Coll. Vol. 2, 299 (1947); B. 60, 1186 (1927).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

p-Fluorsalicylsäure (VI). 2,5 g p-Fluorsalicylsäureester wurden in einem Überschuss eines Gemisches gleicher Teile Methanol und 2-n. Natronlauge gelöst und einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der für Säuren üblichen Aufarbeitung wurden schliesslich 1,7 g (74% d. Th.) p-Fluorsalicylsäure erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 50–60° sublimiert (geringe Decarboxylierung). Smp. 185°.

3,791 mg Subst. gaben 7,412 mg CO₂ und 1,180 mg H₂O

C₇H₅O₃F Ber. C 53,84 H 3,20% Gef. C 53,36 H 3,48

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Wir möchten an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft sowie Herrn Dr. H. Meyer von der Hygienischen Anstalt der Universität Basel für die biologische Prüfung der Verbindungen danken.

Zusammenfassung.

Es werden die Eigenschaften des 2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazols, des 5-(p-Fluorphenyl)-thiazols und der p-Fluorsalicylsäure beschrieben.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

165. Über die tuberkulostatische Wirkung von Derivaten der 3 isomeren Phenylthiazole

von H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin und H. Meyer.

(10. VI. 50.)

Die drei isomeren p-Amino-phenyl-thiazole besitzen, wie früher berichtet wurde¹⁾, eine sehr starke tuberkulostatische Wirkung. Es war daher von Interesse, zu diesen Thiazolderivaten isostere und strukturähnliche Verbindungen herzustellen, um so die Möglichkeit zu erhalten, die Strukturbedingtheit dieser Eigenschaft zu überprüfen. Wir berichten im folgenden über die Synthese und über die chemischen Eigenschaften einer grösseren Zahl analoger Verbindungen. Tabelle I enthält die in diesem Zusammenhang von uns nach den üblichen Methoden neu hergestellten Thiazolderivate.

Die bakterio-statische Aktivität dieser neuen Verbindungen, sowie der schon bekannten Thiazolderivate: 2-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 2-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 2-Phenylthiazol, 4-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 4-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 4-Phenylthiazol, 5-(p-Amino-phenyl)-thiazol und 5-Phenylthiazol gegenüber Tbc-Kulturen in Lockemann-Nährlösung ist der Tabelle II zu entnehmen. Angegeben ist die Konzentration (d. i. c Mol im Liter als $-\log c = p_c$), die noch eine totale Hemmung bewirkt. Interessant ist an den Ergebnissen, dass die

¹⁾ H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch & E. Suter, Helv. 30, 2058 (1947).

p-Fluorsalicylsäure (VI). 2,5 g p-Fluorsalicylsäureester wurden in einem Überschuss eines Gemisches gleicher Teile Methanol und 2-n. Natronlauge gelöst und einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der für Säuren üblichen Aufarbeitung wurden schliesslich 1,7 g (74% d. Th.) p-Fluorsalicylsäure erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 50–60° sublimiert (geringe Decarboxylierung). Smp. 185°.

3,791 mg Subst. gaben 7,412 mg CO₂ und 1,180 mg H₂O

C₇H₅O₃F Ber. C 53,84 H 3,20% Gef. C 53,36 H 3,48

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Wir möchten an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft sowie Herrn Dr. H. Meyer von der Hygienischen Anstalt der Universität Basel für die biologische Prüfung der Verbindungen danken.

Zusammenfassung.

Es werden die Eigenschaften des 2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazols, des 5-(p-Fluorphenyl)-thiazols und der p-Fluorsalicylsäure beschrieben.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

165. Über die tuberkulostatische Wirkung von Derivaten der 3 isomeren Phenylthiazole

von H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin und H. Meyer.

(10. VI. 50.)

Die drei isomeren p-Amino-phenyl-thiazole besitzen, wie früher berichtet wurde¹⁾, eine sehr starke tuberkulostatische Wirkung. Es war daher von Interesse, zu diesen Thiazolderivaten isostere und strukturähnliche Verbindungen herzustellen, um so die Möglichkeit zu erhalten, die Strukturbedingtheit dieser Eigenschaft zu überprüfen. Wir berichten im folgenden über die Synthese und über die chemischen Eigenschaften einer grösseren Zahl analoger Verbindungen. Tabelle I enthält die in diesem Zusammenhang von uns nach den üblichen Methoden neu hergestellten Thiazolderivate.

Die bakterio-statische Aktivität dieser neuen Verbindungen, sowie der schon bekannten Thiazolderivate: 2-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 2-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 2-Phenylthiazol, 4-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 4-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 4-Phenylthiazol, 5-(p-Amino-phenyl)-thiazol und 5-Phenylthiazol gegenüber Tbc-Kulturen in Lockemann-Nährlösung ist der Tabelle II zu entnehmen. Angegeben ist die Konzentration (d. i. c Mol im Liter als $-\log c = p_c$), die noch eine totale Hemmung bewirkt. Interessant ist an den Ergebnissen, dass die

¹⁾ H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch & E. Suter, Helv. **30**, 2058 (1947).

drei isomeren Phenylthiazole inaktiv sind, während bei den angegebenen in p-Stellung substituierten Derivaten eine merkliche wachstumshemmende Wirkung gegenüber Tbc-Oberflächenkulturen in *Lockemmann*-Nährlösung vorhanden ist.

Tabelle 1.

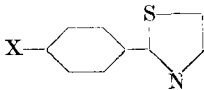
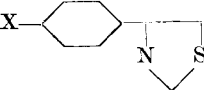
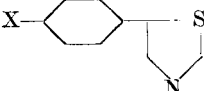
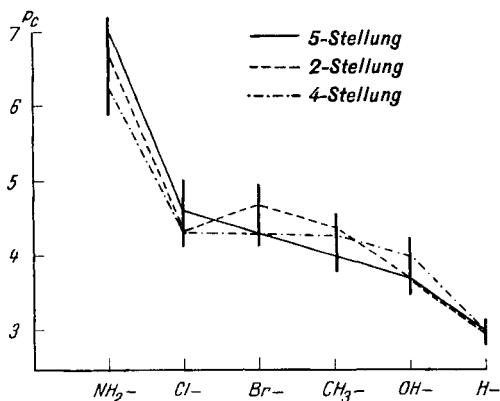
Formel	X	Schmelzpunkt
	Cl Br CH ₃	38,5—40° 52—53° flüssig; Sdp. 146—147°/10 mm
	Cl Br CH ₃	64° 76—77° 66—67°
	Cl Br CH ₃ OH	43—44° 66—67° 87° 235—237°

Tabelle II.



Die Deutung dieser Beobachtung kann einmal darin gesucht werden, dass die Substituenten —Cl, —OH, —NH₂ und —CH₃ Haftstellen¹⁾ darstellen und auf diese Weise für die Wirkung verantwortlich

¹⁾ Dass auch die CH₃-Gruppe ähnlich wie —Cl, —OH, —NH₂, bei denen durch die übliche Oktett-Schreibweise Elektronenpaare für die Ausbildung von Koordinationsbindungen sichtbar gemacht werden, sich koordinierend betätigen kann, trotzdem bereits die für Kohlenstoff charakteristische „maximale“ Koordinationszahl 4 vorliegt, wird durch die Struktur des Tetramethylplatins (siehe *R. E. Rundle & J. H. Sturdivant*, Am. Soc. **69**, 1564 (1947)) und des dimeren Trimethylaluminiums wahrscheinlich, in denen die CH₃-Gruppe als Ganzes ähnlich wie —Cl in den entsprechenden Verbindungen die Koordinationszahl 2 besitzt. Siehe auch *H. G. Grimm*, Z. El. Ch. **31**, 480 (1925).

sind. Andererseits ist aber auch denkbar, dass die für die Wirkung notwendigen p-ständigen Substituenten in der Struktur des Restes $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ eine für die Aktivität notwendige Veränderung verursachen.

Als eine weitere in diese Reihe einzuordnende Verbindung stellten wir noch das 2-(p-Aminophenyl)-oxazol nach den Angaben von *J. Rosenbaum & W. E. Cass*¹⁾ her. Die biologische Prüfung ergab für diese Verbindung eine totale Wachstumshemmung der Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährlösung bei einer Konzentration von 10^{-6} Mol im Liter. Der Ersatz von $-\text{S}-$ durch $-\text{O}-$ verursachte demnach nur eine unwesentliche Wirkungsverminderung.

Experimenteller Teil²⁾.

Übliche Aufarbeitung bedeutet: Nach dem Abdampfen des Alkohols und Lösen des Rückstandes in 2-n. HCl wird durch Ausäthern und, wenn nötig, Filtrieren gereinigt. Aus der sauren Lösung wird mit Soda die Base in Freiheit gesetzt und durch Ausäthern oder Abnutschen isoliert.

2-(p-Chlor-phenyl)-thiazol. Zu 6,9 g p-Chlorthiobenzamid³⁾, bereitet aus p-Chlorbenzoesäure-nitril⁴⁾ in 150 cm³ Alkohol, wurden 10 g (berechnet 5 g) depolymerisierter Bromacetaldehyd gegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte. Nach 2½stündigem Kochen unter Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Das abgenutzte Rohprodukt lieferte nach der Reinigung durch Sublimation bei 11 mm und 90–100° Badtemperatur weisse Nadeln vom Smp. 38,5–40°. Ausbeute 51% der Theorie.

4,952 mg Subst. gaben 10,08 mg CO₂ und 1,38 mg H₂O

3,997 mg Subst. gaben 0,268 cm³ N₂ (27°, 739 mm)

C₉H₆NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(195,66) Gef. „ 55,52 „ 3,12 „ 7,42%

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Alkohol vom Smp. 154,5–156°.

4,890 mg Subst. gaben 0,574 cm³ N₂ (23°, 741 mm)

C₁₅H₉O₇N₄ClS Ber. N 13,19% Gef. N 13,20%

2-(p-Bromphenyl)-thiazol. In eine Lösung von 4,4 g p-Brom-thiobenzamid⁵⁾ in 100 cm³ Alkohol wurde das Destillat von 10 g Bromacetaldehyd eingetropft und die Kondensation durch 2stündiges Kochen unter Rückfluss vervollständigt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 2,6 g. Nach dem Sublimieren bei 12 mm und 90–100° Badtemperatur wurde das 2-(p-Bromphenyl)-thiazol in weissen Nadeln vom Smp. 52–53° erhalten. Ausbeute 47%.

4,436 mg Subst. gaben 7,36 mg CO₂ und 1,07 mg H₂O

3,810 mg Subst. gaben 0,188 cm³ N₂ (23°, 739 mm)

C₉H₆NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%

(240,12) Gef. „ 45,27 „ 2,70 „ 5,53%

Pikrat: Aus alkoholischer Lösung gewonnen und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Plättchen vom Smp. 161–163°.

2,680 mg Subst. gaben 0,284 cm³ N₂ (22°, 746 mm)

C₁₅H₉O₇N₄BrS Ber. N 11,94% Gef. N 12,03%

¹⁾ Am. Soc. **64**, 2444 (1942).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

³⁾ *K. Kindler & A. Treu*, A. **450**, 8 (1926).

⁴⁾ *H. T. Clarke & R. R. Read*, Org. Synth., Coll. Vol. I, 500 (1932).

⁵⁾ *F. Saulmann*, B. **33**, 2636 (1900).

2-(p-Tolyl)-thiazol. 6 g p-Tolylsäure-thio-amid in 150 cm³ Alkohol wurden mit 6 g depolymerisiertem Bromacetaldehyd versetzt, wobei die Reaktion unter Selbsterwärmung einsetzte. Es wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann wie üblich aufgearbeitet und so 6 g rohes 2-(p-Tolyl)-thiazol gewonnen. Zweimalige Destillation im Vakuum ergab 3,4 g vom Sdp. 150—151°/14 mm. Das reine 2-(p-Tolyl)-thiazol ist eine schwach gelblich gefärbte, leicht ölige Flüssigkeit vom Sdp. 146—147° (10 mm). Ausbeute 2,5 g (36% der Theorie).

3,552 mg Subst. gaben 8,94 mg CO₂ und 1,64 mg H₂O

6,033 mg Subst. gaben 0,415 cm³ N₂ (19°, 730 mm)

C₁₀H₉NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%
(175,24) Gef. „ 68,69 „ 5,17 „ 7,72%

Pikrat: Wie üblich bereitet und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Smp. 159°.

2,629 mg Subst. gaben 0,327 cm³ N₂ (23°, 735 mm)

C₁₆H₁₂O₇N₄S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,84%

4-(p-Chlorphenyl)-thiazol. Dieser schon von *Becker*¹⁾ aus dem 4-(p-Aminophenyl)-thiazol bereitete Körper wurde von uns auf einem andern Weg dargestellt. In 100 cm³ Alkohol lässt man 4,7 g p-Chlor- ω -bromacetophenon und ca. 2,5 g Thioformamid 2 Stunden auf dem Wasserbad kochen. Nach zweimaliger Sublimation des Rohproduktes bei 14 mm und 100—120° Badtemperatur lag der Smp. bei 64°. Ausbeute 41% der Theorie. *Becker* fand für dieselbe auf anderem Weg dargestellte Verbindung den Smp. 53—54°. Bei der Nachkontrolle lag nun der Schmelzpunkt sowie der Mischschmelzpunkt bei 64°. Aus der Schmelze der beiden Verbindungen kristallisierte zumeist die tiefer schmelzende Modifikation aus, durch Impfen mit höher schmelzenden Kristallen ging sie in die bei 64° schmelzende Modifikation über.

3,919 mg Subst. gaben 7,92 mg CO₂ und 1,12 mg H₂O

5,416 mg Subst. gaben 0,347 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₉H₆NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%
(195,66) Gef. „ 55,14 „ 3,20 „ 7,23%

Pikrat: Smp. 159—160°, aus Alkohol.

2,590 mg Subst. gaben 0,301 cm³ N₂ (25°, 746 mm)

C₁₅H₉O₇N₄CIS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,08%

4-(p-Bromphenyl)-thiazol. Die durch 3stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad durchgeführte Kondensation von 4 g p-Brom- ω -bromacetophenon mit ca. 2 g Thioformamid in 50 cm³ Alkohol ergab nach der üblichen Aufarbeitung 1,95 g (56,5% der Theorie) eines schon ziemlich reinen Produktes. Nach zweimaliger Sublimation bei 13 mm und 120—130° Badtemperatur lag der Smp. bei 76—77°.

4,960 mg Subst. gaben 8,15 mg CO₂ und 1,20 mg H₂O

3,740 mg Subst. gaben 0,185 cm³ N₂ (24°, 739 mm)

C₉H₆NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%
(240,12) Gef. „ 44,84 „ 2,71 „ 5,53%

Pikrat: Blättchen aus Alkohol, Smp. 160—161°.

3,121 mg Subst. gaben 0,335 cm³ N₂ (23°, 748 mm)

C₁₅H₉O₇N₄BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 12,18%

4-(p-Tolyl)-thiazol. Eine ätherische Lösung von ca. 3 g Thioformamid wurde in der Kälte fast zur Trockne eingedampft und dann 100 cm³ Alkohol und 4,3 g ω -Brom-p-methyl-acetophenon zugegeben. Die sofort einsetzende Reaktion wurde durch 2stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt.

¹⁾ Dissertation *C. Becker*, Basel 1948.

Aus dem wie üblich aufgearbeiteten Rohprodukt (2,35 g) sublimierte bei 13 mm Druck und 100–110° das reine 4-(p-Tolyl)-thiazol in weissen Kristallen vom Smp. 66–67°. Ausbeute 48,5%.

4,390 mg Subst. gaben 11,03 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

3,53 mg Subst. gaben 0,248 cm³ N₂ (25°, 741 mm)

C₁₀H₉NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%

(175,24) Gef. „ 68,55 „ 5,28 „ 7,85%

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Alkohol, Smp. 139–140°.

3,204 mg Subst. gaben 0,388 cm³ N₂ (23°, 743 mm)

C₁₆H₁₂O₇N₄S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,66%

5-(p-Chlorphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol¹⁾ wurden in Salzsäurelösung diazotiert und mit 2 g Kupfer(I)chlorid versetzt. Nach Aufhören der Gasentwicklung wurde auf dem Wasserbad kurz erwärmt, dann mit Soda neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende Öl erstarrte in der Kälte und konnte durch Vakuumsublimation bei 95–110° gereinigt werden. Smp. 43–44°. Ausbeute 0,52 g (52% der Theorie).

4,056 mg Subst. gaben 8,22 mg CO₂ und 1,138 mg H₂O

4,420 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N₂ (27°, 740 mm)

C₉H₆NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(424,77) Gef. „ 55,31 „ 3,14 „ 6,97%

Pikrat: Aus Alkohol, Smp. 169–170°.

2,284 mg Subst. gaben 0,275 cm³ N₂ (26°, 742 mm)

C₁₅H₉O₇N₄ClS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,42%

5-(p-Bromphenyl)-thiazol. Wurden 1,1 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol in Bromwasserstoffsäurelösung diazotiert, mit 2 g frisch gefälltem Kupfer versetzt und nach beendeter Reaktion kurz erwärmt, so konnten aus der mit Soda neutralisierten Lösung durch Ausäthern und Wasserdampfdestillation des Ätherrückstandes 0,67 g (45% der Theorie) eines sehr reinen Präparates gewonnen werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther schmolz das 5-(p-Bromphenyl)-thiazol bei 66–67°.

3,981 mg Subst. gaben 0,208 cm³ N₂ (23°, 753 mm)

C₉H₆NBrS (240,12) Ber. N 5,83% Gef. N 5,97%

Pikrat: Smp. 182–183°, aus Alkohol.

3,324 mg Subst. gaben 0,348 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₁₅H₉O₇N₄BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 11,86%

5-(p-Tolyl)-thiazol. 2,65 g p-Methyl- ω -amino-acetophenon-hydrochlorid²⁾ wurden mit 12 g 100-proz. Ameisensäure und 0,8 g wasserfreiem Natriumformiat 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft und der Rückstand 8mal mit je 15 cm³ Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers blieben 1,1 g (43,5% der Theorie) rohes ω -Formamino-p-methyl-acetophenon zurück. Diese in der Literatur nicht beschriebene Verbindung wurde jedoch nicht rein dargestellt, sondern direkt mit 2 g Phosphorpentasulfid auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 10 Minuten war die Reaktion beendet. Es wurde mit wenig Wasser versetzt, dann mit 100 cm³ Salzsäure (1:1) erwärmt und die Lösung filtriert. Aus dem alkalisch gemachten Filtrat konnte mit Wasserdampf das 5-(p-Tolyl)-thiazol abgetrieben werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther resultierten 410 mg 5-(p-Tolyl)-thiazol (38% der Theorie) vom Smp. 87°.

3,822 mg Subst. gaben 9,63 mg CO₂ und 1,678 mg H₂O

4,059 mg Subst. gaben 0,290 cm³ N₂ (27°, 741 mm)

C₁₀H₉NS Ber. C 68,51 H 5,14 N 7,99%

(175,24) Gef. „ 68,76 „ 4,91 „ 7,93%

¹⁾ Dissertation C. Becker, Basel 1948.

²⁾ H. Ryan, B. 31, 2132 (1898).

5-(p-Oxyphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol wurden in schwefelsaurer Lösung diazotiert und nach Eintropfen in 50-proz. Schwefelsäure von 60° 10 Minuten im Sieden gehalten. Nach Erkalten wurde genau neutralisiert, das ausgefallene 5-(p-Oxyphenyl)-thiazol abgetrennt und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 580 mg (64% der Theorie). Smp. 235—236°.

4,121 mg Subst. gaben 9,242 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O

3,674 mg Subst. gaben 0,261 cm³ N₂ (27°, 741 mm)

C₉H₇ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%

(177,21) Gef. „ 61,20 „ 3,97 „ 7,88%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen und V. Grieder), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Wir möchten auch an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft und der J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung für die Unterstützung der Untersuchungen unseren verbindlichsten Dank sagen.

Zusammenfassung.

Es wird eine Reihe von in p-Stellung substituierten Derivaten der drei isomeren Phenylthiazole beschrieben. Einige dieser Verbindungen hemmen Tbc-Kulturen in Lockemann-Nährlösung.

Anstalt für anorganische Chemie und Hygienische Anstalt
der Universität Basel.

166. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

18. Mitteilung¹⁾.

Über die biochemische Oxydation von β -Jonon im Tierkörper

von V. Prelog und H. L. Meier

(16. VI. 50.)

In unserem Laboratorium wurden in der letzten Zeit²⁾ aus dem Harn von trächtigen Stuten mehrere Jonon-Derivate isoliert, die in 5-Stellung eine Oxy- oder Keto-Gruppe tragen. Einige von diesen Verbindungen konnten auch im Castoreum aus der Riechdrüse des Bibers nachgewiesen werden³⁾. In einer der früheren Mitteilungen⁴⁾ wurde die Ansicht ausgesprochen, dass es sich wahrscheinlich um Abbauprodukte der Carotinoide handelt. Carotinoide dürften zu den Jonon-Derivaten aus Harn in einem ähnlichen Verhältnis stehen wie

¹⁾ 17. Mitt. Helv. **32**, 2435 (1949).

²⁾ Vgl. V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach & R. Schneider, Helv. **31**, 1799 (1948); V. Prelog & R. Schneider, Helv. **32**, 1632 (1949); V. Prelog & B. Vaterlaus, Helv. **32**, 2082 (1949).

³⁾ Vgl. E. Lederer, V. Prelog & R. Schneider, Helv. **31**, 2133 (1948).

⁴⁾ Helv. **31**, 1804 (1948).

5-(p-Oxyphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol wurden in schwefelsaurer Lösung diazotiert und nach Eintropfen in 50-proz. Schwefelsäure von 60° 10 Minuten im Sieden gehalten. Nach Erkalten wurde genau neutralisiert, das ausgefallene 5-(p-Oxyphenyl)-thiazol abgetrennt und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 580 mg (64% der Theorie). Smp. 235—236°.

4,121 mg Subst. gaben 9,242 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O

3,674 mg Subst. gaben 0,261 cm³ N₂ (27°, 741 mm)

C₉H₇ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%

(177,21) Gef. „ 61,20 „ 3,97 „ 7,88%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen und V. Grieder), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Wir möchten auch an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft und der J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung für die Unterstützung der Untersuchungen unseren verbindlichsten Dank sagen.

Zusammenfassung.

Es wird eine Reihe von in p-Stellung substituierten Derivaten der drei isomeren Phenylthiazole beschrieben. Einige dieser Verbindungen hemmen Tbc-Kulturen in Lockemann-Nährlösung.

Anstalt für anorganische Chemie und Hygienische Anstalt
der Universität Basel.

166. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

18. Mitteilung¹⁾.

Über die biochemische Oxydation von β -Jonon im Tierkörper

von V. Prelog und H. L. Meier

(16. VI. 50.)

In unserem Laboratorium wurden in der letzten Zeit²⁾ aus dem Harn von trächtigen Stuten mehrere Jonon-Derivate isoliert, die in 5-Stellung eine Oxy- oder Keto-Gruppe tragen. Einige von diesen Verbindungen konnten auch im Castoreum aus der Riechdrüse des Bibers nachgewiesen werden³⁾. In einer der früheren Mitteilungen⁴⁾ wurde die Ansicht ausgesprochen, dass es sich wahrscheinlich um Abbauprodukte der Carotinoide handelt. Carotinoide dürften zu den Jonon-Derivaten aus Harn in einem ähnlichen Verhältnis stehen wie

¹⁾ 17. Mitt. Helv. **32**, 2435 (1949).

²⁾ Vgl. V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach & R. Schneider, Helv. **31**, 1799 (1948); V. Prelog & R. Schneider, Helv. **32**, 1632 (1949); V. Prelog & B. Vaterlaus, Helv. **32**, 2082 (1949).

³⁾ Vgl. E. Lederer, V. Prelog & R. Schneider, Helv. **31**, 2133 (1948).

⁴⁾ Helv. **31**, 1804 (1948).

die Sterine zu den Harn-Steroiden. Wenn die aus Harn isolierten Jonon-Derivate durch Abbau aus den Carotinoiden sich bilden sollten, so stellt sich die Frage, ob die Sauerstoff-Funktion in Stellung 5 aus dem Carotinoid (z. B. aus Xanthophyll) stammt, oder ob sie durch biochemische Oxydation im Tierkörper eingeführt worden ist.

*H. J. Bielig & A. Hayasida*¹⁾ stellten fest, dass nach Verfütterung von β -Jonon an Kaninchen neben Reduktionsprodukten auch Oxy-Derivate des Jonons und des Jonols im Harn ausgeschieden werden und dass demnach die Säugetiere in Verbindungen vom Jonon-Typus eine Oxy-Gruppe einführen können. Da nach der Ozonisierung der isolierten öligen Oxy-jonone Brenztraubensäure erhalten werden konnte, kam das dem Carbonyl benachbarte Methyl als Träger der neu eingetretenen Oxy-Gruppe nicht in Betracht. *Bielig & Hayasida* nahmen deshalb an, dass diese letztere an der Methyl-Gruppe in Stellung 3 sitzt. Ein Beweis für eine solche Lage wurde jedoch nicht erbracht.

Da wir wegen unserer Untersuchungen über die Jonon-Derivate im tierischen Organismus am Verlauf der biochemischen Oxydationen von Jononen im Tierkörper interessiert waren, wiederholten wir die Versuche von *Bielig & Hayasida*, um die neu eingetretene Sauerstoff-Funktion genauer zu lokalisieren, was uns auch tatsächlich gelang.

Wir haben die aus dem Harn von mit β -Jonon gefütterten Kaninchen isolierten neutralen, ätherlöslichen Anteile zuerst mit *Girard*-Reagens T behandelt und so die Carbonyl-Verbindungen von den nicht reagierenden Anteilen abgetrennt. Beide Fraktionen wurden darauf für sich sorgfältig an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit *Girard*-Reagens T reagierenden Anteilen konnte dabei ein kristallines Diketon $C_{13}H_{18}O_2$ und ein öliges Oxy-keton $C_{13}H_{20}O_2$ isoliert werden.

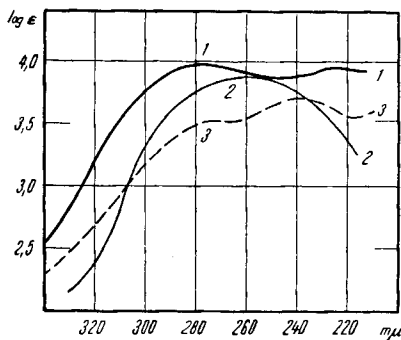


Fig. 1.

Absorptionsspektren im UV.: 1. 4-Oxo- β -jonon (II); 2. 4-Oxo- β -jonol (III) oder 4-Oxy- β -jonon; 3. „4-Oxy- β -jonol“-Fraktion.

¹⁾ Z. physiol. Ch. **266**, 99 (1940).

Das Diketon $C_{13}H_{18}O_2$ gab ein Bis-(phenyl-semicarbazon) und ein Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrizon). Das Absorptionsspektrum im UV. (Fig. 1, Kurve 1) zeigte, dass es sich um eine Verbindung mit der Gruppierung $O=C-C=C-C=C-C=O$ handelt¹⁾. Bei der Hydrierung mit einem Platinoxid-Katalysator in Eisessig nahm das Diketon etwas mehr als 4 Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt wurde zuerst mit verdünnter methanolischer Kalilauge erwärmt, um die während der Hydrierung eventuell entstandenen Acetate zu verseifen, und dann mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig oxydiert. Das dabei erhaltene gesättigte Diketon $C_{13}H_{22}O_2$ war identisch mit dem von V. Prelog & H. Frick²⁾ hergestellten 4-Oxo-tetrahydro-jonon. Die kristallinen Derivate, das Bis-(phenyl-semicarbazon) und das Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrizon), der beiden Diketone schmolzen bei derselben Temperatur und gaben keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Absorptionsspektren im IR. der sorgfältig über die Bis-(phenylsemicarbazone) gereinigten flüssigen Diketone (Fig. 2, Kurven 3 und 4) waren ebenfalls identisch. Beide Präparate zeigten eine starke Bande bei etwa 3μ , was auf die Anwesenheit einer Oxy-Gruppe hinweist. Es ist wahrscheinlich, dass es sich um Tautomerie zwischen dem Diketon Va und dem bicyclischen Oxy-keton Vb handelt. Dieses letztere kann aus sterischen Gründen (Bredt'sche Regel) nicht leicht Wasser abspalten und gibt in saurem Medium mit Carbonyl-Reagentien wieder die Derivate des Diketons zurück.

Bei dem aus Harn isolierten ungesättigten Diketon $C_{13}H_{18}O_2$ handelt es sich demnach um das 4-Oxo- β -jonon (II).

Das ölige Oxy-keton $C_{13}H_{20}O_2$ liefert ein Phenyl-semicarbazon. Es besitzt ein Absorptionsspektrum im UV., welches auf die Gruppierung $C=C-C=C-C=O$ hinweist (Fig. 1, Kurve 2)¹⁾. Im Absorptionsspektrum im Infrarot (Fig. 2, Kurve 2) ist zum Unterschied von dem Absorptionsspektrum des Diketons $C_{13}H_{18}O_2$ (Fig. 2, Kurve 1) eine starke Bande bei 3μ anwesend, welche für eine Oxy-Gruppe charakteristisch ist. Durch Oxydation nach Oppenauer geht das Oxy-keton in das kristalline, ungesättigte Diketon $C_{13}H_{18}O_2$ über. Es liegt demnach entweder ein 4-Oxy- β -jonon (III) oder ein 4-Oxo- β -jonol vor. Wegen des Fehlens der für eine CH_3 -CO-Gruppe charakteristischen Bande bei $8,55\mu$ (1170 cm^{-1})³⁾ scheint die Konstitution eines 4-Oxo- β -jonols wahrscheinlicher zu sein.

Von den mit Girard-Reagens T nicht reagierenden Anteilen haben wir besonders die späteren Chromatogramm-Fractionen untersucht, welche erfahrungsgemäss die Dioxy-Verbindungen enthalten. Diese öligen Fractionen bestehen anscheinend in der Hauptsache aus 4-Oxy- β -jonolen (IV). Nach der Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig und Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd wurde

¹⁾ Bemerkenswert ist das verhältnismässig kurzwellige Absorptionsmaximum mit einer niedrigen Extinktion, was sehr wahrscheinlich auf eine sterische Hinderung der Konjugation zurückzuführen ist; vgl. dazu E. A. Braude & Mitarb., Soc. 1949, 1890.

²⁾ Helv. 31, 2136 (1948).

³⁾ Vgl. Hs. H. Günthard & L. Ruzicka, Helv. 32, 2130 (1949).

daraus ebenfalls das 4-Oxo-tetrahydro-jonon erhalten, während das Absorptionsspektrum im UV. auf die Anwesenheit von konjugiert ungesättigten Verbindungen hinweist (Fig. 1, Kurve 3).

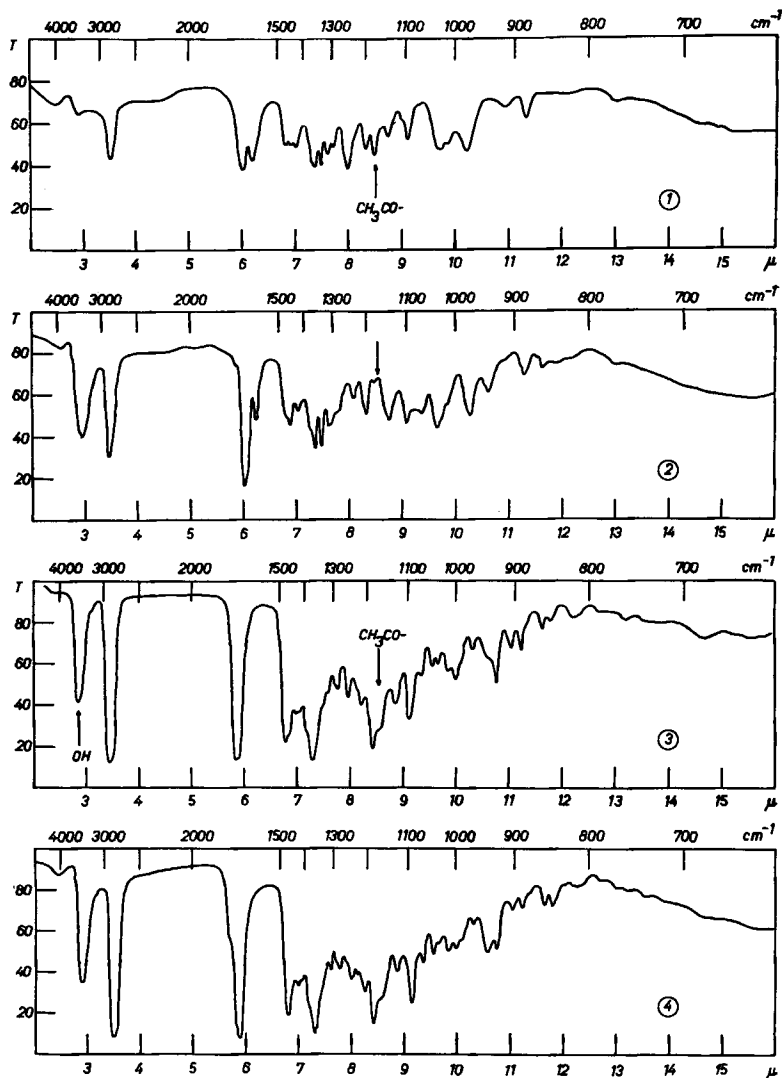
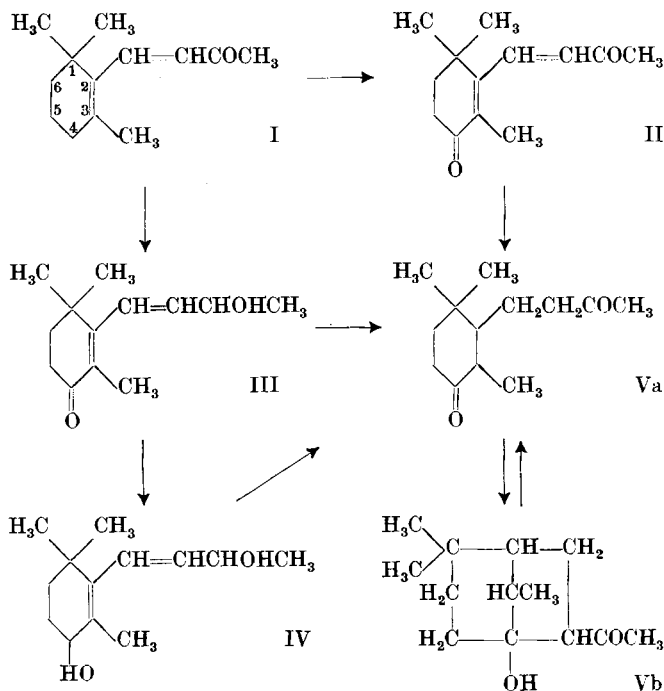


Fig. 2.

Absorptionsspektren im IR.: 1. 4-Oxo- β -jonon (II); 2. 4-Oxo- β -jonol (III) oder 4-Oxy- β -jonon; 3. 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V) aus dem 4-Oxo- β -jonon aus Harn; 4. 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V) synthetisch.

Die durch biochemische Oxydation von β -Jonon im Kaninchenkörper eingeführten Sauerstoff-Funktionen

sitzen demnach in den von uns isolierten Verbindungen am Kohlenstoffatom 4 des Jonon-Gerüsts. Es wird die in α -Stellung zum ungesättigten System stehende Methylen-Gruppe angegriffen und nicht die Methyl-Gruppe, wie früher angenommen wurde.



Wir danken der Biologischen Abteilung der *CIBA* Aktiengesellschaft in Basel (Leitung Prof. *R. Meier*) für die Durchführung der Fütterungsversuche. Herrn Dr. *Hs. Günthard* danken wir für die Aufnahme und für die Interpretierung der Infrarotspektren.

Experimenteller Teil¹⁾.

100 g reines β -Jonon wurden in der Biologischen Abteilung der *CIBA* Aktiengesellschaft in Basel genau nach der Vorschrift von *H. J. Biegel & A. Hayasida*²⁾ mit der Schlundsonde im Laufe von 18 Tagen an 2 Kaninchen verfüttert. Der während der Verfütterung gesammelte Harn, insgesamt 2840 cm³, wurde im Kühlschrank unter Zugabe von etwas Chloroform unter Stickstoff aufbewahrt.

Zur Aufarbeitung wurde der mit Salzsäure auf Kongorot angesäuerte Harn zuerst 2½ Stunden auf 90° erwärmt und dann nach dem Erkalten erschöpfend mit peroxyd-freiem Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschenen Auszüge hinterliessen nach dem Eindampfen 22,4 g eines roten, öligen, neutralen Anteiles. Aus dem alkalischen Waschwasser erhielt man daneben 16,3 g saure Anteile.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit einem *Beckman*-Spektrophotometer gemessen; die Absorptionsspektren im IR. wurden in Substanz mit dem *Baird*-Instrument aufgenommen.

²⁾ Z. physiol. Ch. **266**, 105 (1940).

Die neutralen Anteile wurden auf übliche Weise mit *Girard*-Reagens T¹⁾ behandelt und gaben dabei 13,6 g „Ketone“ und 7,0 g nicht reagierende Anteile. Die „Ketone“ wurden in Petroläther-Benzol 4:1 gelöst und an 500 g Aluminiumoxyd (neutral²⁾, Aktivität II) chromatographiert (Chromatogramm I). Die teilweise zusammengebrachten Chromatogramm-Fractionen destillierte man bei 0,01–0,04 mm in einem Kragenkolben, wobei ein beträchtlicher Teil als zähes Harz zurückblieb.

Chromatogramm I.

Nr.	Lösungsmittel	cm ³	Eluat mg	Destillat mg	Bad- temperatur
1	Petroläther-Benzol 4:1 . .	300	1169	775	72—74°
2—3	Benzol	600	1517		
4—5	Benzol	700	480	340	72—74°
6—8	Benzol-Äther 50:1	1050	666	380	72—85°
9—11	Benzol-Äther 4:1	1050	1212	720	92—124°
12—14	Äther	800	1715	560	95—128°
15—19	Äther	1750	2427	2120	112—113°
20—27	Äther	2800	1451	1285	112—114°
28	Äther-Methanol 200:1 . .	350	1252	470	128—132°
29—30	Methanol	700	192		

Aus den Fractionen I 1—3 konnten nach erneutem Chromatographieren 0,26 g eines mit Petroläther eluierbaren Öles erhalten werden, welches ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 129° lieferte. Dieses gab mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -Jonons von demselben Schmelzpunkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

1,35 g der vereinigten Fractionen I 6—14 wurden in Petroläther-Lösung an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert (Chromatogramm II).

Chromatogramm II.

Nr.	Lösungsmittel	cm ³	Eluat mg
1—2	Petroläther-Benzol 1:1	120	134
3—15	Petroläther-Benzol 1:1	780	285
16—22	Benzol	420	434
23—25	Benzol-Äther 100:1	180	212
26—28	Benzol-Äther 10:1	180	132
29—35	Äther	420	60

Die Fractionen II 3—15 kristallisierten nach Impfen und gaben nach Umkristallisieren aus Petroläther 235 mg 4-Oxo- β -jonon. Die öligen Fractionen II 16—35 lieferten das Phenyl-semicarbazon des 4-Oxo- β -jonols (oder eines 4-Oxy- β -jonons).

2,8 g der vereinigten Fractionen I 15—27 wurden ebenfalls in Petroläther an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert (Chromatogramm III).

¹⁾ Helv. 19, 1095 (1936).

²⁾ In dieser Arbeit wurde ein Aluminiumoxyd verwendet, das vor der Aktivierung mit stark verdünnter Salzsäure gewaschen worden war.

Chromatogramm III.

Nr.	Lösungsmittel	cm ³	Eluat mg
1	Petroläther-Benzol 1:1	60	53
2—32	Petroläther-Benzol 1:1	1860	627
33—41	Petroläther-Benzol 1:1	600	89
42—52	Benzol	660	737
53—62	Benzol-Äther 100:1	540	215
63—65	Benzol-Äther 4:1	180	255
66—78	Äther	780	289

Die Fraktion III 14 kristallisierte spontan. Durch Impfen liessen sich dann auch die Fraktionen III 2—32 zur Kristallisation bringen. Durch Umkristallisieren aus Petroläther liessen sich daraus 320 mg 4-Oxo- β -jonon isolieren. Die Fraktionen III 33—70 kristallisierten nicht, gaben jedoch mit Phenylsemicarbazid ein Derivat, welches als das Phenyl-semicarbazon des 4-Oxo- β -jonols (oder eines 4-Oxy- β -jonons) identifiziert werden konnte. Eigentümlicherweise gaben die Fraktionen III 71—76 wieder etwas 4-Oxo- β -jonon.

4-Oxo- β -jonon (II).

Das kristalline Produkt aus den Chromatogramm-Fractionen II 3—15 und III 2—32 schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther bei 53—54°. Die farblosen Blättchen wurden zur Analyse im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,616 mg Subst. gaben 10,021 mg CO₂ und 2,870 mg H₂O

C₁₃H₁₈O₂ Ber. C 75,69 H 8,80 Gef. C 75,63 H 8,88%

Das Absorptionsspektrum im UV. ist in Figur 1 (Kurve 1), dasjenige im IR. in Figur 2 (Kurve 1) wiedergegeben.

Bis-(phenyl-semicarbazon). 50 mg des Diketons gaben mit 100 mg Phenyl-semicarbazid in 3 cm³ Methanol nach kurzem Erwärmen das schwerlösliche Derivat, welches aus Chloroform umkristallisiert werden konnte. Die farblose Verbindung färbte sich am Licht intensiv gelb und schmolz bei 244—245°.

3,720 mg Subst. gaben 9,306 mg CO₂ und 2,282 mg H₂O

C₂₇H₃₂O₂N₆ Ber. C 68,62 H 6,83 Gef. C 68,27 H 6,86%

Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon). 20 mg des Diketons wurden mit 100 mg 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin in 5 cm³ Methanol erwärmt, wobei sich nach kurzer Zeit ein dunkelroter Niederschlag ausschied. Die aus Chloroform in dunkelroten Nadeln kristallisierende Verbindung zeigte einen Smp. 268—269°.

3,912 mg Subst. gaben 7,612 mg CO₂ und 1,644 mg H₂O

C₂₅H₂₆O₈N₈ Ber. C 53,00 H 4,63 Gef. C 53,10 H 4,70%

Überführung von 4-Oxo- β -jonon in das 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V).

206 mg 4-Oxo- β -jonon hydrierte man in 5 cm³ Eisessig mit einem Katalysator aus 30 mg Platinosyd, wobei 4,1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum kochte man den öligen Rückstand während 3½ Stunden mit 60 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 192 mg eines farblosen, viskosen Öls, welches in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 195 mg Chrom(VI)-oxyd über Nacht stehengelassen wurde. Die Aufarbeitung ergab 168 mg eines farblosen, leichtflüssigen Öls. 38 mg dieses Oxydationsproduktes wurden in das Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon) übergeführt. Das aus Chloroform umgelöste Derivat schmolz bei 249—250° und zeigte mit dem aus

synthetischem 4-Oxo-tetrahydro-jonon hergestellten Derivat von demselben Schmelzpunkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,840 mg Subst. gaben 7,339 mg CO₂ und 1,798 mg H₂O
 C₂₅H₃₀O₈N₈ Ber. C 52,62 H 5,30 Gef. C 52,16 H 5,24%

Die restlichen 130 mg des Oxydationsproduktes wurden mit 200 mg Phenyl-semicarbazid in 5 cm³ Methanol versetzt. Das gebildete Bis-(phenyl-semicarbazon) schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 201–203° und gab mit dem aus 4-Oxo-tetrahydro-jonon hergestellten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung; Ausbeute 117 mg.

268 mg des aus 4-Oxo-β-jonon hergestellten 4-Oxo-tetrahydro-jonon-bis-(phenyl-semicarbazons) wurden mit 2 g Oxalsäure im Wasserdampfstrom gespalten. Das aus dem Destillat durch Ausschütteln mit Äther gewonnene Öl wurde im Hochvakuum destilliert.

3,667 mg Subst. gaben 9,975 mg CO₂ und 3,374 mg H₂O
 C₁₃H₂₂O₂ Ber. C 74,24 H 10,55 Gef. C 74,23 H 10,40%

Auf gleiche Weise wurde das Bis-(phenyl-semicarbazon) des synthetischen 4-Oxo-tetrahydro-jonons gespalten. Die Absorptionsspektren der beiden Präparate im IR. (vgl. Fig. 2, Kurven 3 und 4) waren identisch.

4-Oxo-β-jonol (III) (oder 4-Oxy-β-jonon).

Die Chromatogramm-Fraktionen II 16–35 und III 33–70 gaben mit Phenyl-semicarbazid in alkoholischer Lösung ein Derivat, welches bei etwa 170–173° schmolz und sich am Licht gelb verfärbte. Zur Analyse wurde an Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert und aus Petroläther umgelöst. Die erhaltenen farblosen Nadeln des Phenyl-semicarbazons schmolzen bei 174–175°.

3,624 mg Subst. gaben 9,324 mg CO₂ und 2,591 mg H₂O
 C₂₀H₂₇O₂N₃ Ber. C 70,35 H 7,97 Gef. C 70,21 H 7,99%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum im UV. zeigte Maxima bei 290 mμ (log ε = 4,5) und bei 240 mμ (log ε = 4,2).

Das reine, freie Oxy-keton wurde für die Analyse aus den Fraktionen II 24 und 25 durch Destillation im Hochvakuum erhalten.

3,494 mg Subst. gaben 9,588 mg CO₂ und 3,041 mg H₂O
 C₁₃H₂₀O₂ Ber. C 74,96 H 9,68 Gef. C 74,89 H 9,74%

Überführung von 4-Oxo-β-jonol (III) in das 4-Oxo-β-jonon (II).

Die Fraktionen II 26 und 27 wurden im Hochvakuum destilliert, wobei man 80 mg eines farblosen Öls erhielt. Dieses wurde in 25 cm³ absolutem Benzol, 5 cm³ trockenem Aceton und 1 g Aluminium-tert.-butylat 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzte man mit verdünnter Schwefelsäure und schüttelte mit Äther aus. Die mit Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge hinterliessen nach dem Eindampfen ein gelbliches Öl, welches an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Die Benzolelate kristallisierten nach einigem Stehen. Das kristalline Produkt war mit dem 4-Oxo-β-jonon identisch. Aus einer kleinen Probe wurde das Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrizon) vom Smp. 268° hergestellt, welches mit demjenigen des 4-Oxo-β-jonons keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Überführung von 4-Oxo-β-jonol (III) in das 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V).

103 mg des öligen Oxy-ketons wurden in etwas Eisessig mit einem Katalysator aus 20 mg Platinoxid hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde auf gleiche Art, wie bei der Überführung von 4-Oxo-β-jonon in das Tetrahydro-Derivat beschrieben, behandelt. Das erhaltene Bis-(phenyl-semicarbazon) schmolz nach Umlösen aus Chloroform-

Methanol bei 201—203° und gab mit demselben Derivat eines authentischen Musters von 4-Oxo-tetrahydro- β -jonon keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,644 mg Subst. gaben 9,082 mg CO₂ und 2,468 mg H₂O
 C₂₇H₃₆O₂N₆ Ber. C 68,04 H 7,61 Gef. C 68,02 H 7,58%

Nachweis von 4-Oxy- β -jonolen (IV).

7,0 g der mit *Girard*-Reagens T nicht reagierten Anteile wurden an 220 g Aluminium-oxyd (Akt. II) chromatographiert (Chromatogramm IV).

Chromatogramm IV.

Nr.	Lösungsmittel	cm ³	Eluat mg
1—8	Petroläther-Benzol 4:1	600	2063
9—19	Benzol	825	288
20—39	Äther	750	828
40—42	Äther-Methanol 200:1	225	316
43—44	Äther-Methanol 50:1	150	2401
45—48	Methanol	225	431

Die Fraktionen IV 43 und 44 wurden im Hochvakuum destilliert, wobei 720 mg eines bräunlichen, äusserst viskosen Öls vom Sdp. 0,04 mm 116—138° übergingen. Dieses zeigte eine starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan, reagierte jedoch nicht mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin. 205 mg des Destillats hydrierte man in etwas Eisessig mit einem Katalysator aus 25 mg Platinoxid, wobei etwa 1,9 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Das auf übliche Weise aufgearbeitete Hydrierungsprodukt verseifte man 4 Stunden mit 60 cm³ einer 5-proz. methanolischen Kalilauge. Das Verseifungsprodukt (172 mg) liess man über Nacht in 10 cm³ Eisessig mit 175 mg Chrom(VI)-oxyd stehen. Die übliche Aufarbeitung ergab 132 mg eines farblosen, leicht flüssigen Öls, das zur Hälfte mit Phenyl-semicarbazid und zur Hälfte mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin umgesetzt wurde. Die beiden Derivate gaben mit den entsprechenden Derivaten des 4-Oxo-tetrahydro-jonons keine Schmelzpunktserniedrigung.

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

Zusammenfassung.

Nach Verfütterung von β -Jonon an Kaninchen konnte aus dem Harn das kristalline 4-Oxo- β -jonon und ein öliges Oxy-keton C₁₃H₂₀O₂, sehr wahrscheinlich das 4-Oxo- β -jonol, isoliert werden. Das letztere wurde durch Oxydation nach *Oppenauer* in das 4-Oxo- β -jonon übergeführt.

Die Lage des durch biochemische Oxydation eingeführten Sauerstoffs liess sich durch Überführung der beiden isolierten Verbindungen in das bekannte 4-Oxo-tetrahydro-jonon bestimmen.

Neben den beiden Ketonen kommen im Harn von mit β -Jonon gefütterten Kaninchen die 4-Oxy- β -jonole vor.

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

167. Über die flüchtigen Bestandteile des grauen Ambra.

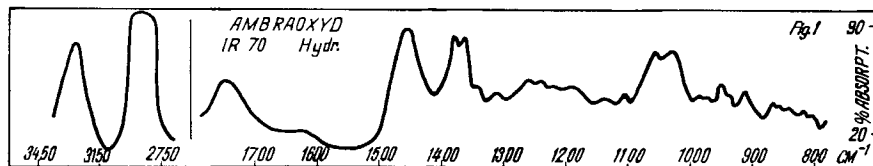
2. Mitteilung¹⁾Über ein Oxyd $C_{13}H_{22}O$, einen Oxyaldehyd $C_{17}H_{30}O_2$
und ein Keton $C_{13}H_{20}O$

von L. Ruzicka und C. F. Seidel.

(16. VI. 50.)

A. Oxyd $C_{13}H_{22}O$.

Isolierung. In der 1. Mitteilung wurde über die Isolierung des Dihydro- γ -jonons aus dem grauen Ambra berichtet. Nach der Abtrennung der ketonischen Anteile mit Hilfe von Girard-Reagens T wurden die nicht in Reaktion getretenen flüchtigen Ambra Bestandteile einer fraktionierten Destillation unterworfen. Die unter 70° (10 mm) und über 90° (0,1 mm) siedenden Fraktionen bestanden hauptsächlich aus Kohlenwasserstoffen, die dazwischen liegenden Fraktionen, deren Menge ungefähr 4% der flüchtigen Produkte beträgt, aus einem Gemisch von Oxyden²⁾. Die Hauptmenge dieser Oxyde siedet bei 100 – 105° (10 mm), ist linksdrehend und besitzt die Zusammensetzung $C_{13}H_{22}O$. Ausser dieser Fraktion wurden noch 2 höher siedende Fraktionen vom Sdp. 115 – 130° (10 mm) und 130 – 140° (10 mm) untersucht, welche ebenfalls die Zusammensetzung $C_{13}H_{22}O$ besaßen. Die letztere Fraktion zeigte einen geringen Gehalt an aktivem Wasserstoff. Die Oxydfraktionen sind ungesättigt gegenüber Tetranitromethan. Bei der Hydrierung einer bei 120 – 130° (10 mm) siedenden Fraktion in Eisessiglösung wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Vom hydrierten Öl bildete nur ein geringer Teil eine feste Additions-Verbindung mit Ferrocyanwasserstoffsäure; die Hauptmenge reagierte nicht. Von diesem letzteren Anteil wurde ein IR.-Spektrum aufgenommen, das in Fig. 1 abgebildet ist. Dieses zeigt bei 3300 cm^{-1} eine starke Bande, die auf das Vorhandensein einer Hydroxygruppe hindeutet.

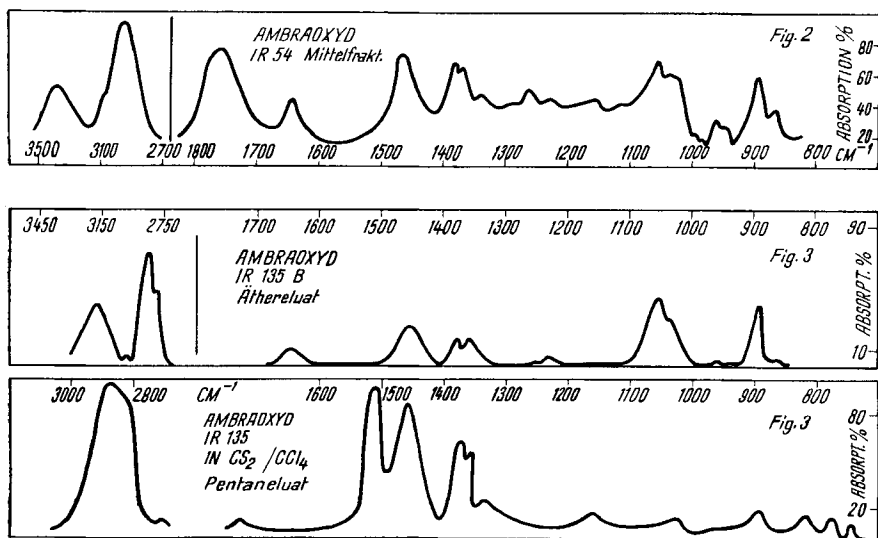


¹⁾ 1. Mitt. L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer †, Helv. 31, 827 (1948).

²⁾ Eine bei 118 – 119° (10 mm) siedende Fraktion der flüchtigen Produkte zeigte nach der Zerewitinoff-Methode keinen aktiven Wasserstoff (siehe 1. Mitt., Seite 829).

Das Oxyd besitzt einen intensiven Ambrageruch, der am stärksten bei der Fraktion vom Sdp. 100—105° (12 mm) hervortritt.

Figur 2 zeigt das IR.-Spektrum einer Oxydfraktion vom Sdp. 110—120° (12 mm) von der im Abschnitt C beschriebenen Aufarbeitung einer weiteren Menge Ambra. In diesem Spektrum treten die charakteristischen Banden der $>C=CH_2$ -Gruppe (890 und 1640 cm^{-1}) sowie die Banden der geminalen Methylgruppe (1364 und 1385 cm^{-1}) auf. Weiter ist eine, wohl auf geringe Mengen saure Verunreinigungen zurückzuführende Bande bei 1752 cm^{-1} sichtbar. Durch chromatographische Trennung liessen sich aus diesem Oxyd 2 Fraktionen abtrennen (ein Pentan- und ein Äthereluat), die sich deutlich im Geruch unterschieden. Die Verschiedenheit der beiden Fraktionen geht weiter aus deren IR.-Spektren hervor (vgl. Fig. 3).



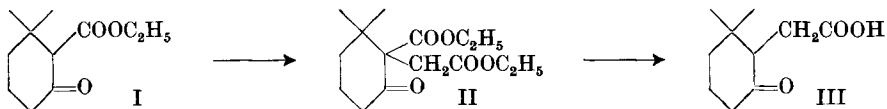
Das Spektrum des Äthereluats weist die charakteristischen Frequenzen für die Methylenbande (890 und 1640 cm^{-1}) und für die Hydroxylgruppe (3150 cm^{-1}) auf. Im Spektrum des Pentaneluats ist die Methylengruppe nur schwach angedeutet, während die Bande für die Hydroxylgruppe fehlt.

Oxydativer Abbau mit Kaliumpermanganat. Bei der Oxydation des Oxyds vom Sdp. 100—105° (10 mm) mit Kaliumpermanganat erhielten wir eine Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$, die durch ein p-Nitrophenylhydrazon vom Smp. 192—193° charakterisiert wurde. Dieses Derivat war auf Grund der Mischprobe identisch mit dem bei 188—189° schmelzenden p-Nitrophenylhydrazon der durch Permanganatabbau von Dihydro- γ -jonon erhaltenen Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$ ¹⁾.

¹⁾ O. Jeger & O. Dürst, unveröffentlichte Versuche.

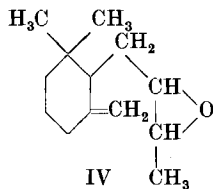
Deshalb nahmen wir an, dass unserer Abbausäure die Konstitution einer 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(2) zukomme. Die Richtigkeit dieser Hypothese wurde durch die Synthese der Keto-säure bestätigt.

Synthese der Ketosäure. Die Natriumverbindung von 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäure-äthylester-(2) (I)¹⁾ wurde mit Bromessigester, in Gegenwart von Diäthylcarbonat²⁾, zum Keto-di-carbonsäure-ester II kondensiert.



Durch saure Verseifung und Decarboxylierung (Ketonspaltung) entstand aus II in schlechter Ausbeute die gesuchte Ketosäure III. Sie schmolz bei 131—132° und lieferte ein p-Nitrophenylhydrazon vom Smp. 195—196°, das bei der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Derivat der Ketosäure aus Ambra-Oxyd keine Erniedrigung des Schmelzpunktes aufwies.

Beim Abbau des Ambreins mit Ozon konnten Jeger & Dürst³⁾ aus den sauren Ozonidspaltprodukten eine Ketosäure vom Smp. 131,5—133° isolieren. Sowohl die freie Säure als ihr p-Nitrophenylhydrazon zeigte bei der Mischprobe mit den synthetischen Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung. Als wahrscheinliche Konstitution desjenigen Oxyds, aus dem dieses Abbauprodukt entsteht, könnte man vielleicht Formel IV annehmen:



Diese Annahme wird gestützt durch eine im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2) vorhandene Bande bei 890 cm⁻¹, die eine semicyclische Doppelbindung anzeigt.

B. Oxyaldehyd C₁₇H₃₀O₂ (V).

Die ketonischen Anteile, die mit Hilfe von Girard-Reagens T aus der bei 90—110° (0,2 mm) siedenden Fraktion der flüchtigen Ambra-Bestandteile isoliert worden waren, kristallisierten teilweise.

¹⁾ Über die Darstellung dieses Ketoesters wird später in einer Abhandlung von U. Steiner & B. Willhalm berichtet.

²⁾ V. H. Wallingford, M. A. Thorpe & A. H. Homeyer, Am. Soc. **64**, 580 (1942).

³⁾ O. Jeger & O. Dürst, unveröffentlichte Versuche.

Bei der katalytischen Hydrierung geht das ungesättigte Oxyd unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in das gesättigte Oxyd $C_{17}H_{30}O$ über, das bei $83-84^{\circ}$ schmilzt und den gleichen Geruch aufweist, wie die ungesättigte Verbindung.

Die mit *Girard*-Reagens nicht in Reaktion getretenen Anteile der bei $90-110^{\circ}$ (0,2 mm) siedenden Ambra-Bestandteile bestehen vorwiegend aus Kohlenwasserstoffen. Eine bei $95-98^{\circ}$ (0,05 mm) siedende Fraktion war nach Chromatographierung an Aluminiumoxyd gesättigt gegen Tetranitromethan und lieferte Analysenwerte, die annähernd auf die Formel $C_{21}H_{44}$ stimmten.

C. Keton $C_{13}H_{20}O$.

Durch Hydrolyse der amorphen Anteile aus den Mutterlaugen des Dihydro- γ -jonon-semicarbazons wurde noch ein zweites Keton gewonnen, das einen starken Geruch aufweist, der jedoch verschieden ist von demjenigen des Dihydro- γ -jonons. Zur Isolierung dieser Verbindung wurden die ketonischen Teile mit *Girard*-Reagens T behandelt und, nach Entfernung einer geringen Menge nicht reagierender Anteile, die *Girard*-Verbindung bei verschiedenen pH gespalten. Es wurde so in schwach essigsaurer Lösung (pH ca. 5) zuerst nur das Dihydro- γ -jonon abgeschieden und hierauf, nach stärkerem Ansäuern bis zur kongosauen Reaktion, das zweite Keton in Freiheit gesetzt¹⁾. Letzteres hatte die Zusammensetzung $C_{13}H_{20}O$, lieferte ein kristallisiertes Semicarbazon vom Smp. $157-158^{\circ}$ und nahm bei der Hydrierung 2 Mol Wasserstoff auf. Die UV.-Absorptionskurve in Figur 5 zeigt das für die aliphatische α - β -ungesättigte Keton-Gruppierung charakteristische Maximum bei $229 m\mu$ und eine geringfügige Inflexion bei $290 m\mu$.



Im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 4) treten neben den Banden der α - β -ungesättigten Keton-Gruppierung (1690 und 1620 cm^{-1}) noch die charakteristischen Banden für die $>C=CH_2$ -Gruppe und das Doublet der geminalen Methylgruppe auf (1360 und 1390 cm^{-1}). Vielleicht liegt hier das γ -Jonon vor.

¹⁾ Aus einem Gemisch von Dihydro- α -jonon und α -Jonon konnten nach der hier beschriebenen Methode die einzelnen Bestandteile praktisch quantitativ getrennt werden.

In Figur 5 zeigen wir die UV.-Absorptionskurven vom Keton $C_{13}H_{20}O$ (Kurve 2) und dessen Semicarbazon (Kurve 3) sowie diejenige des Ambraoxyds (Kurve 1).

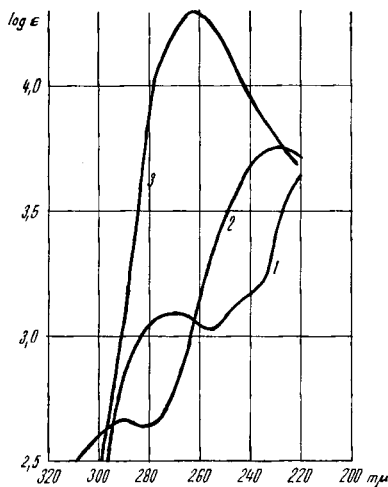


Fig. 5.

Kurve 1. Ambraoxyd, Sdp. 110—120° (12 mm).

Kurve 2. Ambraketon, $C_{13}H_{20}O$, Sdp. 114—117° (12 mm).

Kurve 3. Semicarbazon, Smp. 157—158° vom Keton $C_{13}H_{20}O$.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Succrs*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

A. Oxyd $C_{13}H_{22}O$.

Isolierung.

4,5 kg Ambra wurden in analoger Weise aufgearbeitet, wie in der 1. Mitteilung für ein gleiches Quantum beschrieben wurde²⁾. Die Destillation der flüchtigen Bestandteile lieferte folgende Fraktionen:

- | | |
|--------------------------|---------------------------|
| 1. 70—100° (10 mm) 0,2 g | 2. 100—115° 0,8 g |
| 3. 115—135° 1,1 g | 4. 90—100° (0,1 mm) 1,3 g |
| 5. 100—110° 8,2 g | |

Durch zweimalige Behandlung der Fraktionen 1—3 (zusammen 2,1 g) mit *Girard*-Reagens T wurden 0,90 g ketonische und 1 g nichtketonische Anteile gewonnen. Letztere wurden zusammen mit den tiefsiedenden, nichtketonischen Teilen von der ersten Verarbeitung von 4,5 kg Ambra einer fraktionierten Destillation unterworfen. Es wurden folgende Anteile analysiert, s. folgende Tabelle.

Die Fraktionen 1—5 gaben mit Tetranitromethan eine Braunfärbung, die Fraktion 6 eine Gelbfärbung. Die Fraktionen 2, 3 und 4 rochen stark nach Ambra.

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

²⁾ *L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer, Helv.* **31**, 827 (1948).

Frakt.	Siedepunkt	g	% C	% H	d_4^{22}	n_D^{22}
1	55—70° (10 mm)	0,2	85,63	11,32		
2	70—100° (10 mm)	0,1	82,66	11,66		
3	100—115° (10 mm)	0,55	80,46	11,62	0,9306	1,4834
4	115—130° (10 mm)	0,2	80,72	11,50	0,9406	
5	80—90° (0,1 mm)	0,3	80,76	11,85	0,9046	
6	90—100° (0,1 mm)	0,35	83,96	13,99		

a) Von der Fraktion 3 der nichtketonischen Teile (Sdp. 100—115°, 10 mm) siedete die Hauptmenge bei nochmaliger Destillation bei 100—105° (10 mm).

$d_4^{12} = 0,9393$; $n_D^{12} = 1,4884$; M_D Ber. für $C_{13}H_{22}O$ | \overline{I} (Oxydsauerstoff) = 59,01; Gef. 59,70; $[\alpha]_D = -2,4^\circ$ (in 12,6-proz. Chloroformlösung).

3,565; 3,854 mg Subst. gaben 10,474; 11,355 mg CO_2 und 3,623; 3,948 mg H_2O
 $C_{13}H_{22}O$ Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,18; 80,40 H 11,37; 11,46%

Die Substanz gibt eine braune Fichtenspanreaktion. Nach Kochen in methanolischer Lösung mit Hydroxylamin oder mit Semicarbazidacetat wurden keine in Petroläther unlöslichen Anteile erhalten, und im Petrolätherauszug konnte kein Stickstoff nachgewiesen werden.

b) Fraktion 5 vom Sdp. 80—90° (0,1 mm) wurde nochmals destilliert. Die bei 130—140° (10 mm) siedende Hauptmenge zeigt eine Braunfärbung mit Tetranitromethan.

$d_4^{15} = 0,9328$; $n_D^{15} = 1,4860$; M_D Ber. für $C_{13}H_{22}O$ | \overline{I} (Oxyd) = 59,01; Gef. 59,80; $EM_D = +0,8$; $[\alpha]_D = -10,1^\circ$ (ohne Lösungsmittel).

3,704 mg Subst. gaben 10,912 mg CO_2 und 3,773 mg H_2O

7,252 mg Subst. gaben 0,284 cm³ CH_4 (0°, 760 mm)

$C_{13}H_{22}O$ Ber. C 80,35 H 11,41 akt. H 0,52%

Gef. „ 80,40 „ 11,40 „ „ 0,18%

Katalytische Hydrierung des Oxyds aus Fraktion 4.

Das Oxyd von Fraktion 4 wurde nochmals destilliert und das bei 120—130° (12 mm) siedende Präparat katalytisch hydriert. In Essigesterlösung in Gegenwart von Platin-oxyd-Katalysator ging die Wasserstoffaufnahme nur sehr langsam vor sich. In Eisessiglösung wurde ungefähr 1 Mol Wasserstoff verbraucht. Das zurückgewonnene Öl gab noch eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. 0,12 g des hydrierten Öls wurden mit 8 cm³ einer Lösung von 1 g Kaliumferrocyanid¹⁾ in 5 cm³ Wasser und 14,5 cm³ 10-proz. Salzsäure versetzt, wobei sich ein geringer Niederschlag bildete, der bei längerem Schütteln nicht vermehrt wurde. Das ungelöste Öl wurde mit Pentan ausgezogen, der Niederschlag filtriert und mit Pentan gewaschen. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschene Pentanlösung enthielt 0,10 g Öl, das bei der Destillation bei 110—120° (12 mm) überging. Beim Schütteln des Niederschlags mit Sodalösung erhielt man nur 5 mg Öl. Beide Anteile geben eine ungefähr gleich starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

Oxydation des Oxyds aus Fraktion 3 mit Kaliumpermanganat.

0,33 g Oxyd vom Sdp. 100—105° (10 mm) wurden mit 8,5 cm³ 4-proz. wässrigem Kaliumpermanganat (entspr. 2 Atomen Sauerstoff) allmählich unter kräftigem Schütteln bei 0° versetzt. Das Oxydationsmittel wurde rasch verbraucht. Die dem dritten „O“ entsprechende Menge Permanganatlösung wurde auch bei Zimmertemperatur nur langsam entfärbt. Es wurde dann nochmals 1 cm³ Permanganatlösung zugefügt und das Reaktionsprodukt nach mehrstündigem weiterem Schütteln unter Zusatz von verdünnter

¹⁾ *Bayer*, B. 35, 1201 (1902).

Schwefelsäure und Natriumhydrogensulfit aufgearbeitet. Die neutralen Teile (0,12 g) wurden durch viermaliges Ausziehen mit Äther und Waschen des Extraktes mit Sodaauslösung gewonnen. Die Sodaauslösung wurde angesäuert und zusammen mit der ersten sauren Lösung erschöpfend extrahiert, wobei man 0,2 g saure Teile erhielt.

Neutrale Anteile. Der Siedepunkt der übergelassenen, 0,09 g liegt bei 100–105° (10 mm). Mit Tetranitromethan wird eine hellbraune Färbung erhalten. Der Geruch ist ähnlich dem des Ausgangsproduktes, aber weniger intensiv und etwas süßlicher.

$d_4^{15} = 0,9356$; $n_D^{15} = 1,4888$; M_D Ber. für $C_{13}H_{22}O$ | I (Oxyd) = 59,01; Gef. 59,82; $[\alpha]_D = -3,2^\circ$ (in 12,3-proz. Chloroformlösung).

Saure Anteile. Der mit Diazomethan hergestellte Methylester wurde mit *Girard*-Reagens T umgesetzt, wobei man 90 mg nicht reagierender und 50 mg reagierender Substanz erhielt. Letztere wurde mit methanolischer Kalilauge verseift und die erhaltenen 30 mg Ketosäure mit 30 mg p-Nitrophenylhydrazin in schwach salzsaurer methanolischer Lösung einige Stunden stehen gelassen. Nach dem Versetzen mit wenig Wasser bis zur Trübung bildeten sich zuerst dunkle, am Glas klebende Flocken. Nach einiger Zeit fielen gelbe Flocken aus, die filtriert und mit Wasser gewaschen wurden (= 20 mg). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol schmolz das p-Nitrophenylhydrazon bei 192–193°. Zur Analyse wurde es bei 50° getrocknet.

3,137 mg Subst. gaben 6,937 mg CO_2 und 1,882 mg H_2O

1,528 mg Subst. gaben 0,181 cm^3 N_2 (20°, 729 mm)

$C_{16}H_{21}O_4N_3$ Ber. C 60,17 H 6,63 N 13,15%

Gef. „ 60,35 „ 6,71 „ 13,23%

Die Mischprobe mit dem bei 188–189° schmelzenden p-Nitrophenylhydrazon der durch Permanganatabbau von Dihydro- γ -jonon erhaltenen Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Bei einer anderen, genau gleich durchgeführten Oxydation einer geringeren Menge Oxyd wurden die gesamten sauren Anteile mit p-Nitrophenylhydrazin umgesetzt und das nach dreimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol bei 189–190° schmelzende gelbe Pulver analysiert.

3,247 mg Subst. gaben 7,20 mg CO_2 und 1,98 mg H_2O

1,630 mg Subst. gaben 0,192 cm^3 N_2 (25°, 726 mm)

$C_{16}H_{21}O_4N_3$ Ber. C 60,17 H 6,63 N 13,15%

Gef. „ 60,47 „ 6,82 „ 12,90%

Die mit dem *Girard*-Reagens nicht in Reaktion getretenen Ester (90 mg) lieferten bei der Destillation zwei deutlich verschiedene Fraktionen:

a) Sdp. 100–120° (10 mm); 20 mg; Gef. C 60,9 H 8,8 CH_3O 22,3%,

b) Sdp. 140–150° (0,1 mm); 55 mg; Gef. C 64,8 H 8,9 CH_3O 7,5%.

Es handelt sich nach diesen Zahlen wohl um unreine Substanzen, die nicht weiter untersucht wurden.

Synthese der Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$.

1,1 - Dimethyl - cyclohexanon - (3) - carbonsäureäthylester - (2) - essigsäureäthylester - (2). In einem mit Rührwerk, Tropftrichter und *Vigreux*-Aufsatz versehenen Dreihalskolben wurden 2,3 g Natrium in 30 cm^3 absolutem Methanol gelöst und hierauf der grösste Teil des Lösungsmittels im schwachen Vakuum abdestilliert. Nach Zusatz von 20 g 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäureester-(2) (I) und 100 g Diäthylcarbonat wurde das Gemisch 2 Stunden auf 100° unter partiellem Vakuum erhitzt. Dabei destillierten in einem Vakuum von ca. 200 mm weitere Mengen Methanol ab. Zur Natriumverbindung des Ketoesters, welche zum grössten Teil ausgefallen war, setzte man 16,7 g Bromessigester und kochte 3 Stunden am Rückfluss. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Ver-

dampfen des Äthers und des Diäthylcarbonats wurde der Rückstand zweimal in einem *Vigreux*-Kolben bei 0,03 mm destilliert.

- | | | |
|-------------------|-----------------|------------------|
| 1. 65—70° 6 g | 2. 70—80° 2,5 g | 3. 80—110° 1,4 g |
| 4. 110—120° 7,2 g | 5. 120—140° 6 g | |

Fraktion 4 wurde zur Analyse nochmals destilliert: Sdp. 120—122° (0,1 mm).

3,262 mg Subst. gaben 7,570 mg CO₂ und 2,463 mg H₂O

C₁₅H₂₄O₅ Ber. C 63,36 H 8,51% Gef. C 63,34 H 8,45%

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(2). 6 g Ketodicarbonsäure-ester II vom Sdp. 110—120° (0,03 mm) wurden in zwei Einschmelzröhren mit je 10 cm³ Salzsäure (1:1) und 5 cm³ Eisessig 8 Stunden auf 150—170° erhitzt. Dabei ging das Öl bis auf einen geringen, braungefärbten Rest in Lösung. Der Inhalt beider Röhren wurde mit Sodalösung alkalisch gemacht und einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Äthers wurden ca. 1,5 g neutrale Teile erhalten, welche bei der Destillation bei 12 mm 0,6 g eines ketonisch riechenden Öls vom Sdp. 62—64° lieferten. Mit Semicarbazidacetat-Lösung wurde hieraus ein Semicarbazon erhalten, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 198—199° schmolz.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Dieses wurde aus dem Semicarbazon durch Umsetzen mit einer salzsäurehaltigen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin hergestellt. Es schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol-Chloroform bei 140—141°.

3,611 mg Subst. gaben 7,269 mg CO₂ und 1,882 mg H₂O

C₁₄H₁₈O₄N₄ Ber. C 54,89 H 5,92% Gef. C 54,94 H 5,83%

Die Mischprobe mit dem Derivat von 1,1-Dimethylcyclohexanon-(3) (Smp. 140—141°) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die alkalische Lösung wurde angesäuert und im Apparat von *Kutscher-Steudel* erschöpfend mit Äther extrahiert. Der erhaltene Extrakt wurde der Destillation unterworfen, wobei zwischen 100 und 125° (0,05 mm) ca. 1 g einer zum grössten Teil kristallisierenden Säure überging. Umkristallisieren aus Cyclohexan-Benzol und hierauf aus wässrigem Methanol lieferte Nadelchen, welche bei 131—132° konstant schmolzen.

3,698 mg Subst. gaben 8,842 mg CO₂ und 2,895 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₃ Ber. C 65,19 H 8,75% Gef. C 65,25 H 8,76%

Die Mischprobe mit der bei 131,5—133° schmelzenden Ketosäure C₁₀H₁₆O₃, welche aus den sauren Ozonidsplaltprodukten von Ambrein isoliert worden war, zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

p-Nitrophenylhydrazon. Die Ketosäure gab beim Umsetzen mit p-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid in wässrig-methanolischer Lösung ein p-Nitrophenylhydrazon, welches nach Umkristallisieren aus 90-proz. Methanol bei 195—196° schmolz.

3,754 mg Subst. gaben 8,253 mg CO₂ und 2,187 mg H₂O

2,448 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (20°, 715 mm)

C₁₆H₂₁O₄N₃ Ber. C 60,17 H 6,63 N 13,16%

Gef. „ 59,98 „ 6,52 „ 13,16%

Die Mischprobe mit dem bei 191—192° schmelzenden Derivat der Ketosäure von der Oxydation von Ambraoxyd mit Kaliumpermanganat sowie mit dem bei 188—189° schmelzenden Derivat der aus Dihydro-γ-jonon durch Oxydation mit Kaliumpermanganat erhaltenen Ketosäure zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Chromatographische Trennung einer Oxydfraction von einer anderen Aufarbeitung. 0,1 g Oxyd vom Sdp. 110—120° (12 mm), erhalten bei der im Abschnitt C beschriebenen Verarbeitung von 900 g Ambra, wurden zur Entfernung von geringen Mengen saurer Verunreinigungen mit 2-n. Natronlauge und hierauf mit Wasser geschüttelt. Die nach Verdampfen des Äthers zurückbleibenden 0,08 g Oxyd wurden in 2 cm³ Pentan gelöst und an 2 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Das Chromatogramm ist in nachfolgender Tabelle wiedergegeben.

Fraktion	Eluierungsmittel	Vol. cm ³	Gewicht mg
1	Pentan	45	34
2	Pentan-Äther 20:1	20	3
3	Pentan-Äther 9:1	30	5
4	Pentan-Äther 1:1	10	5
5	Äther	50	18
6	Äther-Methanol 9:1	20	3
7	Äther-Methanol 1:1	20	Spuren

Die Hauptfraktionen 1 und 5 unterscheiden sich deutlich im Geruch und in der Färbung mit Tetranitromethan. Fraktion 1 besitzt einen scharfen, stark an Ambra erinnernden Geruch und gibt eine Braunfärbung mit Tetranitromethan. Der Geruch der Fraktion 5 sowie 4 und 6 besitzt dagegen eine süßliche Nuance und letztere drei Fraktionen geben eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

B. Oxyaldehyd C₁₇H₃₀O₂.

Isolierung.

7,5 g der bei 90—110° (0,1 mm) siedenden Ambra-Anteile wurden mit 3 g *Girard*-Reagens T und 35 cm³ 10-proz. Lösung von Eisessig in absolutem Äthanol 1 Stunde am Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,6 g teilweise kristallisierende Substanz aus der *Girard*-Verbindung regeneriert (a); 5,8 g Substanz waren nicht in Reaktion getreten (b).

a) Die Kristalle wurden durch Petroläther von den öligen Anteilen getrennt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol und hierauf aus Benzol lag der Schmelzpunkt bei 196—197°.

$$[\alpha]_D^{21} = -19,6^\circ \quad (c = 0,305 \text{ in Chloroform})$$

4,510; 3,654 mg Subst. gaben 12,64; 10,267 mg CO₂ und 4,51; 3,722 mg H₂O

4,835 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 0,607 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₁₇H₃₀O₂ Ber. C 76,64 H 11,35% akt. H 0,38%
 Gef. „ 76,44; 76,67 „ 11,20; 11,39% „ „ 0,57%; kalt abgelesen
 (ohne Erhitzen) 0,47%

Diese Substanz ist auf Grund der Mischprobe identisch mit dem bei 195—197° schmelzenden Oxyaldehyd C₁₇H₃₀O₂, der sowohl beim Ozonabbau¹⁾ als bei der Oxydation von Ambrein mit Kaliumpermanganat²⁾ erhalten wurde.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Chloroform-Methanol in Form von gelben Blättchen, die bei 166—167° schmolzen.

3,663 mg Subst. gaben 8,283 mg CO₂ und 2,516 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅N₄ Ber. C 61,86 H 7,68% Gef. C 61,70 H 7,69%

b) Die nicht mit *Girard*-Reagens umgesetzte Substanz bestand hauptsächlich aus Kohlenwasserstoffen. Nach Destillieren über Nartium enthielt sie noch geringe Mengen sauerstoffhaltiger Produkte, die durch Lösen der Substanz in Petroläther und Chromatographieren an Aluminiumoxyd entfernt wurden. Eine bei der nachfolgenden Destillation bei 100—101° (0,1 mm) siedende Mittelfraktion war gegen Tetranitromethan gesättigt und wurde analysiert.

$$d_4^{19} = 0,7845; n_D^{19} = 1,4395; M_D \text{ Ber. für } C_{21}H_{44} \text{ 99,18; Gef. 98,49}$$

¹⁾ Unveröffentlichte Versuche.

²⁾ E. Lederer, D. Mercier & G. Pérot, Bl. 14, 345 (1947).

3,827 mg Subst. gaben 11,901 mg CO₂ und 5,089 mg H₂O
 2,620 mg Subst. gaben mit 26,179 mg Campher eine Schmelzpunktserniedrigung von 13,3°
 (Mol. Depression 39°)

C ₂₀ H ₄₂	Ber. C 85,02	H 14,98%	Mol.-Gew.	282,53
C ₂₁ H ₄₄	Ber. „ 85,04	„ 14,96%	„	296,55
	Gef. „ 84,86	„ 14,88%	„	293,47

Wasserabspaltung aus dem Oxyaldehyd C₁₇H₃₀O₂.

Ungesättigtes Oxyd C₁₇H₂₈O. Für die Wasserabspaltung wurde ein etwas unreineres Produkt verwendet, das aus den Mutterlaugen des bei 195° schmelzenden Oxyaldehyds gewonnen wurde. 0,5 g Substanz wurden in einem *Claisen*-Kölbechen $\frac{1}{2}$ Stunde bei 12 mm Druck auf 130–140° erhitzt, wobei die anfänglich feste Masse unter Gasentwicklung schmolz. Anschliessend wurde im Hochvakuum destilliert. Das bei 100–105° (0,05 mm) übergehende Destillat erstarrte vollständig und lieferte nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 84–85° schmelzende Blättchen, die einen schwachen, aber deutlich an Ambra erinnernden Geruch besaßen. Die Probe mit Tetranitromethan war stark positiv.

$$[\alpha]_D^{22} = -4,5^{\circ} \quad (c = 0,9 \text{ in Alkohol})$$

3,234 mg Subst. gaben 9,738 mg CO₂ und 3,280 mg H₂O
 C₁₇H₂₈O Ber. C 82,20 H 11,36% Gef. C 82,17 H 11,35%

Die Mischprobe mit dem von *E. Lederer* und Mitarbeitern¹⁾ durch Wasserabspaltung aus dem Oxyaldehyd erhaltenen ungesättigten Oxyd vom Smp. 83–84° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Die obige Verbindung vom Smp. 84–85° wurde mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in salzsäurehaltigem Methanol kurze Zeit am Wasserbad erwärmt. Die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle wurden durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methanol und Chloroform gereinigt und schmolzen bei 166–167°.

3,744 mg Subst. gaben 8,465 mg CO₂ und 2,577 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₆N₄ Ber. C 61,86 H 7,68% Gef. C 61,77 H 7,70%

Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden Derivat vom Oxyaldehyd C₁₇H₃₀O₂ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Im Wasserabspaltungsprodukt liegt also nicht der ungesättigte Aldehyd, dessen Dinitrophenylhydrazon auf die Formel C₂₃H₃₂O₄N₄ stimmen müsste, sondern das ungesättigte Oxyd vor.

Hydrierung des ungesättigten Oxyds C₁₇H₂₈O.

80 mg des ungesättigten Oxyds (Smp. 84–85°) wurden in Essigesterlösung mit Platinoxid-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das feste Hydrierungsprodukt lieferte beim Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol farblose Blättchen vom Smp. 83–84°, die den gleichen Geruch aufwiesen wie das ungesättigte Oxyd.

3,485 mg Subst. gaben 10,416 mg CO₂ und 3,758 mg H₂O
 C₁₇H₃₀O Ber. C 81,53 H 12,08% Gef. C 81,56 H 12,07%

C. Keton C₁₃H₂₀O.

Bei der Verarbeitung einer weiteren Menge von 900 g Ambra in der schon früher beschriebenen Weise wurden mit *Girard*-Reagens P aus den tiefsiedenden flüchtigen Produkten 0,44 g nichtketonische und 0,3 g ketonische Teile isoliert. Letztere wurden hierauf einer zweiten Behandlung unterworfen durch einstündiges Kochen mit einer Lösung von

¹⁾ *E. Lederer, D. Mercier & G. Pérot*, Bl. 14, 345 (1947).

0,5 g des gleichen Reagens in 5 cm³ 5-proz. Eisessig-Methanol. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man noch 70 mg nichtketonische Teile. Die wässrige Lösung säuerte man mit 0,3 g Eisessig schwach an und extrahierte nach einstündigem Stehen mit Äther, wobei 120 mg ketonische Teile (A) erhalten wurden. Diese ergaben bei der Destillation 90 mg Öl vom Sdp. 115—120° (12 mm). Das Semicarbazon schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 189—190° und war auf Grund der Mischprobe identisch mit dem gleichschmelzenden Präparat von Dihydro- γ -jonon. Die verbleibende wässrige Lösung wurde hierauf mit 6 cm³ Salzsäure 1:1 stark angesäuert (kongosaure Reaktion). Nach halbstündigem Stehen lieferte eine nochmalige Extraktion mit Äther 0,1 g Keton, wovon bei der Destillation 80 mg bei 114—117° (12 mm) übergingen. Das Semicarbazon schmolz nach Umkristallisieren aus 90-proz. Methanol bei 155—157° und nach einer weiteren Reinigung bei 157—158°.

2,230 mg Subst. gaben 5,546 mg CO₂ und 1,852 mg H₂O

C₁₄H₂₂ON₃ (C₁₃H₂₀O) Ber. C 67,43 H 9,30% Gef. C 67,87 H 9,29%

3,294 mg Subst. absorbierten bei der Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig 0,758 cm³ H₂
Gef. D. Z. 1,97

Die Mischproben mit den Semicarbazonen von α -Dihydro-jonon (Smp. 165—167°) und von β -Dihydro-jonon (Smp. 162—163°) zeigten Schmelzpunktserniedrigungen von ca. 10°. Das Keton B ist nicht sehr beständig; es wird nach kurzer Zeit dickflüssig, und es tritt allmählich Verharzung ein.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden von Herrn Dr. Hs. H. Günthard aufgenommen.

Zusammenfassung.

Aus den flüchtigen Bestandteilen des grauen Ambra wurden folgende Produkte isoliert:

1. Ein Oxyd C₁₃H₂₂O. Die Oxydation dieses Oxyds mit Kaliumpermanganat lieferte eine Ketosäure C₁₀H₁₆O₃, die durch Synthese als 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(2) identifiziert werden konnte.

2. Ein Oxyaldehyd C₁₇H₃₀O₂ vom Smp. 196—197°. Hieraus wurde durch Wasserabspaltung ein ungesättigtes Oxyd C₁₇H₂₈O erhalten.

3. Ein Keton C₁₃H₂₀O.

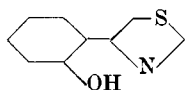
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

168. Über die Eigenschaften einiger 4-(o-Oxyphenyl)-thiazole

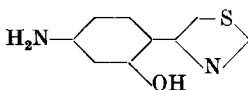
von W. Vögeli, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(16. VI. 50.)

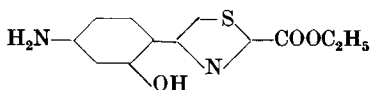
Die Bedeutung, die der Salicylsäure und ihren Derivaten in der Reihe der bakteriostatisch wirksamen Verbindungen zukommt, veranlasste uns, die folgenden drei Verbindungen herzustellen, die in bezug auf bestimmte Strukturfaktoren als ähnlich mit der Salicylsäure aufgefasst werden können:



I. Smp. 64—66°

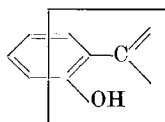


II. Smp. 138—140°



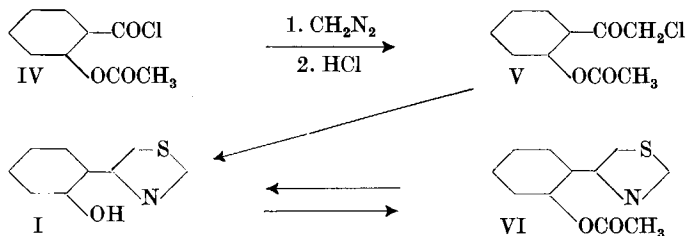
III. Smp. 150—152°

So enthalten diese Verbindungen die in der Salicylsäure bzw. der p-Aminosalicylsäure vorhandene Struktur:

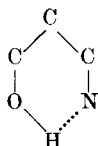


In Verbindung III sind ausserdem die drei charakteristischen Substituenten des Esters der p-Aminosalicylsäure vorhanden, nur ist die COOC_2H_5 -Gruppe vom Benzolring durch einen Thiazolring getrennt. Für Vergleichszwecke stellten wir noch 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-2-aminothiazol (XVI) her.

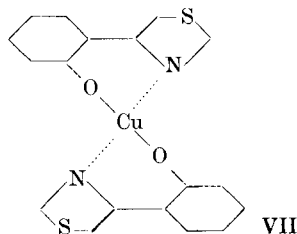
Zur Synthese der Verbindung I diente Acetylsalicylsäure als Ausgangsmaterial.



Die Verbindungen I—III enthalten die für eine Komplexbildung geeignete Struktur:

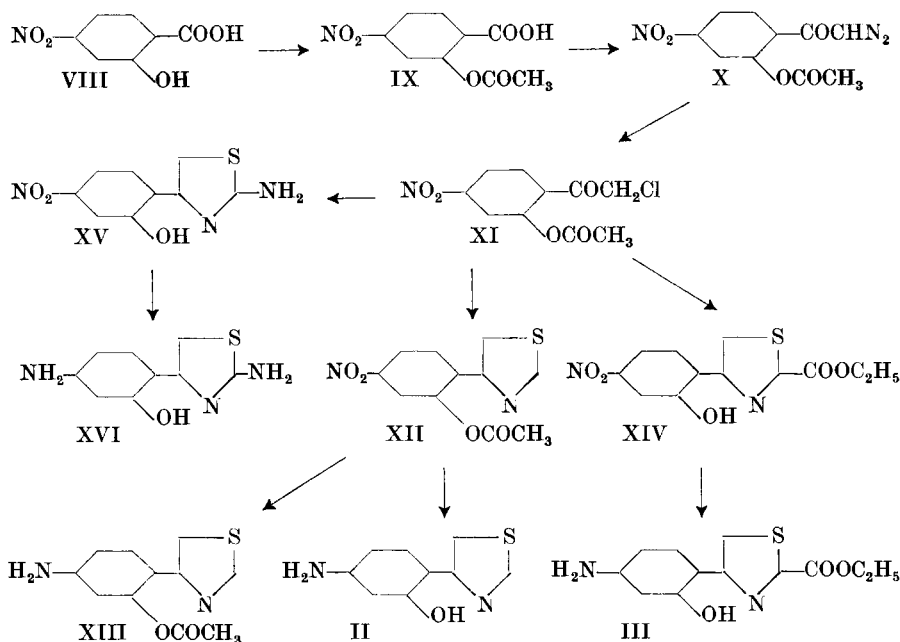


Wir fanden dementsprechend, dass 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol (I) mit Cu^{++} sowohl in saurer, als auch in neutraler und in alkalischer Lösung ein vermutlich durch Formel VII wiederzugebendes Komplexsalz liefert.



Ein Hinweis für diese Innerkomplexsalz-Struktur kann in der aussergewöhnlich leichten Löslichkeit des Salzes in Chloroform gesehen werden.

Die Herstellung des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazols (II), des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylesters (III) und des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-2-aminothiazols (XVI) erfolgte über die folgenden Stufen:



Über die Ergebnisse der biologischen Prüfungen wird später berichtet.

Experimenteller Teil¹⁾.

4-(o-Oxyphenyl)-thiazol (I).

2-Acetoxy- ω -chloracetophenon (V). 10 g Acetylsalicylsäurechlorid²⁾ (IV) wurden in 20 cm³ Äther gelöst und tropfenweise unter mechanischem Rühren zu einer eiskühlten Lösung von 6 g Diazomethan in 300 cm³ Äther gegeben. Die Lösung wurde 10 Stunden stehengelassen und dann bei Zimmertemperatur mit Salzsäuregas gesättigt. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde der Äther abgedampft.

Für die unten beschriebene Thiazolkondensation wurde das so erhaltene rohe Halogenketon verwendet.

Zur Reinigung wurde der feste Rückstand im Vakuum destilliert (Sdp. 155–159°, 14 mm) und anschließend aus wenig Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Smp. 67–69°.

4,788 mg Subst. gaben 9,95 mg CO₂ und 1,83 mg H₂O

C₁₀H₉O₃Cl (212,63) Ber. C 56,48 H 4,27% Gef. C 56,71 H 4,28%

4-(o-Oxyphenyl)-thiazol (I). Zu einer Lösung von 11 g rohem 2-Acetoxy- ω -chloracetophenon in 100 cm³ absolutem Alkohol wurden 7,5 g Thioformamid in 20 cm³ Äther gegeben, 3 Tropfen Piperidin zugefügt und 4 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Der Alkohol wurde abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Salzsäure (1:1) ausgeschüttelt. Der Salzsäureauszug wurde mit fester Soda neutralisiert und der flockige Niederschlag in Äther aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung erhielt man ein Öl, das leicht kristallisierte. Die Kristalle wurden in Alkohol gelöst und mit Tierkohle aufgekocht. Nach dem Eindampfen hinterblieb ein rötlicher Kristallbrei, bestehend aus einem Gemisch von o-Acetoxy- und o-Oxyphenylthiazol. Das Gemisch wurde mit 40 cm³ Salzsäure (1:1) eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht, die Lösung mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert, und das ausgefallene, rohe o-Oxyphenylthiazol abfiltriert. Ausbeute 5 g (55% d. Th., berechnet auf Säurechlorid). Die Mutterlauge gab beim Ausäthern und Verdampfen des Lösungsmittels nur noch Spuren des o-Oxyphenylthiazols.

Aus Alkohol-Wasser kristallisierte das 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol in schwach rötlichen Nadeln vom Smp. 64–66°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

4,810 mg Subst. gaben 10,79 mg CO₂ und 1,75 mg H₂O

3,960 mg Subst. gaben 0,289 cm³ N₂ (24°, 744 mm)

C₉H₇ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%

(177,21) Gef. „ 61,22 „ 4,07 „ 8,21%

Das Pikrat des Oxyphenylthiazols kristallisierte nach tagelangem Stehen aus einer alkoholischen Pikrinsäure-Lösung aus. Aus Wasser-Alkohol umkristallisiert, schmolz es bei 111–113°.

5,750 mg Subst. gaben 0,700 cm³ N₂ (22°, 742 mm)

C₁₅H₁₀O₈N₄S (406,32) Ber. N 13,79 Gef. N 13,75%

4-(o-Acetoxyphenyl)-thiazol (VI). 1 g 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol wurde mit 10 g Essigsäureanhydrid 1 Stunde am Rückfluss gekocht, das überschüssige Essigsäureanhydrid im Vakuum abgedampft und das zurückbleibende Öl zum Kristallisieren gebracht. Ausbeute quantitativ.

Aus Alkohol-Wasser weisse bis schwach rötliche Nadeln vom Smp. 65–66°. Eine Mischprobe mit Oxyphenylthiazol (Smp. 64–66°) zeigte starke Schmelzpunktsdepression.

5,046 mg Subst. gaben 11,24 mg CO₂ und 1,77 mg H₂O

4,255 mg Subst. gaben 0,233 cm³ N₂ (26°, 750 mm)

C₁₁H₉O₂NS Ber. C 60,26 H 4,14 N 6,39%

(219,25) Gef. „ 60,78 „ 3,93 „ 6,17%

¹⁾ Schmelzpunkte im Kupferblock bestimmt, unkorrigiert.

²⁾ R. Anschütz, A. 367, 172 (1909).

Cu^{+2} -Komplex von 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol (VII). Eine gesättigte alkoholische Lösung von analysenreinem 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol wurde tropfenweise zu einer sehr verdünnten Lösung von analysenreinem Kupfersulfat gegeben. Der Komplex fiel als brauner flockiger Niederschlag aus. Verunreinigendes Oxyphenylthiazol wurde durch einige Tropfen Alkohol in Lösung gebracht. Der Niederschlag wurde abgenutscht und mit viel Alkohol gewaschen. Smp. 274—276° unter Zersetzung.

Das Kupferkomplexsalz ist sehr leicht in Chloroform löslich.

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei Zimmertemperatur und 3 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,578 mg Subst. gaben 8,76 mg CO_2 , 1,23 mg H_2O und 0,887 mg Rückstand (als CuO angenommen)

3,840 mg Subst. gaben 0,231 cm^3 N_2 (19°, 740 mm)

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2\text{Cu}$	Ber. C 51,97	H 2,91	N 6,73	Cu 15,46%
(415,98)	Gef. „ 52,17	„ 3,00	„ 6,85	„ 15,28%

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol (II).

p-Nitro-acetylsalicylsäure (IX). 5 g p-Nitrosalicylsäure (VIII)¹⁾ wurden mit 50 g Acetylchlorid so lange auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt, bis alles gelöst war und kein Salzsäuregas mehr entwickelt wurde (4—5 Stunden). Nach dem Abdampfen des überschüssigen Acetylchlorids im Vakuum blieb IX als orangefarb gefärbtes Öl zurück, das beim Anreiben leicht kristallisierte. Aus Benzol blassgelbe Nadeln vom Smp. 147—148°; Ausbeute 4,4 g (78% d. Th.).

4,140 mg Subst. gaben 7,33 mg CO_2 und 1,20 mg H_2O

4,850 mg Subst. gaben 0,277 cm^3 N_2 (22°, 737 mm)

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 48,01	H 3,13	N 6,22%
(225,15)	Gef. „ 48,31	„ 3,24	„ 6,41%

p-Nitro-acetylsalicylsäure-chlorid. 1 g p-Nitro-acetylsalicylsäure wurde mit 1 g Phosphorpentachlorid und 4 cm^3 absolutem Petroläther auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt, bis kein Salzsäuregas mehr entwich (ca. 1 Stunde). Nach dem Eindampfen im Vakuum bei 90° hinterblieb ein dunkles Öl, das beim Erkalten kristallisierte. Rohschmelzpunkt 55—65°.

Das erhaltene Säurechlorid wurde roh weiterverarbeitet²⁾. Zu seiner Charakterisierung wurde das p-Nitro-acetylsalicylsäure-p-toluidid dargestellt, das beim Zusammengiessen der ätherischen Lösungen des Säurechlorids und des p-Toluidins unter Eiskühlung sofort ausfiel. Aus Alkohol-Wasser schwach gelbgefärbte Blättchen, die bei 133—135° sintern, bei 140° wieder fest werden und bei 149—151° endgültig schmelzen.

5,220 mg Subst. gaben 11,70 mg CO_2 und 2,10 mg H_2O

4,900 mg Subst. gaben 0,406 cm^3 N_2 (28°, 739 mm)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 61,14	H 4,49	N 8,91%
(314,29)	Gef. „ 61,16	„ 4,50	„ 9,14%

p-Nitro-o-acetoxy- ω -diazoo-acetophenon (X). Die Lösung des Säurechlorids in absolutem Benzol wurde zu einer benzolischen Diazomethanolösung getropft. Das entstehende Diazoketon war in Benzol sehr gut löslich. Es kristallisierte nicht aus und konnte daher leicht mit Salzsäuregas zersetzt werden.

p-Nitro-o-acetoxy- ω -chlor-acetophenon (XI). Es wurde trockenes Salzsäuregas direkt in die benzolische Lösung des Diazoketons eingeleitet. Nach Beendigung der heftigen Stickstoffentwicklung (ca. 30 Minuten) konnte das Benzol abgedampft werden.

¹⁾ P. Brenans & C. Probst, C. r. **178**, 1011 (1924); E. Nölting & A. Collin, B. **17**, 268 (1884); F. Ullmann, M. Rozenband, B. Mühlhauser & E. Grether, B. **35**, 337 (1902); F. Ullmann & J. Bex Usbachian, B. **36**, 1801 (1903).

²⁾ Siehe unter Darstellung von X.

Es hinterblieb ein dunkles Öl, das leicht kristallisierte. Aus der mit Tierkohle behandelten alkoholischen Lösung kristallisierte das Halogenketon in schönen, weissen Nadeln vom Smp. 93–94°. Ausbeute 0,8 g (71% d. Th., bezogen auf 4-Nitro-acetylsalicylsäure).

3,348 mg Subst. gaben 5,72 mg CO₂ und 1,00 mg H₂O

3,530 mg Subst. gaben 0,173 cm³ N₂ (27°, 741 mm)

C₁₀H₈O₅NCl Ber. C 46,62 H 3,13 N 5,44%
(257,63) Gef. „ 46,63 „ 3,34 „ 5,44%

4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XII). Zu 3 g p-Nitro-o-acetoxy- ω -chloracetophenon (XI) in 40 cm³ absolutem Alkohol wurden ca. 3 g Thioformamid (mehrfacher Überschuss) in 10 cm³ Äther und 3 Tropfen Piperidin zugegeben und 4 Stunden gekocht. Ein Teil des Thiazolderivates kristallisierte beim Erkalten aus. Die Kristalle wurden abgetrennt, die Mutterlauge mit Tierkohle aufgekocht und eingengt, wobei eine weitere Menge des Produktes auskristallisierte. Rohausbeute 2,3 g (74% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser prächtige, weisse Nadeln vom Smp. 174–176°.

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert.

5,149 mg Subst. gaben 9,46 mg CO₂ und 1,36 mg H₂O

4,850 mg Subst. gaben 0,461 cm³ N₂ (25°, 742 mm)

C₁₁H₈O₄N₂S Ber. C 49,99 H 3,05 N 10,60%
(264,25) Gef. „ 50,13 „ 2,95 „ 10,63%

4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol¹⁾. 1 g 4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol wurde mit 20 cm³ Salzsäure (1:1) eine halbe Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Verseifungsprodukt wurde nach dem Erkalten abfiltriert. Ausbeute 0,82 g (98% d. Th.). Aus Alkohol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 182–184°.

5,047 mg Subst. gaben 9,02 mg CO₂ und 1,32 mg H₂O

3,172 mg Subst. gaben 0,357 cm³ N₂ (28°, 739 mm)

C₉H₆O₃N₂S Ber. C 48,64 H 2,72 N 12,61%
(222,21) Gef. „ 48,77 „ 2,93 „ 12,41%

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol (II). 1 g 4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XII) wurde in Alkohol gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Die Hydrierung setzte erst beim Erwärmen auf 50° ein. Nach der Aufnahme von 290 cm³ Wasserstoff (ber. 260 cm³) wurde vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und die Chloroform-Lösung mit 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Beim Neutralisieren mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung fiel das Reaktionsprodukt aus. Es wurde in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 0,4 g rohes 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol (II) (45% d. Th.). Aus Alkohol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 138–140°.

4,108 mg Subst. gaben 8,47 mg CO₂ und 1,64 mg H₂O

3,311 mg Subst. gaben 0,433 cm³ N₂ (19°, 745 mm)

C₈H₈ON₂S Ber. C 56,23 H 4,20 N 14,56%
(192,22) Gef. „ 56,27 „ 4,47 „ 15,04%

4-(p-Amino-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XIII). 1 g 4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XII) wurde in 250 cm³ Alkohol bei 50° unter Zusatz von Raney-Nickel hydriert. Nach ca. 20 Stunden waren 275 cm³ Wasserstoff (ber. 260 cm³) aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Tierkohle eine Viertelstunde unter Rückfluss gekocht und die alkoholische Lösung im Vakuum auf ca. 100 cm³ eingengt. Über Nacht kristallisierte das gesuchte Thiazolderivat in prächtigen, farblosen Nadeln aus. Rohaus-

¹⁾ Das 4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol konnte nicht durch Nitrieren des 4-(o-Oxyphenyl)-thiazols hergestellt werden. Nähere Einzelheiten siehe Diss. W. Vögli, Basel 1950.

beute 0,24 g (27% d. Th.). Aus Alkohol umkristallisiert, schmilzt 4-(p-Amino-o-acet-oxyphenyl)-thiazol bei 169—170°.

4,852 mg Subst.	gaben 9,95 mg CO ₂ und 1,84 mg H ₂ O
3,390 mg Subst.	gaben 0,348 cm ³ N ₂ (21°, 733 mm)
C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂ S	Ber. C 56,39 H 4,30 N 11,96%
(234,27)	Gef. „ 56,28 „ 4,27 „ 11,49%

Die Phenolreaktion war negativ.

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (III).

4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (XIV). 1 g p-Nitro-o-acetoxy- ω -chlor-acetophenon (XI) und 0,5 g Thioxamäthan wurden in 30 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 3 Tropfen Piperidin versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde noch eine halbe Stunde mit Tierkohle gekocht und dann auf 20 cm³ eingeeengt. Beim Erkalten kristallisierten 0,24 g des 4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylesters in gelben Nadelchen. Aus der Mutterlauge konnten weitere 0,06 g des Körpers erhalten werden. Rohausbeute 0,30 g (23% d. Th.).

Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man gelbe Nadelchen vom Smp. 196—198°. Wie die Analyse zeigte, wurde die Oxygruppe also schon bei der Kondensation verseift.

3,952 mg Subst.	gaben 7,18 mg CO ₂ und 1,20 mg H ₂ O
3,980 mg Subst.	gaben 0,341 cm ³ N ₂ (21°, 733 mm)
C ₁₂ H ₁₀ O ₆ N ₂ S	Ber. C 48,97 H 3,43 N 9,52%
(294,28)	Gef. „ 49,58 „ 3,40 „ 9,59%

Zum Vergleich die Werte für das acetylierte Thiazolderivat:

C ₁₄ H ₁₂ O ₆ N ₂ S (336,31)	Ber. C 50,00 H 3,60 N 8,33%
--	-----------------------------

Die Phenolreaktion war negativ, doch löste sich die Verbindung sehr gut in kalter 2-n. Natronlauge. Beim Kochen des Körpers mit Salzsäure (1:1) blieb der Ester unverändert.

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (III). 0,7 g 4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester wurden in 200 cm³ Alkohol bei 50° unter Zusatz von Raney-Nickel hydriert. Der Alkohol wurde im Vakuum vollständig entfernt. Das zurückbleibende, gelbe Öl kristallisierte sofort. 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester ist in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr leicht, in Wasser und verdünnter Salzsäure weniger leicht löslich. Ausbeute an rohem Thiazol-Derivat 0,5 g (71% d. Th.). Aus Alkohol goldgelbe, glänzende Blättchen vom Smp. 150—152°.

5,474 mg Subst.	gaben 10,98 mg CO ₂ und 4,68 mg H ₂ O
4,590 mg Subst.	gaben 0,424 cm ³ N ₂ (23°, 738 mm)
C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂ S	Ber. C 54,53 H 4,58 N 10,60%
(264,29)	Gef. „ 54,75 „ 4,68 „ 10,35%

4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-2-amino-thiazol (XV).

0,9 g p-Nitro-o-acetoxy- ω -chlor-acetophenon (XI) und 0,4 g Thioharnstoff (ber. 0,3 g) in 30 cm³ absolutem Alkohol wurden mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Schon beim Erwärmen im heissen Wasserbad trat Kondensation ein (Bildung eines in Alkohol ziemlich schwer löslichen, gelben Körpers). Zur Beendigung der Reaktion wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Aus Alkohol kristallisierte das Kondensationsprodukt in feinen, orangefarbenen Nadelchen vom Smp. 280—281°, unter Zersetzung.

4,305 mg Subst.	gaben 7,15 mg CO ₂ und 1,16 mg H ₂ O
2,980 mg Subst.	gaben 0,472 cm ³ N ₂ (23°, 741 mm)
C ₉ H ₇ O ₃ N ₃ S	Ber. C 45,56 H 2,97 N 17,71%
(237,23)	Gef. „ 45,32 „ 3,02 „ 17,80%

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-2-amino-thiazol (XVI).

0,84 g der Nitro-Verbindung XV wurden in 150 cm³ Alkohol suspendiert mit *Raney-Nickel* als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Die alkoholische Lösung wurde mit Tierkohle aufgeköcht, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Amin kristallisierte aus Alkohol in schönen, weissen Nadeln vom Smp. 207–208°. Ausbeute 0,5 g (69% d. Th.).

4,367 mg Subst. gaben 8,42 mg CO₂ und 1,68 mg H₂O

2,770 mg Subst. gaben 0,488 cm³ N₂ (20°, 740 mm)

C ₉ H ₉ ON ₂ S	Ber. C 52,15	H 4,38	N 20,28%
(207,25)	Gef. „ 52,61	„ 4,30	„ 19,98%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen und V. Grieder).

Zusammenfassung.

Es werden die Synthesen des 4-(o-Oxyphenyl)-thiazols, des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazols und des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylesters beschrieben. Diese Verbindungen können in bezug auf gewisse Strukturfaktoren mit Salicylsäure bzw. PAS verglichen werden.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

169. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux.

II. Identification d'un polyène acide voisin de l'astacine¹⁾

par Gilbert Turian.

(17 VI 50)

Le temps n'est pas éloigné où l'on considérait encore l'astacine (ou l'astaxanthine) comme un pigment caractéristique du règne animal; mais de nouvelles recherches ont démontré que sa production est aussi l'apanage des Végétaux inférieurs, des Algues en particulier (*Haematococcus pluvialis*, *Euglena heliorubescens*). Récemment enfin, Haas & Bushnell²⁾ ont découvert un caroténoïde acide qu'ils ont identifié à l'astacine chez un Bacille acido-résistant, le *Mycobacterium lacticola*.

Nous avons distingué¹⁾ deux composantes acéto-solubles de la pigmentation jaune du *Mycobacterium phlei*, à savoir les caroténoïdes (épiphasse éthéropétrolique) et un pigment jaune de caractère acide

¹⁾ 1ère communication, Helv. **33**, 13 (1950).

²⁾ J. Bact. **48**, 219 (1944).

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-2-amino-thiazol (XVI).

0,84 g der Nitro-Verbindung XV wurden in 150 cm³ Alkohol suspendiert mit *Raney-Nickel* als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Die alkoholische Lösung wurde mit Tierkohle aufgeköcht, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Amin kristallisierte aus Alkohol in schönen, weissen Nadeln vom Smp. 207–208°. Ausbeute 0,5 g (69% d. Th.).

4,367 mg Subst. gaben 8,42 mg CO₂ und 1,68 mg H₂O

2,770 mg Subst. gaben 0,488 cm³ N₂ (20°, 740 mm)

C ₉ H ₉ ON ₂ S	Ber. C 52,15	H 4,38	N 20,28%
(207,25)	Gef. „ 52,61	„ 4,30	„ 19,98%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen und V. Griedler).

Zusammenfassung.

Es werden die Synthesen des 4-(o-Oxyphenyl)-thiazols, des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazols und des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylesters beschrieben. Diese Verbindungen können in bezug auf gewisse Strukturfaktoren mit Salicylsäure bzw. PAS verglichen werden.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

169. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux.

II. Identification d'un polyène acide voisin de l'astacine¹⁾

par Gilbert Turian.

(17 VI 50)

Le temps n'est pas éloigné où l'on considèrerait encore l'astacine (ou l'astaxanthine) comme un pigment caractéristique du règne animal; mais de nouvelles recherches ont démontré que sa production est aussi l'apanage des Végétaux inférieurs, des Algues en particulier (*Haematococcus pluvialis*, *Euglena heliorubescens*). Récemment enfin, Haas & Bushnell²⁾ ont découvert un caroténoïde acide qu'ils ont identifié à l'astacine chez un Bacille acido-résistant, le *Mycobacterium lacticola*.

Nous avons distingué¹⁾ deux composantes acéto-solubles de la pigmentation jaune du *Mycobacterium phlei*, à savoir les caroténoïdes (épiphasse éthéropétrolique) et un pigment jaune de caractère acide

¹⁾ 1ère communication, Helv. **33**, 13 (1950).

²⁾ J. Bact. **48**, 219 (1944).

(hypophase hydro-acétonique alcaline). Ce composé déjà signalé par *Ingraham & Steenbock*¹⁾ s'apparenterait, selon ces auteurs, au phticol isolé du Bacille tuberculeux (*Anderson & Newman*, 1933), du fait de certaines analogies de propriétés telles que le virage du jaune au rouge selon la réaction, acide ou alcaline, du solvant.

Cependant, diverses observations nous ont conduit à présumer la nature caroténoïdique de ce pigment acide:

1. L'action caroténogène de la glycérine s'accompagne d'une production fortement accrue de pigment acide;

2. La teneur des germes en caroténoïdes neutres décroît dès le début de l'autolyse alors que le taux en pigment acide s'élève progressivement;

3. Il existe un parallélisme étroit entre la présence du fer, élément éminemment caroténogène, dans le milieu de culture, et la production du pigment par la Bactérie.

Le composé acide ne serait-il pas alors un caroténoïde oxygéné (composé céto-énolique, par. ex.) résultant de l'intensification du métabolisme oxydatif du Bacille?

Production du pigment acide.

Nous avons cultivé *Mycobacterium phlei* à 37°, en milieu d'*Ingraham & Steenbock*¹⁾ additionné de 1% de glycérol. Par la présence simultanée de glycérol et de fer dans ce milieu, nous réalisons les conditions optimales de production du pigment salifiable.

Les bacilles âgés de 12 jours sont séparés du milieu par filtration et desséchés 72 heures à 37°, sur plaques de porcelaine poreuse. Après la pesée, les préparations sont pulvérisées dans de l'acétone pure en présence de poudre de quartz. L'extraction des bacilles est répétée à froid puis complétée par action de l'acétone chauffée à reflux au bain-marie.

Les extraits acétoniques réunis et dilués ($\sim 1/3$) avec de l'eau alcaline (KOH 2,5%), sont agités avec de l'éther de pétrole; ce solvant s'empare des caroténoïdes neutres libres (carotènes, léprotène, xanthophylles éventuelles) ou estérifiés (xanthoesters).

L'hypophase alcaline est colorée en rouge bordeaux plus ou moins vif par le pigment acide; ce dernier, sous forme de sel de potassium, est insoluble dans l'éther de pétrole mais par contre soluble dans l'éther qu'il colore en rouge orangé.

L'hypophase alcaline additionnée d'acide acétique $1/3$, jusqu'à réaction acide, vire du rouge au jaune vif par suite de l'hydrolyse du sel de potassium du pigment. L'éther de pétrole capte alors facilement le pigment libéré et se colore en jaune or.

Comportement chromatographique du pigment acide.

La solution étheropétrolique est concentrée sous vide et séchée sur Na_2SO_4 en vue des épreuves d'adsorption.

Filtrée sur alumine (*Merck*) de réaction nettement alcaline, la solution colorée donne 2 bandes: la première, tout au haut de la colonne, est jaune vif; la seconde, peu au-dessous, rouge brunâtre. L'emploi du mélange éther de pétrole-benzène (3:1) pour le développement permet de différencier nettement les deux zones.

Après séparation mécanique, chacune des bandes est éluée par le mélange éther de pétrole-éthanol; la bande jaune, plus difficilement éluable, nécessite une plus forte proportion d'alcool (50%); pour la zone rouge brunâtre, 1% suffit.

¹⁾ Biochem. J. **29**, 2553 (1935).

Nous avons pu montrer que ces deux zones correspondent à la même substance:

1. Les éluats filtrés, séchés, évaporés et repris par l'éthanol absolu donnent deux spectres d'absorption parfaitement identiques (voir fig. 1).

2. Le développement du chromatogramme avec de l'éther de pétrole additionné d'acide acétique provoque le virage de la 2e bande du rouge au jaune vif.

Profitant de cette observation, nous avons chromatographié une autre fraction de la solution éthéro-pétrolique sur de l'alumine neutralisée; une seule et large bande jaune vif se forme alors tout au haut de la colonne. La bande jaune correspond donc au pigment libre, la bande rouge brunâtre au même pigment ne se salifiant que sur de l'alumine franchement alcaline.

Filtrée sur oxyde de calcium, la solution éthéro-pétrolique du pigment acide forme une zone violacée au sommet de la colonne. L'élution du pigment n'est que partielle avec l'éthanol seul; elle est pratiquement complète avec de l'éthanol chlorhydrique additionné d'éther de pétrole, lequel s'empare du pigment libéré.

En revanche, nous n'avons pas noté d'adsorption appréciable sur le carbonate de calcium.

Réactions colorées.

La solution éthéro-pétrolique du pigment, purifié par adsorption sur alumine neutralisée, abandonne, par évaporation sous vide, un résidu jaune orangé. Celui-ci présente les réactions colorées caractéristiques des caroténoïdes:

Coloration bleu foncé avec H_2SO_4 concentré, verte fugace avec HCl concentré;

Intense coloration bleue avec le $SbCl_3$ en solution chloroformique (réactif de *Carr & Price*);

Coloration brun violacé à violet foncé avec la teinture d'iode (*Lison*, 1936).

Par contre, absence de coloration avec $FeCl_3$ alcoolique, réactif donnant par ailleurs des colorations intenses avec les pigments quinoniques tels que phticol (color. rouge foncé), échinochrome, spinochrome, etc.

L'addition d'une solution aqueuse de dithionite de sodium ne décolore pas une solution alcoolique du pigment; cette dernière reste comparable au témoin recevant une quantité égale d'eau distillée. Dans les mêmes conditions, le phticol est rapidement décoloré.

Epreuves de partage entre solvants.

Le pigment est nettement hypophasique; en effet, agitée avec du méthanol 90%, la solution éthéro-pétrolique cède pratiquement la totalité de son pigment à l'alcool.

D'autre part, le pigment peut être facilement extrait de sa solution dans l'éther de pétrole par lavage de cette dernière avec une solution hydro-alcoolique de KOH à 5%; il n'est par contre pas extrait par une solution d'hydrogénocarbonate. Ses propriétés acides sont donc très faibles.

Spectres d'absorption.

Le pigment est purifié par adsorption sur alumine neutralisée. L'éluat, filtré, séché puis évaporé sous vide, est repris par un solvant convenable. Les courbes d'absorption sont ensuite établies à l'aide du spectro-photomètre de *Coleman*¹⁾.

Maxima dans: éther de pétrole 452 $m\mu$
 éthanol absolu 460 $m\mu$
 CS_2 $\sim 487 m\mu$ ($\sim 507 m\mu$)

¹⁾ Nous adressons nos remerciements à Mlle *Riondel*, assistante au laboratoire de chimie de la Maternité de Genève.

Les courbes obtenues présentent toutes une allure générale en cloche régulière. Dans le CS_2 cependant, une très faible 2e bande, altérant légèrement la régularité de la branche descendante de la courbe, peut parfois être repérée (au spectro-photomètre de Beckman; mesures tous les 2 ou 3 $m\mu$).

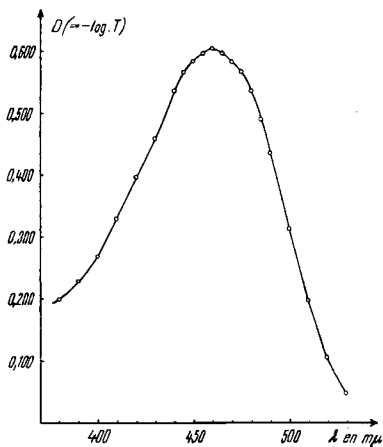


Fig. 1.

Spectre d'absorption dans l'éthanol.

Essai de cristallisation.

Le pigment soigneusement purifié et débarrassé de son solvant par évaporation sous vide est repris par très peu d'éther de pétrole et placé à la glacière.

Nous n'avons pu obtenir qu'une cristallisation partielle du pigment sous forme de fines granulations foncées (bleu noir), à contours polyédriques plus ou moins bien dessinés.

L'obtention du pigment à l'état cristallisé est rendue difficile par la présence de certaines substances grasses et cireuses insaponifiables qui l'accompagnent même dans les éluions.

Nature du caroténoïde acide.

Les observations suivantes permettent d'apporter quelques précisions sur la nature de ce pigment :

1. Il ne présente qu'un seul maximum d'absorption dans le spectre visible; c'est là une propriété des caroténoïdes cétoniques (à groupe(s) carbonyle(s) à l'intérieur du système des doubles liaisons conjuguées), tels que l'astacine, la myxoxanthine, etc.;

2. En milieu alcalin, le pigment jaune se transforme en un sel rouge, à l'instar de l'astacine dont la salification de la forme éolique se traduit par le même virage de teinte;

3. Il y a un net décaléement entre le spectre du pigment dans l'éther de pétrole et celui obtenu dans l'alcool. Cette particularité se retrouve chez tous les caroténoïdes contenant un ou plusieurs groupes carbonyles conjugués avec le système des doubles liaisons (ex. cap-

santhine). Elle est due à des interactions entre pigments cétoniques et solvants polaires¹⁾.

Il ressort de ces observations que le pigment acide du Bacille de la fléole peut vraisemblablement être considéré comme un caroténoïde cétonique voisin de l'astacine (tétra-céto- β -carotène), dont il ne se distingue essentiellement que par le spectre d'absorption nettement décalé ($\sim 23 \text{ m}\mu$) vers les longueurs d'onde plus courtes. Sa profonde analogie avec l'astacine peut permettre d'attribuer ses propriétés acides à une transposition du type céto-énolique.

Nous ne pouvons cependant identifier notre pigment à l'astacine comme l'ont fait *Haas & Bushnell*²⁾ à propos d'un pigment semblable extrait du *Mycobacterium lacticola* (max. dans CS_2 : $500 \text{ m}\mu$); nous renouvelons, par cette réserve, l'opinion que nous avons déjà énoncée dans un autre mémoire³⁾.

Nous proposons le nom de chrysofléine pour désigner à l'avenir ce pigment largement responsable de l'éclat doré des voiles du Bacille de la fléole cultivé sur milieu synthétique glycérolé ou enrichi en fer.

Nous réitérons nos remerciements à M. le Prof. *F. Chodat* et tenons à remercier également M. le Dr *E. Lederer* qui, à Paris, nous a initié à la chromatographie.

RÉSUMÉ.

Nous avons décrit un pigment jaune de caractère acide produit par *Mycobacterium phlei* sur milieu d'*Ingraham* glycérolé.

Les réactions colorées, les caractères de solubilité, la forme générale de la courbe d'absorption avec un seul maximum, permettent de considérer ce pigment comme un caroténoïde cétonique auquel une transposition du type céto-énolique confère les propriétés d'un acide faible; voisin de l'astacine, il n'est cependant pas identifiable à cette dernière par suite d'un décalage significatif dans le spectre d'absorption ($\sim 23 \text{ m}\mu$).

Nous avons proposé le nom de chrysofléine pour désigner désormais ce pigment caroténoïde acide.

Institut de Botanique générale de l'Université, Genève.

¹⁾ *Karrer & Jucker*, Carotinoïde, p. 63 (Bâle, 1948).

²⁾ Loc. cit. ²⁾ p. 1303.

³⁾ Arch. Sci. **3**, 79 (1950).

170. Odeur et constitution IV¹⁾.

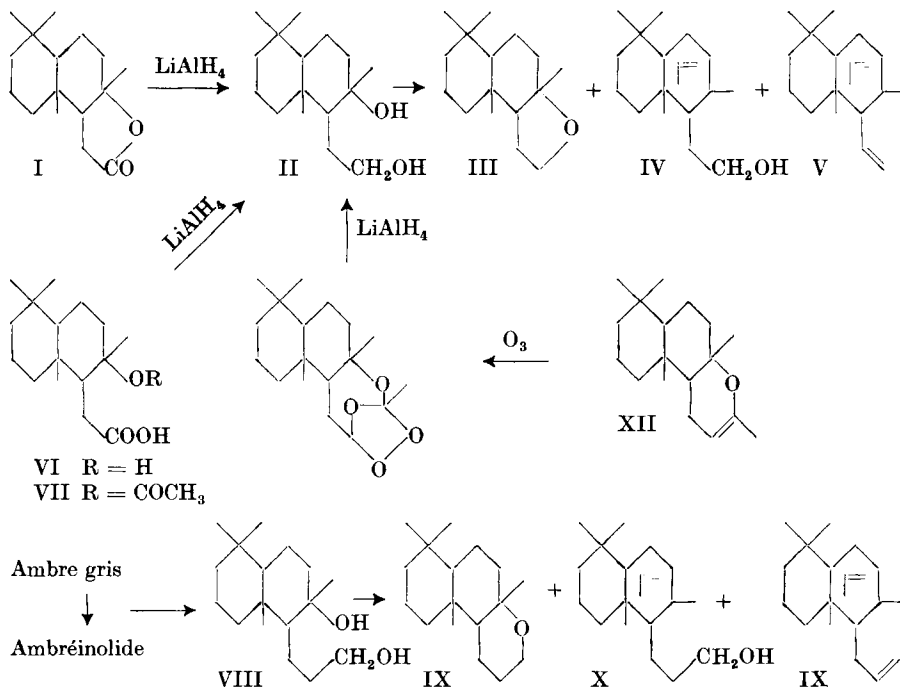
Sur les époxydes hydroaromatiques à odeur ambrée

par M. Hinder et M. Stoll.

(17 VI 50)

Nous avons montré dernièrement¹⁾ que le glycol II de la série bicyclohomofarnésique se transformait assez facilement en époxyde saturé III, si on le soumettait à une déshydratation. Cet époxyde possède, ainsi que d'autres produits bicyclohomofarnésiques, une odeur²⁾ d'ambre gris; nous avons donc continué l'étude de sa préparation.

Comme matière première, nous avons choisi la lactone I, produit principal de l'oxydation du sclaréol par l'acide chromique³⁾ qui, d'après *Lederer & Mercier*⁴⁾ est identique à la lactone C₁₆ provenant



¹⁾ Communication III, *Helv.* **33**, 1251 (1950).

²⁾ C'est intentionnellement que nous n'avons pas parlé de l'odeur de cet oxyde dans notre dernier travail (l. c.), l'éventualité de la présence de traces d'alcool non saturé n'ayant pas pu être exclue avec certitude.

³⁾ *L. Ruzicka & M. Janot*, *Helv.* **14**, 650 (1931).

⁴⁾ *E. Lederer & D. Mercier*, *Exp.* **3**, 188 (1947).

de l'oxydation de l'ambréine. La réduction par l'hydruire de lithium-aluminium d'après *Schlesinger* et collaborateurs¹⁾ donne, avec un excellent rendement, la tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-éthanol-5²-yl-5-décaline (II). On obtient ce glycol avec la même facilité en réduisant par l'hydruire de lithium-aluminium l'hydroxyacide VI⁶⁾ ou l'acétoxyacide VII⁶⁾ ou même l'ozonide de la tétraméthyl-1,1,6,10-butène-5²-yl-5-oxido-6,5³-décaline (XII)²⁾.

Cette dernière réduction est caractérisée par un dégagement d'hydrogène et la formation d'oxyde saturé III en quantité variable. L'utilisation du LiAlH_4 pour la réduction d'un ozonide est, sauf erreur, nouvelle.

En déshydratant le 1,4-glycol II sur l'oxyde d'aluminium entre 220 et 270°, on obtient comme produit principal la tétraméthyl-1,1,6,10-éthyl-5-oxido-6,5²-décaline (III) accompagnée d'un hydrocarbure V et probablement de l'alcool IV.

Cet époxyde III est identique à celui obtenu précédemment au moyen d'acide β -naphtaline-sulfonique³⁾.

Cette facilité de formation d'un époxyde primaire-tertiaire nous ayant semblé surprenante, nous avons vérifié si l'homologue supérieur se formait avec la même aisance. Tel est effectivement le cas. En déshydratant le glycol VIII obtenu par réduction de l'ambréinolide, on obtient également comme produit principal un époxyde, la tétraméthyl-1,1,6,10-propyl-5-oxido-6,5³-décaline (IX)⁴⁾, et, comme produits secondaires, l'alcool X et l'hydrocarbure XI. L'alcool X possède encore une faible odeur d'ambre.

Bien que les époxydes III et IX soient les seuls corps cristallisés dans les mélanges des déshydratations, leur séparation par cristallisation reste incomplète à cause de leur grande solubilité dans les dissolvants courants. Par chromatographie, par contre, on peut aisément séparer les époxydes des hydrocarbures et des alcools qui les accompagnent. L'odeur des époxydes fraîchement purifiés par deux ou trois séparations chromatographiques est très faible si on les examine sous forme de poudre. En solution, elle est par contre nettement ambrée et se développe encore considérablement avec le temps. Un tel phénomène a déjà été constaté dans la série des produits bicyclohomofarnésiques et bicyclofarnésiques. Il est possible, à vrai dire, que les époxydes saturés deviennent odorants par suite de la formation d'une trace d'alcool non saturé IV (bicyclohomofarnésol), mais cela est peu probable.

¹⁾ A. E. Finkholt, A. C. Baud & H. J. Schlesinger, *Am. Soc.* **69**, 1199 (1947).

²⁾ L. Ruzicka, C. F. Seidel & L. L. Engel, *Helv.* **25**, 625 (1942).

³⁾ Communication III, l. c.

⁴⁾ Confirmé indépendamment de nous par E. Lederer et ses collaborateurs. Communication privée. Sous presse.

Partie expérimentale¹⁾.

Les points de fusion sont déterminés avec des thermomètres raccourcis normaux et ne sont pas corrigés.

1° Réduction par l'hydruure de lithium-aluminium.

a) *Du (tétraméthyl-1,1,6,10-acétoxy-décyl-5)-éthanoïque (VII)*. A 909 mg d'acide acétoxy VII (F. 156—157°), dissous dans 50 cm³ d'éther absolu, on ajoute en plusieurs fois 0,35 g de LiAlH₄. Bien que la réaction soit fortement exothermique, on continue à chauffer la solution à reflux pendant 15 minutes à l'abri de l'humidité. L'excès d'hydruure est ensuite décomposé prudemment avec un peu d'acétate d'éthyle et la solution est versée dans l'eau. Après le traitement habituel, on obtient 0,75 g de produit neutre cristallisé qui, après une cristallisation dans l'acétate d'éthyle, fond à 128—131°. En mélange avec le (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décyl-5)-éthanol (II) (F. 131—132°) préparé d'une autre façon, il fond à 125—131,5°.

Pour l'analyse, on l'a recristallisé dans l'acétate d'éthyle et séché sous un bon vide.

C ₁₆ H ₃₀ O ₂ (II)	Calculé C 75,53	H 11,86	«H» (actif) 0,82%
(254,40)	Trouvé „ 75,41	„ 11,66	„ 0,83%

Le glycol II n'est pas attaqué en solution acétonique par le KMnO₄ à 0°. Il donne, par contre, avec CrO₃ en solution d'acide acétique à la température ambiante, la lactone I.

b) *Du (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décyl-5)-éthanoïque (VI)*. 200,7 mg d'hydroxy-acide VI (F. 125°) sont réduits en solution étherée avec un grand excès de LiAlH₄; le produit de réaction est traité comme décrit ci-dessus. Les 178,8 mg (94,5%) obtenus fondent à 127,2—129° et après une cristallisation dans l'acétate d'éthyle à 131—131,8°. Ce point de fusion n'est pas abaissé dans l'essai de mélange avec le glycol décrit sous a).

c) *De la lactone du (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décyl-5)-éthanoïque (I)*. 423,5 mg de lactone I (F. 121,4—123°) sont réduits par environ 250 mg de LiAlH₄; la solution est traitée comme sous a) et b). On obtient 430 mg (96%) de glycol II de F. 129—131°, identique avec le produit des autres réductions.

d) *De l'ozonide de la tétraméthyl-1,1,6,10-butène-5²-yl-5-oxido-6,5³-décaline (XII)*. 12,68 g d'oxyde non saturé XII dissous dans 250 cm³ de n-hexane, séché sur CaH₂, sont ozonisés entre -24 et -30° jusqu'à ce que la solution ne donne plus de coloration avec le tétranitrométhane. Après l'ozonolyse, le ballon, muni d'un réfrigérant relié à un gazomètre, d'un thermomètre et d'une ampoule à robinet, est placé dans un mélange de glace et de sel. Dans l'ampoule à robinet se trouvent 310 g d'une solution filtrée de LiAlH₄ dans de l'éther (teneur: 2,48% environ d'après un essai de décomposition avec de l'eau; 17,2 g de solution libèrent 1,0 l d'hydrogène). Cette solution est introduite goutte à goutte dans la solution de l'ozonide qui se trouble et dégage 1,5 l d'hydrogène. On chauffe ensuite à ébullition; il se dégage encore 0,5 l de gaz. A la solution, refroidie de nouveau à -5°, on ajoute de l'eau très lentement pour déterminer l'excès de l'hydruure, ce qui provoque le dégagement d'environ 5,05 l de gaz. Les volumes de gaz indiqués ont été déterminés sans tenir compte du volume des vapeurs de solvants entraînées. Ils sont donc approximatifs.

La solution d'hexane et d'éther est lavée à l'acide, à l'eau, à l'alcali (voir plus bas) et à l'eau, séchée sur Na₂SO₄, concentrée et refroidie. On obtient 9,19 g (75%) de glycol II (7,47 g, F. 130,5—132° et 1,72 g, F. 125,5—130°) et 3,46 g de produit à consistance de miel qui sont chromatographiés sur 100 g d'Al₂O₃ neutre, activité II. A côté de petites fractions non définies, on obtient avec l'éther de pétrole-benzène (1:1) 150 mg de cristaux impurs d'un F. d'environ 40°, et avec l'éther-alcool (15:1 et 9:1) et le méthanol 3,03 g d'une pâte qui ne cristallise pas dans l'éther de pétrole. Les cristaux F. ~40°, réunis avec la même fraction d'un autre essai fondent, après purification, à 72—73° et sont identiques avec l'oxyde saturé III (voir sous 2) (F. 75°), produit de déshydratation du glycol II.

Le produit acide (traces), extrait avec l'alcali, recristallisé dans l'alcool méthylique aqueux, fond à 157—158° et n'abaisse pas le F. de l'acide VII.

¹⁾ Les procédés décrits ci-après font l'objet de différentes demandes de brevets.

Dans un autre essai, effectué dans des conditions apparemment analogues, le rendement en glycol n'était que de 57%, celui en oxyde saturé, par contre, de 14%; le total des rendements des deux produits est donc de 71%, rendement comparable à celui de l'essai décrit (76%).

2° *Déshydratation du (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décyl-5)-éthanol (II) sur Al_2O_3 .*

L'appareil consiste en un ballon à distiller de 50 cm³ à colonne de 28 cm de hauteur et 2,5 cm de diamètre, garnie d' Al_2O_3 granulé et de copeaux d'aluminium et chauffable électriquement. On chauffe la colonne à 213–223° et distille 7,00 g de glycol II, sous un vide de 0,01 torr, la température du bain étant de 170–190°. On recueille 5,05 g de distillat tandis que le condensateur, refroidi par la neige carbonique, retient 0,84 g de H_2O et des traces d'huile. Les 5,05 g de distillat sont chromatographiés sur 175 g d' Al_2O_3 neutre, d'activité II.

Fr. 1–2, éther de pétrole (50–70) 220 cm³, 1362 mg liquide; fr. 3–6, éther de pétrole et éther 760 cm³, 3029 mg cristaux, F. 70°; fr. 10–12, éther-alcool (19:1) et méthanol 500 cm³, 626 mg, liquide visqueux.

La fraction d'un essai antérieur correspondant aux fr. 1–2 est distillée sur potassium et le produit passant à 130–133° sous 8,5 torr est analysé.

$C_{16}H_{26}$ (218,37) (V) Calculé C 88,00 H 12,00% Trouvé C 87,83 H 12,11%

Réduction catalytique. 323,6 mg de la fraction analysée absorbent 67,1 cm³ H_2 (20°, 732 mm Hg) dans l'acide acétique en présence de 44 mg PtO_2 , réduits d'avance, ce qui correspond à 90,3% du volume calculé pour 2 doubles liaisons.

Il s'agit donc d'un hydrocarbure avec 2 doubles liaisons (V) (rendement ~ 22,7%).

Les fractions 3–6, recristallisées dans l'alcool méthylique aqueux, fondent à 73° et ne donnent pas de dépression du F. en mélange avec l'oxyde III, décrit précédemment¹⁾ (rendement en oxyde 47,4%).

Dans un essai analogue, mais avec chauffage de la colonne à 250–270°, le rendement en oxyde était plus faible (35%), celui en hydrocarbure, par contre, plus élevé (31,5%).

3° *Réduction de l'ambréinolate par l'hydruure de lithium-aluminium.*

A 7,07 g d'ambréinolate (F. 138–140°)²⁾, recouverts par 200 cm³ d'éther absolu, on ajoute en 3–4 fois, en excluant l'humidité, 1,4 g de $LiAlH_4$. Après 5 minutes, la réaction se calme; on la termine par chauffage à reflux pendant $\frac{3}{4}$ d'heure. L'excès de l'hydruure est détruit par 2–3 cm³ d'acétate d'éthyle et les alcoolates sont décomposés par l'eau et l'acide sulfurique. Après des lavages à l'eau, à l'alcali et à l'eau et évaporation du dissolvant, on obtient 7,31 g de cristaux blancs qui, recristallisés dans 80 cm³ d'acétate d'éthyle, donnent 6,25 g de glycol VIII, F. 131,5–132,5°, 0,70 g F. 127,5–128,5°, et 0,17 g de résidu partiellement cristallisé. Le rendement en glycol VIII (6,95 g) est donc de 97%.

Pour l'analyse, une partie est recristallisée dans l'acétate d'éthyle et séchée sous 0,01 torr à 50°; point de fusion 132,5–133°.

$C_{17}H_{32}O_2$ (VIII) Calculé C 76,06 H 12,02 2 «H» (actif) 0,75%
(268,43) Trouvé „ 76,17 „ 12,08 „ 0,73%

4° *Déshydratation de la tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-propanol-5³-yl-5-décane (VIII).*

a) *Par l'acide β -naphtalène-sulfonique.* 1,87 g de glycol VIII (F. 131,5–132,5°) mélangés à 10–20 mg de réactif déshydratant, sont chauffés dans un micro-Widmer évacué à la trompe à eau. A partir de 160° (température du bain) de la vapeur d'eau s'échappe; elle est condensée dans un tube refroidi à – 80° (0,12 g). Le résidu de cette réaction distille entre 90 et 102° sous 0,005 torr (1,66 g) et est chromatographié sur 50 g d' Al_2O_3 neutre, d'activité II.

Fr. 1, éther de pétrole (50–70°) 75 cm³, 186 mg liquide; fr. 2–6, éther de pétrole (50–70°) 500 cm³, 777 mg cristallisé; fr. 7–11, éther de pétrole-benzène (19:1 et 4:1) 240 cm³, 56 mg cristallisé; fr. 10–11 benzène 160 cm³, 9 mg cristallisé; fr. 14–15 éther-alcool (19:1) 160 cm³, 657 mg liquide-visqueux.

¹⁾ M. Stoll & M. Hinder, *Helv.* **33**, 1251 (1950).

²⁾ L'ambréinolate pure fond à 142°.

Dans un ballon à collerette, sous 0,2 torr, la fraction 1 distille à une température du bain de 110—130°. Produit limpide, très peu soluble dans l'alcool.

$C_{17}H_{28}$ (232,39) Calculé C 87,86 H 12,14% Trouvé C 87,95 H 11,93%

Il s'agit d'un hydrocarbure bicyclique avec 2 doubles liaisons (XI).

Les fractions 2—10 réunies (843 mg), recristallisées dans 10 cm³ d'alcool à 90%, donnent à -25° 0,57 g de paillettes, F. 81,5—82,2° qui ne change plus après une seconde cristallisation. Avec le $C(NO_2)_4$, l'oxyde ne donne pas de coloration.

$C_{17}H_{30}O$ (IX) Calculé C 81,53 H 12,08 «H» (actif) 0,00%
(250,41) Trouvé „ 81,52 „ 12,00 „ 0,00%

La fraction 14 du chromatogramme (642 mg) est distillée; le cœur et les queues, qui distillent à une température du bain de 118—125°, sous 0,005 torr, sont analysés.

$C_{17}H_{30}O$ (X) (250,41) Calculé C 81,53 H 12,08 «H» (actif) 0,40%
(cœur) Trouvé „ 81,60 „ 11,92 „ 0,41%
(queues) Trouvé „ 81,16 „ 11,95 „ 0,45%

D'après ces données, le cœur est de l'alcool non saturé X, tandis que la fraction de queue contient probablement en outre encore un peu de glycol.

Dinitro-3,5-benzoate de l'alcool non saturé $C_{17}H_{30}O$. 132,3 mg de la fraction de queue ci-dessus et 121 mg de chlorure de dinitrobenzoyle donnent après traitement habituel 192 mg d'ester pâteux. Par recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 83 mg de cristaux (F. 93—96°). Pour l'analyse, on recristallise encore deux fois et sèche ensuite sous 0,01 torr à la température ambiante. F. 98—98,5°.

$C_{24}H_{32}O_6N_2$ Calculé C 64,84 H 7,26 N 6,30%
(444,51) Trouvé „ 64,89 „ 7,21 „ 6,46%

b) *Par l'acide sulfurique en solution méthylalcoolique*¹). 1,90 g de glycol VIII, dissous dans 80 cm³ d'alcool méthylique contenant 7,2 cm³ d'acide sulfurique concentré, sont chauffés à reflux pendant 3½ jours. Après refroidissement, la solution est partiellement neutralisée par KOH, versée dans 300 cm³ d'eau et agitée avec de l'éther. Les 1,75 g de parties neutres, partiellement cristallisées, sont recristallisées dans 13 cm³ d'alcool à 95% par refroidissement à -25°. On obtient 0,39 g F. 81,5—82,5° et on chromatographie les résidus des liqueurs-mères sur 40 g d' Al_2O_3 neutre, d'activité II.

Fr. 1, éther de pétrole (50—70°) 60 cm³, 333 mg, cristallise partiellement après 48 h.; fr. 2, éther de pétrole (50—70°) 90 cm³, 257 mg cristaux avec traces de liquide; fr. 3—5, éther de pétrole-benzène et éther 370 cm³, 379 mg F. ~ 80°; fr. 6—8, éther-alcool (49:1) 240 cm³, 353 mg liquide visqueux.

Cette déshydratation donne donc les mêmes produits de réaction que l'essai avec l'acide β -naphtalène-sulfonique. Il n'y a que le rapport de leurs rendements qui varie. Le produit principal est également l'oxyde saturé; son rendement s'élève ici jusqu'à 70%.

RÉSUMÉ.

La réduction de la lactone I, de l'hydroxyacide VI, de l'acétoxyacide VII ou de l'ozonide de l'oxyde non saturé XII par l'hydrure de lithium-aluminium donne le glycol II avec un bon rendement.

La déshydratation par l'oxyde d'aluminium ou par l'acide β -naphtalène-sulfonique fournit surtout l'oxyde saturé III.

L'homologue supérieur IX est préparé par les mêmes réactions à partir de l'ambréinolide.

Les deux oxydes III et IX ont une odeur ambrée qui se développe avec le temps.

Genève, laboratoires de la maison
Firmenich & Cie (Succrs de Chuit, Naef & Cie).

¹) Selon Ruzicka & Lardon, Helv. 29, 919 (1946).

171. Quelques observations sur la préparation de l'acide gérannique «synthétique» et de ses isomères cycliques

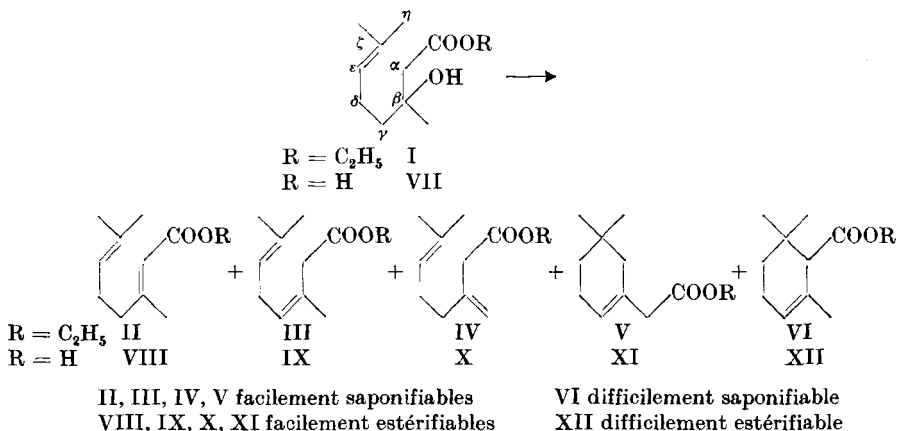
par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

(19 VI 50)

A. *Formation des esters α - et allo-cyclogéranniques lors de la déshydratation de l'ester β -hydroxy- α,β -dihydro-gérannique par le tribromure de phosphore et la pyridine.*

Dans une communication précédente¹⁾, nous avons décrit la préparation des acides α - et allo-cyclogéranniques par traitement de l'acide gérannique «synthétique» à l'acide formique. L'acide gérannique «synthétique» avait été obtenu par élimination d'eau à partir de l'ester β -hydroxy- α,β -dihydro-gérannique et saponification subséquente du produit déshydraté.

Les deux acides cycliques se forment cependant encore d'une autre manière. L. Ruzicka & H. Schinz²⁾ avaient déjà observé une cyclisation partielle lors de la déshydratation de l'ester hydroxy-dihydro-gérannique (I) par le tribromure de phosphore et la pyridine: cette opération leur avait fourni, outre l'ester gérannique «synthétique», un certain pourcentage d'ester α -cyclogérannique (VI). Celui-ci n'est pas saponifié par chauffage à reflux avec la potasse alcoolique 10% et peut ainsi être séparé aisément. Ces auteurs rencontrèrent le même phénomène en traitant un homologue supérieur, l'ester ε -méthyl- β -hydroxy- α,β -dihydro-gérannique; la proportion d'ester cyclique (α) y était encore plus forte.



¹⁾ Helv. **33**, 1035 (1950); voir aussi le second article de cette série: Helv. **33**, 1040 (1950). ²⁾ Helv. **23**, 959 (1940).

Plusieurs essais de déshydratation de l'hydroxy-ester selon cette méthode ont montré des variations importantes du pourcentage d'esters cyclisés, sans que l'on ait su exactement à quoi les attribuer. A l'examen, la température de réaction et la dilution se sont avérées être les causes déterminantes. Une série d'essais comparatifs montre que le pourcentage d'ester α -cyclogéranique diminue de 18 à 5 %, lorsque la température de réaction passe de -15° à $+45^{\circ}$. Si l'on supprime le dissolvant, la proportion d'ester cyclique (α) baisse encore.

On pouvait supposer qu'il se formerait également de l'ester allo-cyclogéranique (V) pendant la déshydratation de l'hydroxy-ester. Cet isomère étant facile à saponifier, l'acide correspondant XI devait se trouver dans le mélange appelé «acide géranique synthétique». La teneur en acide allo-cyclogéranique (1 double liaison) et en acides isomères aliphatiques (2 doubles liaisons) peut être déterminée par hydrogénation catalytique. Un mélange d'acides provenant de la déshydratation par le tribromure de phosphore et la pyridine à 0° et sans dissolvant contenait, par ex. 77 % d'acides aliphatiques et 23 % d'acide cyclique (allo). La proportion d'ester allo-cyclogéranique varie d'ailleurs moins avec la température et la dilution que celle d'ester α -cyclogéranique.

B. *Déshydratation de l'ester et de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydro-géraniques selon d'autres méthodes.*

Par action de l'anhydride acétique sur l'ester hydroxy-dihydro-géranique, l'acétate correspondant, déjà signalé par *Bouveault & Barbier*¹⁾, a été isolé en très bon rendement. Ce dernier acétate est inerte vis-à-vis de la pyridine bouillante, il réagit incomplètement avec la collidine en perdant de l'acide acétique. Par saponification dans la potasse alcoolique, il donne de l'acide géranique impur (72 % avec 2 doubles liaisons). Par contre, si on le distille lentement à la pression atmosphérique, il se transforme presque quantitativement en ester aliphatique, dont la saponification donne un acide absorbant la quantité d'hydrogène calculée pour ses 2 doubles liaisons.

L'ester hydroxy-dihydro-géranique (I) se laisse, selon *Tiemann*²⁾, aisément saponifier en acide hydroxy-dihydro-géranique (VII) par la potasse alcoolique. Le sel de benzyl-isothio-urée fond à $121-122^{\circ}$. Le traitement de cet acide à reflux pendant 6 heures avec de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium, d'après le même auteur, donne un acide déshydraté impur avec un rendement de 60 %. Nous avons trouvé que si l'on prolonge l'opération, on obtient en outre de la p-menthadiène-1,4(8)-one-3, qui sera décrite dans un prochain mémoire.

¹⁾ C. r. **122**, 394 (1896).

²⁾ B. **26**, 2725 (1893); **31**, 825 (1898).

C. Cyclisation d'acides géraniques de diverses provenances et de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydro-gérannique.

1. *Acides géraniques.* K. Bernhauer & R. Forster¹⁾ ont cyclisé par divers agents un acide gérannique, provenant de l'oxydation du citral par l'oxyde d'argent, en acide α -cyclogérannique avec un rendement supérieur à 80%.

Nous avons répété leur travail sur un acide modèle (a) à partir du citral, ainsi que sur l'acide (b) provenant de la pyrolyse de l'acétate et sur un acide (c), obtenu par déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange PBr_3 -pyridine sans dissolvant, renfermant 10% d'acide allo-cyclogérannique. Ces acides ont été cyclisés à température ambiante par de l'acide formique 98%, contenant 6% d'acide sulfurique concentré.

(a) et (b) se prennent rapidement en masse. Les cristaux, filtrés et lavés, consistent en acide α -cyclogérannique et représentent environ 80% de l'acide mis en jeu. On ne trouve pas d'acide allo. Dans le mélange réactionnel de (c), par contre, rien ne cristallise; après élimination du neutre (traces), le résidu est distillé, le distillat (55% de l'acide de départ) est estérifié: il se compose de 55% d'acide α -cyclogérannique non estérifiable et de 34% d'acide allo-cyclogérannique, dont le pourcentage a donc nettement augmenté par le traitement à l'acide formique.

Il faut en conclure que l'acide (b) consiste, comme l'acide (a), presque uniquement en acide gérannique (VIII), alors que l'acide (c) contient de notables quantités d'isomères non saturés en β, γ (IX et X). Les constantes physiques assez différentes des acides (a) et (b) sont peut-être dues à une isomérisie cis-trans partielle.

La cyclisation des préparations d'acide gérannique du type (c), mais à teneurs plus fortes en acide allo, par l'acide formique seul, au bain-marie²⁾, donne régulièrement naissance à environ 20% d'un acide distillant plus haut, de la composition $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Des produits de queue analogues sont signalés par Barbier & Bouveault³⁾, ainsi que par Ruzicka & Schinz⁴⁾. Ce composé diffère de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydro-gérannique, qui possède la même formule brute; c'est probablement au moins en partie son isomère qui porte l'hydroxyle à l'atome de carbone ζ .

2. *Acide β -hydroxy- α , β -dihydro-gérannique.* Le traitement de l'hydroxy-acide à l'acide formique 98% au bain-marie ne donne que 5% d'acide α -cyclogérannique. Les parties faciles à estérifier consistent en un mélange de produits d'addition d'alcool à la double liaison de l'ester allo-cyclogérannique ou à l'une des deux doubles liaisons des esters isomères aliphatiques.

¹⁾ J. pr. **147**, 199 (1936).

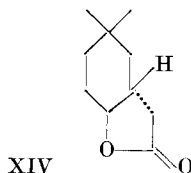
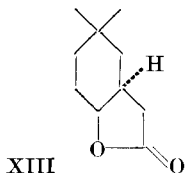
²⁾ L. Ruzicka & H. Schinz, *Helv.* **23**, 959 (1940).

³⁾ *Bl. [3]* **15**, 1002 (1896).

⁴⁾ L. c.

La cyclisation à l'acide sulfurique 70 % d'après *Tiemann*¹⁾ à 0° pendant 6 semaines fournit 66 % d'acide déshydraté, dont un peu moins de la moitié consiste en acide α -cyclogéranique et le reste en acide allo-cyclogéranique.

Avec de l'acide sulfurique 80 % à 0° pendant 5 jours, on obtient 26 % de parties neutres, qui consistent en une lactone saturée $C_{10}H_{16}O_2$. Celle-ci possède d'autres constantes physiques que son isomère préparé par traitement de l'acide allo-cyclogéranique à l'acide sulfurique 80 %²⁾. L'hydrazide de l'hydroxy-acide correspondant fond à 134° comme le dérivé de l'isomère mentionné. On peut supposer que ces



deux lactones sont des stéréo-isomères et possèdent les formules XIII et XIV. Il semble donc que l'ouverture du cycle lactonique par l'hydrate d'hydrazine provoqué une épimérisation. Les parties acides issues de cet essai se composent de 35 % seulement d'acides distillables, contenant les acides cycliques α et allo.

Nous remercions la *Fondation Rockefeller*, New York, ainsi que la *Maison Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scers*, Genève, d'avoir encouragé ce travail.

Partie expérimentale³⁾.

Déshydratations comparées de l'ester β -hydroxy- α , β -dihydro-géranique par le mélange PBr_3 -pyridine⁴⁾.

A. Avec dissolvant.

Dans un ballon de 500 cm³, pourvu d'un agitateur, d'un réfrigérant, d'une ampoule à robinet et d'un thermomètre, se trouvent 15 g de PBr_3 , 1,5 cm³ de pyridine et 15 cm³ d'éther de pétrole secs. En maintenant la température de réaction choisie, on introduit, goutte à goutte, un mélange de 20 g d'hydroxy-dihydro-géraniate d'éthyle avec 9 cm³ de pyridine et 17 cm³ d'éther de pétrole. Quand tout a passé, on rajoute 9 cm³ de pyridine. On agite encore 10 minutes, laisse revenir à température ambiante et chauffe le tout au bain-marie à 40° durant 30 minutes en agitant à nouveau.

La masse réactionnelle est décomposée par 230 cm³ d'eau glacée; on sépare les couches, relargue au NaCl, extrait à l'éther. Les couches organiques réunies sont lavées à neutralité avec HCl 2-n., puis à l'eau. Le produit brut est distillé. Cette distillation doit être surveillée. En effet, le produit brut, liquide et limpide à froid, se décompose après un certain temps de chauffage à la température voulue pour la distillation, temps pendant lequel presque rien ne distille. Le produit se prend en une sorte de gelée trouble qui se

¹⁾ B. **26**, 2725 (1893); **31**, 825 (1898).

²⁾ Ch. A. *Vodoz & H. Schinz*, Helv. **33**, 1035 (1950).

³⁾ Les points de fusion sont corrigés.

⁴⁾ En collaboration avec Ch. *Balant*, travail de diplôme 1947.

transforme exothermiquement en donnant deux couches, l'une d'ester déshydraté, l'autre d'une huile rouge-brun non distillable contenant en suspension des particules semi-solides. On peut observer à ce moment le passage d'une petite quantité d'un liquide volatil ($E_{11} = 40^\circ$) entraînant quelques gouttelettes d'eau. Peu après, l'ester déshydraté se met à distiller régulièrement jusqu'à la fin. Il est alors repris dans l'éther et lavé au carbonate, puis à l'eau. Le produit obtenu est redistillé.

Essai à -15° . On isole 13,5 g d'ester déshydraté à la première distillation, 11,8 g après lavage et redistillation. $E_p = 104-106^\circ$; $n_D^{17,5} = 1,4587$.

10 g de cet ester sont chauffés 1 h. 30 à reflux avec 40 cm³ de KOH/CH₃OH 10%. L'alcool est distillé lentement à travers une colonne *Vigreux* et remplacé au fur et à mesure par de l'eau. On isole 1,82 g d'ester α -cyclogéranique ($E_{12} = 98-99^\circ$; $n_D^{20,5} = 1,4587$) soit 18% et 5,75 g d'acide ($E_{11} = 143-144^\circ$; $n_D^{22,5} = 1,4739$). 200 mg de cet acide sont hydrogénés dans 2 cm³ d'acide acétique glacial en présence de 20 mg de PtO₂ durant 1 h. 30. 1,6 mol. d'H₂ ont été absorbées, ce qui correspond à un mélange d'environ $\frac{1}{3}$ d'acide allo-cyclogéranique et $\frac{2}{3}$ d'acide aliphatique.

Essai à 0° . On obtient 13,2 g d'ester déshydraté à la 2e distillation. La saponification livre 2,3 g d'ester α -cyclogéranique et 8,4 g d'acide (distillés tous les deux). L'hydrogénation de cet dernier indique la présence d'environ $\frac{1}{3}$ d'acide allo.

Essai à $+20^\circ$. Obtenu 12 g d'ester déshydraté. Après saponification, on isole 1,35 g d'ester α et 8,62 g d'acide de la même composition que celui obtenu dans l'essai précédent.

Essai à $+45^\circ$. Les 13,1 g d'ester déshydraté obtenus donnent 0,7 g d'ester α distillé et 10 g d'acide, qui contient $\frac{1}{3}$ d'acide allo.

B. Sans dissolvant.

Essai à 0° . Les mêmes quantités d'hydroxy-ester, de pyridine et de PBr₃ sont employées, mais sans éther de pétrole. Le mélange de réaction a tendance à s'échauffer, ce qui nécessite un refroidissement énergique. L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante et agite encore 20 minutes. La décomposition à l'eau de la masse réactionnelle, croûte brune semi-solide, donne une suspension granuleuse orangée, que l'on chauffe 45 minutes au bain-marie, puis extrait après refroidissement.

On obtient 13,6 g d'ester déshydraté. La saponification fournit 0,35 g de neutre insaponifiable (ester α) et 9,79 g d'acide. Celui-ci contient, d'après le résultat de l'hydrogénation, environ $\frac{1}{4}$ d'acide allo.

Essai à $50-60^\circ$. L'addition de la solution d'hydroxy-ester dans la pyridine s'effectue en 15 minutes, sans refroidissement extérieur. La température monte à $50-60^\circ$. A la fin, on ajoute 5 cm³ de pyridine pour rendre le tout plus homogène.

L'ester déshydraté ne contient que des traces de neutre non saponifiable. L'acide (10,5 g) renferme $\frac{1}{5}$ d'acide allo.

Un essai analogue, mené vivement mais sans contrôle exact de la température a donné un ester déshydraté dont la saponification dans les conditions habituelles était également presque totale. Une fraction de cœur présentait les constantes: $E_{14} = 151-152^\circ$; $d_4^{13,5} = 0,9648$; $n_D^{13,5} = 1,4816$.

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 141° après 8 recristallisations dans l'alcool dilué.

3,710 mg subst. ont donné 8,774 mg CO₂ et 2,600 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₂N₂S Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,54 H 7,84%

D'après l'hydrogénation, cet acide ne contient que 10% d'acide allo.

Le sel de benzyl-isothio-urée de l'acide saturé fond à 148° .

3,644 mg subst. ont donné 8,515 mg CO₂ et 2,907 mg H₂O

C₁₈H₃₀O₂N₂S Calculé C 63,86 H 8,93% Trouvé C 63,77 H 8,93%

Il s'agit donc bien du sel pur de l'acide tétrahydro-géranique.

Déshydratation de l'ester β -hydroxy- α,β -dihydro-géranique par décomposition thermique de l'acétate correspondant¹⁾.

Acétate. Une solution de 54 g d'ester β -hydroxy- α,β -dihydro-géranique dans 72 g d'anhydride acétique est chauffée à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, puis extrait à l'éther qu'on lave abondamment au carbonate, puis à la saumure. Le produit brut est distillé. Après quelques grammes d'une fraction de tête on recueille 52,4 g qui passent à 142—143° (11 mm). Le cœur présente les constantes: $E_1 = 112^\circ$; $d_4^{11,5} = 0,9905$; $n_D^{11,5} = 1,4516$; $C_{14}H_{24}O_4$ $|\bar{1}$ RM_D calculée 69,69; trouvée 69,77.

125 mg de cet acétate dans 1,5 cm³ d'acide acétique absorbent [en présence de 10 mg de PtO₂] 1 mol. d'H₂ net.

Décomposition thermique. 30 g d'acétate sont distillés lentement à pression atmosphérique. La première fraction (E. 120—230°) soit 8 g consiste en majeure partie en acide acétique, la deuxième (234—239°) soit 21 g correspond au géraniate d'éthyle. On les prend les deux dans l'éther, les lave à neutralité et distille le produit neutre obtenu. 20,9 g passent à 113—116° (9 mm).

Cette fraction est saponifiée par chauffage à reflux durant 1 h. 30 avec une solution de 7,5 g de KOH dans 50 cm³ d'alcool. Après éloignement du neutre (0,5 g) la fraction acide est distillée: on obtient 8,9 g d'acide passant à 144—145° (9 mm) et 4,8 g à 146—150°.

132,8 mg de la première fraction sont hydrogénés. Absorption 2 mol. d'H₂ net, soit la quantité calculée pour l'acide aliphatique 100%.

Cette même fraction est rectifiée. Les constantes du cœur sont: $E_9 = 114^\circ$; $d_4^{14,5} = 0,9702$; $n_D^{14,5} = 1,4831$.

$C_{10}H_{16}O_2$ $|\bar{2}$ RM_D calculée 48,98; trouvée 49,52; EM_D = + 0,54

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 141° après 5 recristallisations.

3,774 mg subst. ont donné 8,936 mg CO₂ et 2,656 mg H₂O

$C_{18}H_{28}O_2N_2S$ Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,62 H 7,88%

A l'essai de mélange, il n'abaisse pas le point de fusion du sel (F. 141°) de l'acide géranique « synthétique » décrit au chapitre précédent (déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange PBr₃-pyridine), ni du sel de l'acide géranique à partir du citral (voir plus loin).

Déshydratation de l'acide β -hydroxy- α,β -dihydro-géranique par décomposition thermique de l'acétate correspondant¹⁾.

Acide-hydroxy-dihydro-géranique. 20 g d'ester hydroxy-dihydro-géranique et 8 g de KOH dissous dans 60 cm³ d'alcool sont chauffés à reflux durant 1 heure. On sépare 0,6 g de neutre (odeur de méthylhepténone) et 15,5 g d'acide passant à 122—125° (0,05 mm), huile très visqueuse. Les constantes d'une fraction intermédiaire sont: $d_4^{13,5} = 1,0275$; $n_D^{13,5} = 1,4734$; $C_{10}H_{18}O_3$ $|\bar{1}$ RM_D calculée 50,97; trouvée 50,86.

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 121—122° (alcool dilué).

3,786 mg subst. fournissent 8,503 mg CO₂ et 2,692 mg H₂O

$C_{18}H_{28}O_3N_2S$ Calculé C 61,33 H 8,00% Trouvé C 61,30 H 7,97%

Traitement à l'anhydride acétique. 16,3 g d'hydroxy-acide sont cuits à reflux avec 20 g d'anhydride acétique et 5 g de CH₃COONa anhydre. Après adjonction d'eau et d'éther, puis lavages à l'eau, on obtient l'acide brut. La distillation donne 2 g de fraction de tête (E₁₂ 50—110°) et 7,8 g de cœur et queue (E₁₁ 125—170°), mélange d'acide déshydraté et non déshydraté.

Si l'on prolonge l'opération, on obtient en outre la p-menthadiène-1,4(8)-one-(3)²⁾.

¹⁾ En collaboration avec Ch. Balant.

²⁾ Voir un prochain mémoire.

Acide gérannique à partir du citral.

Le citral de départ provenait de la rectification soignée du produit commercial. Une fraction de cœur analytiquement pure a été utilisée. Elle avait les constantes: $E_{13} = 104^{\circ}$; $d_4^{14,5} = 0,8900$; $n_D^{14,5} = 1,4887$; $C_{10}H_{16}O \mid \bar{2} \text{ R.M.D.}$ calculée 47,46; trouvée 49,34; $EM_D = +1,88$.

L'oxydation à l'oxyde d'argent a été effectuée d'après *Bernhauer & Forster*¹⁾, avec le même rendement. La rectification de l'acide gérannique obtenu fournit une fraction de cœur ayant les constantes: $E_{14} = 149-150^{\circ}$; $d_4^{15} = 0,9593$; $n_D^{15} = 1,4891$; $C_{10}H_{16}O_2 \mid 2 \text{ R.M.D.}$ calculée 48,98; trouvée 50,63; $EM_D = +1,65$.

4,044 mg subst. ont donné 10,593 mg CO_2 et 3,404 mg H_2O

$C_{10}H_{16}O_2$ Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,48 H 9,43%

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 143° .

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet (dans l'alcool) présente les caractéristiques: $\log \epsilon = 1,0$ à $295 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon_{\text{max}} = 4,05$ à $225 \text{ m}\mu$.

Cyclisations comparées d'acides géranniques de provenances différentes.

a) *Acide gérannique à partir du citral.* 1 g d'acide est dissous dans $1,7 \text{ cm}^3$ d'acide formique pur + $0,1 \text{ cm}^3$ d'acide sulfurique concentré. On laisse reposer 1 heure à température ambiante et inocule avec quelques cristaux d'acide α -cyclogérannique. Tout se prend en masse. Après une nuit de repos à température ambiante, on filtre les cristaux qu'on lave à l'acide formique 50%, puis à l'eau. On isole ainsi $0,73 \text{ g}$ d'acide α -cyclogérannique fondant brut à 101° . $0,03 \text{ g}$ se séparent encore dans les eaux-mères. Celles-ci sont diluées fortement et extraites à l'éther. On isole ainsi $0,02 \text{ g}$ de neutre huileux et $0,15 \text{ g}$ d'acide, huile jaune très épaisse contenant probablement l'hydroxy-acide (voir plus loin).

Le spectre UV. de cet acide, analytiquement pur ($F. 104^{\circ}$), a les caractéristiques: $\log \epsilon = 1,0$ à $255 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,5$ à $234 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,8$ à $220 \text{ m}\mu$. Pas de maximum.

b) *Acide gérannique à partir de l'acétate.* 2 g de cet acide sont cyclisés avec $3,4 \text{ cm}^3$ d'acide formique + $0,2 \text{ cm}^3$ d' H_2SO_4 conc. Comme ci-dessus, tout se prend en masse après inoculation. On isole $1,39 \text{ g}$ d'acide α -cyclogérannique fondant brut à 101° et en récupère $0,03 \text{ g}$ dans les eaux-mères. Celles-ci, extraites à l'éther, abandonnent $0,08 \text{ g}$ de neutre et $0,47 \text{ g}$ d'acide brut. La distillation de celui-ci fournit $0,23 \text{ g}$ d'acide bouillant à $90-92^{\circ}$ ($0,02 \text{ mm}$) qui cristallise presque complètement après inoculation avec un peu d'acide α -cyclogérannique, qui en est donc le principal constituant.

c) *Acide gérannique provenant de la déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange PBr_3 -pyridine.* 2,1 g d'acide renfermant 10% d'acide allo-cyclogérannique sont traités exactement comme les acides a) et b). Mais rien ne cristallise. L'acide formique est alors distillé sous vide partiel. Le résidu est séparé en parties neutres ($0,09 \text{ g}$) et acides qu'on distille. $1,11 \text{ g}$ d'acide passent à 139° (12 mm) et cristallisent partiellement. Résidu $0,47 \text{ g}$. L'acide est estérifié par chauffage à reflux durant 1 h. 30 avec $2,5 \text{ cm}^3$ de CH_3OH + $0,2 \text{ cm}^3$ d' H_2SO_4 conc. On obtient ainsi $0,41 \text{ g}$ de neutre (allo-cyclogéranniate de méthyle) et $0,6 \text{ g}$ d'acide α -cyclogérannique fondant brut à 93° et à 101° après sublimation ($55-60^{\circ}$ sous $0,12 \text{ mm}$).

Examen des queues provenant des essais de cyclisation de l'acide gérannique «synthétique» (PBr_3 -pyridine) à l'acide formique seul.

La cyclisation de l'acide gérannique «synthétique» (déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange PBr_3 -pyridine) à l'acide formique seul (sans H_2SO_4) au bain-marie donne, outre les acides α - et allo-cyclogéranniques, un hydroxy-acide distillant plus haut.

Le traitement de $49,8 \text{ g}$ d'un tel acide, contenant selon l'hydrogénation environ 30% d'acide allo-cyclogérannique, avait laissé $11,7 \text{ g}$ de résidu huileux, visqueux²⁾. Les résidus

¹⁾ J. pr. **147**, 199 (1936).

²⁾ Essai décrit *Helv.* **33**, 1038 (1950).

de quelques opérations analogues ont été distillés. Ils contiennent en moyenne environ 60% d'un acide passant à 132—135° sous 0,4 mm, à 123° sous 0,03 mm. Une fraction intermédiaire a les constantes: $d_4^{13} = 1,0386$; $n_D^{13} = 1,4751$; $C_{10}H_{18}O_3$ $[\eta]$ RM_D calculée 50,97 trouvée 50,51.

Titrage: 309 mg emploient 16,4 cm³ NaOH 0,1-n. (phénolphthaléine).

$C_{10}H_{18}O_3$ Poids équivalent Calculé 186 Trouvé 188.

Le sel de benzyl-isothio-urée recristallisé dans l'alcool dilué fond à 119—120° (121° clair). L'essai de mélange avec une préparation du sel de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydro-géranique (F. 119—120°) accuse une dépression de 7°. L'hydroxyle est donc probablement au carbone ζ , au moins en partie.

Cyclisation de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydro-géranique à l'acide formique.

On chauffe 4 heures au bain-marie bouillant la solution de 8,5 g d'hydroxy-acide dans 50 g d'acide formique 98%. L'acide formique est distillé sous vide partiel, le résidu est fractionné sous 0,01 mm: 1° 81—85° 5,3 g; 2° 116—130° 1,9 g (hydroxy-acide).

La fraction 1 est chauffée 2 h. 30 à reflux avec 13 cm³ de CH_3OH + 1,3 cm³ d' H_2SO_4 conc. On isole 0,5 g d'acide α -cyclogéranique fondant à 102° après recristallisations dans le méthanol aqueux, et 5,04 g d'esters qu'on fractionne: a) $E_{14} = 105$ —107° 3,13 g; b) 128—129° 1,47 g.

La fraction a) est rectifiée. Le cœur a les constantes: $d_4^{14} = 0,9795$; $n_D^{14} = 1,4512$; $C_{12}H_{22}O_3$ RM_D calculée 58,59; trouvée 58,94.

3,698 mg subst. ont donné 9,095 mg CO_2 et 3,277 mg H_2O

2,988 mg subst. consomment 4,359 cm³ $Na_2S_2O_3$ 0,02-n.

$C_{12}H_{22}O_3$ (2 OCH_3) Calculé C 67,25 H 10,35 OCH_3 14,48%
Trouvé „ 67,12 „ 9,92 „ 15,09%

158 mg de substance sont hydrogénés. 0,26 mol. d' H_2 sont absorbées, correspondant à la teneur en produit aliphatique.

La fraction 1 est donc un produit d'addition de CH_3OH à un mélange d'esters géraniques (26%) et allo-cyclogéranique, l'action du CH_3OH — H_2SO_4 ayant été trop prolongée.

La fraction b) est à son tour rectifiée et consiste en hydroxy-dihydro-géraniate de méthyle: $d_4^{15} = 0,9802$; $n_D^{15} = 1,4538$.

$C_{11}H_{20}O_3$ $[\eta]$ RM_D calculé 55,71; trouvé 55,32

3,884 mg subst. ont donné 9,361 mg CO_2 et 3,460 mg H_2O

$C_{11}H_{20}O_3$ Calculé C 65,97 H 10,07% Trouvé C 65,77 H 9,97%

Cyclisation de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydro-géranique à l'acide sulfurique.

H_2SO_4 70%. On laisse reposer pendant 6 semaines à 0° une solution de 4,8 g d'hydroxy-acide dans 20 cm³ d' H_2SO_4 à 70%. On dilue alors fortement à l'eau et obtient 1,28 g d'acide α -cyclogéranique (F. 103—104°) et 1,4 g d'acide allo-cyclogéranique, séparés comme décrit plus haut. De l'acide allo, on prépare le dérivé dihydrogéné, dont le sel de benzyl-isothio-urée, après 3 recristallisations dans l'alcool, fond à 155° et ne donne pas de dépression à l'essai de mélange avec le sel authentique de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique.

H_2SO_4 80%. On laisse reposer 5 jours à 0° la solution de 5,27 g d'acide hydroxy-dihydro-géranique dans 15 cm³ d' H_2SO_4 80%; on isole 1,39 g de neutre huileux et 2,94 g d'acide brut très visqueux.

Les parties neutres sont distillées. 1,17 g passent à 132—134° (14 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: E_{13} 131—132°; $d_4^{18} = 1,0406$; $n_D^{18} = 1,4731$; $C_{10}H_{18}O_2$ RM_D calculée 45,63; trouvée 45,38.

3,574 mg subst. ont donné 9,365 mg CO_2 et 3,024 mg H_2O

$C_{10}H_{18}O_2$ Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,51 H 9,47%

24,660 mg chauffés à reflux 14 heures avec de la potasse alcoolique 0,5-n., en consomment 0,2818 cm³.

C₁₀H₁₆O₂ PM Calculé 168 Trouvé 175

Ce composé ne jaunit pas le C(NO₂)₄ et consiste donc en lactone; traité à l'hydrate d'hydrazine, il fournit l'hydrazide de l'hydroxy-acide correspondant fondant à 134° (chloroforme-cyclohexane), identique, à l'essai de mélange, à celui obtenu à partir de l'acide allo-cyclogéranique¹).

3,778 mg subst. ont donné 8,274 mg CO₂ et 3,408 mg H₂O

C₁₀H₂₀O₂N₂ Calculé C 59,97 H 10,07% Trouvé C 59,77 H 10,09%

Les parties acides sont distillées: 1,64 g passent à 85–86° (0,01 mm); résidu 0,95 g. Cet acide contient un peu plus d'un tiers d'acide α-cyclogéranique.

Les analyses et les déterminations des spectres ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

A. Lors de la déshydratation de l'ester β-hydroxy-α, β-dihydro-géranique par le mélange PBr₃-pyridine, il y a cyclisation partielle. Le pourcentage des esters α- et allo-cyclogéraniques dépend de la température et de la dilution.

B. La pyrolyse de l'ester β-acétoxy-α, β-dihydro-géranique fournit un produit 100 % aliphatique.

C. L'acide géranique obtenu à partir de l'acétoxy-ester se prête tout aussi bien à la préparation de l'acide α-cyclogéranique que l'acide géranique à partir du citral.

La cyclisation de l'acide β-hydroxy-α, β-dihydro-géranique est examinée. On obtient les acides α- et allo-cyclogéraniques, ainsi qu'une lactone.

Laboratoire de Chimie organique
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

172. Préparation de quelques composés apparentés à l'acide allo-cyclogéranique²)

par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

(19 VI 50)

A. Allo-cyclogéraninol et allo-cyclocitral.

L'ester allo-cyclogéranique (I) se laisse aisément réduire par le sodium et l'éthanol en donnant l'allo-cyclogéraninol ou diméthyl-1,1-cyclohexène-3-éthanol-3 (II). C'est un liquide d'odeur fleurie agréable, dont l'allophanate fond à 183–184°, le dinitro-3,5-benzoate à 46–47°. Il a été traité à l'acide chromique, soit en solution homogène, dans

¹) Helv. **33**, 1035 (1950).

²) Voir les articles précédents de cette série, Helv. **33**, 1035, 1040, 1313 (1950).

24,660 mg chauffés à reflux 14 heures avec de la potasse alcoolique 0,5-n., en consomment 0,2818 cm³.

C₁₀H₁₆O₂ PM Calculé 168 Trouvé 175

Ce composé ne jaunit pas le C(NO₂)₄ et consiste donc en lactone; traité à l'hydrate d'hydrazine, il fournit l'hydrazide de l'hydroxy-acide correspondant fondant à 134° (chloroforme-cyclohexane), identique, à l'essai de mélange, à celui obtenu à partir de l'acide allo-cyclogéranique¹).

3,778 mg subst. ont donné 8,274 mg CO₂ et 3,408 mg H₂O

C₁₀H₂₀O₂N₂ Calculé C 59,97 H 10,07% Trouvé C 59,77 H 10,09%

Les parties acides sont distillées: 1,64 g passent à 85–86° (0,01 mm); résidu 0,95 g. Cet acide contient un peu plus d'un tiers d'acide α-cyclogéranique.

Les analyses et les déterminations des spectres ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

A. Lors de la déshydratation de l'ester β-hydroxy-α, β-dihydro-géranique par le mélange PBr₃-pyridine, il y a cyclisation partielle. Le pourcentage des esters α- et allo-cyclogéraniques dépend de la température et de la dilution.

B. La pyrolyse de l'ester β-acétoxy-α, β-dihydro-géranique fournit un produit 100 % aliphatique.

C. L'acide géranique obtenu à partir de l'acétoxy-ester se prête tout aussi bien à la préparation de l'acide α-cyclogéranique que l'acide géranique à partir du citral.

La cyclisation de l'acide β-hydroxy-α, β-dihydro-géranique est examinée. On obtient les acides α- et allo-cyclogéraniques, ainsi qu'une lactone.

Laboratoire de Chimie organique
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

172. Préparation de quelques composés apparentés à l'acide allo-cyclogéranique²)

par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

(19 VI 50)

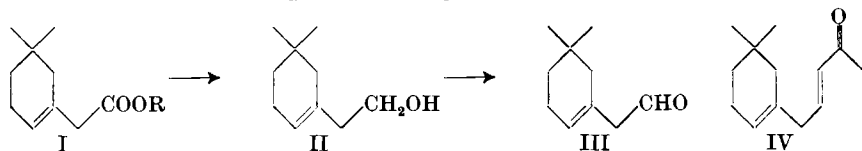
A. Allo-cyclogéraninol et allo-cyclocitral.

L'ester allo-cyclogéranique (I) se laisse aisément réduire par le sodium et l'éthanol en donnant l'allo-cyclogéraninol ou diméthyl-1,1-cyclohexène-3-éthanol-3 (II). C'est un liquide d'odeur fleurie agréable, dont l'allophanate fond à 183–184°, le dinitro-3,5-benzoate à 46–47°. Il a été traité à l'acide chromique, soit en solution homogène, dans

¹) Helv. **33**, 1035 (1950).

²) Voir les articles précédents de cette série, Helv. **33**, 1035, 1040, 1313 (1950).

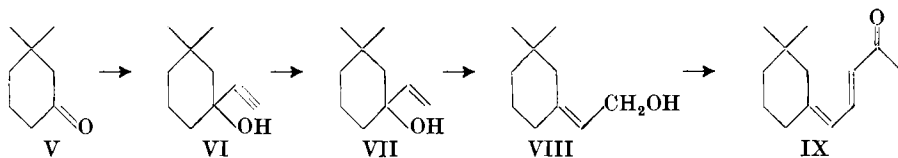
l'acide acétique, soit en deux phases, l'alcool dans le benzène, l'oxydant dans l'acide acétique. L'allo-cyclocitral (III) a été obtenu.



La semicarbazone de cet aldéhyde fond à 167°. Le rendement en aldéhyde est faible. La méthode de *A. Lauchenauer & H. Schinz*¹⁾, essayée également, n'a pas donné un résultat meilleur. C'est pour cette raison que nous avons dû renoncer à la condensation de l'allo-cyclocitral avec l'acétone, réaction qui nous aurait fourni la cétone IV, ayant le même chromophore que l' α -ionone.

B. Isomère de l'allo-cyclogéraniol, non saturé en α, β .

La condensation de la diméthyl-1,1-cyclohexanone-3 (V)²⁾ avec l'acétylène en présence de tert.-butylate de potassium fournit le diméthyl-1,1-éthynyl-3-cyclohexanol-3 (VI). Celui-ci est hydrogéné en



présence de palladium déposé sur du carbonate de calcium. Après absorption d'une mol.-g d'hydrogène, on isole le diméthyl-1,1-vinyl-3-cyclohexanol-3 (VII). La transposition allylique de ce carbinol par le mélange acide acétique-acide trichloroacétique³⁾ conduit au diméthyl-1,1-cyclohexylidène-éthanol-3. Cet alcool primaire, non saturé en α, β , est susceptible d'oxydation-condensation d'après *Oppenauer*. La cétone IX obtenue possède le même chromophore que la β -ionone. Son odeur est médiocre et ne rappelle celle des ionones que de fort loin. La dinitro-2,4-phénylhydrazone fond à 214°.

Nous remercions la *Fondation Lunge* ainsi que la *Maison Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie, Sccrs*, Genève, d'avoir bien voulu encourager ce travail.

Partie expérimentale⁴⁾.

Allo-cyclogéraniol (II).

3 g d'allo-cyclogéraniolate de méthyle sont dissous dans 40 cm³ d'alcool absolu bouillant, dans lequel on introduit par portions 2,5 g de Na. Ceci fait, on rajoute 20 cm³

¹⁾ Helv. **32**, 1265 (1949).

²⁾ *A. W. Crossley & N. Renouf*, Soc. **91**, 63 (1907).

³⁾ Méthode indiquée par *K. Dimroth*, B. **71**, 1333 (1938); voir aussi *G. Schäppi & C. F. Seidel*, Helv. **30**, 2203 (1947). La transposition allylique passant par le bromure donne dans notre cas un mauvais rendement.

⁴⁾ Les points de fusion sont corrigés.

d'alcool et 1,3 g de Na. La réaction est accélérée dès le début par chauffage dans un bain d'huile à 120°. Quant tout le Na est dissous, on introduit 4 cm³ d'eau et chauffe à reflux encore ½ heure. On distille le tout à la vapeur. On recueille d'abord 63 cm³ d'alcool 95% ne contenant pas d'allo-cyclogéranol. Les 100 cm³ d'eau et allo-cyclogéranol recueillis ensuite sont extraits à l'éther. Le produit brut est distillé: 1,5 g passent à 101–104° (12 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: E₁₂ 102–103°; d₄¹⁸ = 0,9180; n_D¹⁸ = 1,4743; C₁₀H₁₈O $\overline{\text{I}}$ RM_D calculée 47,24; trouvée 47,25.

3,696 mg subst. ont donné 10,528 mg CO₂ et 3,871 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₃ Calculé C 77,86 H 11,76% Trouvé C 77,74 H 11,72%

L'allophanate fond à 183–184° (méthanol 70%).

3,740 mg subst. ont donné 8,209 mg CO₂ et 2,755 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₃N₂ Calculé C 59,98 H 8,39% Trouvé C 59,90 H 8,24%

Le dinitro-3,5-benzoate fond à 46–47° (recristallisé dans de l'éther de pétrole).

3,696 mg subst. ont donné 7,958 mg CO₂ et 1,919 mg H₂O

C₁₇H₂₀O₆N₂ Calculé C 58,61 H 5,79% Trouvé C 58,76 H 5,81%

Allo-cyclocitral (III).

En solution homogène. 0,6 g d'allo-cyclogéranol sont dissous dans 6 cm³ d'acide acétique glacial. On ajoute alors, par portions, une solution de 0,26 g de CrO₃ dans 3,3 cm³ d'acide acétique 90% dans l'espace de 6 heures. On refroidit alors à –15° et neutralise avec 6,3 g de NaOH dans 20 cm³ d'eau. On extrait à l'éther qu'on lave à neutralité. Le neutre obtenu est distillé: 0,34 g passent à 95–99° (12 mm). 0,1 g de ce produit donne 0,08 g de semi-carbazone brute.

En deux phases. 0,53 g d'allo-cyclogéranol sont dissous dans 4 cm³ de benzène qu'on émulsionne pendant 17 heures avec une solution de 0,28 g de CrO₃ dans 2,6 cm³ d'eau et 4 cm³ d'acide acétique glacial, à température ambiante. On dilue avec de l'eau, sépare les couches, extrait avec un peu d'éther qu'on lave à neutralité. Le neutre obtenu est distillé. E₁₂ = 96–99°. 0,1 g de ce produit donne 0,07 g de semi-carbazone brute qui, après recristallisations dans le méthanol, fond à 167°.

3,710 mg subst. ont donné 8,578 mg CO₂ et 3,039 mg H₂O

C₁₁H₁₉ON₃ Calculé C 63,12 H 9,15% Trouvé C 63,10 H 9,17%

Isomère de l'allo-cyclogéranol, non saturé en α, β (VII).

Diméthyl-1,1-éthynyl-3-cyclohexanol-3 (VI). Dans un ballon à 4 cols pourvu d'un agitateur, d'une ampoule à robinet et de tubulures d'entrée et de sortie pour l'acétylène, se trouvent 80 cm³ d'éther absolu, refroidis à –15°. Pendant 30 minutes on y fait barboter de l'acétylène sec. On introduit alors en 15 minutes 15 g de diméthyl-1,1-cyclohexanone-3 (V)¹⁾ dans 40 cm³ d'éther absolu, sature de C₂H₂, puis laisse tomber goutte à goutte une solution de 4,7 g de potassium dans 12 cm³ d'alcool butylique tertiaire anhydre. On fait passer C₂H₂ pendant encore 3 heures à –15°. On laisse alors reposer une nuit (de –15° à la température ambiante). On scinde avec 100 cm³ de solution de NH₄Cl saturée. Le produit neutre obtenu est distillé. Le distillat, un mélange de carbinol et d'une certaine quantité de cétone qui n'a pas réagi, est traité à la semicarbazide. Après séparation de la semicarbazone formée, on obtient pour finir 8,66 g de carbinol VI passant à 80–82° (11 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: E₁₁ = 81°; d₄^{15,5} = 0,9372; n_D^{15,5} = 1,4752; C₁₀H₁₆O $\overline{\text{I}}$ RM_D calculée 45,70; trouvée 45,75.

3,640 mg subst. ont donné 10,471 mg CO₂ et 3,375 mg H₂O

C₁₀H₁₆O Calculé C 78,89 H 10,60% Trouvé C 78,50 H 10,38%

L'allophanate, recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane, fond à 157°.

3,778 mg subst. ont donné 8,390 mg CO₂ et 2,602 mg H₂O

C₁₂H₁₈O₃N₂ Calculé C 60,48 H 7,61% Trouvé C 60,60 H 7,71%

¹⁾ Préparée d'après Crossley & Renouf, Soc. 91, 63 (1907).

Diméthyl-1,1-vinyl-3-cyclohexanol-3 (VIII). 8,2 g du carbinol VI sont dissous dans 30 cm³ d'alcool fin et additionnés de 0,33 g de catalyseur au palladium déposé sur CaCO₃ (10% de Pd) préhydrogéné. 1 mol.-g d'H₂ est absorbée en 1 heure sans diminution de la vitesse d'absorption. Le carbinol VII obtenu a les constantes suivantes: E₁₃ = 76°; d₄¹⁵ = 0,9177; n_D¹⁵ = 1,4724; C₁₀H₁₈O $\overline{\text{I}}$, RM_D calculée 47,24; trouvée 47,10.

3,670 mg subst. ont donné 10,424 mg CO₂ et 3,815 mg H₂O

C₁₀H₁₈O Calculé C 77,86 H 11,76% Trouvé C 77,51 H 11,63%

Transposition allylique en passant par le bromure. 4,81 g de l'alcool VII sont dissous avec 0,6 cm³ de pyridine anhydre dans 5 cm³ d'éther absolu. On ajoute goutte à goutte à -15°, 3,5 g de PBr₃ dans 5 cm³ d'éther absolu, puis laisse revenir à température ambiante. On décompose à l'eau glacée, qu'on extrait à l'éther, et lave celui-ci à neutralité. Le produit fournit lors de la distillation sous 13 mm 1,5 g de tête (hydrocarbure) et 1,64 g de bromure qui passe à 72—76°. Celui-ci est transformé en acétate par chauffage à reflux dans 15 cm³ d'acétone avec 1,5 g de CH₃COONa sec. On obtient à nouveau 0,4 g d'hydrocarbure, 0,25 g de bromure n'ayant pas réagi et 0,59 g d'acétate E₁₂ 85°. Ce dernier est saponifié par cuisson pendant 30 minutes avec de la potasse méthanolique 13%.

L'alcool primaire VIII brut est traité d'après *Oppenauer* et fournit 0,06 g de produit de condensation IX, E₁₁ environ 140°. Cette cétone donne 25 mg de dinitro-2,4-phénylhydrazone fondant à 210° et n'abaissant pas le point de fusion de celle obtenue lors de l'essai qui suit.

*Transposition allylique d'après Dimroth*¹⁾. 2,5 g de carbinol VII sont chauffés à ébullition pendant 1 heure avec 10 cm³ d'anhydride acétique. Après refroidissement, on ajoute 2,71 g d'acide trichloracétique dissous dans 5,2 cm³ d'acide acétique glacial et chauffe le tout 100 minutes à 55-60°. On verse alors le mélange dans 50 cm³ d'eau froide, extrait à l'éther qu'on lave jusqu'à neutralité. L'acétate primaire ainsi obtenu est saponifié par la potasse méthanolique 10% bouillante. A la distillation, on obtient 0,17 g de têtes et 1,24 g d'alcool VIII passant à 99—106° (13 mm). Une fraction d'analyse présente les constantes: E₁₃ = 102—103°; d₄^{14,5} = 0,9270; n_D^{14,5} = 1,4848; C₁₀H₁₈O $\overline{\text{I}}$ RM_D calculée 47,24; trouvée 47,67.

L'allophanate fond à 158—159° (méthanol dilué).

3,798 mg subst. ont donné 8,357 mg CO₂ et 2,817 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₃N₂ Calculé C 59,98 H 8,39% Trouvé C 60,05 H 8,10%

Oxydation et condensation avec l'acétone. 0,95 g de l'alcool primaire VIII sont dissous avec 2 g d'isopropylate d'aluminium dans 10 cm³ d'acétone et 20 cm³ de benzène secs, et le tout est chauffé 5 jours à reflux. Le mélange réactionnel est traité avec H₂SO₄ 2-n., qu'on extrait à l'éther. Le produit brut est distillé; on obtient 0,28 g de têtes à odeur d'isophorone et 0,59 g d'une huile jaune passant à 140—141° (11 mm). On la rectifie et fait la dinitrophénylhydrazone sur une fraction intermédiaire encore impure d'après l'analyse. Le dérivé obtenu très facilement fond à 210°. Petits cristaux rouge vif (chloroforme-méthanol).

3,767 mg subst. ont donné 8,477 mg CO₂ et 2,233 mg H₂O

C₁₉H₂₄O₄N₄ Calculé C 61,27 H 6,50% Trouvé C 61,41 H 6,60%

Les analyses ont été exécutées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

A. L'allo-cyclogéranol et l'allo-cyclocitral sont décrits.

B. Un isomère de l'allo-cyclogéranol non saturé en α, β est préparé. Soumis à la réaction d'*Oppenauer*, ce corps donne une cétone qui possède une certaine ressemblance de structure avec la β -ionone.

Laboratoire de Chimie organique
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

¹⁾ B. 71, 1333 (1938).

173. Zur Kenntnis der Triterpene.154. Mitteilung¹⁾.**Überführung der Ursolsäure in 2 isomere Acetoxy-lactone**von **J. Dreiding, O. Jeger und L. Ruzicka.**

(19. VI. 50.)

Der vorliegenden Arbeit lag die Absicht zugrunde, Umwandlungsprodukte der Ursolsäure herzustellen, welche als Ausgangsmaterialien zur Bestimmung der Lage des Carboxyls verwendet werden können. An Hand von verschiedenen Abbaureaktionen²⁾³⁾ kann angenommen werden, dass sich diese Funktion in der Nähe der Doppelbindung befindet. Da die Ursolsäure das gleiche Kohlenstoffgerüst wie das α -Amyrin (I) aufweist⁴⁾, wurden diejenigen Abbaureaktionen des α -Amyrins auf die Ursolsäure übertragen, welche zur Öffnung des Ringes D geführt haben⁵⁾. Zur Erläuterung der nachfolgend beschriebenen Reaktionen wird für die Ursolsäure die hypothetische Strukturformel II mit dem Carboxyl in der Stellung 17 verwendet; alle Umsetzungen lassen sich jedoch gleich gut erklären mit einer Strukturvariante, in welcher das Carboxyl am Kohlenstoffatom 19 gebunden ist.

Wir haben zuerst den Acetyl-ursolsäure-methylester (IV) mit Wasserstoffperoxyd in kochendem Eisessig oxydiert und erhielten durch Kristallisation der neutralen Oxydationsprodukte in ca. 27% Ausbeute den 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI)⁶⁾, der bereits früher in geringer Menge bei der Behandlung von Acetyl-ursolsäure (III) mit Wasserstoffperoxyd und anschliessender Veresterung der sauren Oxydationsprodukte mit Diazomethan bzw. durch Ozonisation des Acetyl-ursolsäure-methylesters (IV) erhalten worden war³⁾. Das in dieser Arbeit hergestellte Präparat von VI weist im UV. eine typische Ketonbande mit einem Maximum bei 295 m μ , log ϵ = 1,5 auf (Figur A, Kurve 1)⁷⁾ und ist an Hand seines IR.-

¹⁾ 153. Mitt. Helv. **33**, 1050 (1950).²⁾ E. S. Ewen & F. S. Spring, Soc. **1943**, 523.³⁾ O. Jeger, R. Borth & L. Ruzicka, Helv. **29**, 1999 (1946).⁴⁾ J. Goodson, Soc. **1938**, 999.⁵⁾ L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, Helv. **30**, 140 (1947).⁶⁾ Analog wie in der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe möchten wir für die Umwandlungsprodukte der α -Amyrin-Ursolsäure-Gruppe eine rationelle Nomenklatur einführen, die von der Bezeichnung Ursan für den noch unbekannten gesättigten Kohlenwasserstoff ausgeht. Vgl. dazu L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer & O. Jeger, Helv. **26**, 280 (1943).⁷⁾ Aufgenommen in alkoholischer Lösung.

Absorptionsspektrums (Figur B, Kurve 1)¹⁾, in welchem die charakteristische Bande der Epoxyd-Gruppe (bei 1100 cm^{-1}) fehlt, frei vom isomeren 2-Acetoxy-12,13-epoxy-ursan-28-säure-methylester (IX). Die Verbindung VI lässt sich auch auf folgendem Wege herstellen: Durch Oxydation von Benzoyl-ursolsäure-methylester (V)²⁾ mit Wasserstoffperoxyd entsteht ein Oxydationsprodukt $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_5$ (wohl VIII), welches durch alkalische Verseifung zum amorphen Oxy-keto-ester VII und Behandlung des letzteren mit Acetanhydrid-Pyridin den Acetoxy-ketoester VI lieferte.

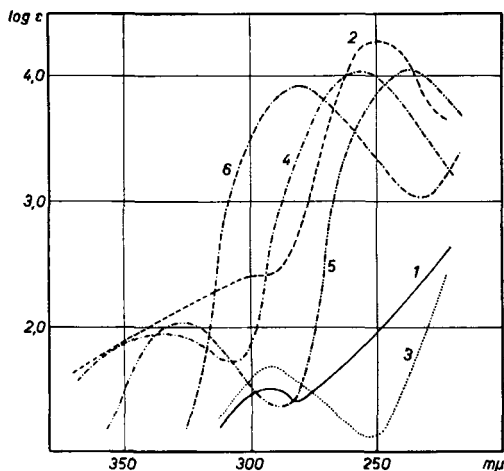


Fig. A.

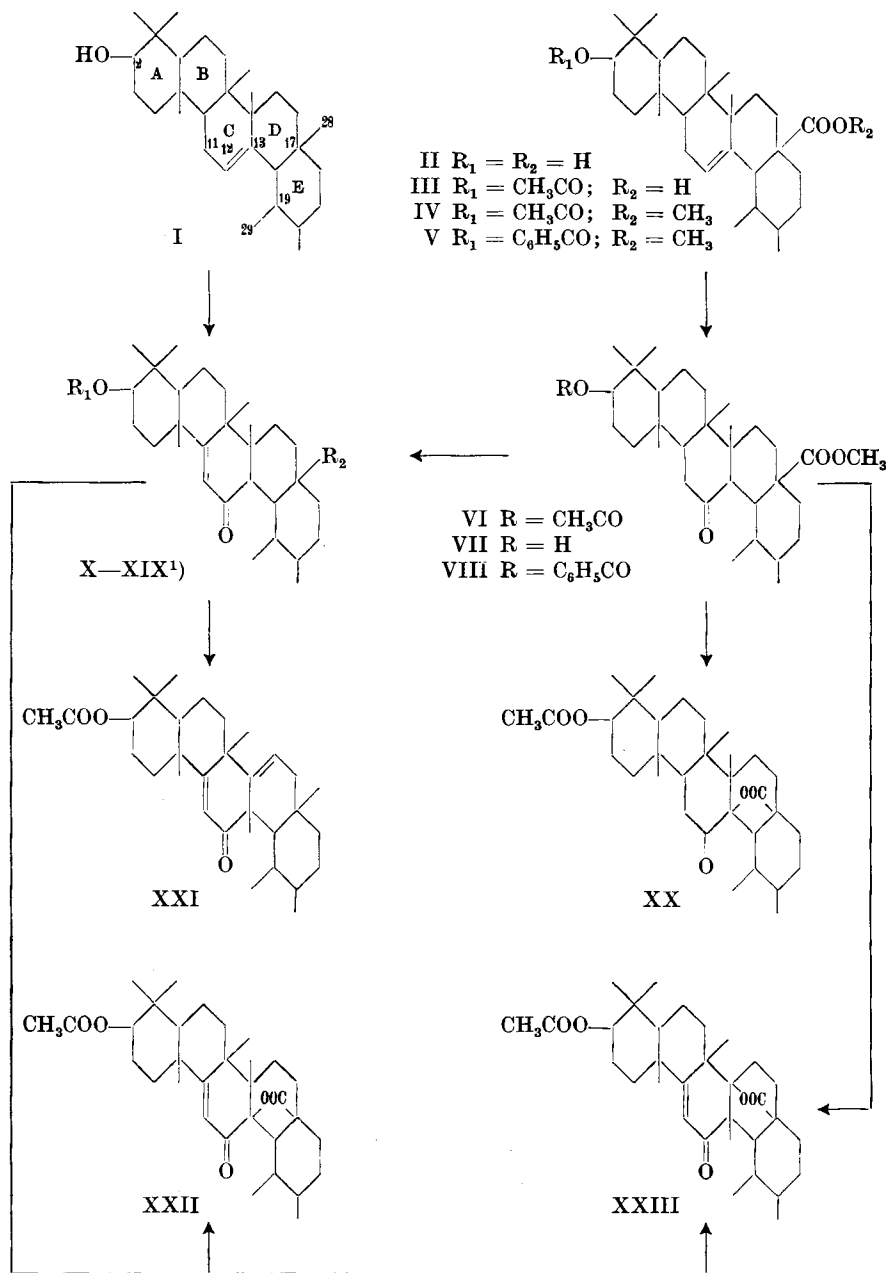
- Kurve 1. 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI)
 Kurve 2. $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (X)
 Kurve 3. Acetoxy-lacton $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (XX)
 Kurve 4. Acetoxy-lacton $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (XXII ?)
 Kurve 5. Isomeres Acetoxy-lacton $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (XXIII ?)
 Kurve 6. Enol-diacetat $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_6$ (XXIV)

Von Interesse ist folgende Feststellung: Chromatographiert man die neutralen Teile der Oxydation des Acetyl-ursolsäure-methylesters mit Wasserstoffperoxyd, so lassen sich ausser der bereits erwähnten Verbindung VI noch zwei weitere, isomere Oxydationsprodukte $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_5$ isolieren, die noch nicht näher untersucht wurden. Es ist bemerkenswert, dass die Ausbeute an VI beim Chromatographieren weit geringer ist als beim blossen Umkristallisieren, was darauf schliessen lässt, dass sich diese Verbindung in der Aluminiumoxyd-Säule verändert.

Bei der Bromierung des 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylesters (VI) mit 1 Mol Brom in Eisessiglösung bei 80° bildete sich in 80—90 % Ausbeute eine bromfreie Verbindung $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_5$, welche im UV. ein Absorptionsmaximum bei $250\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,28$ (Figur A,

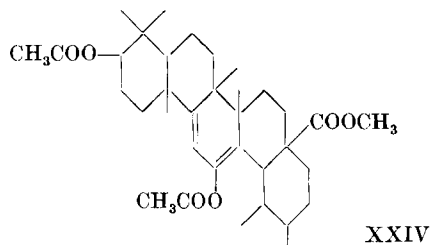
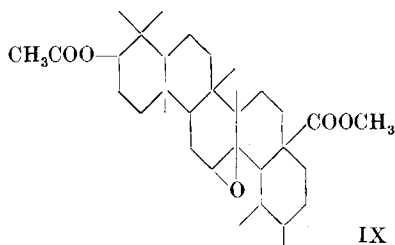
¹⁾ In Nujol-Paste auf einem Baird-Spektrographen aufgenommen. Herrn Dr. Hs. H. Günthard danken wir für die Aufnahme dieser Spektren.

²⁾ W. A. Jacobs & E. E. Fleck, J. biol. Chem. **92**, 487 (1931).



¹⁾ X $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = COOCH_3$. XI $R_1 = H$; $R_2 = COOCH_3$. XII $R_1 = R_2 = H$. XIII $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = COOH$. XIV $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = COCl$. XV $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = COSCH_3$. XVI $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = CH_2OH$. XVII $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = CH_2OSO_2C_6H_4CH_3$. XVIII $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = CH_2J$. XIX $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = CH_3$.

Kurve 2) aufweist und an Hand der nachfolgend beschriebenen Überführung in das $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (aus α -Amyrin, XIX¹⁾ die Struktur X besitzt. Aus den Mutterlaugen der Bromierung von VI liess sich ferner in kleiner Ausbeute ein methoxylfreies Umwandlungsprodukt $C_{32}H_{48}O_5$ isolieren, das im UV. eine für isolierte Carbonylgruppen charakteristische Bande mit einem Maximum bei $293\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,68$ (Figur A, Kurve 3) zeigt und demnach die Konstitution XX besitzt.



Zur Überführung des $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säuremethylesters (X) in das bekannte $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) war es notwendig, eine Reaktionsfolge zu wählen, bei welcher die α, β -ungesättigte Carbonylgruppierung im Ring C unverändert blieb. Die Carbomethoxy-Gruppe von X liess sich bereits bei verhältnismässig milden Bedingungen verseifen, wobei die amorphe Oxy-säure XII entstand, welche in das kristalline Acetat XIII umgewandelt wurde. Aus dem letzteren haben wir über das Acetoxychlorid XIV den $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-thiolsäuremethylester (XV) hergestellt und diesen nach dem in unserem Laboratorium ausgearbeiteten Verfahren²⁾ über die Zwischenstufen XVI, XVII und XVIII in das gesuchte α -Amyrin-Derivat XIX übergeführt. Die aus α -Amyrin und aus Ursolsäure gewonnenen Präparate von XIX waren nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung identisch und zeigten das gleiche UV.-Absorptionsspektrum. Zur weiteren Stützung des Identitätsbeweises wurden noch die IR.-Absorptionsspektren aufgenommen (Figur B, Kurven 2 und 3).

Bei der Oxydation des $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursens (XIX) mit Selendioxyd in siedendem Eisessig erhielten wir früher³⁾ unter Retropinakolinumlagerung und Wanderung des Methyls 27 von der Stellung 14 an die Ringverknüpfungsstelle 13 das Acetoxy-dienon XXI, welches mit Tetranitromethan Gelbfärbung zeigte. Bei der analogen Einwirkung von Selendioxyd lieferte nun das Ursolsäure-Derivat X zwei isomere Lactone $C_{32}H_{46}O_5$. Von den beiden gegen Tetranitromethan

¹⁾ D. E. Seymour, K. S. Sharples & F. S. Spring, Soc. **1939**, 1077; dort als iso- α -Amyrenonol-acetat bezeichnet.

²⁾ V. Prelog, J. Norymberski & O. Jeger, Helv. **29**, 360 (1946).

³⁾ L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, Helv. **30**, 140 (1947).

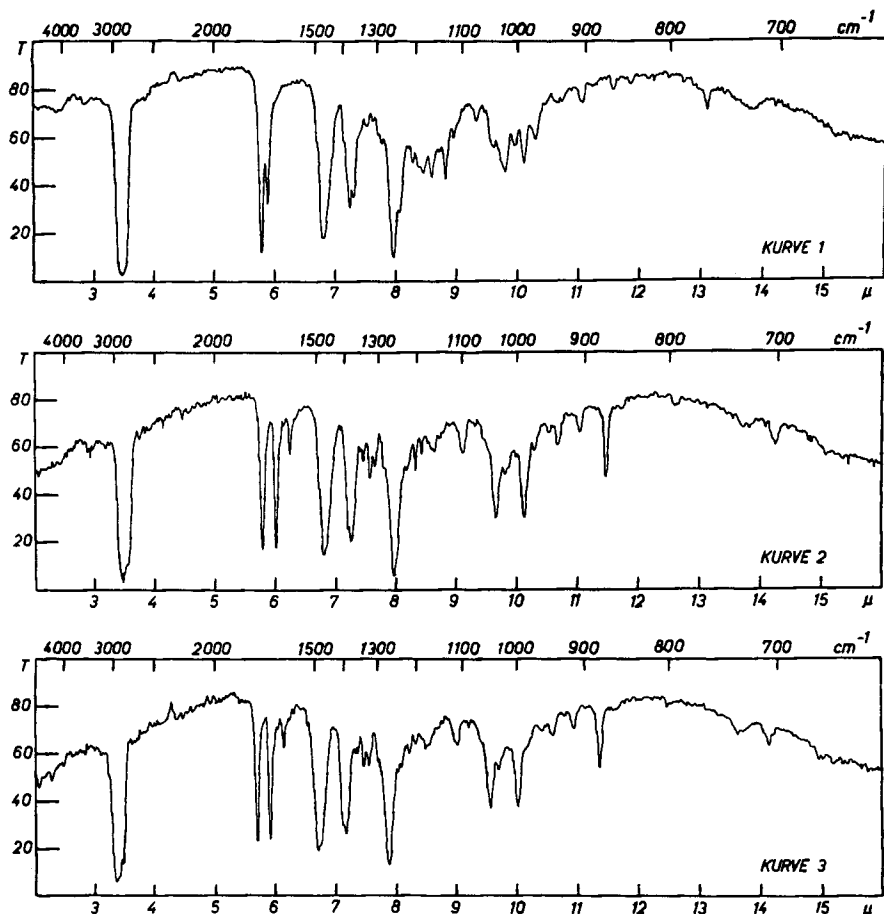


Fig. B.

Kurve 1. 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI)

Kurve 2. $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) aus α -Amyrin

Kurve 3. $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) aus X.

gesättigten Verbindungen weist das in kleiner Menge isolierte Isomere eine spezifische Drehung von $+55^\circ$ (in Chloroform) auf und besitzt im UV. ein Absorptionsmaximum bei $257\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,05$ (Figur A, Kurve 4). Das zweite, als Hauptprodukt entstehende Isomere ist durch ein UV.-Absorptionsmaximum bei $238\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,03$ (Figur A, Kurve 5) sowie eine fast entgegengesetzte optische Drehung (-70°) charakterisiert. Das letztere Lacton kann ferner auf einfachem Wege durch Oxydation des 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylesters (VI) mit Selendioxyd erhalten werden. Obwohl die Konstitution der beiden Lactone noch nicht bekannt ist, führt die Betrachtung der spezifischen Drehungen dieser Verbindungen einer-

seits, und der Ursolsäure-Derivate IV, VI, X, XIX und XX sowie des Acetoxy-dienons XXI und verschiedener früher hergestellter Umwandlungsprodukte des letzteren andererseits, zu der an sich wahrscheinlichen Annahme, dass das zuerst angeführte Lacton noch das unveränderte Kohlenstoffgerüst der Ursolsäure enthält und demnach die Strukturformel XXII besitzt. Das zweite Lacton dürfte eine analoge Struktur aufweisen wie das aus α -Amyrin zugängliche Acetoxy-dienon XXI, und man könnte daher für diese Verbindung die Konstitution XXIII in Betracht ziehen. Bei der Bildung von XXIII müsste also eine Retropinakolinumlagerung eingetreten sein, gleich wie bei der Umsetzung von XIX, welche zu XXI führte.

Wir haben weiter die Einwirkung von siedendem Acetanhydrid auf die Verbindungen XXII, XIX und X untersucht und dabei einen interessanten Unterschied festgestellt. Bei Bedingungen, bei welchen XXII und XIX unverändert blieben, ging X in sein Enoldiacetat XXIV über, das im UV. ein Absorptionsmaximum bei $280\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 3,94$ (Figur A, Kurve 6) aufweist. Durch milde Verseifung mit alkoholischer Kalilauge lieferte das Diacetat XXIV den Oxy-ester XI, welcher beim Acetylieren mit Acetanhydrid-Pyridin wieder das Acetat X gab.

Der Unterschied im Verhalten des analog gebauten Verbindungs-paares X und XIX kann auf die gegenseitige Aktivierung von Carbonyl und Carboxyl in X zurückgeführt werden; das Ausbleiben einer Umsetzung beim Lacton XXII steht in Übereinstimmung mit der für diese Verbindung angenommenen Struktur.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI).

Zu einer siedenden Lösung von 26 g Acetyl-ursolsäure-methylester (IV) in 500 cm^3 Eisessig wurde innerhalb 2 Stunden ein Gemisch von je 110 cm^3 30-proz. Wasserstoffperoxyd und Eisessig zugetropft. Nach weiteren 2 Stunden wurde die noch siedende Lösung auf Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Neben wenig sauren Anteilen erhielt man 24 g Neutralprodukt, das aus Methylenchlorid-Methanol Nadeln vom Smp. $247\text{--}249^\circ$ lieferte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz das Präparat konstant bei $252\text{--}254^\circ$ ²⁾. Zur Analyse wurde eine Probe davon im Hochvakuum bei 220° sublimiert.

3,722 mg Subst. gaben 10,189 mg CO_2 und 3,293 mg H_2O

2,379 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* $1,372\text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_5$	Ber. C 74,96	H 9,91	OCH_3 5,77%
	Gef. „ 74,71	„ 9,91	„ 5,87%
	$[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 0,43$)		

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Vakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

²⁾ Für die Verbindung VI wurde früher der Smp. $246\text{--}248^\circ$ gefunden; vgl. *Helv.* **29**, 2003 (1946).

2-Benzoyloxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VIII).

Die Oxydation des Benzoyl-ursolsäure-methylesters (V) wurde analog wie diejenige des Acetats IV durchgeführt. Das Analysenpräparat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 268° und wurde im Hochvakuum bei 240° Blocktemperatur sublimiert.

3,782; 3,700 mg Subst. gaben 10,674; 10,410 mg CO₂ und 3,000; 3,079 mg H₂O
3,300 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher*
1,625 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃.

C ₃₈ H ₅₄ O ₅	Ber. C 77,25	H 9,21	OCH ₃ 5,25%
	Gef. „ 77,02; 76,78	„ 8,88; 9,31	„ 5,09%
	[α] _D = +39° (c = 1,0)		

Überführung des 2-Benzoyloxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylesters (VIII) in das Acetat VI.

1 g Substanz verseifte man durch Erhitzen mit 100 cm³ 5-proz. Kalilauge und 10 cm³ Benzol während 6 Stunden am Rückfluss. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 0,8 g neutrale und 0,2 g saure Anteile, die beide nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Nach der Acetylierung des Neutralteils mit Acetanhydrid-Pyridin und Chromatographieren des Rohproduktes über eine Säule von 24 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) konnten mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch 50 mg Kristalle vom Smp. 205–230° eluiert werden, die nach 3maligem Umlösen aus Chloroform-Methanol einen konstanten Smp. von 252–254° zeigten. Das so erhaltene Präparat erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI) als identisch.

Überführung von 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI) in Δ^{10,11}-2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) und Acetoxy-keto-lacton C₃₂H₄₈O₅ (XX).

1 g 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI), gelöst in 25 cm³ Eisessig, wurde nach Zugabe von 1 Tropfen konz. Bromwasserstofflösung bei 85° innerhalb 10 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 330 mg Brom in 3 cm³ Eisessig versetzt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch während weiteren 20 Minuten bei einer Temperatur von 85° belassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 1,02 g eines bräunlichen Neutralproduktes, das beim Umlösen aus Chloroform-Methanol Prismen vom Smp. 191° lieferte. Durch 3maliges Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 193°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 150° Blocktemperatur sublimiert.

4,003; 3,748 mg Subst. gaben 11,045; 10,309 mg CO₂ und 3,365; 3,171 mg H₂O
C₃₃H₅₀O₅ Ber. C 75,24 H 9,57% Gef. C 75,06; 75,30 H 9,47; 9,41%
[α]_D = +83° (c = 1,54)

Es liegt die Verbindung X vor.

Durch Chromatographieren der Mutterlaugen an Aluminiumoxyd (Akt. II) liess sich neben X mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eine bei 315–325° schmelzende Verbindung eluieren, die gegen Tetranitromethan gesättigt und halogenfrei war. Nach 6maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 333–334° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 280° Blocktemperatur sublimiert.

3,628 mg Subst. gaben 9,961 mg CO₂ und 3,064 mg H₂O
3,174 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher*
kein 0,02-n. Na₂S₂O₃.

C ₃₂ H ₄₈ O ₅	Ber. C 74,96	H 9,44%	Gef. C 74,92	H 9,45%
	[α] _D = +55° (c = 0,57)			

Es liegt die Verbindung XX vor.

Überführung von $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) in $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX)¹⁾.

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure (XIII). 8 g $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) wurden in 20 cm³ Benzol gelöst und mit 170 cm³ 10-proz. äthanolischer Kalilauge während 48 Stunden im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 5,3 g saure Anteile, die ohne vorherige Reinigung mit je 20 cm³ Pyridin und Acetanhydrid versetzt wurden. Das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gelassen und aufgearbeitet. Man erhielt so 5,0 g Säuren, die nach 2maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol einen konstanten Smp. von 300—302° zeigten. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 270° sublimiertes Präparat.

3,737 mg Subst. gaben 10,284 mg CO₂ und 3,129 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₅ Ber. C 74,96 H 9,44% Gef. C 75,11 H 9,37%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säurechlorid (XIV). 0,8 g Säure XIII in 5,5 cm³ absolutem Benzol wurden mit 0,4 cm³ Pyridin und 4 g Thionylchlorid versetzt und das Gemisch während 48 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei sich zwei Schichten bildeten. Das in feinen Nadeln kristallisierende, rohe Säurechlorid zeigte einen Smp. von 205—208° (Zersetzung). Nach 4maligem Umlösen aus Äther-Petroläther war der Schmelzpunkt konstant bei 213—214°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,762; 3,908 mg Subst. gaben 9,932; 10,322 mg CO₂ und 3,066; 3,200 mg H₂O

C₃₂H₄₇O₄Cl Ber. C 72,53 H 8,91% Gef. C 72,05; 72,08 H 9,12; 9,16%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-thiolsäure-methylester (XV). 1 g Säurechlorid, 3 cm³ absolutes Benzol, 2 g Methylmercaptan und 1,5 cm³ absolutes Pyridin wurden zusammen in einer Ampulle eingeschmolzen und das Reaktionsgemisch während 8 Tagen bei Zimmertemperatur belassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein halogenfreies, leicht kristallisierendes Produkt vom Rohschmelzpunkt 229—232° erhalten. Durch 3maliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 236—238°. Zur Analyse wurde eine Probe während 2 Tagen im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,816 mg Subst. gaben 10,148 mg CO₂ und 3,076 mg H₂O

C₃₃H₅₀O₄S Ber. C 73,01 H 9,29% Gef. C 72,57 H 9,02%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-28-oxy-12-oxo-ursen (XVI). 1,5 g Thiolsäure-methylester löste man in 300 cm³ Feinsprit und schüttelte die Lösung nach Zugabe von 20 g Raney-Nickel über Nacht bei 20°. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 1,15 g Kristalle vom Smp. 282—283°. Durch 3maliges Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol stieg der Smp. auf 289°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 270° Blocktemperatur sublimiert.

3,873 mg Subst. gaben 10,960 mg CO₂ und 3,584 mg H₂O

C₃₂H₅₀O₄ Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 77,23 H 10,36%

Tosylat XVII. 900 mg $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-28-oxy-12-oxo-ursen (XVI) wurden in je 20 cm³ absolutem Benzol und Pyridin mit 4 g p-Toluol-sulfosäurechlorid versetzt, wobei sich beim Stehen über Nacht ein kristalliner Niederschlag von Pyridinhydrochlorid ausschied. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 1,1 g Rohprodukt, das über eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. 2250 cm³ Petroläther-Benzol-(10:1 und 1:1)-Gemisch eluierten insgesamt 800 mg Kristalle vom Smp. 181°. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat bei 189—190°; eine Probe davon wurde zur Analyse im Hochvakuum 48 Stunden bei 90° Badtemperatur getrocknet.

3,684 mg Subst. gaben 9,649 mg CO₂ und 2,881 mg H₂O

4,869 mg Subst. verbrauchten bei der Schwefelbestimmung 0,726 cm³ 0,02-n. KJO₃.

C₃₉H₅₆O₆S Ber. C 71,74 H 8,65 S 4,91%

Gef. „ 71,48 „ 8,75 „ 4,78%

¹⁾ Mitbearbeitet von M. Hatt, Diplomarbeit ETH., S. S. 1949.

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-28-jod-ursen (XVIII). 500 mg Tosylat XVII, gelöst in 30 cm³ Aceton, wurden im Einschlussrohr mit 500 mg frisch geschmolzenem Natriumjodid über Nacht auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung ergaben sich 490 mg halogenhaltiges Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther bis zum konstanten Smp. von 244–245° umkristallisiert wurde. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 90° Badtemperatur getrocknet.

3,768 mg Subst. gaben 8,784 mg CO₂ und 2,788 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₃J Ber. C 63,14 H 8,12% Gef. C 63,62 H 8,28%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX). 220 mg Jodid XVIII und 100 mg Kaliumhydroxyd, gelöst in 15 cm³ Feinsprit und 15 cm³ Dioxan, schüttelte man nach Zugabe von *Raney*-Nickel-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung und Nachacetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin erhielt man 200 mg Substanz, die über eine Säule von 7 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert wurde. 700 cm³ Petroläther-Benzol-(10:1)-Gemisch lösten aus der Säule 90 mg Substanz, die bei 237–243° schmolz und mit Tetranitromethan eine starke Braunfärbung gab. Dieses Präparat wurde noch nicht weiter untersucht. 800 cm³ Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierten 90 mg Substanz vom Smp. 266–270°. Nach 4maligem Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 278–279° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,452 mg Subst. gaben 10,036 mg CO₂ und 3,168 mg H₂O

C₃₂H₅₀O₃ Ber. C 79,61 H 10,44% Gef. C 79,35 H 10,26%

$[\alpha]_D = +94^\circ$ (c = 1,57)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt das $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) vor.

Oxydation von $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) mit Selendioxyd.

3 g Substanz wurden in 150 cm³ stabilisiertem Eisessig mit 9 g Selendioxyd während 18 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Selen wurde wie üblich aufgearbeitet, wobei 3,05 g eines dunklen Neutralproduktes erhalten wurden, das aus Methylenchlorid-Methanol farblose Nadelchen vom Smp. 329–330° lieferte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 280° Blocktemperatur sublimiert.

3,900 mg Subst. gaben 10,732 mg CO₂ und 3,165 mg H₂O

6,869 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* kein 0,02-n. Na₂S₂O₃.

C₃₂H₄₆O₅ Ber. C 75,25 H 9,08% Gef. C 75,10 H 9,08%

$[\alpha]_D = -70^\circ$ (c = 1,14)

Es liegt das Acetoxy-lacton XXIII vor.

Beim Chromatographieren der Mutterlaugen von der Gewinnung der Verbindung XXIII konnte neben mehr XXIII ein isomeres Lacton vom Smp. 268° isoliert werden. Das Analysenpräparat wurde 56 Stunden im Hochvakuum bei 90° Badtemperatur getrocknet.

3,678; 3,548 mg Subst. gaben 10,133; 9,776 mg CO₂ und 2,966; 2,878 mg H₂O.

3,488 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* kein 0,02-n. Na₂S₂O₃.

C₃₂H₄₆O₅ Ber. C 75,25 H 9,08% Gef. C 75,19; 75,19 H 9,02; 9,08%

$[\alpha]_D = +55^\circ$ (c = 1,04)

Es liegt das isomere Acetoxy-lacton XXII vor.

Oxydation von 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI) mit Selendioxyd.

3 g Substanz wurden analog wie die Verbindung X mit 9 g Selendioxyd in 150 cm³ siedendem Eisessig behandelt. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 329°, die mit dem Acetoxy-lacton XXIII keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 280° Blocktemperatur sublimiert.

3,872 mg Subst. gaben 10,708 mg CO₂ und 3,198 mg H₂O
 C₃₂H₄₆O₅ Ber. C 75,25 H 9,08% Gef. C 75,47 H 9,24%
 $[\alpha]_D = -70^\circ$ (c = 0,96)

Es liegt das Acetoxy-lacton XXIII vor.

Einwirkung von siedendem Acetanhydrid auf $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X).

0,5 g Substanz wurden in 30 cm³ Acetanhydrid während 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach gewohnter Aufarbeitung erhielt man 0,55 g eines neutralen Reaktionsproduktes, das nach 7maliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol Prismen vom Smp. 147–151° lieferte und mit Tetranitromethan eine braune Färbung zeigte. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 146° sublimiert, worauf das Präparat bei 153° schmolz.

3,082 mg Subst. gaben 10,259 mg CO₂ und 3,106 mg H₂O
 C₃₅H₅₃O₆ Ber. C 73,91 H 9,22% Gef. C 73,64 H 9,13%
 $[\alpha]_D = +195^\circ$ (c = 0,85)

Es liegt das Enol-diacetat XXIV vor.

Alkalische Verseifung von XXIV. 0,2 g Substanz, 30 cm³ 10-proz. alkoholische Kalilauge und 5 cm³ Benzol wurden während 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 0,15 g Neutralteile, die aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert wurden. Nach 5maligem Umlösen schmolz das Präparat konstant bei 240°. Zur Analyse wurde eine Probe davon im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,518 mg Subst. gaben 9,825 mg CO₂ und 3,070 mg H₂O
 C₃₁H₄₈O₄ Ber. C 76,81 H 9,98% Gef. C 76,21 H 9,76%
 $[\alpha]_D = +71^\circ$ (c = 0,96)

Es liegt der Oxy-ester XI vor. Beim Acetylieren dieses Produktes mit Acetanhydrid-Pyridin wurde quantitativ $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) vom Smp. 193° erhalten.

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Überführung der Ursolsäure in 2 isomere, α - β -ungesättigte Acetoxy-keto-lactone C₃₂H₄₆O₅ (XXII und XXIII) beschrieben, welche als Ausgangsmaterialien zur Bestimmung der Lage des Carboxyls der Ursolsäure verwendet werden können.

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

174. Steroide und Sexualhormone.

171. Mitteilung¹⁾.Über eine neue Synthese von $\Delta^{5;17,20}$ -3- β -Acetoxy-pregnadien

von R. Fischer, G. Lardelli und O. Jeger.

(19. VI. 50.)

Bei der Reduktion von α, β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen nach *Wolff-Kishner* kann gleichzeitig mit der Reduktion der Carbonylgruppe eine Verschiebung der Doppelbindung stattfinden²⁾. Die Verschiebung der Doppelbindung ist zuerst beim Erhitzen der α, β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat festgestellt worden, findet aber, wie wir nun gefunden haben, auch bei der Behandlung ihrer Semicarbazone mit Natriumäthylat statt. Als ein besonders interessantes Beispiel der letzten Reduktionsvariante, die in gewissen Fällen dem Erhitzen der freien Carbonyl-Verbindungen mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat vorzuziehen ist, beschreiben wir in dieser Arbeit die Überführung von $\Delta^{5;16}$ -3- β -Oxy-pregnadien-20-on (I)³⁾⁴⁾ in das $\Delta^{5;17,20}$ -3- β -Acetoxy-pregnadien (V)⁵⁾.

Durch Umsetzung von $\Delta^{5;16}$ -3- β -Acetoxy-pregnadien-20-on (II) mit Semicarbazid-acetat in methanolischer Lösung gewannen wir zuerst das amorphe, jedoch analysenreine Semicarbazon III. Beim Erhitzen mit 2-proz. Natriumäthylat-Lösung auf 200° ging III in die in reiner Form nicht isolierte Verbindung IV über, welche bei der Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur das bekannte $\Delta^{5;17,20}$ -3- β -Acetoxy-pregnadien (V) lieferte. Das auf diesem Wege gewonnene Präparat von V zeigte sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit einem früher von *L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger*⁵⁾ durch Reduktion von $\Delta^{5;3\beta,17\beta}$ -Dioxy-17 α -äthynyl-androsten (VI) mit Natrium und Äthylalkohol hergestellten Präparat von V als identisch. Auch die IR.-Absorptionspektren⁶⁾ beider Proben (Figur A, Kurve 1 und 2) waren identisch.

¹⁾ 170. Mitt. Helv. **33**, 1260 (1950). Gleichzeitig 2. Mitt. in der Reihe: Über die Reduktion von α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen nach *Wolff-Kishner*; 1. Mitt. Helv. **32**, 1817 (1949).

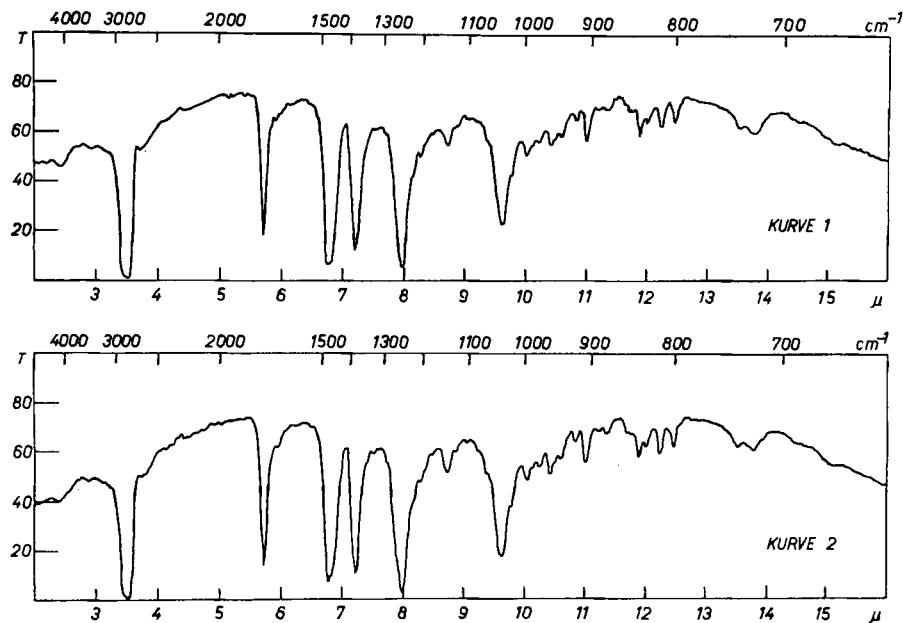
²⁾ *G. Lardelli & O. Jeger*, Helv. **32**, 1817 (1949).

³⁾ *A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé*, B. **72**, 182 (1939); *M. W. Goldberg & R. Aeschbacher*, Helv. **22**, 1185 (1939).

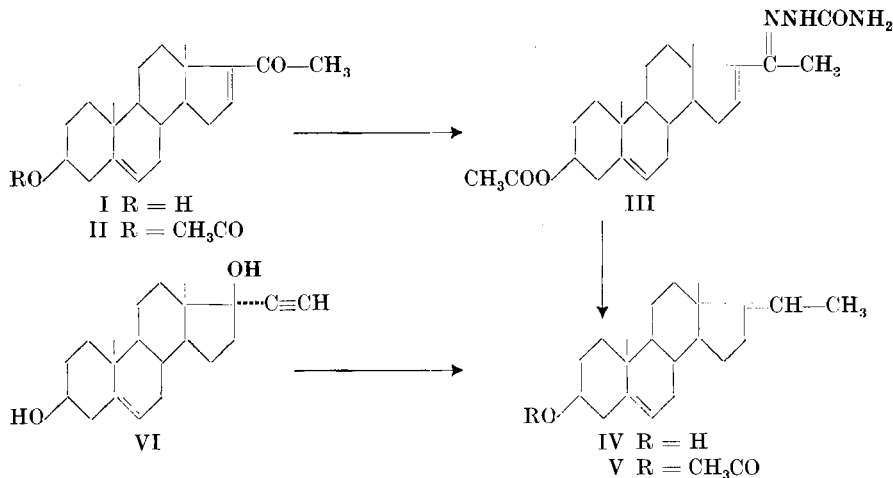
⁴⁾ Herrn Dr. *K. Miescher, CIBA AG.*, Basel, danken wir bestens für die freundliche Überlassung dieser Verbindung.

⁵⁾ *L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger*, Helv. **22**, 1294 (1939); **25**, 1297 (1942).

⁶⁾ Aufgenommen in Nujol-Paste auf einem *Baird*-Spektrographen. Herrn Dr. *Hans H. Günthard* danken wir für die Aufnahme dieser Spektren.



Figur A.

Kurve 1: $\Delta^{15;17,20}$ -3 β -Acetoxy-pregnadien aus III.Kurve 2: $\Delta^{15;17,20}$ -3 β -Acetoxy-pregnadien aus VI.

Die in dieser Arbeit beschriebene Herstellungsverfahren von V dürfte geeignet sein zur Gewinnung von weiteren für Synthese und Abbau in der Steroidreihe wertvollen $\Delta^{17,20}$ -ungesättigten Pregnenderivaten.

Der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾. **$\Delta^5;^{16}$ -3 β -Acetoxy-pregnadien-20-on-semicarbazon (III).**

1 g $\Delta^5;^{16}$ -3 β -Acetoxy-pregnadien-on-(20) (II)²⁾ löste man in 50 cm³ kochendem Methanol und versetzte mit einer Lösung von Semicarbazid-acetat – hergestellt aus 450 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 720 mg krist. Natriumacetat – in 20 cm³ Methanol. Man liess das Gemisch zuerst 12 Stunden bei 20° stehen und kochte es anschliessend während 8 Stunden am Rückfluss. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	100 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	400 mg Kristalle, Smp. 168–170°
2	100 cm ³ Benzol	50 mg Kristalle, Smp. 168–170°
3	100 cm ³ Äther	50 mg gelbes Öl
4	100 cm ³ Chloroform	450 mg amorphes Pulver, Smp. 208°
5	100 cm ³ Chloroform	150 mg amorphes Pulver, Smp. 207°

In den Fraktionen 1 und 2 liegt nach Schmelzpunkt und Mischprobe unverändertes Ausgangsmaterial vor.

Die Fraktionen 4 und 5 wurden vereinigt und 4mal aus Methanol-Wasser umgefällt, wonach das amorphe Pulver bei 214° schmolz. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum 48 Stunden bei 100° getrocknete Probe.

3,858 mg Subst. gaben 9,778 mg CO₂ und 3,060 mg H₂O

C₂₄H₃₅O₃N₃ Ber. C 69,70 H 8,53% Gef. C 69,17 H 8,88%

$[\alpha]_D = \pm 0^\circ$ (c = 0,79)

UV.-Absorptionsmaximum: $\lambda_{\max} = 266 \mu$, log $\epsilon = 4,36$ (in alkoholischer Lösung).
Es liegt die Verbindung III vor.

Reduktion des $\Delta^5;^{16}$ -3 β -Acetoxy-pregnadien-20-on-semicarbazons (III)
nach *Wolff-Kishner*.

150 mg im Hochvakuum bei 100° getrocknete Substanz wurden im Einschlussrohr mit Natriumäthylat — hergestellt aus 200 mg Natrium und 10 cm³ absolutem Äthylalkohol — 4 Stunden auf 200° erhitzt (Bombenofen vorgewärmt!). Nach dem Abkühlen (ca. 2 Stunden) arbeitete man in üblicher Weise auf. Das ölige Reaktionsprodukt wurde anschliessend mit 0,5 cm³ Acetanhydrid und 0,5 cm³ Pyridin 6 Stunden bei 20° acetyliert. Nach der Aufarbeitung löste man das amorphe Acetatgemisch in Petroläther-Benzol (3:1) und chromatographierte durch eine Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Akt. III).

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	50 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	70 mg Kristalle, Smp. 135–136°
2	50 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	40 mg Kristalle, Smp. 133–134°
3	50 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	Spur Öl
4	50 cm ³ Chloroform	Spur Öl

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

²⁾ A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé, B. **72**, 182 (1939).

Die Fraktionen 1 und 2 wurden vereinigt und aus Chloroform-Methanol umkristallisiert; Smp. 139–140°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Stunden bei 80° getrocknet.

3,723 mg Subst. gaben 10,978 mg CO₂ und 3,275 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₂ Ber. C 80,65 H 10,01% Gef. C 80,47 H 9,84%
 $[\alpha]_D = -71^\circ$ ($c = 0,98$)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt $\Delta^{5;17,20}$ -3 β -Acetoxypregnadien (V)¹⁾ vor.

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

Zusammenfassung.

Durch Erhitzen des Semicarbazons von $\Delta^{5;16}$ -3 β -Acetoxypregnadien-20-on (II) mit Natriumäthylat auf 200° und anschliessende Acetylierung der Reduktionsprodukte wurde das $\Delta^{5;17,20}$ -3 β -Acetoxypregnadien (V) gewonnen.

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

175. Sur les dérivés de la fluorénone IV²⁾.

La diméthyl-1,3-fluorénone

par Louis Chardonnens et Albert Würmli.

(20 VI 50)

Nous avons fait la synthèse de la diméthyl-1,3-fluorénone (I) à partir de la diméthyl-2,4-amino-2'-benzophénone (II). Ce dernier composé a été décrit par A. Drawert³⁾; on l'obtient en condensant l'anhydride phthalique avec le m-xylène au moyen de chlorure d'aluminium⁴⁾, en transformant l'acide diméthyl-2,4-benzophénone-carboxylique-2 en amide et en soumettant ce dernier à la dégradation d'Hofmann. Nous l'avons préparé aussi par une autre voie en partant de l'acide tosyl-anthranilique⁵⁾: on condense le chlorure de cet acide avec le m-xylène au moyen de chlorure d'aluminium et saponifie par l'acide sulfurique concentré la diméthyl-2,4-tosylamino-2'-benzophénone (III) ainsi obtenue. La méthode indiquée par Drawert, bien que plus longue, est préférable; elle est moins pénible et donne un meilleur rendement global.

¹⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger, *Helv.* **22**, 1294 (1939); **25**, 1297 (1942).

²⁾ IIIème communication: *Helv.* **32**, 2340 (1949).

³⁾ A. Drawert, *B.* **32**, 1259 (1899).

⁴⁾ F. Meyer, *B.* **15**, 637 (1882).

⁵⁾ G. Schroeter & O. Eisleb, *A.* **367**, 110 (1909).

Die Fraktionen 1 und 2 wurden vereinigt und aus Chloroform-Methanol umkristallisiert; Smp. 139—140°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Stunden bei 80° getrocknet.

3,723 mg Subst. gaben 10,978 mg CO₂ und 3,275 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₂ Ber. C 80,65 H 10,01% Gef. C 80,47 H 9,84%
 $[\alpha]_D = -71^\circ$ ($c = 0,98$)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt $\Delta^{5;17,20}$ -3 β -Acetoxypregnadien (V)¹⁾ vor.

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

Zusammenfassung.

Durch Erhitzen des Semicarbazons von $\Delta^{5;16}$ -3 β -Acetoxypregnadien-20-on (II) mit Natriumäthylat auf 200° und anschliessende Acetylierung der Reduktionsprodukte wurde das $\Delta^{5;17,20}$ -3 β -Acetoxypregnadien (V) gewonnen.

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

175. Sur les dérivés de la fluorénone IV²⁾.

La diméthyl-1,3-fluorénone

par Louis Chardonnens et Albert Würmli.

(20 VI 50)

Nous avons fait la synthèse de la diméthyl-1,3-fluorénone (I) à partir de la diméthyl-2,4-amino-2'-benzophénone (II). Ce dernier composé a été décrit par A. Drawert³⁾; on l'obtient en condensant l'anhydride phthalique avec le m-xylène au moyen de chlorure d'aluminium⁴⁾, en transformant l'acide diméthyl-2,4-benzophénone-carboxylique-2 en amide et en soumettant ce dernier à la dégradation d'Hofmann. Nous l'avons préparé aussi par une autre voie en partant de l'acide tosyl-anthranilique⁵⁾: on condense le chlorure de cet acide avec le m-xylène au moyen de chlorure d'aluminium et saponifie par l'acide sulfurique concentré la diméthyl-2,4-tosylamino-2'-benzophénone (III) ainsi obtenue. La méthode indiquée par Drawert, bien que plus longue, est préférable; elle est moins pénible et donne un meilleur rendement global.

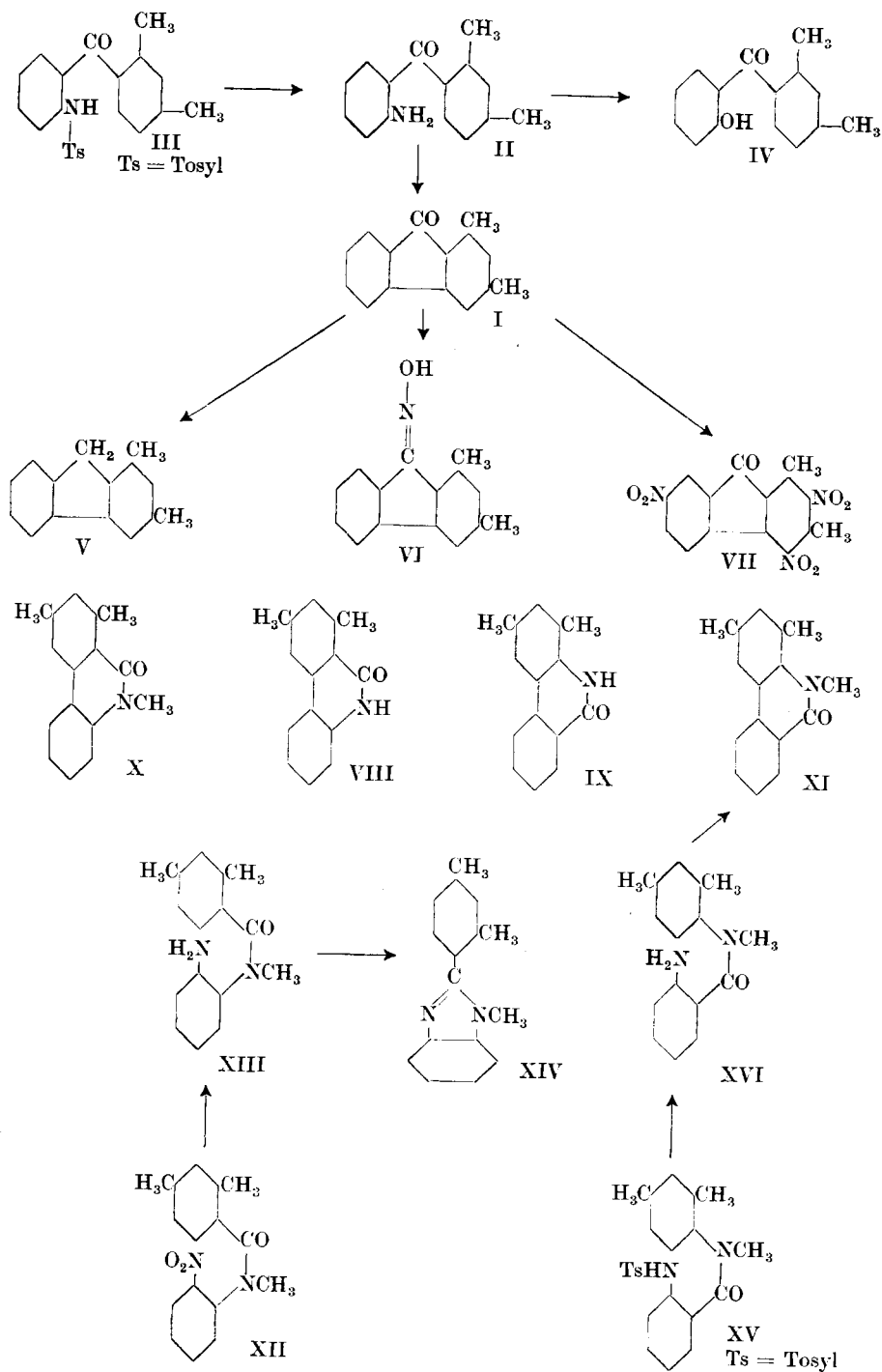
¹⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger, *Helv.* **22**, 1294 (1939); **25**, 1297 (1942).

²⁾ IIIème communication: *Helv.* **32**, 2340 (1949).

³⁾ A. Drawert, *B.* **32**, 1259 (1899).

⁴⁾ F. Meyer, *B.* **15**, 637 (1882).

⁵⁾ G. Schroeter & O. Eisleb, *A.* **367**, 110 (1909).



La diméthyl-2,4-amino-2'-benzophénone (II) est diazotée et la solution du sel de diazonium chauffée au bain-marie. Il se forme, à côté de la diméthyl-1,3-fluorénone (I), un peu de diméthyl-2,4-hydroxy-2'-benzophénone (IV). Nous avons caractérisé la diméthyl-1,3-fluorénone par son oxime VI, par son produit de réduction, le diméthyl-1,3-fluorène (V), et par son dérivé trinitré, auquel nous attribuons, d'après ce que l'on sait de la nitration de la méthyl-3-fluorénone¹⁾, la formule de la diméthyl-1,3-trinitro-2,4,7-fluorénone (VII).

En soumettant l'oxime VI à la transposition de *Beckmann*²⁾, nous avons obtenu une diméthyl-phénanthridone, pour laquelle deux formules sont possibles: diméthyl-6,8-phénanthridone (VIII) ou diméthyl-1,3-phénanthridone (IX)³⁾. La synthèse indépendante de ces deux composés s'étant révélée difficile, nous avons essayé celle de leurs dérivés méthylés sur l'azote, soit de la triméthyl-6,8,10-phénanthridone (X) et de la triméthyl-1,3,10-phénanthridone (XI).

La préparation de la première ne nous a pas réussi. La tentative suivait le chemin suivant: par l'action du chlorure de l'acide diméthyl-2,4-benzoïque sur la N-méthyl-nitro-2-aniline, nous avons obtenu la N-méthyl-N-(diméthyl-2,4-benzoyl)-nitro-2-aniline (XII) et avons réduit celle-ci par le fer en milieu acétique. Le produit de réduction, la N-méthyl-N-(diméthyl-2,4-benzoyl)-amino-2-aniline (XIII), se laisse diazoter normalement, mais les essais de cyclisation en triméthyl-6,8,10-phénanthridone ont échoué. Le composé donne, par contre, avec une extrême facilité⁴⁾, le méthyl-1-(diméthyl-2,4-phényl)-2-benziminazole (XIV).

La synthèse de la triméthyl-1,3,10-phénanthridone isomère (XI) a pu être réalisée. Nous avons condensé le chlorure de l'acide tosyl-anthranilique avec la N-méthyl-diméthyl-2,4-aniline. Le produit obtenu XV fournit par l'action de l'acide sulfurique concentré la N-méthyl-N-(amino-2-benzoyl)-diméthyl-2,4-aniline (XVI) qui par diazotation se cyclise en triméthyl-1,3,10-phénanthridone. Le rendement est faible.

A fin de comparaison, nous avons essayé de métyler sur l'azote la diméthyl-phénanthridone obtenue à partir de l'oxime de la diméthyl-1,3-fluorénone. Cette opération n'a malheureusement fourni qu'une quantité minime de produit, de telle sorte que la constitution de cette diméthyl-phénanthridone reste encore indéterminée.

¹⁾ L. Chardonnes & C. Perriard, *Helv.* **28**, 593 (1945); L. Chardonnes & H. Lienert, *Helv.* **32**, 2340 (1949).

²⁾ Voir p.ex. F. J. Moore & E. H. Huntress, *Am. Soc.* **49**, 2618 (1927).

³⁾ Numérotation suivant *Beilstein's Handb. der org. Chemie*, 4. Aufl., Bd. 21, S. 134.

⁴⁾ Cf. H. Hübner, *A.* **208**, 303 (1881); R. L. McKee, M. K. McKee & R. W. Bost, *Am. Soc.* **68**, 1904 (1946).

Partie expérimentale¹⁾.

Diméthyl-2,4-tosylamino-2'-benzophénone (III). Dans un ballon rond de 250 cm³ on chauffe au bain-marie, à l'abri de l'humidité, sous une pression de 140 à 150 mm Hg, le mélange de 5 g d'acide tosyl-anthranilique²⁾, 60 cm³ de m-xylène et 4 g de pentachlorure de phosphore. Au bout d'une heure, le dégagement de gaz chlorhydrique est terminé. On refroidit et rétablit la pression ordinaire. On ajoute alors 12,5 g de chlorure d'aluminium pulvérisé, que l'on a laissé se corroder³⁾ en l'exposant à l'air pendant 3 heures, tout en le remuant fréquemment. On met le mélange sous pression réduite (140–150 mm) et chauffe durant 3 heures au bain-marie. On décompose la masse réactionnelle par la glace et l'acide chlorhydrique, entraîne le m-xylène en excès par la vapeur d'eau et extrait le résidu à l'éther. On lave la solution étherée avec une solution de carbonate de sodium à 5%, puis à l'eau et distille l'éther. Il reste une masse visqueuse dont on extrait le produit de condensation au moyen de soude caustique chaude à 4%; la cétone est précipitée par acidulation: 2,2 g, soit 34% de la théorie.

On purifie le produit par deux cristallisations dans l'alcool. Tablettes incolores solubles dans l'éther et dans l'alcool chaud; F. 105–106°.

0,2756 g subst. ont donné 0,7048 g CO₂ et 0,1423 g H₂O

0,2555 g subst. ont donné 0,1577 g BaSO₄

C ₂₂ H ₂₁ O ₃ NS	Calculé C 69,63	H 5,58	S 8,45%
(379,46)	Trouvé „ 69,79	„ 5,78	„ 8,48%

Diméthyl-2,4-amino-2'-benzophénone (II). On dissout 1 g du produit précédent dans 15 cm³ d'acide sulfurique concentré et laisse la solution 3 jours à la température ordinaire. On traite avec précaution par 15 cm³ d'eau, filtre et neutralise, tout en refroidissant, par l'ammoniaque concentrée. Le produit se précipite en flocons jaunes. Le rendement est quantitatif; F. 89°. *A. Drawert*⁴⁾, qui a préparé ce produit d'une autre manière, donne le même F.

Diméthyl-1,3-fluorénone (I) et diméthyl-2,4-hydroxy-2'-benzophénone (IV). On dissout 5 g de l'amine ci-dessus dans un mélange de 10 cm³ d'acide sulfurique concentré et de 20 cm³ d'eau, refroidit à 0° et traite goutte à goutte, en maintenant à cette température, par une solution de 1,6 g de nitrite de sodium dans 30 cm³ d'eau. On filtre et chauffe la solution à 80° durant une heure. On reprend à l'éther l'huile rougeâtre qui s'est séparée, lave la solution d'abord à l'acide chlorhydrique dilué, puis abondamment avec de la potasse caustique à 1% (en tout 1½ à 2 litres), enfin à l'eau et distille l'éther. Le résidu orangé est soumis à l'entraînement à la vapeur d'eau. La *diméthyl-1,3-fluorénone*, de couleur jaune, passe péniblement; il faut environ 8 litres d'eau pour entraîner 1 g de produit. Le rendement est de 3,1 g, soit 68% de la théorie. F. 111°.

Pour l'analyse, on cristallise le produit dans le méthanol. Aiguilles jaunes, F. 112°, peu solubles dans l'éther de pétrole et la ligroïne, facilement dans les autres dissolvants usuels. La solution dans l'acide sulfurique concentré est rouge vineux.

0,1609 g subst. ont donné 0,5109 g CO₂ et 0,0873 g H₂O

C₁₅H₁₂O (208,25) Calculé C 86,51 H 5,81% Trouvé C 86,65 H 6,07%

L'extrait alcalin contient la *diméthyl-2,4-hydroxy-2'-benzophénone*. On l'en précipite (0,4 g) par acidulation et la purifie par cristallisations répétées dans la ligroïne. Cristaux presque incolores, F. 66°. Les sels alcalins sont peu solubles dans l'eau.

20,75 mg subst. ont donné 60,65 mg CO₂ et 11,79 mg H₂O

C₁₆H₁₄O₂ (226,26) Calculé C 79,62 H 6,24% Trouvé C 79,76 H 6,36%

¹⁾ Les F. ont été corrigés.

²⁾ *G. Schroeter & O. Eisleb*, A. **367**, 110 (1909).

³⁾ Cf. *R. Stoermer & H. Fincke*, B. **42**, 3118 (1909).

⁴⁾ B. **32**, 1260 (1899).

Diméthyl-1,3-fluorène (V). On chauffe en tube scellé à 180° pendant 6 heures le mélange de 2,08 g (0,01 mole) de diméthyl-1,3-fluorénone, 3 cm³ d'hydrate d'hydrazine et la solution de 0,8 g de sodium dans 15 cm³ d'alcool absolu. Après refroidissement, on traite le contenu du tube par un peu d'eau, essore le précipité et le cristallise dans le méthanol: 1,3 g, soit 67% de la théorie; F. 85—86°. On purifie le produit par deux nouvelles cristallisations dans le méthanol. Bâtonnets très faiblement jaunâtres, F. 87°.

0,2063 g subst. ont donné 0,7021 g CO₂ et 0,1372 g H₂O
 C₁₅H₁₄ (194,26) Calculé C 92,74 H 7,26% Trouvé C 92,87 H 7,44%

Oxime de la diméthyl-1,3-fluorénone (VI). On dissout 3 g de diméthyl-1,3-fluorénone dans 45 cm³ d'alcool, ajoute 1,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2 g carbonate de baryum pulvérisé et chauffe le mélange à reflux au bain-marie pendant 2 heures. On filtre à chaud et lave le résidu avec un peu d'alcool chaud. Par refroidissement du filtrat, l'oxime se sépare en longues aiguilles jaunâtres; on en récolte encore une certaine quantité en concentrant les eaux-mères alcooliques. Rendement total: 3 g, soit 94% de la théorie; F. 196°. On purifie le produit en le cristallisant dans le benzène et dans l'alcool. Fines aiguilles presque incolores, F. 197—198°.

0,2561 g subst. ont donné 0,7596 g CO₂ et 0,1380 g H₂O
 0,1015 g subst. ont donné 5,8 cm³ N₂ (11°, 705 mm)
 C₁₅H₁₃ON Calculé C 80,69 H 5,87 N 6,27%
 (223,26) Trouvé „ 80,94 „ 6,03 „ 6,37%

Transposition de Beckmann: Diméthyl-phénanthridone (VIII ou IX). On dissout 1,11 g (0,005 moles) d'oxime dans 15 cm³ d'oxychlorure de phosphore, ajoute 1,3 g de pentachlorure de phosphore, chauffe le mélange une heure au reflux et distille l'oxychlorure de phosphore dans le vide. On reprend le résidu à l'éther, lave la solution étherée avec une solution de carbonate de sodium à 5%, puis à l'eau et évapore le dissolvant. On chauffe le résidu orangé au reflux avec 100 cm³ d'acide sulfurique à 50% (un peu de diméthyl-1,3-fluorénone se dépose dans le réfrigérant), filtre à chaud et précipite le produit de réaction en diluant avec de l'eau: 0,5 g; F. 225—230°. On purifie le produit en le cristallisant une fois dans le xylène en présence de noir animal et trois fois dans l'alcool. Feuilletts incolores, F. 258°.

17,37 mg subst. ont donné 51,00 mg CO₂ et 9,17 mg H₂O
 19,62 mg subst. ont donné 1,10 cm³ N₂ (18°, 722 mm)
 C₁₅H₁₃ON Calculé C 80,69 H 5,87 N 6,27%
 (223,26) Trouvé „ 80,12 „ 5,91 „ 6,25%

Le produit représente la diméthyl-6,8-phénanthridone (VIII) ou la diméthyl-1,3-phénanthridone (IX).

Nitration de la diméthyl-1,3-fluorénone. 1. On dissout 2,08 g (0,01 mole) de cétone dans 25 cm³ d'acide sulfurique concentré, refroidit à 0° et traite goutte à goutte, en maintenant à cette température, par une solution de 2,02 g (0,02 moles) de nitrate de potassium dans 25 cm³ d'acide sulfurique concentré. On coule la solution sur 200 g de glace et essore le précipité: 2,8 g. Le produit fond entre 180° et 195° et est un mélange. Par cristallisations répétées dans la tyridine on en tire 1,4 g de produit homogène. F. 238°, que l'on cristallise encore dans le toluène. Aiguilles jaune clair.

0,1039 g subst. ont donné 9,0 cm³ N₂ (19°, 703 mm)
 C₁₅H₁₀O₅N₂ (298,25) Calculé N 9,39% Trouvé 9,37%

Le composé est un dérivé dinitré; il s'agit vraisemblablement de la diméthyl-1,3-dinitro-2,7(ou 4,7)-fluorénone.

2. On dissout 0,5 g de diméthyl-1,3-fluorénone dans 5 cm³ d'acide sulfurique concentré et ajoute, à la température ordinaire, le mélange de 3 cm³ d'acide sulfurique concentré et de 3 cm³ d'acide nitrique de D = 1,52. Après quelques heures de repos, on verse

la solution sur 60 g de glace et essore le précipité; F. 228—229°. On le cristallise dans le benzène et dans l'acétone. Tablettes jaunes, F. 236°.

0,1380 g subst. ont donné 15,6 cm³ N₂ (20°, 710 mm)
 C₁₅H₉O₇N₃ (343,25) Calculé N 12,24% Trouvé N 12,30%

Le produit est un dérivé trinitré; on peut lui attribuer la formule de la diméthyl-1,3-trinitro-2,4,7-fluorénone (VII).

N-Méthyl-*N*-(diméthyl-2,4-benzoyl)-nitro-2-aniline (XII). On chauffe au bain-marie pendant 5 heures le mélange de 1,52 g (0,01 mole) de *N*-méthyl-nitro-2-aniline¹⁾ et de 1,9 g (0,01 mole + 15% d'excès) de chlorure de l'acide diméthyl-2,4-benzoïque²⁾. Après refroidissement, on reprend par l'éther, lave la solution étherée avec de la soude caustique à 5%, puis à l'eau et distille le dissolvant. Le résidu (2,7 g), de consistance pâteuse, ne devient pulvérulent qu'au bout de plusieurs semaines et peut alors être cristallisé dans la ligroïne. Prismes jaune clair, F. 82,5°. Dans les essais ultérieurs, le produit de réaction est devenu solide dès qu'il fut mis en contact avec une trace du composé cristallisé.

3,660 mg subst. ont donné 9,100 mg CO₂ et 1,885 mg H₂O
 3,950 mg subst. ont donné 0,358 cm³ N₂ (26°, 734 mm)
 C₁₉H₁₆O₃N₂ Calculé C 67,59 H 5,67 N 9,85%
 (284,31) Trouvé „ 67,85 „ 5,76 „ 9,99%

N-Méthyl-*N*-(diméthyl-2,4-benzoyl)-amino-2-aniline (XIII). On chauffe au reflux jusqu'à vif dégagement d'hydrogène 3 g de limaille de fer avec 50 cm³ d'acide acétique à 12% puis ajoute, dans l'espace d'une demi-heure, par petites portions, 2,84 g (0,01 mole) du produit précédent, en entretenant le dégagement d'hydrogène par un léger chauffage. La réaction terminée, on entraîne l'acide acétique par un courant de vapeur d'eau. Le produit de réaction, huileux, est repris par l'éther, la solution étherée lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de sodium, et le dissolvant distillé. Le résidu est une huile légèrement jaunâtre qui se solidifie par trituration: 2,0 g. On cristallise le produit dans le mélange à volumes égaux de benzène et de ligroïne. Cristaux irréguliers incolores, F. 129°.

3,570 mg subst. ont donné 9,860 mg CO₂ et 2,230 mg H₂O
 4,210 mg subst. ont donné 0,441 cm³ N₂ (22°, 724,5 mm)
 C₁₈H₁₈ON₂ Calculé C 75,56 H 7,13 N 11,02%
 (254,32) Trouvé „ 75,37 „ 6,99 „ 11,55%

L'amine se laisse normalement diazoter. Les essais de cyclisation avec ou sans poudre de cuivre ont échoué; on n'obtient qu'un produit pâteux dont on ne peut rien tirer.

Méthyl-1-(diméthyl-2,4-phényl)-2-benziminazole (XIV). Ce composé se forme, entre autres, si l'on sèche la solution étherée du produit précédent avec de l'hydroxyde de potassium au lieu de sulfate de sodium. Après évaporation du dissolvant, on cristallise dans le sulfure de carbone. Cristaux irréguliers incolores, F. 130,5°, se dissolvant facilement dans les acides minéraux étendus.

3,080 mg subst. ont donné 9,210 mg CO₂ et 1,790 mg H₂O
 3,990 mg subst. ont donné 0,432 cm³ N₂ (22°, 724 mm)
 C₁₆H₁₆N₂ Calculé C 81,32 H 6,83 N 11,85%
 (236,31) Trouvé „ 81,60 „ 6,50 „ 11,94%

N-Méthyl-*N*-(tosylamino-2-benzoyl)-diméthyl-2,4-aniline (XV). On chauffe au reflux à 130° durant 3 à 4 heures le mélange de 3,09 g (0,01 mole) de chlorure de l'acide tosyl-anthranilique³⁾ et de 1,35 g (0,01 mole) de *N*-méthyl-diméthyl-2,4-aniline⁴⁾. La masse encore chaude est versée dans un mortier où elle se solidifie peu à peu. On la cristallise

¹⁾ E. H. Usherwood & M. A. Whiteley, Soc. **123**, 1084 (1923).

²⁾ E. Ador & F. Meier, B. **12**, 1970 (1879).

³⁾ G. Schroeter & O. Eisleb, A. **367**, 111 (1909).

⁴⁾ F. Ullmann, A. **327**, 109 (1903); J. Pinnow & P. Oesterreich, B. **31**, 2930 (1898).

dans l'alcool: 2,9 g, soit 71% de la théorie, F. 134—136°. Le produit est assez pur pour le traitement ultérieur. Pour l'analyse, on le cristallise encore deux fois dans l'alcool. Prismes incolores. F. 137—137,5°.

0,1529 g subst. ont donné 0,3805 g CO₂ et 0,0849 g H₂O

0,1778 g subst. ont donné 0,1053 g BaSO₄

C ₂₃ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	Calculé C 67,62	H 5,92	S 7,85%
(408,51)	Trouvé „ 67,91	„ 6,21	„ 8,13%

N-Méthyl-N-(amino-2-benzoyl)-diméthyl-2,4-aniline (XVI). On dissout à froid 5 g du produit précédent dans 25 cm³ d'acide sulfurique concentré et laisser reposer la solution pendant 7 jours à la température ordinaire. On traite ensuite, en refroidissant bien, par 50 cm³ d'eau et neutralise par l'ammoniaque concentrée. Le produit de réaction, pâteux, est repris à l'éther, la solution étherée séchée sur la potasse caustique et le dissolvant distillé. Le résidu, 2,8 g, est encore pâteux et n'a pu être cristallisé. Pour l'analyse, on prépare le chlorhydrate en dissolvant l'amine à chaud dans l'acide chlorhydrique 1:1; le produit se sépare par refroidissement en cristaux arborescents incolores, ne montrant pas de F. net.

0,1027 g subst. ont donné 9,0 cm³ N₂ (15°, 716 mm)

0,1414 g subst. ont donné 0,0694 g AgCl

C ₁₆ H ₁₈ ON ₂ , HCl	Calculé N 9,63	Cl 12,19%
(290,79)	Trouvé „ 9,79	„ 12,14%

Triméthyl-1,3,10-phénanthridone (XI). On dissout 2,54 g (0,01 mole) de l'amine précédente dans le mélange de 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 25 cm³ d'eau, refroidit à -5° et diazote au moyen d'une solution de 0,69 g de nitrite de sodium dans 15 cm³ d'eau. On chauffe à 30° et ajoute, en agitant bien, 1 g de poudre de cuivre. Le dégagement d'azote cesse au bout d'une demi-heure. On achève la réaction en chauffant encore une demi-heure à 80° sur le bain-marie, refroidit, extrait à l'éther, filtre, lave avec de la potasse caustique à 5% et sèche sur du chlorure de calcium. L'évaporation du dissolvant laisse un résidu pâteux, brun, mêlé de cristaux. On le cristallise dans l'alcool. Le rendement n'est que de 0,2 g; F. 193°. Pour l'analyse, on recristallise dans l'alcool, l'acide acétique et le méthanol. Petites aiguilles incolores, brillantes, F. 194°.

2,915 mg subst. ont donné 8,650 mg CO₂ et 1,685 mg H₂O

5,640 mg subst. ont donné 0,316 cm³ N₂ (24,5°, 727 mm)

C ₁₈ H ₁₅ ON	Calculé C 80,98	H 6,37	N 5,90%
(237,29)	Trouvé „ 80,98	„ 6,47	„ 6,15%

RÉSUMÉ.

On décrit la synthèse de la diméthyl-1,3-fluorénone et de son produit de réduction, le diméthyl-1,3-fluorène. L'oxime de la diméthyl-1,3-fluorénone fournit par transposition de *Beckmann* une diméthyl-phénanthridone dont la constitution n'a pas pu être établie. On décrit la synthèse de la triméthyl-1,3,10-phénanthridone.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

176. Odeur et Constitution V¹).**Synthèse de l'ambréinolide à partir du sclaréol**par **E. Lederer** et **M. Stoll**.

(20 VI 50)

La transformation du diterpène végétal *sclaréol* en un produit de dégradation du triterpène animal *ambréine*, que nous décrivons dans le présent mémoire, présente un intérêt pour deux raisons.

D'abord parce qu'il est ainsi définitivement prouvé que la partie bicyclique de l'ambréine (I), avec son hydroxyle, a la même structure et la même configuration que la partie correspondante du sclaréol (III); ensuite parce que l'ambréinolide (II) devient ainsi une substance facile à préparer en grande quantité, et avec lui tous les produits de dégradation et de transformation que nous avons décrit dans un mémoire précédent²).

L'identité des squelettes carbonés de la partie bicyclique de l'ambréine et de celle des diterpènes végétaux avait déjà été démontrée par *Ruzicka, Dürst & Jeger*³) par dégradation de l'ambréinolide (II) en un acide bicyclique saturé $C_{16}H_{28}O_2$ commun (IV)⁴). L'identité de la position et de la configuration de l'hydroxyle de l'ambréine et de celui du sclaréol, ressort de l'identité de la γ -lactone $C_{16}H_{26}O_2$ (V), isolée des produits d'oxydation de l'ambréine⁵), avec celle obtenue par *Ruzicka & Janot*⁶) à partir du sclaréol (III).

Mais étant donné que cette lactone V avait été obtenue à partir de l'ambréine avec un très faible rendement seulement (l'ambréinolide (II) étant le principal produit d'oxydation⁷)), nous avons cherché à relier l'ambréine (I) au sclaréol (III) d'une façon plus directe et plus sûre.

¹) Communication IV, *Helv.* **33**, 1338 (1950). La présente communication constitue en même temps la 8ème communication du laboratoire de *E. Lederer* sur les constituants de l'ambre gris; 7ème communication: *C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky*, *Bl.* **1950**, sous presse.

²) Voir 7ème communication *Lederer*, et IVème communication *Stoll*, l.c.

³) *Helv.* **30**, 353 (1947).

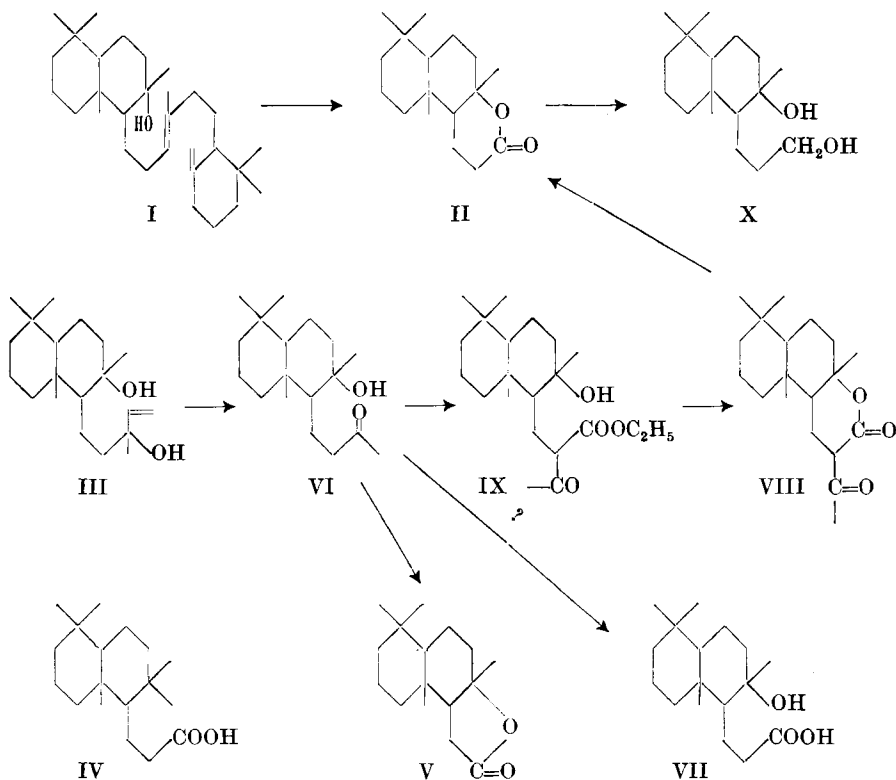
⁴) Pour un résumé récent de la chimie de l'ambréine, voir *E. Lederer*: «Odeurs et Parfums des Animaux», dans *Progrès de la chimie des substances organiques naturelles*, Vol. **6**, *Springer*, Vienne, 1950.

⁵) *E. Lederer & D. Mercier*, *Exper.* **3**, 188 (1947).

⁶) *Helv.* **14**, 645 (1931).

⁷) *L. Ruzicka & F. Lardon*, *Helv.* **29**, 912 (1946); *E. Lederer, F. Marx, D. Mercier & G. Pérot*, *Helv.* **29**, 1354 (1946).

Nous avons d'abord essayé d'obtenir l'ambréinolide (II) par oxydation, par l'hypobromite ou l'hypoiodite¹⁾, de l'hydroxycétone C₁₈H₃₂O₂ (VI) obtenue par *Ruzicka, Seidel & Engel*²⁾ par oxydation permanganique du sclaréol (III). Ces oxydations de VI par l'hypobromite ou l'hypoiodite semblent cependant suivre un cours différent, car nous avons obtenu un acide C₁₇H₃₀O₃ qui ne contient pas les deux atomes d'hydrogène mobiles de l'hydroxyacide VII.



La voie suivante a conduit au but: l'hydroxycétone VI a été condensée avec le carbonate d'éthyle, en présence d'hydrure de sodium, d'après *F. W. Swamer & C. R. Hauser*³⁾. Nous avons ainsi obtenu, avec un très bon rendement, une substance C₁₉H₃₀O₃, F. 150—152°, donnant une très forte coloration rouge-violette avec le trichlorure de fer et ayant probablement la formule VIII. Dans la carbéthoxylation d'une méthylcétone ayant un méthylène avoisinant, le carbonyle se fixe généralement sur le méthyle³⁾. Mais il semble que dans le cas pré-

¹⁾ Voir *R. E. Marker & R. B. Wagner*, *Am. Soc.* **64**, 1842 (1942).

²⁾ *Helv.* **25**, 621 (1942).

³⁾ *Am. Soc.* **72**, 1352 (1950).

sent la carbéthoxylation se soit portée sur le méthylène en donnant l'isomère IX. Par élimination de l'alcool, ce dernier s'est spontanément lactonisé en VIII¹⁾. Le spectre d'absorption dans l'UV. semble être en accord avec cette formule (voir fig. 1).

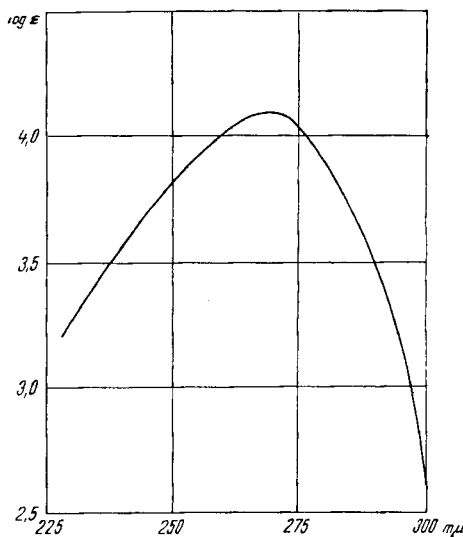


Fig. 1.

$C_{19}O_{20}O_3$ (VIII) F. 152° (spectre UV. dans l'alcool).

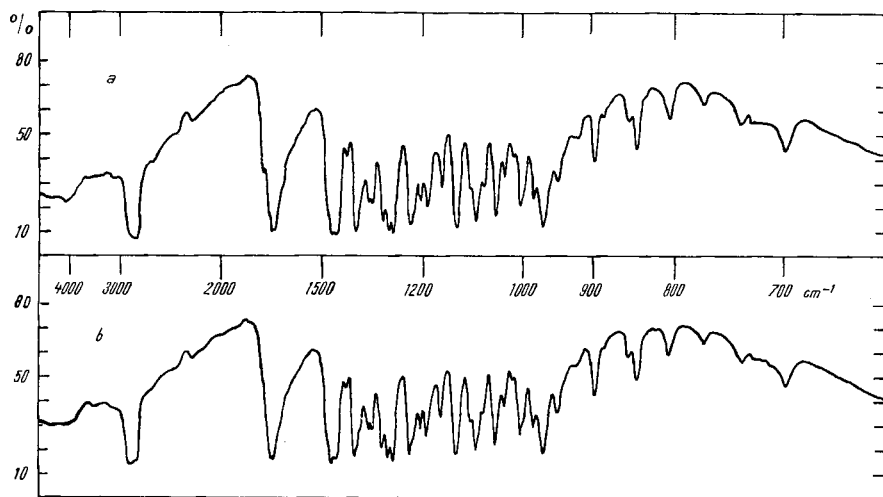


Fig. 2.

Spectre IR. d'ambréinolide préparé en partant: a, du sclaréol; b, de l'ambréine.

¹⁾ Nous avançons cette explication sous réserve de confirmation ultérieure.

La scission acide de la β -cétolactone VIII donne l'ambréinolide (II) avec le 80% du rendement théorique. L'identité de l'ambréinolide ainsi obtenu a été vérifiée par le point de fusion de deux mélanges — celui des lactones mêmes F. 141⁰¹) et celui des glycols F. 133⁰ (X) résultant de sa réduction par le LiAlH_4 ²) — et finalement par le spectre infrarouge (voir fig. 2). (Nous remercions *L. Ruzicka* et *Hs. H. Günt-hard* d'avoir bien voulu déterminer ce spectre IR.)

Partie expérimentale.

(Nous remercions *D. Mercier* de son aide technique.)

Hydroxycétone $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (VI). Nous avons obtenu cette substance par oxydation permanganique du sclaréol, d'après *Ruzicka, Seidel & Engel*³). Ces auteurs l'ont décrite comme composé peu stable, F. 91—92⁰, se déshydratant facilement. Nous l'avons obtenue à l'état pur par chromatographie sur alumine (1,0 g sur 50 g d'alumine d'activité II/III). Eluée par l'éther et recristallisée dans l'éther de pétrole, cette hydroxycétone se présente sous forme de beaux prismes fondant à 101—103⁰⁴). (α) $D = +3,5^0$ (CHCl_3 , $c = 2,0$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Calculé C 77,71 H 11,5% Trouvé C 76,91 H 11,69%

Hydroxyacide $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$. 590 mg d'hydroxycétone VI brute, F. 75—82⁰, sont dissous dans 108 cm³ de dioxane et traités en une heure à 20⁰ avec 60 cm³ d'une solution de KOH à 5%, contenant 3,75 g d'iode et 7,5 g de KI; on porte ensuite la température à 80⁰ pendant une heure, puis on acidifie et on réduit l'iode par le bisulfite de Na.

La partie acide (VII), 560 mg, recristallisée deux fois dans l'éther de pétrole, puis dans l'alcool aqueux, se présente sous forme de paillettes brillantes ayant un double point de fusion; 85—88⁰, puis 163—166⁰.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Calculé C 72,30 H 10,71 «H» mobile 0,72%
 Trouvé „ 72,36 „ 10,77 „ „ 0,35%

β -Cétolactone $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (VIII). 900 mg d'hydroxycétone VI, F. 82—88⁰, dans 2 cm³ d'éther absolu, sont ajoutés goutte à goutte à 210 mg de NaH⁵) couverts de 2 cm³ d'éther absolu et se trouvant dans un tube à essai muni d'un agitateur très rapide et effectuant constamment le broyage de l'hydrure. (*Swamer & Hauser*⁶) effectuent toutes les carbéthoxylations dans un broyeur à galets). On chauffe 1 heure au bain-marie. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,6 g de carbonate d'éthyle dissous dans 2 cm³ d'éther, en maintenant l'ébullition. Après une heure, on décompose avec un excès d'acide acétique dans l'éther, en refroidissant à 0⁰. On extrait ensuite le produit de réaction à l'éther et on isole la partie neutre. Elle pèse 920 mg et cristallise rapidement. Après recristallisation

¹) *L. Ruzicka & F. Lardon, Helv. 29, 912 (1946).*

²) *E. Lederer, C. Collin-Asselineau, D. Mercier & J. Polonsky, Bl. 1950, sous presse.*

³) *Helv. 25, 621 (1942).*

⁴) Ce produit peut être obtenu quelquefois sans chromatographie par cristallisation avec amorçage. Il s'agit peut-être de polymorphie, mais il est plus probable que le produit F. 103⁰ soit un héli-acétale cyclique, car il ne se laisse pas condenser avec le carbonate d'éthyle.

⁵) Il est indiqué de broyer le NaH sous atmosphère d'azote.

⁶) *Am. Soc. 72, 1352 (1950).*

dans l'alcool dilué, puis dans le benzène-éther de pétrole, on obtient des prismes incolores fondant à 151–152,5°. $(\alpha)_D^{20} = +93^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,44$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Calculé C 74,47 H 9,87% Trouvé C 74,13 H 10,06%

Pas de groupe éthoxyle.

Ambréinolide (II). 400 mg du cétolactone VIII sont saponifiés par 16 heures d'ébullition dans 30 cm³ de potasse alcoolique à 5%. On isole la partie lactonique après acidification et obtient 250 mg de cristaux incolores, fondant après recristallisation dans l'éther à 140–141°. Pas de dépression du point de fusion avec l'ambréinolide provenant de l'ambréine.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Calculé C 77,22 H 10,67% Trouvé C 77,04 H 10,79%

$[\alpha]_D = 30,8^\circ$ ($c = 1,086$); $[\alpha]_D$ d'ambréinolide d'ambre gris = 29,2° ($c = 1,13$), tous les deux mesurés en chloroforme.

Il n'y a pas de dépression des F. des glycols correspondants.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Calculé C 76,06 H 12,02% Trouvé C 75,90 H 11,96%

RÉSUMÉ.

On a transformé le sclaréol en ambréinolide.

Institut de Biologie Physico-chimique, Paris,
et Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie*
(*Secrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

177. Synthesen von Carotinoidfarbstoffen III.

Totalsynthese des Lycopins

von P. Karrer, C. H. Eugster und E. Tobler.

(20. VI. 50.)

Ähnlich wie β -Carotin¹⁾ konnte auch Lycopin synthetisch gewonnen werden.

Wir gingen vom ψ -Jonon (I) aus und führten dieses mittels Propargylbromid und Zink in den Acetylen-alkohol II (4,8,12-Trimethyltridecatrien-(5,7,11)-in-(1)-ol-(4) über. Die Verbindung wurde noch nicht ganz rein erhalten, da sich aus ihr bei der Destillation etwas Wasser abspaltete, so dass ihr eine kleine Menge des Kohlenwasserstoffs III beigemischt war; die Kohlenstoffanalysen ergaben daher etwas zu hohe Werte.

Die Dimagnesium-Verbindung des Acetylenalkohols II brachten wir mit Octen-(4)-dion-(2,7) (IV) in Umsatz, reinigten das entstandene, amorphe Tetraol V chromatographisch, reduzierten dessen Acetylenbindungen zu Kohlenstoffdoppelbindungen und spalteten aus dem Tetraol VI mittels Toluolsulfonsäure in Toluol Wasser ab. Hierbei ent-

¹⁾ Vgl. Helv. **33**, 1172 (1950).

dans l'alcool dilué, puis dans le benzène-éther de pétrole, on obtient des prismes incolores fondant à 151–152,5°. $(\alpha)_D^{20} = +93^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,44$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Calculé C 74,47 H 9,87% Trouvé C 74,13 H 10,06%

Pas de groupe éthoxyle.

Ambréinolide (II). 400 mg du cétolactone VIII sont saponifiés par 16 heures d'ébullition dans 30 cm³ de potasse alcoolique à 5%. On isole la partie lactonique après acidification et obtient 250 mg de cristaux incolores, fondant après recristallisation dans l'éther à 140–141°. Pas de dépression du point de fusion avec l'ambréinolide provenant de l'ambréine.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Calculé C 77,22 H 10,67% Trouvé C 77,04 H 10,79%

$[\alpha]_D = 30,8^\circ$ ($c = 1,086$); $[\alpha]_D$ d'ambréinolide d'ambre gris = 29,2° ($c = 1,13$), tous les deux mesurés en chloroforme.

Il n'y a pas de dépression des F. des glycols correspondants.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Calculé C 76,06 H 12,02% Trouvé C 75,90 H 11,96%

RÉSUMÉ.

On a transformé le sclaréol en ambréinolide.

Institut de Biologie Physico-chimique, Paris,
et Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie*
(*Secrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

177. Synthesen von Carotinoidfarbstoffen III.

Totalsynthese des Lycopins

von P. Karrer, C. H. Eugster und E. Tobler.

(20. VI. 50.)

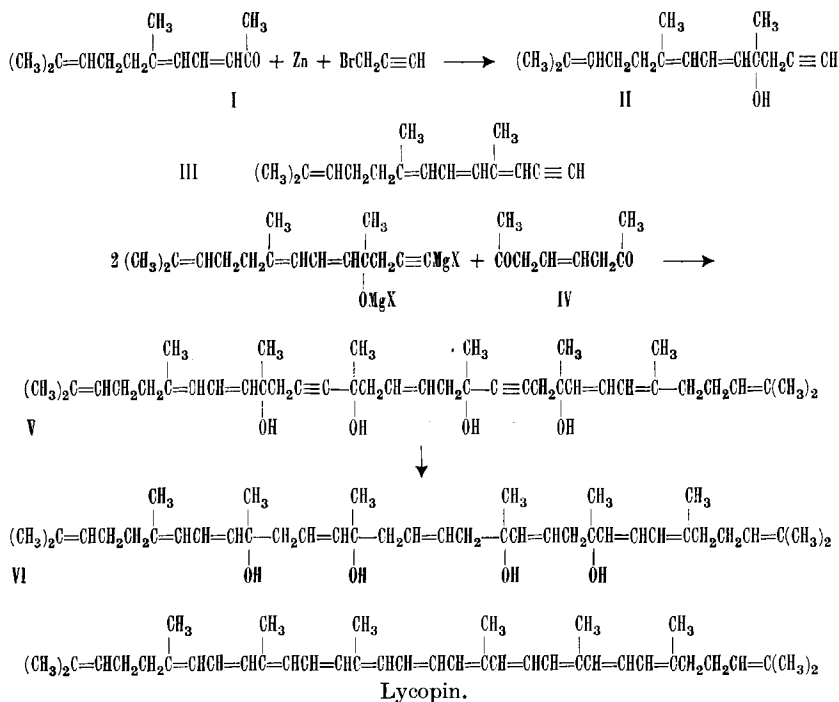
Ähnlich wie β -Carotin¹⁾ konnte auch Lycopin synthetisch gewonnen werden.

Wir gingen vom ψ -Jonon (I) aus und führten dieses mittels Propargylbromid und Zink in den Acetylen-alkohol II (4,8,12-Trimethyltridecatrien-(5,7,11)-in-(1)-ol-(4) über. Die Verbindung wurde noch nicht ganz rein erhalten, da sich aus ihr bei der Destillation etwas Wasser abspaltete, so dass ihr eine kleine Menge des Kohlenwasserstoffs III beigemischt war; die Kohlenstoffanalysen ergaben daher etwas zu hohe Werte.

Die Dimagnesium-Verbindung des Acetylenalkohols II brachten wir mit Octen-(4)-dion-(2,7) (IV) in Umsatz, reinigten das entstandene, amorphe Tetraol V chromatographisch, reduzierten dessen Acetylenbindungen zu Kohlenstoffdoppelbindungen und spalteten aus dem Tetraol VI mittels Toluolsulfonsäure in Toluol Wasser ab. Hierbei ent-

¹⁾ Vgl. Helv. **33**, 1172 (1950).

stand ein Gemisch von Carotinoidfarbstoffen, aus dem sich durch Chromatographie an Calciumhydroxyd Lycopin in reiner, kristallisierter Form gewinnen liess.



Das synthetische Lycopin stimmte in Absorptionsspektrum, Kristallform, Carr-Price-Reaktion, Schmelzpunkt und chromatographischem Verhalten (Mischchromatogramm) mit der natürlichen Verbindung völlig überein. Die Ausbeute an der Verbindung ist bis jetzt noch gering, kleiner als die an β -Carotin bei dessen Synthese. Die anderen Carotinoidfarbstoffe, die sich bei der Synthese des Lycopins bilden, scheinen zur Hauptsache cis-trans-Isomere des gewöhnlichen (trans) Lycopins zu sein. Sie konnten bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden, finden sich im Chromatogramm zur Hauptsache unter der (trans) Lycopin-Zone, geben keine scharfen Absorptionsspektren (Isomerengemische) und lassen sich durch Einwirkung von Jod teilweise in trans Lycopin umlagern.

Nachtrag bei der Korrektur. Inzwischen haben wir auch das Carotin mit zwei α -Jononringen, das noch unbekannt war, in analoger Art wie β -Carotin synthetisiert. Die prachtvoll kristallisierte Verbindung schmilzt bei 190° (korr.) und besitzt in CS_2 folgende Absorptionsmaxima: 501, 470 $\text{m}\mu$; in Petroläther: 470, 439 $\text{m}\mu$.

Die neue Verbindung wird ε_1 -Carotin genannt.

Experimenteller Teil.

4,8,12-Trimethyl-tridecatrien-(5,7,11)-in-(1)-ol-(4) (II). Zu 11 g mit Jod aktivierter Zinkwolle in 20 cm³ Äther und 5 cm³ Benzol tropfte man eine Lösung von 20 g Propargylbromid, 32,2 g reinem Pseudojonon und 100 mg Kupferacetessigester in 10 cm³ Benzol und 100 cm³ Äther. Nach dem Nachlassen der Reaktion wurde das Gemisch 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt und hierauf auf Eiswasser und Ammonchlorid gegossen. Das mit Äther extrahierte Öl kochten wir nach dem Abfiltrieren des Lösungsmittels in 100 cm³ absolutem Methanol während 1 Stunde mit 10 g *Girard*-Reagens P. Darauf goss man die Lösung auf Eiswasser, zog mit Äther aus, verdunstete das Lösungsmittel des Ätherextraktes und destillierte das zurückgebliebene Öl im Kugelrohr. Unter 0,03 mm ging der Acetylenalkohol II bei 98–100° als blassgelbes Öl über, das sich beim Aufbewahren im Vakuum bald dunkel färbte. Die Verbindung neigte zur Verharzung und Wasserabspaltung. Letztere trat, wie die Analyse zeigt, zum Teil schon während der Destillation ein. Ausbeute 16 g. Ein beträchtlicher Teil des Reaktionsproduktes verharzte.

C₁₆H₂₄O (232,4) Ber. C 82,7 H 10,4% Gef. C 83,9 H 10,5%

Umsatz der Magnesiumverbindung des Acetylenalkohols II mit Octen-(4)-dion-(2,7). Wir verfahren bei diesem Umsatz ähnlich wie bei der Synthese des β -Carotins¹⁾. 15 g des Acetylenalkohols II wurden durch Zugabe einer Lösung von Äthylmagnesiumbromid in das Dimagnesiumsalz übergeführt. Die Gasentwicklung bei der Zugabe des Äthylmagnesiumbromids war für das erste Mol C₈H₁₆MgBr sehr rasch, wurde aber nachher trotz Zugabe von Kupfer(I)-chlorid langsamer, so dass erhitzt werden musste. Der Verbrauch an *Grignard*'scher Lösung betrug nicht ganz 2 Mol. Hierauf setzten wir 3,76 g Octen-(4)-dion-(2,7) hinzu, liessen das Reaktionsgemisch über Nacht stehen und erhitzten anschliessend noch während 30 Minuten zum Sieden. Nach dem Zerlegen des Reaktionsgemisches mit Eis und Ammonchloridlösung wurden die Ätherauszüge gewaschen, getrocknet und nach dem Einengen durch eine Säule von Aluminiumoxyd (27 × 2,3 cm) filtriert. Die Äther-Eluate haben wir verworfen (16,6 g). Das in der Absorptionssäule festgehaltene Tetraol V eluierten wir mit einem Gemisch von Äther und 20 Volumenprozent Methanol und erhielten dabei 3,0 g eines gelben, zähen Öls. In diesem Rohprodukt ist das Tetraol V enthalten.

Hydrierung des Tetraols V zum Tetraol VI. Wir haben das rohe Tetraol V durch eine zweite Adsorption an Aluminiumoxyd, die in derselben Weise wie die vorherbeschriebene ausgeführt worden ist, nochmals gereinigt und die Verbindung hierauf in Essigesterlösung durch eine kleine Schicht Norit filtriert. Diese Vorreinigung erwies sich für die Hydrierung günstig.

Die Hydrierung der beiden Acetylendoppelbindungen in dem Tetraol V zu Äthylen-doppelbindungen führten wir in Essigester aus. Für ca. 0,5 g des Tetraols V wurden 15 cm³ Essigester und 5 mg 3-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator verwendet. Die berechnete Menge Wasserstoff (2 Mol) wurde innerhalb von ca. 2 Stunden aufgenommen. Dann haben wir die Hydrierung abgebrochen, die Essigesterlösungen durch eine kleine Säule von Calciumhydroxyd filtriert und die Adsorptionssäule mit Methanol-haltigem Essigester nachgewaschen. Das hellgelbliche Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand bestand aus dem rohen Tetraol VI.

Überführung des Tetraols VI in Lycopin. 460 mg des rohen Tetraols VI wurden in 35 cm³ Toluol gelöst und auf dem Wasserbad auf 90° erhitzt. Dann gab man in einem Guss eine heisse Lösung von 20 mg wasserfreier Toluolsulfosäure in Toluol hinzu und erhitzte eine Minute im Steigrohr weiter. Hierbei erfolgte intensive Farbvertiefung und Wasserabspaltung. Nach dem Kochen während 1 Minute kühlte man das Reaktionsgemisch sofort mit Leitungswasser ab, verdünnte mit etwas Petroläther und wusch mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral. Hierauf wurde die Toluol-Petroläther-Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand zwischen 90-proz. Methanol

¹⁾ Helv. **33**, 1172 (1950).

und Petroläther verteilt. Die Hypophase war nur wenig gefärbt. Die epiphasischen Farbstoffe haben wir nach dem Eindampfen der Lösung aus Petroläther an Calciumhydroxyd chromatographiert. Nach längerem Waschen hob sich die rote Lycopinzone gut ab; darüber haften braunrote, darunter gelbe bis orangefarbene Pigmente. Die Elution der einzelnen Schichten erfolgte mit Methanol-haltigem Äther.

Die Farbstoffe der unteren (gelben) Zonen, welche cis-trans-Isomere des Lycopins enthalten, wurden in petrolätherischer Lösung mit wenig Jod während 1 Stunde stehen gelassen, wobei eine teilweise Isomerisierung zu Lycopin erfolgte. Nachher haben wir die Petrolätherlösung mit Thiosulfatlösung ausgewaschen, getrocknet und erneut an Calciumhydroxyd chromatographiert, wobei sich eine weitere Menge Lycopin abtrennen liess.

Die vereinigten Farbstoffe der Lycopinzone haben wir aus Petrolätherlösung kristallisiert, wobei Lycopin in den charakteristischen roten, abgeschrägten, breiten Nadeln und Plättchen erhalten worden ist¹⁾.

Die Ausbeute betrug bisher nur einige mg, wird sich aber noch verbessern lassen.

Schmelzpunkt des synthetischen Lycopins (im elektrisch geheizten Mikroskop beobachtet): 172°. Schmelzpunkt des natürlichen Lycopins (dieselbe Bedingung): 172°. In den Lösungsfarben von verschiedenen Lösungsmitteln unterschieden sich natürliche und synthetische Verbindung in keiner Weise, auch die Farben der *Carr-Price*-Reaktion sind vollkommen identisch.

Absorptionsmaxima:

	natürliches Lycopin			synthetisches Lycopin		
in CS ₂	548	507	477 mμ	548	507	477 mμ
in CHCl ₃	517	482	453 mμ	517	482	452 mμ
in Benzol	522	486	456 mμ	523	486	456 mμ
in Petroläther . .	500	469	440 mμ	500	470	440 mμ
in Alkohol	502	472	443 mμ	502	472	444 mμ

Das Mischchromatogramm von natürlichem und synthetischem Lycopin ergab keine Aufspaltung.

Zusammenfassung.

In ähnlicher Weise wie β -Carotin liess sich auch Lycopin total-synthetisch herstellen. Als Ausgangsmaterialien dienten 4,8,12-Tri-methyl-tridecatrien-(5,7,11)-in-(1)-ol-(4) und Octen-(4)-dion-(2,7).

Das synthetische Lycopin stimmte in allen Eigenschaften mit der natürlichen Verbindung vollständig überein.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. Abbildung der Lycopinkristalle in der Monographie *P. Karrer & E. Jucker, Carotinoide*.

178. Über die Eigenschaften einiger Phenyl-azol-Derivate

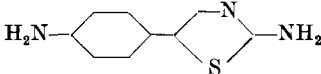
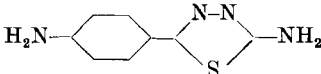
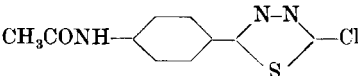
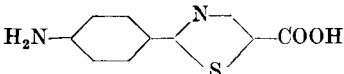
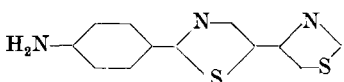
von J. Eckenstein, E. Brogle, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(20. VI. 50.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Abhängigkeit der tuberkulostatischen Wirkung von bestimmten Strukturfaktoren in der Reihe der Phenyl-azol-Verbindungen¹⁾ haben wir noch einige p-Aminophenyl-azol-Derivate hergestellt, die im Heteroring einen weiteren Substituenten enthalten.

Das Studium von solchen Verbindungen war von Interesse, da von den auch in Serumgegenwart tuberkulostatisch wirksamen „aromatischen Aminen“ sowohl das dem Promin zugrunde liegende Diamino-diphenylsulfon wie auch das Promizol, das von *R. Benisch, F. Mietzsch & H. Schmidt*²⁾ hergestellte TB I und auch die p-Aminosalicylsäure neben der NH₂-Gruppe in der Molekel noch eine weitere basische bzw. saure Gruppe aufweisen, die als zweite Koordinations- bzw. Haftstelle in Betracht kommt. Wir haben unter diesem Gesichtspunkt die in den Tabellen I und II angeführten Verbindungen hergestellt.

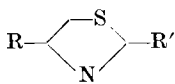

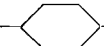



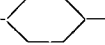

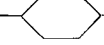

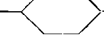
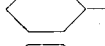

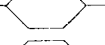
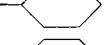
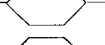
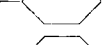
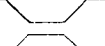
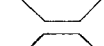
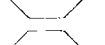
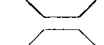
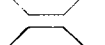
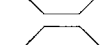
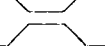
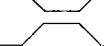
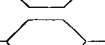
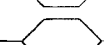
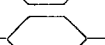
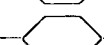
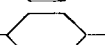




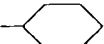
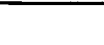
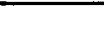
Tabelle I.

Nr.	Formel der Verbindung	Smp.
I		198–199°
II		245°
III		232–233°
IV		216°
V		195°

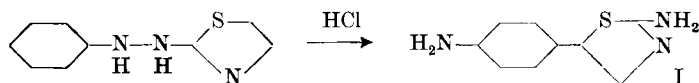
¹⁾ H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin & H. Meyer, *Helv.* **33**, 1271 (1950); siehe auch H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch & E. Suter, *Helv.* **30**, 2058 (1947); W. Vöggtli, E. Sorkin & H. Erlenmeyer, *Helv.* **33**, 1297 (1950).

²⁾ *Angew. Chem.* **60**, 113 (1948).

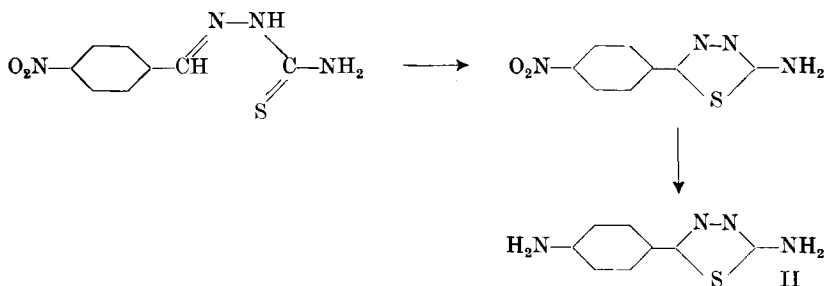
Tabelle II.

Nr.			Smp.
	R	R'	
VI	CH ₃ —	—  —CH ₃	37–38°
VII	CH ₃ —	—  —Cl	69–70°
VIII	CH ₃ —	—  —Br	78–79°
IX	CH ₃ —  —	—NH ₂	136°
X	Cl—  —	—NH ₂	167–168°
XI	Br—  —	—NH ₂	182–183°
XII	 —	—  —CH ₃	129°
XIII	 —	—  —Cl	104–105°
XIV	 —	—  —Br	106–107°
XV	CH ₃ —  —	—  —	114–115,5°
XVI	Cl—  —	—  —	133–134°
XVII	Br—  —	—  —	130–131°
XVIII	CH ₃ —  —	—  —CH ₃	138–139°
XIX	Cl—  —	—  —CH ₃	170–171°
XX	CH ₃ —  —	—  —Cl	170–171°
XXI	Br—  —	—  —CH ₃	181–182°
XXII	CH ₃ —  —	—  —Br	185–187°
XXIII	Cl—  —	—  —Cl	145°
XXIV	Br—  —	—  —Cl	155–156°
XXV	Cl—  —	—  —Br	158–159°
XXVI	Br—  —	—  —Br	179–180°

Die Verbindung I wurde in einer der Benzidin-Umlagerung entsprechenden Reaktion aus 2-(Phenyl-hydrazino)-thiazol gewonnen¹⁾.

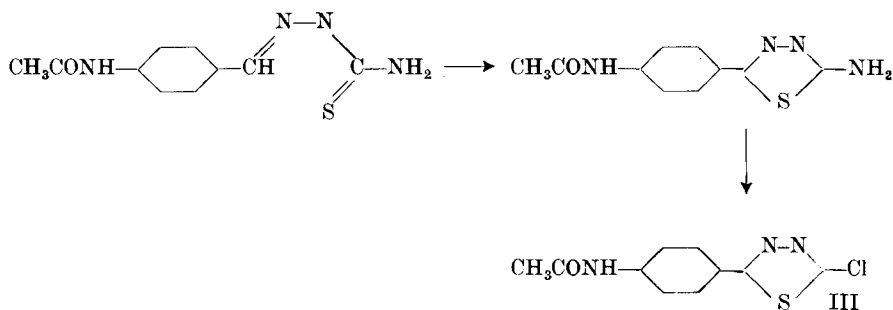


Die Verbindung II wurde aus p-Nitrobenzaldehyd-thiosemicarbazon durch Oxydation mit FeCl_3 -Lösung



und anschliessende katalytische Hydrierung der Nitro-Gruppe hergestellt.

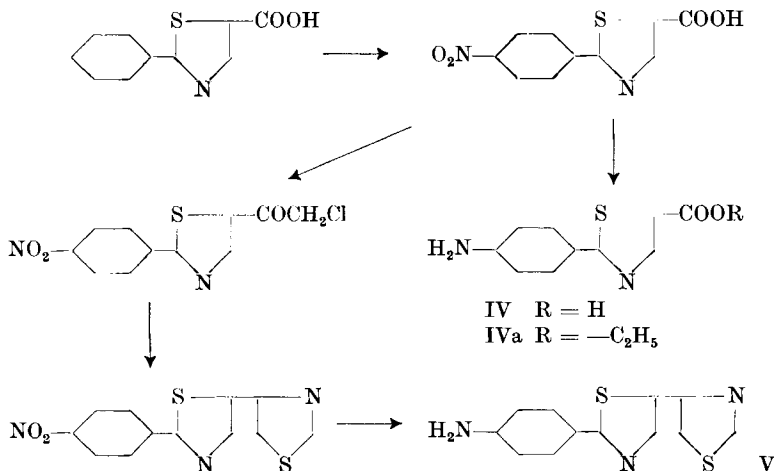
Wurde p-Acetamino-benzaldehyd-thiosemicarbazon (TB I) durch Suspendieren in Eisen(III)-chlorid-Lösung zum 5-(p-Acetaminophenyl)-2-aminothiodiazol-(1,3,4) kondensiert und diese Verbindung durch Diazotieren in phosphorsaure Lösung und anschliessendes Zersetzen in konz. HCl weiter verarbeitet, so wurde das 5-(p-Acetaminophenyl)-2-chlorthiodiazol-(1,3,4) (III) erhalten.



Die Verbindungen IV und V, die 2-(p-Aminophenyl)-thiazol-5-carbonsäure bzw. das 2-(p-Aminophenyl)-dithiazolyl-5,4', wurden

¹⁾ B. Ch. Das-Gupta & P. K. Bose, Ind. chem. Soc. **6**, 495 (1929); vgl. auch P. K. Bose, Ind. chem. Soc. **4**, 331 (1927).

ausgehend von der bekannten 2-Phenyl-thiazol-5-carbonsäure gewonnen:



Die Verbindungen VI–XXVI wurden direkt durch die übliche Thiazolkondensation aus den entsprechenden Halogenmethylketonen und Thioamiden gewonnen.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfungen werden in einem andern Zusammenhang mitgeteilt werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

5-p-Aminophenyl-2-amino-thiazol (I).

800mg 2-(Phenylhydrazino)-thiazol vom Smp. 174–177° wurden mit 50 cm³ Salzsäure (1:4) auf dem Wasserbad erhitzt, bis nach einigen Minuten völlige Lösung eintrat. Nun wurde mit Ammoniak versetzt und der so erhaltene Niederschlag wiederholt aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 290 mg hellrosa gefärbte Blättchen vom Smp. 198–199°.

4,598 mg Subst. gaben 9,54 mg CO₂ und 1,95 mg H₂O

1,610 mg Subst. gaben 0,324 cm³ N₂ (28°, 740 mm)

C₉H₉N₃S Ber. C 56,52 H 4,74 N 21,97%

(191,24) Gef. „ 56,61 „ 4,74 „ 22,22%

Die Verbindung ist als freie Base zersetzlich, als Hydrochlorid hingegen stabil.

Thiodiazol-(1, 3, 4)-Derivate.

5-(p-Nitrophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1, 3, 4). Die Suspension von 1 g p-Nitrobenzaldehyd-thiosemicarbazon²⁾ in einer Lösung von 4 g FeCl₃, 6H₂O in 150 cm³ Wasser wurde 1 Stunde bei 90° auf dem Wasserbad erwärmt. Die dunkelrote Lösung wurde dann heiss von Ungelöstem abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisierte ein gelber Niederschlag, der abgetrennt und mehrere Male mit kaltem Wasser ausgewaschen wurde; Smp. 251–252°. Das so erhaltene Hydrochlorid wurde in viel heissem Wasser aufgenommen und

¹⁾ Schmelzpunkte im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

²⁾ R. Fusco, C. 1939, I, 4189; vgl. auch Benisch, Mietzsch & Schmidt, loc. cit.

die Lösung mit 2-n. NH_3 deutlich alkalisch gemacht. Aus der erkaltenden Lösung kristallisierte das 5-(p-Nitrophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) in feinen, gelben Nadelchen vom Smp. 256° (unter Zersetzung). Ausbeute 300 mg (34% d. Th.). Zur Analyse wurde wiederholt aus Wasser umkristallisiert und 3 Stunden bei 100°/15 mm getrocknet.

4,220 mg Subst. gaben 6,69 mg CO_2 und 1,07 mg H_2O

2,390 mg Subst. gaben 0,538 cm^3 N_2 (27°, 742 mm)

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$ Ber. C 43,24 H 2,72 N 25,21%
(222,22) Gef. „ 43,26 „ 2,84 „ 25,01%

Die Kristalle waren gut löslich in Alkohol, Essigester und Aceton, unlöslich in Benzol, Chloroform, Ligroin und Petroläther.

Das Pikrat wurde aus heisser alkoholischer Lösung erhalten und kristallisierte aus wenig Alkohol in feinen, gelben Nadelchen, die unter Zersetzung bei 222° schmolzen.

4,261 mg Subst. gaben 5,82 mg CO_2 und 0,71 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_9\text{N}_7\text{S}$ (451,33) Ber. C 37,25 H 2,01% Gef. C 37,27 H 1,87%

5-(p-Aminophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) (II). Diese Verbindung wurde erhalten durch Hydrierung von 5-(p-Nitrophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) in alkoholischer Lösung mit *Raney*-Ni als Katalysator. Die Substanz bildete nach Behandeln mit Tierkohle und mehrfacher Kristallisation aus viel Wasser schwach gelblich gefärbte Nadeln, die sich beim Smp. 245° zersetzten.

4,915 mg Subst. gaben 9,03 mg CO_2 und 1,92 mg H_2O

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ (192,24) Ber. C 49,98 H 4,19% Gef. C 50,14 H 4,37%

5-(p-Acetaminophenyl)-2-chlor-thiodiazol-(1,3,4) (III). 1 g 5-(p-Acetaminophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) wurde bei 50° in 40 cm^3 Phosphorsäure ($d = 1,7$)¹⁾ gelöst und die Lösung unter Kühlung (-15°) gerührt. Diese Lösung wurde innerhalb 10 Minuten mit einer gut gekühlten Lösung von 290 mg Natriumnitrit in 10 cm^3 Wasser unterschichtet, wobei sich das blutrot gefärbte Diazoniumsalz bildete. Nach weiterem halbstündigem Rühren wurde die sirupöse Diazoniumsalz-Lösung in kleinen Portionen bei -15° in 100 cm^3 konz. HCl eingetragen, der 1 g frisch gefälltes Kupfer beigelegt war. Jeder Zusatz von Diazoniumsalz erzeugte starke N_2 -Entwicklung. Nach dem Eintragen wurde noch 1 Stunde weitergerührt und dann noch kalt vom Kupfer abfiltriert; anschließend wurde mit Soda alkalisch gemacht, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Dieser wurde mit viel Alkohol ca. 10 Minuten gekocht und von Unlöslichem abgetrennt. Die alkoholische Lösung wurde mit Tierkohle behandelt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert und die erhaltenen, weissen Kristalle aus viel 20-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 550 mg (51% d. Th.). Smp. 232–233° (unter Zersetzung).

5,800 mg Subst. gaben 10,00 mg CO_2 und 1,53 mg H_2O

4,130 mg Subst. gaben 0,602 cm^3 N_2 (21°, 741 mm)

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_3\text{ClS}$ Ber. C 47,34 H 3,18 N 16,56%
(253,71) Gef. „ 47,05 „ 2,95 „ 16,50%

5-(p-Acetaminophenyl)-thiodiazol-(1,3,4). Die Lösung von 1 g 5-(p-Acetaminophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) in 40 cm^3 Phosphorsäure ($d = 1,7$) wurde auf -15° abgekühlt, mit einer gekühlten Lösung von 290 mg Natriumnitrit in 10 cm^3 Wasser innerhalb 10 Minuten unterschichtet und die Diazoniumsalz-Lösung noch eine halbe Stunde weitergerührt. Das rote Diazoniumsalz wurde nun in kleinen Portionen in 70 cm^3 gekühlte 35-proz. unterphosphorige Säure eingetragen, 1 Stunde gerührt und 5 Stunden bei 0° aufbewahrt. Hierauf wurde mit Soda neutralisiert, wobei ein brauner Niederschlag ausfiel. Das so erhaltene 5-(p-Acetaminophenyl)-thiodiazol bildete nach 3maligem Behan-

¹⁾ Vgl. Diss. H. Ueberwasser, Basel 1940.

deln mit Tierkohle und Kristallisation aus Wasser schwach gelblich gefärbte Nadelchen vom Smp. 227°. Ausbeute 700 mg (75% d. Th.).

4,392 mg Subst. gaben 8,833 mg CO₂ und 1,588 mg H₂O

3,515 mg Subst. gaben 0,607 cm³ N₂ (22°, 740 mm)

C₁₀H₉ON₃S Ber. C 55,09 H 4,14 N 19,18%

(219,26) Gef. „ 54,88 „ 4,05 „ 19,37%

5-(p-Acetaminophenyl)-2-amino-thiadiazol-(1, 3, 4). 1 g p-Acetaminobenzaldehyd-thiosemicarbazon wurde in 30 cm³ Wasser suspendiert. Dazu fügte man eine Lösung von 3 g FeCl₃, 6 H₂O in 50 cm³ Wasser und erwärmte 1 Stunde auf dem Wasserbad bei 90°. Nach beendeter Reaktion wurde noch heiss vom Ungelösten abfiltriert und die erkaltete Lösung mit 2-n. NH₃ deutlich alkalisch gemacht, wobei ein dichter Niederschlag von Eisenhydroxyd ausfiel. Von diesem wurde abfiltriert, mit 2-n. HCl genau neutralisiert und im Vakuum stark eingengt. Nach Aufkochen mit Tierkohle und Filtrieren wurden ca. 50–80 mg Kristalle erhalten.

Der oben erhaltene Eisenhydroxyd-Niederschlag wurde mit kochendem Alkohol aus-gezogen und der rötliche Alkoholauszug mit Tierkohle gekocht. Die von der Kohle befreite Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus viel Wasser oder wenig 20-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 220–250 mg. Gesamtausbeute: 300 mg (34% d. Th.).

Durch nochmaliges Behandeln mit Tierkohle und mehrmaliges Umkristallisieren aus viel heissem Wasser erhielten wir schwach grau gefärbte Kristalle vom Smp. 252° (unter Zersetzung).

4,272 mg Subst. gaben 8,04 mg CO₂ und 1,86 mg H₂O

1,952 mg Subst. gaben 0,417 cm³ N₂ (26°, 741 mm)

C₁₀H₁₀ON₄S Ber. C 51,05 H 4,71 N 23,82%

(234,28) Gef. „ 51,37 „ 4,87 „ 23,78%

Das Pikrat, erhalten aus heisser alkoholischer Lösung, lässt sich aus Wasser oder Alkohol (100 mg in ca. 2 l Lösungsmittel) nicht unzersetzt umkristallisieren. Zur Analyse wurde es 10mal mit heissem Alkohol ausgewaschen. Es zersetzte sich bei 260° unter schwacher Sublimation.

3,110 mg Subst. gaben 0,580 cm³ N₂ (23°, 750 mm)

C₁₆H₁₃O₈N₇S (463,38) Ber. N 21,16% Gef. N 21,22%

2-Aryl-thiazole aus 2-Phenyl-thiazol-5-carbonsäure.

2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure. Zu 10 cm³ konz. H₂SO₄ fügte man unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und mechanischem Rühren während 10 Minuten 2,5 g 2-Phenyl-thiazol-5-carbonsäure¹⁾. Nun tropfte man innert 30 Sekunden eine vorgekühlte Mischung aus 4 cm³ Salpetersäure (d = 1,5) und 6 cm³ konz. Schwefelsäure zu²⁾. Die Reaktionsmischung wurde noch 20 Sekunden weitergerührt und dann auf eine Mischung von 200 g fein zerstossenem Eis und 85 cm³ 20-proz. NaOH gegossen. Die isolierten Kristalle wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 800 mg (25% d. Th.). Längeres Nitrieren oder Ändern der Temperatur lieferte keine besseren Ausbeuten. Die Säure kristallisierte in feinen, schwach gelblichen Nadeln. Smp. 219–220° unter Decarboxylierung.

4,294 mg Subst. gaben 7,57 mg CO₂ und 0,94 mg H₂O

3,74 mg Subst. gaben 0,366 cm³ N₂ (21°, 742 mm)

C₁₀H₆O₄N₂S Ber. C 47,99 H 2,42 N 11,19%

(250,22) Gef. „ 48,08 „ 2,45 „ 11,09%

¹⁾ H. Erlenmeyer, P. Buchmann & H. Schenkel, *Helv.* **27**, 1434 (1944).

²⁾ Über ähnliche Nitrierungen siehe auch S. Friedmann, M. Sparks & R. Adams, *Am. Soc.* **59**, 2263 (1937); siehe auch Diss. C. Becker, Basel 1948.

Oxydativer Abbau: 500 mg 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure wurden mit einer Lösung von 5 g Kaliumdichromat in einer Mischung von 21 cm³ konz. Schwefelsäure und 17 cm³ Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurden 200 mg p-Nitrobenzoesäure vom Smp. 236° erhalten.

2-(p-Aminophenyl)-thiazol-5-carbonsäure (IV). 1 g 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure wurde in 5 cm³ Alkohol gelöst und in Gegenwart von *Raney*-Nickel hydriert. Die nach Beendigung der Reduktion erhaltene, stark fluoreszierende alkoholische Lösung lieferte nach dem Eindampfen im Vakuum eine gelbe Substanz, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich war. Zur Reinigung wurde sie daher bei 180° im Hochvakuum sublimiert; Smp. 216° (unter Decarboxylierung).

3,820 mg Subst. gaben 7,56 mg CO₂ und 1,33 mg H₂O

2,486 mg Subst. gaben 0,271 cm³ N₂ (22°, 745 mm)

C ₁₀ H ₈ O ₂ N ₂ S	Ber. C 54,53	H 3,66	N 12,72%
(220,24)	Gef. „ 54,00	„ 3,72	„ 12,36%

Benzoylderivat: Aus Alkohol schwach gelblich gefärbtes Produkt vom Smp. 237–238°.

4,769 mg Subst. gaben 10,98 mg CO₂ und 1,64 mg H₂O

2,950 mg Subst. gaben 0,220 cm³ N₂ (25°, 755 mm)

C ₁₇ H ₁₂ O ₃ N ₂ S	Ber. C 62,95	H 3,73	N 8,64%
(324,34)	Gef. „ 62,85	„ 3,85	„ 8,49%

2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester. 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäurechlorid vom Smp. 143–145°, hergestellt aus der Säure durch Behandeln mit Thionylchlorid, wurde 10 Minuten auf dem Wasserbad mit abs. Alkohol gekocht. Der so erhaltene Ester bildet nach Umkristallisieren aus Alkohol schwach gelbliche, verfilzte Nadeln vom Smp. 137°. Ausbeute 72% d. Th.

4,050 mg Subst. gaben 7,73 mg CO₂ und 1,39 mg H₂O

3,166 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N₂ (24°, 737 mm)

C ₁₂ H ₁₀ O ₄ N ₂ S	Ber. C 51,79	H 3,62	N 10,07%
(278,28)	Gef. „ 52,08	„ 3,84	„ 9,80%

2-(p-Aminophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester (IVa). 500 mg 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester wurden in 50 cm³ Alkohol mit *Raney*-Nickel hydriert. Die alkoholische Lösung färbte sich dabei immer stärker gelb und zeigte starke grün-blaue Fluoreszenz. Das Lösungsmittel wurde nun im Vakuum zur Hälfte abgedampft, wobei der Ester auskristallisierte. Aus Alkohol erhält man zitronengelbe Nadeln vom Smp. 186–187°.

3,970 mg Subst. gaben 8,45 mg CO₂ und 1,70 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂ S (248,29)	Ber. C 58,05	H 4,87%	Gef. C 58,09	H 4,79%
--	--------------	---------	--------------	---------

Acetylderivat (siehe auch unten): Der 2-(p-Acetylaminophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester wurde durch 24stündiges Stehenlassen desamins mit Essigsäureanhydrid in wenig abs. Pyridin bei Zimmertemperatur und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhalten. Die Substanz bildet nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol feine, schwach gelbliche Nadelchen, die bei 205° schmelzen und bei der Mischprobe mit dem folgenden, auf anderem Wege bereiteten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen.

2-(p-Acetaminophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester. 11 g p-Acetaminothiobenzamid¹⁾ und 14 g Formylchloroessigester wurden in 200 cm³ abs. Alkohol während 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei schied sich das dunkelrotbraun gefärbte Chlorhydrat des Kondensationsproduktes aus. Zur Aufarbeitung wurde der Alkohol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Sodalösung alkalisch gemacht und ausge-

¹⁾ *Mac Corquodale & B. Johnson, Rec. 51, 487 (1932).*

äthert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Ätherrückstandes aus Alkohol erhielt man kleine, gelbliche Nadelchen vom Smp. 205–206°. Ausbeute 11 g (68% d. Th.).

5,550 mg Subst. gaben 11,800 mg CO₂ und 2,518 mg H₂O

2,920 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N₂ (23°, 738 mm)

C₁₄H₁₁O₃N₂S Ber. C 57,97 H 4,86 N 9,64%
(290,33) Gef. „ 58,02 „ 5,08 „ 9,66%

2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-diazoketon. Das aus 2 g 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure mittels Thionylchlorid erhaltene Säurechlorid wurde in 100 cm³ abs. Benzol aufgenommen und portionenweise der bereitgestellten Diazomethanlösung zugesetzt. Das erhaltene Diazoketon ist eine gelbliche Substanz, die bei 166–168° schmilzt. Ausbeute 1,8 g (81% d. Th.).

2-(p-Nitrophenyl)-thiazolyl-(5)-chlormethylketon. Das rohe Diazoketon wurde bei Zimmertemperatur in viel Dioxan gelöst und trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Es zeigte sich bald N₂-Entwicklung und starke HCl-Aufnahme. Nach 2stündiger Reaktion wurde durch Zufügen von viel Wasser das Chlormethylketon ausgefällt. Das gelbbraune Präparat zeigte den Smp. 170–175°. Durch Sublimation bei 140° und 0,1 mm und anschließende Kristallisation aus Alkohol oder Benzol-Petroläther stieg der Smp. auf 188–190°. Ausbeute 1,7 g (84% d. Th.).

4,023 mg Subst. gaben 6,922 mg CO₂ und 0,905 mg H₂O

C₁₁H₇O₃N₂ClS (282,7) Ber. C 46,73 H 2,49% Gef. C 46,95 H 2,52%

Dithiazolyle-(5, 4').

2-(p-Nitrophenyl)-dithiazolyl-(5, 4'). 1 g 2-(p-Nitrophenyl)-thiazolyl-(5)-chlormethylketon in 20 cm³ abs. Benzol wurde zu 25 cm³ einer 0,2-molaren ätherischen Thioformamid-Lösung gegeben und das Gemisch während einer Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Im Verlaufe einer weiteren Stunde wurde das Lösungsmittel langsam abdestilliert. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus viel Alkohol oder Benzol-Petroläther erhält man tiefgelbe, verfilzte Nadeln vom Smp. 229°. Ausbeute 400 mg (39,2% d. Th.).

4,044 mg Subst. gaben 7,386 mg CO₂ und 0,800 mg H₂O

C₁₂H₇O₂N₃S₂ (289,32) Ber. C 49,80 H 2,42% Gef. C 49,56 H 2,21%

2-(p-Aminophenyl)-dithiazolyl-(5, 4') (V). 200 g 2-(p-Nitrophenyl)-dithiazolyl-5, 4' wurden in viel Alkohol gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Nach kurzer Zeit war die Lösung fast völlig entfärbt und zeigte starke violette Fluoreszenz. Nach beendeter Reduktion wurde der Alkohol im Vakuum entfernt. Die so erhaltene Substanz kristallisiert aus sehr verdünntem Alkohol oder aus Benzol-Petroläther in schönen gelben Nadelchen vom Smp. 195°. Ausbeute 110 mg.

4,118 mg Subst. gaben 8,422 mg CO₂ und 1,400 mg H₂O

C₁₂H₉N₃S₂ (259,34) Ber. C 55,59 H 3,49% Gef. C 55,81 H 3,80%

2, 4-Disubstituierte Thiazole aus Halogenmethylketonen und Thioamiden.

2-(p-Tolyl)-4-methyl-thiazol (VI). 2,5 g p-Tolylsäure-thioamid und 2 g Chloraceton wurden in 50 cm³ Alkohol 2½ Stunden gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde zweimal destilliert: 1,6 g (51% d. Th.) einer leicht gelblichen Flüssigkeit vom Sdp. 156–158°/10 mm, die nach einiger Zeit kristallisierte. Durch dreimaliges Umkristallisieren — mit einigen Tropfen Alkohol bei Zimmertemperatur lösen und in Eis-Kochsalz kühlen — wurde ein weisses Produkt vom Smp. 37–38° erhalten.

4,496 mg Subst. gaben 11,52 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

4,780 mg Subst. gaben 0,317 cm³ N₂ (22°, 735 mm)

C₁₁H₁₁NS Ber. C 69,80 H 5,86 N 7,40%
(189,26) Gef. „ 69,93 „ 5,78 „ 7,42%

Pikrat, aus Alkohol, Smp. 133°.

3,40 mg Subst. gaben 0,405 cm³ N₂ (22°, 750 mm)
 C₁₇H₁₄O₇N₄S (418,37) Ber. N 13,39% Gef. N 13,60%

2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-thiazol (VII). 2,6 g p-Chlor-thiobenzamid, 2 g Chlor-aceton, 50 cm³ Alkohol, 2½ Stunden gekocht. Rohausbeute 1,4 g. Nach zweimaliger Sublimation (110–120°/11 mm) Smp. 69–70°.

4,014 mg Subst. gaben 8,46 mg CO₂ und 1,43 mg H₂O
 3,440 mg Subst. gaben 0,206 cm³ N₂ (25°, 735 mm)
 C₁₀H₈NCIS Ber. C 57,28 H 3,85 N 6,68%
 (209,69) Gef. „ 57,53 „ 3,99 „ 6,64%

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Alkohol, Smp. 142–143°.

2,905 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N₂ (23°, 736 mm)
 C₁₆H₁₁O₇N₄ClS (438,80) Ber. N 12,77% Gef. N 12,98%

2-(p-Bromphenyl)-4-methyl-thiazol (VIII). 1,1 g p-Brom-thiobenzamid, 1 g Chloraceton, 40 cm³ Alkohol, dreistündiges Kochen: 0,62 g (48% d. Th.) fast reine Substanz, die durch einmaliges Sublimieren bei 110–120°/12 mm gereinigt wurde; Smp. 78–79°.

4,544 mg Subst. gaben 7,89 mg CO₂ und 1,21 mg H₂O
 4,280 mg Subst. gaben 0,217 cm³ N₂ (22°, 732 mm)
 C₁₀H₈NBrS Ber. C 47,26 H 3,17 N 5,51%
 (254,15) Gef. „ 47,39 „ 2,98 „ 5,69%

Pikrat, aus Alkohol, Smp. 152,5–154°.

2,542 mg Subst. gaben 0,257 cm³ N₂ (21°, 738 mm)
 C₁₆H₁₁O₇N₄BrS (483,26) Ber. N 11,59% Gef. N 11,49%

2-Amino-4-p-tolyl-thiazol (IX). 1,1 g p-Chlor-*o*-bromacetophenon, 0,4 g Thioharnstoff, 50 cm³ Alkohol, dreistündiges Erhitzen. Beim Abkühlen kristallisiert das Monohydrobromid der Base.

Hydrobromid: Smp. 260° unter Verkohlung.

4,150 mg Subst. gaben 6,72 mg CO₂ und 1,54 mg H₂O
 2,78 mg Subst. gaben 0,253 cm³ N₂ (24°, 741 mm)
 C₁₀H₁₁N₂BrS Ber. C 44,29 H 4,09 N 10,35%
 (271,18) Gef. „ 44,20 „ 4,15 „ 10,20%

Freies Amin: aus Ligroin glänzende Schuppen, Smp. 136°.

4,546 mg Subst. gaben 10,48 mg CO₂ und 2,27 mg H₂O
 2,336 mg Subst. gaben 0,309 cm³ N₂ (25°, 736 mm)
 C₁₀H₁₀N₂S Ber. C 63,13 H 5,30 N 14,73%
 (190,25) Gef. „ 62,90 „ 5,58 „ 14,68%

Pikrat: Nadeln aus Alkohol, Smp. 214°.

4,050 mg Subst. gaben 6,82 mg CO₂ und 1,12 mg H₂O
 2,05 mg Subst. gaben 0,302 cm³ N₂ (23°, 743 mm)
 C₁₆H₁₃O₇N₅S Ber. C 45,82 H 3,12 N 16,70%
 (419,36) Gef. „ 45,95 „ 3,09 „ 16,61%

Acetylderivat: dargestellt mit Essigsäureanhydrid, umkristallisiert aus Alkohol, sublimiert bei 240–250°/13 mm; Smp. 215°.

3,850 mg Subst. gaben 8,71 mg CO₂ und 1,82 mg H₂O
 2,995 mg Subst. gaben 0,316 cm³ N₂ (22°, 743 mm)
 C₁₂H₁₂ON₂S Ber. C 62,04 H 5,21 N 12,06%
 (232,29) Gef. „ 61,73 „ 5,29 „ 11,93%

Pikrat des Acetylderivates: filzige Nadeln aus Alkohol, Smp. 182–183°.

3,005 mg Subst. gaben 0,406 cm³ N₂ (22°, 743 mm)
 C₁₈H₁₅O₈N₅S (461,4) Ber. N 15,18% Gef. N 15,29%

2-Amino-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (X). 4,7 g p-Chlor- ω -bromacetophenon und 2 g Thioharnstoff in 100 cm³ Alkohol erhitzt ergaben schon während der Kondensation Ausscheidung des kristallisierten Hydrobromids. Die in Freiheit gesetzte Base wurde durch Umkristallisieren aus Essigester in feinen Nadeln vom Smp. 167–168° rein erhalten.

4,489 mg Subst. gaben 8,41 mg CO₂ und 1,40 mg H₂O
 2,586 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N₂ (26°, 743 mm)
 C₉H₇N₂ClS Ber. C 51,31 H 3,35 N 13,30%
 (210,68) Gef. „ 51,12 „ 3,49 „ 13,29%

Pikrat: Aus Aceton Smp. 230–235° unter Zersetzung.

2,733 mg Subst. gaben 0,383 cm³ N₂ (24°, 741 mm)
 C₁₅H₁₀O₇N₅ClS (439,79) Ber. N 15,93% Gef. N 15,70%

Acetylderivat: Mit Essigsäureanhydrid hergestellt und aus Essigester umkristallisiert; Smp. 254–255°.

2,970 mg Subst. gaben 5,72 mg CO₂ und 0,94 mg H₂O
 3,084 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N₂ (22°, 741 mm)
 C₁₁H₉ON₂ClS Ber. C 52,28 H 3,59 N 11,09%
 (252,72) Gef. „ 52,54 „ 3,49 „ 11,27%

2-Amino-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XI). Auch während der Kondensation (2 Stunden) von 2,8 g p-Brom-bromacetophenon und 0,9 g Thioharnstoff in Alkohol kristallisierte das Hydrobromid aus, woraus die Base gewonnen werden konnte. Nach Umkristallisieren aus Alkohol hatte sie den Smp. 182–183°; Ausbeute 67% d. Th.

4,117 mg Subst. gaben 6,39 mg CO₂ und 1,08 mg H₂O
 3,060 mg Subst. gaben 0,292 cm³ N₂ (26°, 750 mm)
 C₉H₇N₂BrS Ber. C 42,37 H 2,77 N 10,98%
 (255,14) Gef. „ 42,36 „ 2,97 „ 10,75%

Pikrat: Aus Alkohol, Smp. ca. 232° unter Zersetzung.

2,670 mg Subst. gaben 0,336 cm³ N₂ (25°, 751 mm)
 C₁₅H₁₀O₇N₅BrS (484,24) Ber. N 14,46% Gef. N 14,24%

Acetyl-Derivat: Smp. 273–274°, aus Essigester-Alkohol.

3,761 mg Subst. gaben 6,12 mg CO₂ und 1,07 mg H₂O
 3,901 mg Subst. gaben 0,325 cm³ N₂ (25°, 741 mm)
 C₁₁H₉ON₂BrS Ber. C 44,46 H 3,05 N 9,43%
 (297,17) Gef. „ 44,41 „ 3,18 „ 9,32%

2-(p-Tolyl)-4-phenyl-thiazol (XII). 2,2 g p-Tolylsäure-thioamid, 3,0 g ω -Bromacetophenon, 50 cm³ Alkohol, 3stündiges Kochen. Beim Abkühlen kristallisierte die freie Base aus. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol weissglänzende Schuppen vom Smp. 129°. Ausbeute 1,9 g (54% d. Th.).

4,796 mg Subst. gaben 13,39 mg CO₂ und 2,23 mg H₂O
 4,46 mg Subst. gaben 0,217 cm³ N₂ (21°, 743 mm)
 C₁₆H₁₃NS Ber. C 76,46 H 5,21 N 5,57%
 (251,33) Gef. „ 76,21 „ 5,20 „ 5,52%

2-(p-Chlorphenyl)-4-phenyl-thiazol (XIII). 2,6 g p-Chlor-thiobenzamid, 3 g ω -Bromacetophenon, 60 cm³ Alkohol, 2½stündiges Erhitzen. Die Base kristallisiert direkt

aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol leicht bräunlich glänzende Schuppen vom Smp. 104–105°. Ausbeute 1,95 g (47% d. Th.).

4,410 mg Subst. gaben 10,69 mg CO₂ und 1,50 mg H₂O

4,749 mg Subst. gaben 0,224 cm³ N₂ (25°, 737 mm)

C₁₅H₁₀NCIS Ber. C 66,29 H 3,71 N 5,15%
(271,76) Gef. „ 66,16 „ 3,80 „ 5,24%

2-(p-Bromphenyl)-4-phenyl-thiazol (XIV). 1,1 g p-Brom-thiobenzamid, 1,1 g ω-Bromacetophenon, 60 cm³ Alkohol, 2 Stunden Erhitzen: 0,6 g (41% d. Th.) weisse Kristalle. Aus Alkohol Smp. 106–107°.

4,532 mg Subst. gaben 9,46 mg CO₂ und 1,29 mg H₂O

5,892 mg Subst. gaben 0,241 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₁₅H₁₀NBrS Ber. C 56,97 H 3,29 N 4,43%
(316,31) Gef. „ 56,97 „ 3,19 „ 4,59%

2-Phenyl-4-(p-tolyl)-thiazol (XV). 0,71 g p-Methyl-ω-bromacetophenon, 0,5 g Thiobenzamid, 40 cm³ Alkohol, 2½ Stunden gekocht. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 0,33 g (51,5% d. Th.) weisse Nadeln vom Smp. 114–115,5°.

4,390 mg Subst. gaben 12,32 mg CO₂ und 2,09 mg H₂O

2,31 mg Subst. gaben 0,119 cm³ N₂ (26°, 733 mm)

C₁₆H₁₃NS Ber. C 76,46 H 5,21 N 5,57%
(251,33) Gef. „ 76,58 „ 5,33 „ 5,67%

2-Phenyl-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (XVI). 0,8 g p-Chlor-ω-bromacetophenon, 0,5 g Thiobenzamid, 40 cm³ Alkohol, 2½stündiges Kochen. Die Verbindung kristallisierte beim Abkühlen aus. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol flache, weisse Nadeln vom Smp. 133–134°. Ausbeute 0,59 g (53% d. Th.).

3,757 mg Subst. gaben 9,09 mg CO₂ und 1,21 mg H₂O

5,316 mg Subst. gaben 0,226 cm³ N₂ (21°, 746 mm)

C₁₅H₁₀NCIS Ber. C 66,29 H 3,71 N 5,15%
(271,75) Gef. „ 66,04 „ 3,60 „ 4,85%

2-Phenyl-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XVII). 0,56 g p-Brom-ω-bromacetophenon, 0,3 g Thiobenzamid, 30 cm³ Alkohol, 2½ Stunden kondensiert. Aus Alkohol 0,31 g (49% d. Th.) Blättchen vom Smp. 130–131°.

3,945 mg Subst. gaben 8,26 mg CO₂ und 1,06 mg H₂O

4,335 mg Subst. gaben 0,176 cm³ N₂ (22°, 742 mm)

C₁₅H₁₀NBrS Ber. C 56,97 H 3,29 N 4,43%
(316,21) Gef. „ 57,15 „ 3,07 „ 4,59%

2,4-Di-(p-tolyl)-thiazol (XVIII). 0,71 g p-Methyl-ω-bromacetophenon, 0,5 g p-Tolylsäure-thioamid, 40 cm³ Alkohol, 2½stündiges Erhitzen. Der in der Kälte auskristallisierende Körper schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 138–139°. Weisse Nadeln, Ausbeute 0,34 g (51,5% d. Th.).

3,947 mg Subst. gaben 11,15 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

4,028 mg Subst. gaben 0,199 cm³ N₂ (25°, 737 mm)

C₁₇H₁₅NS Ber. C 76,94 H 5,70 N 5,28%
(265,36) Gef. „ 77,07 „ 5,87 „ 5,51%

2-(p-Tolyl)-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (XIX). 0,8 g p-Chlor-ω-bromacetophenon, 0,6 g p-Tolylsäure-thioamid, 50 cm³ Alkohol, 2stündige Kondensation. Aus Aceton Blättchen vom Smp. 170–171°. Ausbeute 0,49 g (51,5% d. Th.).

4,304 mg Subst. gaben 10,59 mg CO₂ und 1,60 mg H₂O

5,714 mg Subst. gaben 0,260 cm³ N₂ (23°, 738 mm)

C₁₆H₁₂NCIS Ber. C 67,24 H 4,23 N 4,90%
(285,78) Gef. „ 67,14 „ 4,16 „ 5,10%

2-(p-Chlorphenyl)-4-(p-tolyl)-thiazol (XX). 0,71 g p-Methyl- ω -bromacetophenon, 0,6 g p-Chlorthiobenzamid, 40 cm³ Alkohol. Schon während der Kondensation (2 Stunden) Kristallabscheidung. Aus Alkohol 0,35 g (46% d. Th.) seifige Schuppen vom Smp. 170–171°.

4,271 mg Subst. gaben 10,54 mg CO₂ und 1,55 mg H₂O

4,500 mg Subst. gaben 0,202 cm³ N₂ (25°, 738 mm)

C₁₆H₁₂NCIS Ber. C 67,24 H 4,23 N 4,90%
(285,78) Gef. „ 67,36 „ 4,06 „ 4,99%

2-(p-Tolyl)-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XXI). 0,56 g p-Brom- ω -bromacetophenon, 0,35 g p-Tolylsäure-thioamid, 40 cm³ Alkohol. Aus Essigester und Alkohol umkristallisiert, 0,32 g (48,5% d. Th.) weisse Blättchen vom Smp. 181–182°.

4,143 mg Subst. gaben 8,84 mg CO₂ und 1,42 mg H₂O

5,325 mg Subst. gaben 0,185 cm³ N₂ (26°, 750 mm)

C₁₆H₁₂NBrS Ber. C 58,19 H 3,66 N 4,24%
(350,24) Gef. „ 58,24 „ 3,84 „ 3,92%

2-(p-Bromphenyl)-4-(p-tolyl)-thiazol (XXII). 0,71 g p-Methyl- ω -bromacetophenon, 0,75 g p-Brom-thiobenzamid, 40 cm³ Alkohol, 2stündiges Kochen. Körper fiel schon beim Zusammengeben aus. Aus Aceton 0,5 g (45,5% d. Th.) leicht grünlich glänzende Schuppen; Smp. 185–187°.

4,023 mg Subst. gaben 8,54 mg CO₂ und 1,37 mg H₂O

5,651 mg Subst. gaben 0,218 cm³ N₂ (24°, 742 mm)

C₁₆H₁₂NBrS Ber. C 58,19 H 3,66 N 4,24%
(350,24) Gef. „ 57,94 „ 3,81 „ 4,33%

2,4-Di-(p-chlorphenyl)-thiazol (XXIII) kristallisierte schon zu Beginn der 2½stündigen Kondensation von 0,8 g p-Chlor- ω -bromacetophenon und 0,7 g p-Chlorthiobenzamid in 50 cm³ Alkohol aus. Aus Essigester-Alkohol 0,54 g (Ausbeute 54%) dünne Blättchen; Smp. 145°.

4,708 mg Subst. gaben 10,16 mg CO₂ und 1,26 mg H₂O

6,151 mg Subst. gaben 0,244 cm³ N₂ (23°, 736 mm)

C₁₅H₉NCIS Ber. C 58,83 H 2,96 N 4,57%
(306,20) Gef. „ 58,89 „ 3,00 „ 4,43%

2-(p-Chlorphenyl)-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XXIV). 0,56 g p-Brom- ω -bromacetophenon, 0,36 g p-Chlor-thiobenzamid, 45 cm³ Alkohol. Nach Umkristallisieren aus Essigester-Alkohol 0,35 g (50% d. Th.) Substanz vom Smp. 155–156°.

4,452 mg Subst. gaben 8,42 mg CO₂ und 1,11 mg H₂O

5,002 mg Subst. gaben 0,165 cm³ N₂ (25°, 743 mm)

C₁₅H₉NCIBrS Ber. C 51,37 H 2,59 N 3,99%
(350,66) Gef. „ 51,60 „ 2,79 „ 3,69%

2-(p-Bromphenyl)-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (XXV). 0,8 g p-Chlor- ω -bromacetophenon, 0,8 g p-Brom-thiobenzamid, 2½stündige Kondensation in Alkohol. Aus Essigester-Alkohol 0,64 g (55% d. Th.) reine Base vom Smp. 158–159°.

4,387 mg Subst. gaben 8,28 mg CO₂ und 0,98 mg H₂O

4,53 mg Subst. gaben 0,161 cm³ N₂ (23°, 751 mm)

C₁₅H₉NCIBrS Ber. C 51,37 H 2,59 N 3,99%
(350,66) Gef. „ 51,50 „ 2,52 „ 4,05%

2,4-Di-(p-bromphenyl)-thiazol (XXVI). Aus 0,56 g p-Brom- ω -bromacetophenon und 0,45 g p-Brom-thiobenzamid wurden 0,41 g (52% d. Th.) reine Verbindung gewonnen; Smp. 179–180°.

4,768 mg Subst. gaben 7,96 mg CO₂ und 0,87 mg H₂O

4,119 mg Subst. gaben 0,135 cm³ N₂ (25°, 746 mm)

C₁₅H₉NBr₂S Ber. C 45,51 H 2,30 N 3,55%
(395,12) Gef. „ 45,56 „ 2,04 „ 3,69%

Die Mikroanalysen verdanken wir z.T. dem mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z.T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen, V. Grieder).

Zusammenfassung.

Es wird über die Synthesen einiger Phenyl-azol-Derivate berichtet, von denen auf Grund der Struktur eine tuberkulostatische Aktivität zu erwarten war.

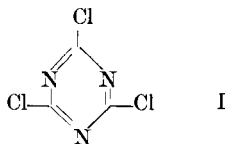
Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

179. Synthesen mit Cyanursäurechlorid

von R. Hirt, H. Nidecker und R. Berchtold.

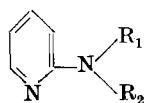
(17. VI. 50.)

Cyanursäurechlorid (2,4,6-Trichlor-triazin-(1,3,5); I) wird heute in grossem Masstab gewonnen und hauptsächlich zur Herstellung von Farbstoffen verwendet. Diese sind ausschliesslich Derivate des Triaminotriazins. Mono- und disubstituierte Triazine sind bisher noch wenige bekannt.

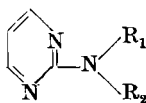


*Diels*¹⁾ beschrieb die Herstellung von Aminotriazin durch Reduktion von Dichlor-aminotriazin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphonium-jodid mit sehr geringer Ausbeute. Im Schweizer Patent 252530 wird die Herstellung von Diaminotriazinen durch Reduktion von Chlor-diaminotriazinen mit Palladium und Wasserstoff beschrieben.

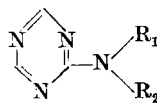
Im Hinblick auf die Verwendung von Pyridin- und Pyrimidin-Derivaten als Antihistamin-Verbindungen haben wir eine Reihe von Triazinabkömmlingen hergestellt in der Annahme, dass



Aminopyridin



Aminopyrimidin



Aminotriazin

II

als Grundkörper ähnlich wirkende Derivate ergeben könnten.

¹⁾ *Diels*, B. **32**, 696 (1899).

Die Mikroanalysen verdanken wir z.T. dem mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z.T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen, V. Grieder).

Zusammenfassung.

Es wird über die Synthesen einiger Phenyl-azol-Derivate berichtet, von denen auf Grund der Struktur eine tuberkulostatische Aktivität zu erwarten war.

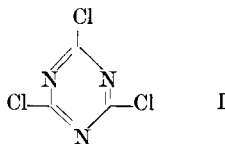
Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

179. Synthesen mit Cyanursäurechlorid

von R. Hirt, H. Nidecker und R. Berchtold.

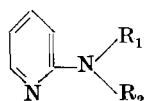
(17. VI. 50.)

Cyanursäurechlorid (2,4,6-Trichlor-triazin-(1,3,5); I) wird heute in grossem Masstab gewonnen und hauptsächlich zur Herstellung von Farbstoffen verwendet. Diese sind ausschliesslich Derivate des Triaminotriazins. Mono- und disubstituierte Triazine sind bisher noch wenige bekannt.

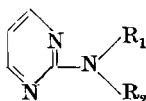


*Diels*¹⁾ beschrieb die Herstellung von Aminotriazin durch Reduktion von Dichlor-aminotriazin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphonium-jodid mit sehr geringer Ausbeute. Im Schweizer Patent 252530 wird die Herstellung von Diaminotriazinen durch Reduktion von Chlor-diaminotriazinen mit Palladium und Wasserstoff beschrieben.

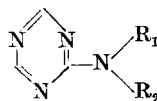
Im Hinblick auf die Verwendung von Pyridin- und Pyrimidin-Derivaten als Antihistamin-Verbindungen haben wir eine Reihe von Triazinabkömmlingen hergestellt in der Annahme, dass



Aminopyridin



Aminopyrimidin



Aminotriazin

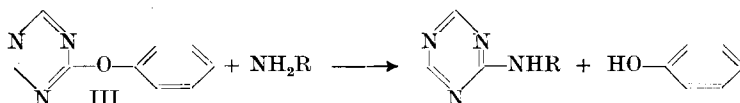
II

als Grundkörper ähnlich wirkende Derivate ergeben könnten.

¹⁾ *Diels*, B. **32**, 696 (1899).

Das ist nun nicht der Fall; die Triazinverbindungen beeinflussen den Histaminkrampf des Meerschweinchendarmes nur wenig oder überhaupt nicht.

Monoaminotriazine können hergestellt werden durch Reduktion der Dichlor-aminotriazine mit Palladium und Wasserstoff in Dioxan oder Isopropanol als Lösungsmittel. Infolge der Schwerlöslichkeit der Ausgangsprodukte geht die Hydrierung träge und unvollständig vor sich, und die Ausbeuten sind gering, bei höher substituierten Seitenketten etwas besser als bei niedermolaren. Bedeutend besser sind die Aminotriazine zu erhalten auf einem Umweg, und zwar über die Monoalkoxy- oder -aroxy-dichlortriazine, von denen sich die Phenoxy-Verbindung am besten eignet. Diese sind in organischen Lösungsmitteln leicht löslich, und die beiden Chloratome lassen sich mit Palladiumkohle und Wasserstoff bei Gegenwart einer säurebindenden Substanz wie Calciumoxyd oder tertiäre Amine leicht und rasch durch Wasserstoff ersetzen. Das so erhältliche Monophenoxy-triazin tauscht nun mit grosser Leichtigkeit den Phenoxyrest gegen Aminoreste aus, unter Abspaltung von Phenol.



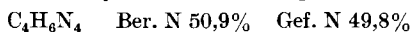
Bei aliphatischen Aminen und beim Ammoniak geht die Umsetzung bei Zimmertemperatur unter Selbsterwärmung vor sich, bei aromatischen Aminen muss einige Zeit erhitzt werden. Auch Diphenoxytriazin ist der gleichen Umsetzung fähig.

Experimenteller Teil.

Aminotriazine-(1, 3, 5) durch Hydrierung von Dichlor-aminotriazinen.

Aminotriazin-(1, 3, 5) (II; $R_1 = R_2 = \text{H}$): 10 g Dichlor-aminotriazin¹⁾ werden mit 50 cm³ abs. Dioxan verrieben und nach Zusatz von 10 g Triäthylamin, 6 g Eisessig und 5 g Palladiumkohle (5-proz.) bei 50–60° hydriert. Es werden in 1 Stunde 1,5 Liter Wasserstoff aufgenommen. Dann wird vom Katalysator abgesaugt, mit Dioxan nachgewaschen und das Dioxan im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Benzol verrieben, abgesaugt, in wenig heissem Wasser gelöst und mit Kohle heiss filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich 2,2 g Aminotriazin aus; Smp. 224° (Zers.).

Methylamino-triazin (II; $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$): In einem Hydrierkolben werden 17,9 g Dichlor-methylamino-triazin, 18 g CaO und 5 g Palladiumkohle in 200 cm³ abs. Dioxan suspendiert und bei 50–60° hydriert. Es werden 3,9 Liter H₂ aufgenommen. Nun wird abgesaugt, mit Dioxan nachgewaschen und das Dioxan im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Wurstkolben destilliert. Man erhält 2,5 g Destillat, die in heissem Benzol gelöst und heiss filtriert werden. Aus dem erkalteten Filtrat wird mit Petroläther das entstandene Methylamino-triazin ausgefällt. Ausbeute: 1,2 g, Smp. 110°.



¹⁾ Diels, loc. cit.

Äthylamino-triazin: Analog dem Methylamino-triazin wird Äthylamino-triazin durch Hydrieren der entsprechenden Dichlorverbindung erhalten; es kristallisiert aus Benzol-Petroläther, Smp. 64°; Sdp.₁₂ 112–113°.

$C_5H_8N_4$ Ber. N 45,16% Gef. N 45,21%

Propylamino-triazin: Durch Hydrieren von Dichlor-propylamino-triazin analog der Methylamino-Verbindung; Smp. 52°; Sdp.₁₅ 140–142°.

Butylamino-triazin: Analog der Methylamino-Verbindung. Sdp.₁₈ 135°. Aus Benzol umkristallisiert, Smp. 63–65°.

$C_7H_{12}N_4$ Ber. N 37,3% Gef. N 36,10%

Phenoxytriazin (III).

Dichlor-phenoxytriazin: In einem Kolben mit Rührer und Tropfrichter werden 18,5 g Cyanursäurechlorid in der gerade nötigen Menge Chloroform bei gewöhnlicher Temperatur gelöst. Nun wird eine Lösung von 10,4 g Phenol und 4,5 g Ätznatron in 50 cm³ Wasser zuge tropft. Das Gemisch erwärmt sich auf ca. 50°; nach dem Zutropfen der wässrigen Lösung wird 1 Stunde auf 50° gehalten, dann wird im Scheidetrichter die Chloroformlösung abgetrennt, mit kalter verdünnter Natronlauge gewaschen, das Chloroform getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert; Sdp.₁₀ 170°; Smp. 113–114°. Ausbeute 14 g.

$C_6H_5ON_3Cl_2$ (aus Toluol umkristallisiert) Ber. N 17,35% Gef. N 17,35%

Phenoxytriazin: 12 g Dichlor-phenoxytriazin werden in 100 cm³ Isopropylalkohol bei 30–40° gelöst, die Lösung mit 4 g Calciumoxyd und 2 g Palladiumkohle (5-proz.) versetzt und bei 30° hydriert. Innert ca. 1 Stunde werden 2,3 Liter Wasserstoff aufgenommen; nun wird vom Katalysator abfiltriert, der Isopropylalkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.₁₅ 140°. Das Destillat wird mit etwas Petroläther verrieben und abfiltriert. Das erhaltene Phenoxytriazin hat Smp. 59°.

$C_6H_5ON_3$ Ber. N 24,26% Gef. N 24,10%

Aminotriazine aus Phenoxytriazin.

Aminotriazin: 2,5 g Phenoxytriazin werden mit 20 cm³ konz. Ammoniak vermischt und bei 30–40° eine halbe Stunde kräftig geschüttelt. Dabei geht zeitweise der grösste Teil in Lösung, und es scheidet sich bald eine feine, kristallinische Fällung ab. Das überschüssige Ammoniak wird im Vakuum durch schwaches Erwärmen weggekocht; die verbleibende Lösung, die stark nach Phenol riecht, wird abgekühlt, wobei sich das Aminotriazin als feine, weisse Fällung abscheidet. Sie wird abgesaugt und mit wenig Wasser und Äther gewaschen. Smp. 224° (Zers.).

$C_3H_4N_4$ Ber. N 58,33% Gef. N 58,01%

Anilinotriazin (II; $R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5$): 8,3 g Phenoxytriazin und 8 g Anilin werden vermischt und 3 Stunden auf 140° erhitzt. Nach Erkalten wird das Gemisch mit Benzol verrieben, die gelbe Substanz abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle. Smp. 148–150°.

$C_9H_8N_4$ Ber. N 32,56% Gef. N 33,02%

Benzylamino-triazin (II; $R_1 = H$; $R_2 = CH_2C_6H_5$): 10,5 g Phenoxytriazin und 10 g Benzylamin werden in 50 cm³ Isopropylalkohol eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich das gebildete Benzylaminotriazin in farblosen Kristallen ab. Sie werden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Smp. 105°. Sdp.₁₃ 183–185°. Leicht löslich in Benzol, Äther, Salzsäure. Schwer löslich in Wasser.

$C_{10}H_{10}N_4$ Ber. N 30,10% Gef. N 30,20%

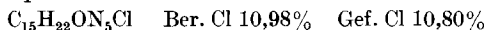
(Dimethylaminoäthyl-benzyl-amino)-triazin (II; $R_1 = CH_2-C_6H_5$, $R_2 = CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$): 7 g Benzylaminotriazin werden in 30 cm³ Toluol mit 3 g pulverisier-

tem Natriumamid bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung unter Rückfluss gekocht. Es scheidet sich die Natriumverbindung ab. Nun werden 7 g Dimethylaminoäthylchlorid zugefügt und weitere 3 Stunden gekocht. Darauf wird mit Wasser zerlegt, mit 300 cm³ Äther ausgeschüttelt, die wässrige Lösung abgetrennt, die Base aus dem Äther mit verdünnter Essigsäure ausgeschüttelt und mit Ammoniak abgeschieden. Nach Aufnehmen in Äther usw. wird sie im Vakuum destilliert. Sdp.₁₅ 190–195°. Zur Darstellung des Hydrochlorids wird sie in wenig abs. Alkohol gelöst, die Lösung mit der berechneten Menge absolut ätherischer Salzsäure versetzt und nach Zufügen von abs. Äther kristallisiert das Hydrochlorid aus. Smp. 153°.

(Diäthylaminoäthyl-benzyl-amino)-triazin wird analog erhalten. Sdp._{1,0} 170–175°.

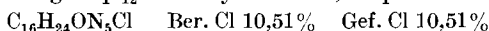
p-Methoxybenzylamino-triazin: Analog der Benzylverbindung erhalten, Smp. 118–119°. Durch Alkylierung mit Dimethylaminoäthylchlorid und Natriumamid erhält man

(Dimethylaminoäthyl-p-methoxybenzyl-amino)-triazin, Sdp.₁₅ 225°. Monohydrochlorid Smp. 173–175°.



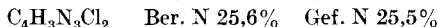
p-Äthoxybenzylamino-triazin: 9 g Phenoxytriazin und 7 g p-Äthoxybenzylamin werden vermischt. Das Gemisch erwärmt sich von selbst auf ca. 50°; darauf kurze Zeit auf 60–70° erwärmen, nun aus wenig Alkohol umkristallisieren. Smp. 117°.

(Dimethylaminoäthyl-p-äthoxybenzyl-amino)-triazin: Darstellung analog der Benzylverbindung. Sdp.₁₂ 222°. Hydrochlorid, Smp. 155–156°.

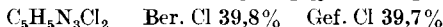


C-alkylierte und arylierte Chlor-triazine.

2,4-Dichlor-6-methyltriazin: Zu einer Lösung von 121 g Cyanursäurechlorid in 800 cm³ Benzol lässt man eine aus 100 g Methylbromid, 25,5 g Magnesium und 400 cm³ Äther bereitete *Grignard*-Lösung unter Eiskühlung und Rühren zutropfen. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand im Vakuum getrocknet und mit Petroläther ausgezogen, der Petroläther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum sublimiert. Smp.₁₂ 80–82°. Sdp. 98°. Ausbeute: 73 g Dichlormethyltriazin.



2,4-Dichlor-6-äthyltriazin: In analoger Weise hergestellt aus 80 g Cyanursäurechlorid, gelöst in 800 cm³ Benzol und einer aus 87 g Äthylbromid, 18,7 g Magnesium und 800 cm³ Äther bereiteten *Grignard*-Lösung. Sdp.₁₃ 92°. Smp. 35°. Ausbeute: 58 g.

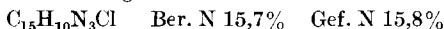


2,4-Dichlor-6-n-propyltriazin: Darstellung analog der Methylverbindung aus 92 g Cyanursäurechlorid in 600 cm³ Benzol und einer aus 111 g Propylbromid, 20 g Magnesium und 400 cm³ Äther bereiteten *Grignard*-Lösung. Flüssigkeit, Sdp.₁₅ 98°.

2,4-Dichlor-6-Isopropyltriazin aus 92 g Cyanursäurechlorid analog der Methylverbindung hergestellt. Sdp.₁₂ 101–104°. Ausbeute: 59 g.

2,4-Dichlor-6-phenyltriazin¹⁾: Dargestellt analog der Methylverbindung aus 1 Mol Cyanursäurechlorid und 1,6 Mol Phenylmagnesiumbromid. Sdp.₁ 136°. Smp. 120°.

2-Chlor-4,6-diphenyltriazin¹⁾: Zu einer Lösung von 46 g Cyanursäurechlorid in 300 cm³ Benzol lässt man unter Eiskühlung und Rühren eine aus 157 g Brombenzol, 24 g Magnesium und 400 cm³ abs. Äther bereitete *Grignard*-Lösung zufließen. Dann wird 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, nun im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit siedendem Petroläther extrahiert. Die beim Abkühlen der Petrolätherlösung abgeschiedenen Kristalle werden aus Alkohol-Benzol umkristallisiert. Smp. 130°. Ausbeute: 12,6 g.



¹⁾ Ostrogowich, Ch. Z. 36, 739 (1912).

C-alkylierte Chlor-aminotriazine.

2-Chlor-4-benzylamino-6-methyltriazin: Eine Lösung von 16,4 g 2,4-Dichlor-6-methyltriazin in 180 cm³ Chloroform wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10,7 g Benzylamin und 20 cm³ Chloroform versetzt. Dann werden 13,8 g Kaliumcarbonat und 20 cm³ Wasser zugesetzt; es wird einige Zeit gerührt und nun die Chloroformlösung abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst und durch Zusatz von Petroläther das Kondensationsprodukt kristallisiert ausgefällt. Smp. 100°. Ausbeute: 17,6 g.

2-Chlor-4-benzylamino-6-äthyltriazin: Darstellung analog der Methylverbindung. Smp. 87°.

$C_{12}H_{13}N_4Cl$ Ber. N 22,5% Gef. N 22,7%

2-Chlor-4-benzylamino-6-n-propyltriazin: Smp. 81°.

C-alkylierte Aminotriazine.

2-Benzylamino-4-methyltriazin: 17,6 g 2-Chlor-4-benzylamino-6-methyltriazin werden in 200 cm³ Isopropanol gelöst und nach Zusatz von 1 g Palladiumkohle (5-proz.) und 4,2 g Calciumoxyd bei 0,1 Atü unter gelindem Erwärmen hydriert. In 3 Stunden werden 1,68 Liter H₂ aufgenommen. Die Lösung wird nun filtriert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser durchgeschüttelt, abgesaugt, getrocknet und aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 12,5 g. Smp. 68°.

$C_{11}H_{12}N_4$ Ber. N 27,9% Gef. N 27,7%

2-Benzylamino-4-äthyltriazin: Analog der Methylverbindung, dargestellt durch Hydrieren von 6,7 g 2-Chlor-4-benzylamino-6-äthyltriazin in 50 cm³ Isopropanol mit 0,3 g Palladiumkohle bei Gegenwart von 1,5 g Calciumoxyd. Unkristallisiert aus Petroläther. Smp. 48°. Ausbeute: 4,3 g.

$C_{12}H_{14}N_4$ Ber. N 26,1% Gef. N 26,0%

2-(Dimethylaminoäthyl-benzyl-amino)-4-methyltriazin: 5 g 2-Benzylamino-4-methyltriazin werden in 50 cm³ absolutem Benzol mit 1,5 g pulverisiertem Natriumamid und 4,8 g Dimethylaminoäthylchlorid 8 Stunden unter Rückfluss gekocht; dann wird abgekühlt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert, die ätherische Lösung wird abgetrennt, die Base durch Ausschütteln mit verdünnter Essigsäure ausgezogen und nach Abscheiden mit Ammoniak und Ausäthern im Vakuum destilliert. Sdp._{0,6} 161–163°. Durch Fällen der Base, gelöst in wenig absolutem Alkohol mit der äquivalenten Menge ätherischer Salzsäure, werden 5,8 g Hydrochlorid erhalten.

$C_{15}H_{22}N_5Cl$ Ber. N 22,0% Gef. N 22,1%

2-(Dimethylaminoäthyl-benzylamino)-4-äthyltriazin: Dargestellt analog der Methylverbindung. Sdp._{0,4} 170–173°.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung einiger Monoaminotriazine-(1,3,5) beschrieben, einerseits durch Hydrierung der entsprechenden Dichloraminotriazine, andererseits durch Umsetzung des leichter erhältlichen Phenoxytriazins mit Aminen. Daneben werden einige Alkyl-dichlortriazine und deren Umsetzung zu Alkylamino-alkyltriazinen beschrieben. Die Alkylamino-triazine können am externen N mittels Natriumamid zu tertiären Basen alkyliert werden.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der Dr. A. Wander AG., Bern,
Leiter: P. D. Dr. med. G. Schönholzer.

180. Zur Kenntnis der elektrolytischen Abscheidung von Metallpulvern:

Einfluss mechanischer Hindernisse in unmittelbarer Nähe der Kathode

von N. Ibl und G. Trümpler.

(20. VI. 50.)

Einleitung.

Für die Form von elektrolytisch abgeschiedenen Metallen sind bekanntlich¹⁾ neben anderen Faktoren vor allem die Stromdichte und die Konzentration des abzuscheidenden Kations von massgebender Bedeutung. In der Regel wird Metallpulver erst von einer bestimmten Stromdichte an erhalten, und zwar liegt diese Grenze um so tiefer, je geringer der Gehalt des verwendeten Bades an dem abzuscheidenden Metall ist. Neben Elektrolytzusammensetzung und elektrischen Grössen sind für die Form des Niederschlages aber noch viele andere Faktoren wesentlich mitbestimmend, so z. B. oft auch der Zustand der Oberfläche der Kathode. Diese Probleme sind in zahlreichen Veröffentlichungen behandelt worden. Ihre Ergebnisse geben jedoch keine Antwort auf die Frage nach der Art des Niederschlages, der sich dann ausbildet, wenn die Abscheidung durch mechanische Hindernisse in unmittelbarer Nähe der Kathode gestört wird. In der vorliegenden Arbeit²⁾ sollte nun zunächst am Falle Kupfer untersucht werden, in welcher Form sich das elektrolytisch gebildete Metall abscheidet, wenn die Kathode mit einem festen oder pastenförmigen porösen Körper in grösserer Schichtdicke bedeckt ist.

Die ersten Vorversuche wurden in der Weise ausgeführt, dass auf die Kathode Filterpapierfolien oder auch eine Tonscheibe gelegt wurden, die mit der verwendeten Kupfersulfatlösung durchtränkt waren. Es zeigte sich, dass das Kupfer leicht in den porösen Körper hineinwächst, statt sich an der Kathode kompakt abzuscheiden.

Ferner wurden Elektrolysen ausgeführt, bei denen sich in unmittelbarer Nähe der Kathode eine Aufschlammung eines festen Stoffes wie Kaolin oder BaSO_4 befand. Dabei wurde Kupfer in aufgelockerter Form bei Stromdichten erhalten, die etwa 100mal kleiner waren als diejenigen, bei denen unter normalen Verhältnissen sich das Metall (bei Verwendung der gleichen Lösung) als Pulver abzuscheiden be-

¹⁾ F. Foerster, Elektrochemie wässriger Lösungen, 3. Aufl. (1922), S. 384ff.; S. Glasstone, The Electrochemistry of Solutions, 3. Aufl. (1945), S. 463ff.

²⁾ Diese Mitteilung ist ein Auszug aus der Dissertation N. Ibl, ETH., Zürich.

ginnt. Diese starke auflockernde Wirkung einer Aufschlammung von Bariumsulfat wurde dann in der vorliegenden Arbeit näher untersucht, um die Ursachen dieser Erscheinung abzuklären. Dabei wurde auch der Zweck verfolgt, von einer neuen Seite her einen Beitrag zur Aufklärung der Frage der elektrolytischen Bildung von Metallpulvern im allgemeinen zu bringen.

Experimenteller Teil.

Als Elektrolysiergefäß diente ein vertikales Glasrohr (Durchmesser ca. 2,8 cm) von ca. 10 cm Länge, in das Kathode und Anode, die beide aus reinem Kupfer bestanden, genau hineinpassten. Die Präparierung der Kathode geschah in folgender Weise: Nachdem sie mit Alkohol entfettet worden war, wurde sie zuerst mit grobem, dann feinem Schmirgelpapier gut geschmirgelt, dann in einem sauren CuSO_4 -Bad kurz elektrolytisch verkupfert, aus dem Bad herausgenommen und mit 2-n. H_2SO_4 und darauf mit destilliertem Wasser gewaschen. Die Rückseite der Kathode war immer mit Schellack überzogen, um dort eine allfällige Kupferabscheidung zu vermeiden. Für jeden Versuch wurde die gleiche Menge (12 g) Bariumsulfat (chemisch rein, pro analysi) verwendet. Das feinpulverige BaSO_4 wurde jeweils in dem betreffenden Elektrolyten gut aufgewirbelt und dann während 12 Stunden absitzen gelassen, worauf die obere Elektrode in die Zelle eingesetzt und mit der Elektrolyse begonnen wurde. Als Kathode wurde vorzugsweise die untere Elektrode benützt, was den Vorteil hat, dass nach dem Absitzen des Bariumsulfats die Masse in der Gegend der Kathode durch das Einführen letzterer nicht mehr gestört werden muss. Die Anode befand sich dann einige Millimeter oberhalb des Randes des abgesetzten Bariumsulfats (Entfernung Kathode–Anode ca. 3,5 cm). Die Badspannung wurde während der ganzen Versuchsdauer konstant gehalten.

Als Mass für die Kompaktheit K des gebildeten Kupfers wurde das Verhältnis des kompakt an der Kathode abgeschiedenen Metalls zur Gesamtmenge des erhaltenen Kupfers genommen:

$$K = \frac{\text{Menge des komp. abgeschiedenen Cu}}{\text{Total abgeschiedene Cu-Menge}}$$

wobei K in Prozenten ausgedrückt wurde.

Die Menge des kompakt abgeschiedenen Cu wurde durch Wägung der Kathode vor und nach der Elektrolyse bestimmt, wobei als kompakt jener Teil des abgeschiedenen Cu angesehen wurde, der sich mit der Spritzflasche nicht wegspülen liess. Die Gesamtmenge des abgeschiedenen Cu wurde den Angaben eines in Serie mit der Zelle geschalteten Cu-Coulometers entnommen. Daneben wurde zur Kontrolle in der Regel auch noch das pulverförmig abgeschiedene Metall, das in die BaSO_4 -Aufschlammung stets hineinwächst, bestimmt, indem die in der BaSO_4 -Masse enthaltene CuSO_4 -Lösung abfiltriert wurde, das Cu mit Salpetersäure aufgelöst und nach *Haën & Low*¹⁾ titriert wurde. Die im Coulometer abgeschiedene Cu-Menge stimmte in der Regel gut mit der Summe kompaktes Cu + pulverförmiges Cu überein: bei einzelnen Versuchen wurden Abweichungen beobachtet, diese betrugen aber nie mehr als ca. 8%. Bei einer Versuchsreihe, wo die Lösung angesäuert war, entwickelte sich etwas Wasserstoff; die total abgeschiedene Cu-Menge wurde hier nicht mehr den Angaben des Coulometers entnommen, sondern aus der Summe kompakt abgeschiedenes + pulverförmiges Cu gebildet. Zwischen den im Coulometer und in der Zelle abgeschiedenen Cu-Mengen wurde auch hier eine befriedigende Übereinstimmung gefunden, insofern der entwickelte Wasserstoff berücksichtigt wurde.

Es zeigte sich zunächst, dass der Kompaktheitsgrad des abgeschiedenen Cu sehr stark von der Elektrolysedauer abhängt. Elektrolysiert man z. B. eine Lösung von CuSO_4 1/3-m., Na_2SO_4 1-m. bei einer Spannung von 0,5 V, so sind bei einer Elektrolysedauer von 5 Stunden (total abgeschiedene Cu-Menge 30,8 mg) 89% des niedergeschlagenen Cu kom-

¹⁾ *Treadwell*, Analytische Chemie, Bd. II, 11. Aufl. (1943), S. 581.

pakt, während bei einer Elektrolysedauer von 10 Tagen (total abgeschiedene Cu-Menge 359 mg) 95% des gebildeten Cu pulverförmig sind. Um den Einfluss der Badzusammensetzung und der angelegten Spannung auf die auflockernde Wirkung des BaSO_4 festzustellen, wurde daher bei den jeweils gewählten Bedingungen eine ganze Serie von Versuchen ausgeführt, bei denen die Elektrolysedauer in weiten Grenzen variiert wurde.

Es wurde der Einfluss folgender Versuchsbedingungen untersucht: 1. Änderung der angelegten Badspannung (0,2, 0,5, 0,8 und 3 V); 2. Zusatz eines indifferenten Elektrolyten im Überschuss (Na_2SO_4); 3. Einfluss einer pH-Änderung (Zusatz von H_2SO_4). Alle verwendeten Lösungen enthielten $1/3$ Mol CuSO_4 pro Liter.

Die Ergebnisse sind in den Figuren 1 bis 4 zusammengefasst, wo jeweils als Ordinate der Kompaktheitsgrad K aufgetragen ist und als Abszisse die insgesamt durchgeflossene Elektrizitätsmenge, ausgedrückt durch die Cu-Menge, die während der Versuchsdauer im Coulometer abgeschieden wurde. Die eingezeichneten Punkte entsprechen den einzelnen Versuchen. Fig. 1 zeigt den Einfluss eines Zusatzes von Na_2SO_4 (1 Mol Na_2SO_4 /Liter). Man sieht, dass ein indifferenten Elektrolyt im Überschuss eine ziemlich beträchtliche Auflockerung des Niederschlages bewirkt. Fig. 2 und 3 zeigen den Einfluss der angelegten Badspannung: eine Erhöhung der Badspannung vergrössert die Auflockerung des Niederschlages ganz wesentlich. Hervorzuheben sind hier die Versuche bei 0,2 V, wo auch bei den längsten Elektrolysedauern immer nur kompaktes Kupfer erhalten wurde. Aus Fig. 4 ist schliesslich der Einfluss eines H_2SO_4 -Zusatzes ($1/20$ Mol/Liter) ersichtlich. Letzterer scheint einen gewissen Rückgang der Auflockerung zu bewirken, aber der Effekt ist recht unbedeutend¹).

Man sieht, dass der Kompaktheitsgrad bei allen untersuchten Bedingungen das gleiche Verhalten zeigt; er nimmt ständig ab bei steigenden Mengen von total abgeschiedenem Kupfer. Bei geringen durchgeflossenen Strommengen ist alles gebildete Cu kompakt (ausser bei den Versuchen mit 3 V Badspannung, wo auch bei den kürzesten Elektrolysen kein völlig kompaktes Cu erhalten wurde). Bei grösseren Mengen von total abgeschiedenem Cu wird die Auflockerung sehr beträchtlich (ausser bei 0,2 V Badspannung). Sie war bei allen untersuchten Bedingungen etwa die gleiche (nur noch 5 bis 15% des abgeschiedenen Metalls waren kompakt). Die Variation der Versuchsbedingungen beeinflusst somit vor allem nur den Moment, von dem an sich das Cu in Pulverform abzuschcheiden beginnt.

Um entscheiden zu können, inwiefern dieser stark aufgelockerte Cu-Niederschlag tatsächlich auf die Anwesenheit des BaSO_4 zurückzuführen ist, muss natürlich die Stromdichte berücksichtigt werden.

¹) Bei den Versuchen mit 3 Volt war ausnahmsweise die Kathode oben angeordnet, weil sich hier etwas H_2 entwickelte, der sonst die ganze Masse aufwirbelt. Auch bei der Kurve II in Fig. 2 (Spannung 0,5 V) ist die Kathode oben genommen worden, damit beide Versuchsreihen direkt miteinander vergleichbar sind. Ein Vergleich zwischen der Kurve II von Fig. 2 und Kurve I von Fig. 1 (gleiche Bedingungen in beiden Fällen, nur dass im ersten Fall die Kathode oben, im zweiten Fall unten war) zeigt übrigens, dass die Lage der Kathode ohne Einfluss auf die Auflockerung des gebildeten Cu ist.

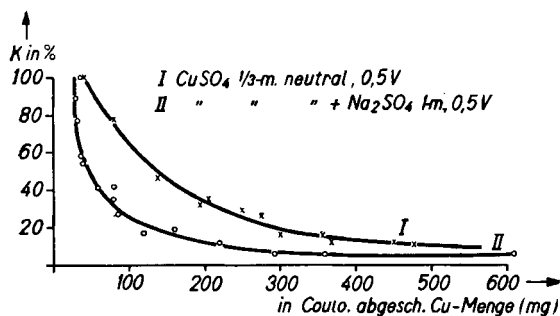


Fig. 1.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss eines Leitelektrolytzusatzes.

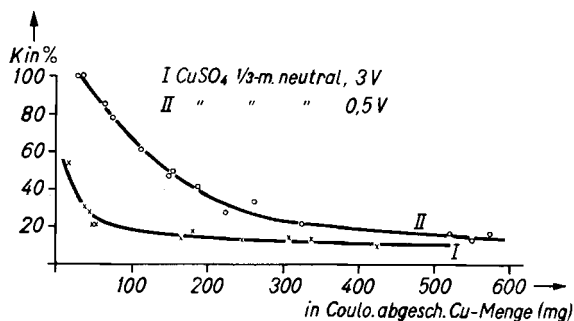


Fig. 2.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss der angelegten Badspannung.

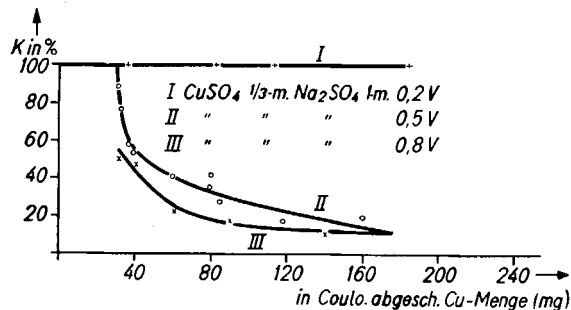


Fig. 3.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss der angelegten Badspannung.

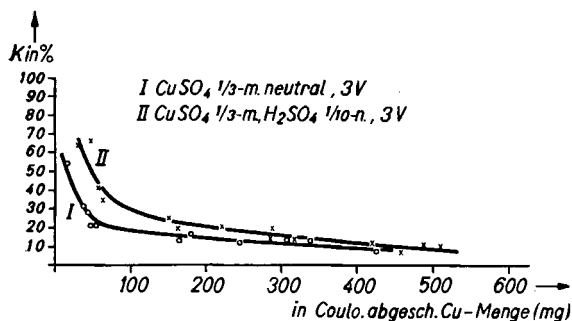


Fig. 4.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss eines H_2SO_4 -Zusatzes.

Diese wurde bei jedem Versuch dauernd verfolgt und dabei stets festgestellt, dass sie während der ganzen Elektrolysedauer absinkt. Zwei solche typische Strom-Zeit-Kurven zeigt Fig. 5.

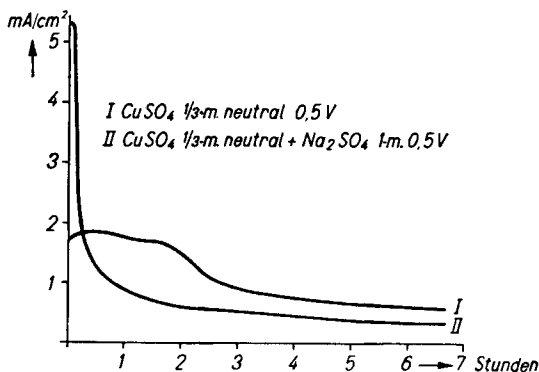


Fig. 5.

Abhängigkeit der Stromstärke von der Elektrolysedauer bei 0,5 V Badspannung.

Die anfängliche Stromdichte betrug 1,6 mA/cm² im Fall der Lösung CuSO₄ 1/3-m. bei einer Spannung von 0,5 Volt, ca. 5 mA/cm² im Falle der Lösung CuSO₄ 1/3-m., Na₂SO₄ 1-m. (Spannung 0,5 Volt) und etwa 10 mA/cm² bei den Versuchen mit 3 V Badspannung. Nach langer Elektrolysedauer sank die Stromdichte auf etwa 0,2 mA/cm² im Falle des Na₂SO₄-Zusatzes und 0,3 mA/cm² bei der reinen CuSO₄-Lösung.

Nun wird, wie wir gesehen haben, Kupferpulver gerade bei längerer Elektrolysedauer gebildet. Es ist also so, dass bei Anwesenheit einer BaSO₄-Aufschlammung Cu sich aus einer 1/3-molaren CuSO₄-Lösung bei den aussergewöhnlich tiefen Stromdichten von etwa 0,7 bis 0,2 mA/cm² in aufgelockerter Form abscheidet. Die Stromdichten, die in der Literatur als notwendig angegeben werden für das Erhalten eines pulverförmigen Cu-Niederschlags (wobei dort überall ohne poröse Körper elektrolysiert wurde), betragen ein Vielfaches dieser Werte. So gibt Hübl¹⁾ an, dass mit einer neutralen 5-proz. (d.h. etwa 1/5-molaren) CuSO₄-Lösung im ungerührten Elektrolyten eine pulverförmige Cu-Abscheidung erst von einer Stromdichte von 26 mA/cm² an erhalten wird, mit einer 10-proz. (d.h. 0,4-molaren) Lösung von 51 mA/cm² an. Nach Förster²⁾ liegt die Grenze, bei der der festhaftende Niederschlag in einen lockeren übergeht, mit einem mässig gerührten Elektrolyten (CuSO₄ 1/2-m., H₂SO₄ 1-n.) bei 70 mA/cm². Alle diese Stromdichten sind also mindestens etwa 50 bis 200mal grösser als diejenigen, bei denen in Anwesenheit von BaSO₄ ein praktisch völlig aufgelockertes Cu entsteht: Die auflockernde Wirkung des BaSO₄ ist sehr beträchtlich.

¹⁾ A. v. Hübl, Mitt. des k. k. militär.-geographischen Inst. **6**, 51 (1886).

²⁾ F. Förster, Elektrochemie wässriger Lösungen, 3. Aufl., S. 507 (1922); F. Förster & O. Seidel, Z. anorg. Ch. **14**, 124 (1897).

Diskussion.

Bei einer Deutung dieser Erscheinung muss zunächst berücksichtigt werden, dass die gemessene Stromdichte hier nicht der wahren Stromdichte entspricht, da ja ein Teil der Fläche der Kathode durch das anwesende BaSO_4 gesperrt ist. Diese Vergrösserung der wahren Stromdichte gegenüber der gemessenen beträgt jedoch nur 20 % (durch Wägung der trockenen und feuchten BaSO_4 -Masse sowie durch Bestimmung des Sediment-Volumens wurde festgestellt, dass die Raumbeanspruchung des BaSO_4 nur 20 % des Gesamtvolumens ausmacht) und ist somit in einer ganz anderen Grössenordnung als die beobachtete Verminderung der Stromdichte, bei der sich in Anwesenheit von BaSO_4 Kupferpulver bildet.

Ferner ist nicht anzunehmen, dass das BaSO_4 unmittelbar durch seine Anwesenheit an der Kathode die Auflockerung des Niederschlags bewirken würde, in der Weise, wie es in manchen Fällen z.B. Kolloide tun, denn es wäre so die Abnahme des Kompaktheitsgrades mit zunehmender Elektrolysedauer kaum zu deuten. Auch wenn es vielleicht nicht ausgeschlossen ist, dass diese Wirkungsweise des Bariumsulfats einen Beitrag zur Auflockerung des gebildeten Kupfers liefert, so dürfte dieser Effekt, falls er überhaupt vorhanden ist, nur von untergeordneter Bedeutung sein.

Die Erklärung der beobachteten Erscheinung dürfte vielmehr im folgenden liegen: Im allgemeinen erfolgt die Nachlieferung der Ionen zu der Elektrode durch Konvektion, Überführung und Diffusion, wobei unter normalen Verhältnissen die Diffusion auf eine dünne Schicht von angenähert konstanter Dicke in unmittelbarer Nähe der Kathode beschränkt ist und weiter im Innern der Lösung die Konvektionsströmungen den Konzentrationsausgleich besorgen. (Dies trifft übrigens normalerweise selbst für ungerührte Bäder zu, wobei im letzteren Fall die Vermischung vor allem durch die Dichteunterschiede zwischen den verschiedenen konzentrierten Teilen der Lösung hervorgerufen wird.) Die BaSO_4 -Aufschlammung vermag nun offenbar diese Konvektionsströmungen sehr vollständig zu unterdrücken, so dass sich die Diffusionsschicht dauernd ins Innere des Elektrolyten ausbreitet und an der Elektrode trotz der geringen Stromdichte eine sehr starke Verarmung an Cu^{++} -Ionen eintritt.

Dass tatsächlich an der Kathode nach einiger Zeit die Konzentration auf sehr tiefe Werte absinkt, geht bereits aus dem Verlauf des Kathodenpotentials hervor.

Fig. 6 zeigt z.B. die Änderung der Kathodenpolarisation während einer Elektrolyse bei 0,5 V gesamter Badspannung (Lösung CuSO_4 1/3-m., Na_2SO_4 1-m.). Während im wiedergegebenen Beispiel am Anfang das Kathodenpotential nur um ca. 100 mV unedler als das Cu-Ruhepotential in der gleichen Lösung war, stieg die Polarisation nach ca. 1 Stunde auf etwa 475 mV, wobei diese Polarisation bei den herrschenden geringen Strom-

dichten von ca. $0,2 \text{ mA/cm}^2$ vorwiegend Konzentrationspolarisation ist und so auf eine sehr weitgehende Verarmung an Cu^{++} -Ionen an der Kathode schliessen lässt.

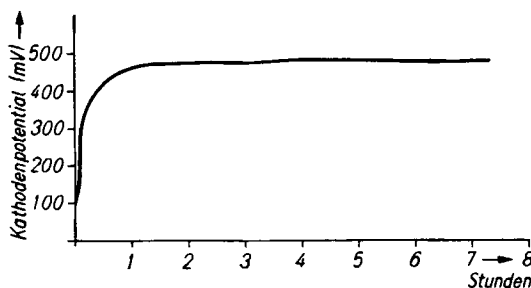


Fig. 6.

Abhängigkeit des Kathodenpotentials von der Elektrolysedauer. Lösung: CuSO_4 1/3-m., neutral, Na_2SO_4 1-m. Badspannung: 0,5 V. Auf der Ordinatenachse ist das Ruhepotential als Nullpunkt genommen.

Ferner können wir so die auffallende Tatsache deuten, die sich bei allen Versuchsbedingungen ergeben hatte, dass bei kurzen Elektrolysedauern und relativ hohen Stromdichten ein mehr oder weniger völlig kompakter Niederschlag erhalten wird, während bei langen Elektrolysen und stark verminderten Stromdichten sich fast ausschliesslich pulverförmiges Cu bildet, was der üblichen Erfahrung widerspricht, wonach eine Erhöhung der Stromdichte die Abscheidung widerspricht, wonach die Abscheidung fördert. Am Anfang ist die Konzentration an der Kathode wohl nicht stark verschieden von derjenigen, die bei einer gewöhnlichen Elektrolyse im ungerührten Bade herrschen würde, und das gebildete Cu ist kompakt. Später aber sinkt die Konzentration immer mehr und erreicht einen derart tiefen Wert, dass trotz der sehr starken Verminderung der Stromdichte (diese sinkt auf ca. $1/10$ ihres Anfangswertes) ein pulverförmiger Niederschlag zustande kommt.

Auch die beobachteten Einflüsse der Veränderung der Versuchsbedingungen lassen sich auf diese Weise leicht erklären; es ist z. B. ohne weiteres verständlich, dass eine Erhöhung der Badspannung ein rascheres Absinken der Konzentration an der Kathode und somit ein früheres Auftreten der pulverförmigen Abscheidung bedingt, oder dass ein Zusatz eines nicht abscheidbaren Elektrolyts (Na_2SO_4) die gleiche Wirkung hat infolge Vergrösserung der Leitfähigkeit und Unterdrückung der Stromüberführung durch das abscheidbare Kation.

Die Richtigkeit der vorliegenden Erklärung der auflockernden Wirkung des BaSO_4 kann man übrigens auch noch in der Weise prüfen, dass man die Konvektionen in der Lösung auf andere Weise unterdrückt als durch Anwesenheit des BaSO_4 , indem man z. B. die Kathode oben anordnet, so dass die Dichteunterschiede keine Vermischung hervorrufen, und weitere Strömungen durch Vermeiden jeglicher Erschütterungen und genaues Abschliessen der Elektrolysezelle durch

die Kathode ausschliesst. Testversuche in dieser Richtung zeigten, dass man auf diese Weise tatsächlich pulverförmiges Cu bei Stromdichten erhält, die mit denjenigen, die bei den Elektrolysen mit BaSO_4 herrschten, vergleichbar sind.

Im folgenden seien noch die Ergebnisse der Elektrolysen in BaSO_4 -Aufschlämmungen in Zusammenhang mit der Frage der Bildung pulverförmiger Kathodenniederschläge im allgemeinen kurz diskutiert. Für das Auftreten lockerer kathodischer Abscheidungsformen werden neben einer erhöhten Stromdichte und verminderter Konzentration vielfach¹⁾ als wesentlich mitverantwortlich betrachtet die gleichzeitige Abscheidung von Wasserstoff sowie auch die Bildung von Hydroxyden, Oxyden oder basischen Salzen, bezw. deren Einbau in das im Entstehen begriffene Metallgitter. Vor kurzem haben nun *Loshkarev, Ozerov & Kudryavtsev*²⁾ die Abscheidungsbedingungen von Kupfer- und anderen Metallpulvern untersucht, wobei sie die Oberflächenentwicklung durch Messung der elektrischen Kapazität bestimmten und so den Moment des Auftretens des aufgelockerten Niederschlages genauer feststellen konnten, als es durch direkte Beobachtung möglich ist. Aus ihren Versuchen zogen sie die Schlussfolgerung, dass sich bei Steigerung der Stromdichte Pulver jeweils bei Erreichen einer dem Grenzstrom entsprechenden Stromdichte zu bilden beginnt³⁾, dass dies jedoch geschieht, noch bevor die Wasserstoffentwicklung einsetzt, und dass bei ihrer Arbeitsweise auch eine allfällige Abscheidung von Oxyden oder Hydroxyden nicht anzunehmen sei. Unter Grenzstrom wird hier, ähnlich wie in der Polarographie, der maximale Strom verstanden, der von der Diffusion des abscheidbaren Ions noch bewältigt werden kann, d. h. also der Strom, der dann fliesst, wenn die Konzentration an der Kathode vernachlässigbar klein gegenüber derjenigen im Inneren des Elektrolyten geworden ist. Die Ergebnisse der Elektrolysen in BaSO_4 -Aufschlämmungen würden somit obige Schlussfolgerungen insofern bestätigen, als die Wirkungsweise des BaSO_4 ja gerade, wie wir gesehen haben, darauf beruht, dass trotz der geringen Stromdichte nach einiger Zeit an der Elektrode eine sehr vollständige Verarmung an Cu^{++} -Ionen eintritt und der dann fliessende Strom sets der Grenzstrom⁴⁾ ist. Zumindest bei den Versuchen mit 0,5 V Badspannung

¹⁾ Vgl. z. B. *S. Glasstone*, The electrochemistry of solutions, 3. Aufl. (1945), S. 464, 465; *F. Förster*, Elektrochemie wässriger Lösungen, 3. Aufl. (1922), S. 387; *M. Passer*, Koll. Z. **97**, 272 (1941).

²⁾ *M. Loshkarev, A. Ozerov & N. Kudryavtsev*, Z. Prikl. Chim. **22**, 294 (1949); Chem. Abstr. **43**, 5674 g (1949).

³⁾ Dies gilt nach *Loshkarev* und Mitarb. natürlich nur, wenn keine anderen Ursachen die Bildung von Pulver vor Erreichen des Grenzstroms hervorrufen.

⁴⁾ Dass das BaSO_4 tatsächlich solche Bedingungen schafft, dass es trotz der geringen Stromdichte zur Ausbildung eines Grenzstromes kommt, kann auch in quantitativer Weise sehr gut gezeigt werden, worauf in einer späteren Veröffentlichung noch zurückgekommen werden soll.

wurde dabei die Grenze der sichtbaren H_2 -Entwicklung nie erreicht, da immer mit konstanter Spannung und nicht mit konstanter Stromdichte gearbeitet wurde, so dass bei 0,5 V das Kathodenpotential stets positiver als das reversible H_2 -Potential blieb.

Die Konzentrationen, die bei unseren Elektrolysen in unmittelbarer Nähe der Kathode herrschten, können wir aus der Kathodenpolarisation einigermassen abschätzen, indem wir die *Nernst'sche* Gleichung für das elektrochemische Potential anwenden. Aus den Polarisationswerten von Fig. 6 ergibt sich z.B., dass bei den Elektrolysen bei 0,5 V Badspannung mit $CuSO_4$ 1/3-m., Na_2SO_4 1-m. als Elektrolyt nach einiger Zeit die Konzentration auf etwa 10^{-16} Mol/Liter absinkt (mit der Lösung $CuSO_4$ 1/3-m. ohne Na_2SO_4 wären es etwa 10^{-13} Mol/Liter). Es ist allerdings fraglich, inwiefern bei derart tiefen Konzentrationen die *Nernst'sche* Formel noch anwendbar ist¹⁾, aber der obige Wert dürfte doch ungefähr zumindest in der richtigen Grössenordnung sein. Andererseits haben wir gesehen, dass bei den Elektrolysen mit 0,2 V Badspannung, bei denen die Kathodenpolarisation nach einiger Zeit 0,18 V erreichte und die Konzentration an der Kathode etwa 10^{-6} Mol/Liter betrug, auch bei den längsten Elektrolysedauern nur kompaktes Cu erhalten wurde. Auch bei den sehr geringen Stromdichten, wie sie bei unseren Elektrolysen herrschten, gibt es also für die Konzentration der Cu^{++} -Ionen im Kathodenfilm eine Grenze, bei der der kompakte Cu-Niederschlag in einen pulverförmigen übergeht, und zwar liegt diese Grenze in unserem Fall in erster Annäherung etwa zwischen 10^{-6} und 10^{-13} Mol/Liter.

Zusammenfassung.

Die elektrolytische Abscheidung von Cu aus $CuSO_4$ -Lösungen wurde untersucht in Anwesenheit mechanischer Hindernisse (vor allem $BaSO_4$ -Aufschlammungen) in unmittelbarer Nähe der Kathode. Es wurde dabei ein pulverförmiger Niederschlag bei Stromdichten erhalten, die etwa 100mal kleiner waren als diejenigen, die unter sonst gleichen Bedingungen für die Bildung von Pulver notwendig sind. Diese Erscheinung wird auf eine sehr starke Verarmung des Kathodenfilms an Cu^{++} -Ionen zurückgeführt, die dadurch zustande kommt, dass das $BaSO_4$ die normalen Konvektionsströmungen innerhalb der Lösung praktisch vollständig unterdrückt.

Laborat. für physikalische Chemie und
Elektrochemie der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ *Fr. Müller & W. Dürichen*, Z. physikal. Ch. A **182**, 233 (1938); *T. Erdey-Gruz & L. Erdey*, Z. physikal. Ch. A **183**, 401 (1939).

181. Über Steroide.

98. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution der synthetischen Oestronracemate. Totalsynthesen in der Oestronreihe V²⁾

von G. Anner und K. Miescher.

(20. VI. 50.)

Im Zusammenhang mit der Totalsynthese des natürlichen Oestrons beschrieben wir²⁾ ausgehend von den Ketoestern A, B und C³⁾ im ganzen 6 isomere Racemate a bis f. Die sterische Zuordnung ergab unerwartete Schwierigkeiten, nachdem aus Ketoester A fünf racemische Oestrone (a, b, c, d und e) statt der erwarteten zwei erhalten wurden. Eines (a) dürfte dem „estrone-a“ von W. E. Bachmann⁴⁾ entsprechen und b stellt das Racemat des natürlichen Oestrons dar; d und e erwiesen sich als identisch mit 2 Racematen, die auch aus Ketoester C erhalten wurden und deren Bildung auf eine teilweise Umlagerung von Ketoester A in Ketoester C zurückgeführt werden konnte. Unklar blieb, ob a oder c dem Isomeren des natürlichen Oestrons mit cis-Stellung der Ringe C und D („cis-Oestron“) entspricht. Ein weiteres Racemat f wurde aus Ketoester B erhalten. Die nachfolgenden Versuche wurden zur Aufklärung der nicht ganz einfachen sterischen Beziehungen unternommen.

cis-Oestron.

Oestron c hatten wir früher⁵⁾ durch Spaltung des bei 162–164° schmelzenden Methyläthers c mittels einer siedenden Mischung von wässriger Bromwasserstoffsäure und Eisessig bereitet. Nach neueren Erfahrungen ziehen wir jedoch Pyridinhydrochlorid bei 170–190° zur Ätherspaltung vor. Wandten wir nun dieses Mittel auf den Methyläther c an, so entstand überraschenderweise nicht Oestron c vom Smp. 126–128°, sondern eine gut kristallisierte bei 230–232° schmelzende Verbindung. Diese liess sich durch Vergleich von Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des freien Oxyketons sowie seines Benzoates unschwer als Oestron e identifizieren. Andererseits wurde beobach-

¹⁾ 97. Mitteilung, Exper. 6, 261 (1950).

²⁾ IV, siehe Helv. 32, 1957 (1949).

³⁾ 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthren-2-carbonsäure-methylester.

⁴⁾ W. E. Bachmann, S. Kushner & A. C. Stevenson, Am. Soc. 64, 974 (1942).

⁵⁾ G. Anner & K. Miescher, Helv. 31, 2173 (1948).

tet, dass der Methyläther e, für den der Smp. 146–147° gefunden worden war, bei der Behandlung mit einer siedenden Mischung von wässriger Bromwasserstoffsäure und Eisessig das bei 126–128° schmelzende Oestron c lieferte.

Die analytische Nachprüfung der Verbindung c, die schwierig zu reinigen ist und sich auffälligerweise an der Luft braun färbt, ergab auf die Bruttoformel $C_{18}H_{20-22}O$ und nicht, wie früher angegeben, auf $C_{18}H_{22}O_2$ stimmende Werte. Die mit dem schön kristallisierten Benzoat vom Smp. 134–135° erhaltenen Analysen stehen mit der Zusammensetzung $C_{18}H_{20}O$ im Einklang. Die Farbreaktion nach *H. Kägi & K. Miescher*¹⁾, die für $\Delta^{13,17}$ -17-Methyl-sterene (Pseudoandrostens-Struktur) charakteristisch ist, verlief allerdings negativ. Der Nachweis von Doppelbindungen durch Hydrierung scheiterte an Materialmangel. Trotzdem muss im „Oestron c“ offenbar ein Desoxo-oestron mit einer oder zwei zusätzlichen Doppelbindungen vorliegen, keinesfalls aber ein Oestron-Racemat. Die Bezeichnung „Oestron c“ ist also aus der Literatur zu streichen.

Die für den 7-Methyl-marrianolsäure-halbestere e, die 7-Methyl-homomarrianolsäure e und den Oestron-methyläther e gefundenen Schmelzpunkte²⁾ liegen etwa 10–20° tiefer als diejenigen der entsprechenden Verbindungen der c-Reihe³⁾. Die Tatsache, dass der Methyläther e vom Smp. 146–147° mit dem Methyläther c vom Smp. 162–164° eine schwache Schmelzpunktsdepression ergab, hatte zunächst zur Annahme zweier unabhängiger Reihen von Verbindungen geführt. Die oben geschilderten Beobachtungen zeigen nun aber, dass die bisherigen Zwischenprodukte der e-Reihe unrein und ihre Schmelzpunkte durch die entsprechenden Werte der bisherigen c-Reihe zu ersetzen sind. In jedem Fall wurde nur ein Oestron-Racemat als Endprodukt erhalten, Oestron e. Letzteres liess sich übrigens durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* in Desoxo-oestron e vom Smp. 175–177° überführen.

Mit diesen Ergebnissen dürfte nun auch die Frage nach dem „cis-Oestron“ abgeklärt sein. Als „cis-Oestron“ ist offenbar Oestron a vom Smp. 214–216° anzusehen.

Umbau der Marrianolsäure e zur Doisyolsäure C β .

Um festzulegen, ob die Ringe C und D der Oestronisomeren in trans- oder cis-Stellung stehen, schien es am einfachsten, die zum Aufbau verwendeten oder durch Oxydation der 17-Keto-Verbindungen herstellbaren Marrianolsäuren zu den bekannten Bisdehydro-marrianolsäuren zu dehydrieren. Dieses Verfahren lieferte jedoch keine eindeutigen Resultate, da schwer trennbare Gemische entstanden.

¹⁾ *H. Kägi & K. Miescher*, *Helv.* **22**, 683 (1939).

²⁾ *G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1957 (1949).

³⁾ *G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **31**, 2173 (1948).

Wir versuchten daher im Falle von Oestron e auf einem allerdings umständlicheren Weg, die ihm entsprechende Marrianolsäure in eine der bekannten Doisynolsäuren überzuführen. Zu diesem Zweck reduzierten wir, mangels reiner Ausgangsstoffe, das Säurechlorid des Marrianolsäurehalbesters e vom Smp. 135–155° nach *Rosenmund* und isolierten aus dem Umsetzungsprodukt mittels *Girard*-Reagens T den Aldehyd-Anteil. Letzterer wurde in rohem Zustand mit Hydrazinhydrat und einer Lösung von Natrium in Äthylenglykol bei 190° behandelt. Aus der dabei gebildeten Desoxo-Verbindung gewannen wir neben öligen Produkten eine gut kristallisierte Säure, die mit der 7-Methyl-doisynolsäure C β vom Smp. 189–191°¹⁾ identisch ist. Für diese war schon früher durch Dehydrierung zur β -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure die trans-Verknüpfung der Ringe C/D bewiesen worden. Auf Grund dieses Resultates glauben wir annehmen zu dürfen, dass der obige Marrianolsäurehalbesters und das daraus gewonnene Oestron e trans-Konfiguration der Ringe C/D besitzen. Dieser Beweis ist insofern nicht ganz eindeutig, als unser Ausgangsstoff (Smp. 135–155°) uneinheitlich war. Gemäss den früher beschriebenen Umsetzungen und obigen Überlegungen enthält er aber zur Hauptsache die Marrianolsäure e, so dass angenommen werden darf, dass sich auch die beim obigen Umbau allein in kristallisierter Form isolierte 7-Methyl-doisynolsäure C β von der Marrianolsäure e herleitet.

Girardierung der Oestron-Racemate.

Bekanntlich reagiert das durch Bestrahlung von natürlichem (+)-Oestron erhältliche lumi-Oestron, ähnlich wie das lumi-Androsteron, im Gegensatz zu den Ketonen mit trans-Konfiguration der Ringe C/D praktisch nicht mit *Girard*-Reagens. Wir hofften auf Grund dieses Unterschiedes in der Reaktionsfähigkeit die Oestronisomeren auf einfache Weise der cis- oder trans-Reihe zuordnen zu können und behandelten daher sowohl (+)-Oestron, wie auch die Oestron-Racemate a, b, d, e und f nach einem standardisierten Verfahren mit *Girard*-Reagens T. In untenstehender Tabelle sind die erhaltenen Resultate zusammengefasst.

Tabelle

Ausgangsstoff	Girardierungsergebnis	
	in H ₂ O lösliche Anteile	in H ₂ O unlösliche Anteile
(+)-Oestron (nat.) .	85%	15%
Oestron a	65%	35%
Oestron b	90%	10%
Oestron d	85%	15%
Oestron e	75%	25%
Oestron f	15%	85%

¹⁾ G. Anner & K. Miescher, Helv. **30**, 1422 (1947).

Wie aus der Tabelle hervorgeht, erscheinen die Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe der Oestrone a, b, d und e zu gering, um eindeutige Schlüsse daraus ziehen zu können, wenn sie auch bei Oestron a deutlich vermindert ist, was mit der angenommenen cis-Struktur übereinstimmen würde. Auffällig ist dagegen die grosse Reaktionsträgheit der Ketogruppe von Oestron f, die mit derjenigen von lumi-Oestron zu vergleichen ist. Wie früher berichtet wurde¹⁾, scheint die aus Ketoester B als einziges Isomeres gewonnene rac. Doisynolsäure vom Smp. 212–214° das Racemat der lumi-Doisynolsäure darzustellen. Dementsprechend könnte nun Oestron f, das ebenfalls als alleiniger Endstoff ausgehend vom Ketoester B erhalten wurde, als Racemat des lumi-Oestrone angesehen werden²⁾.

Dehydrierung der Oestrone a, b, d, e und f zu 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren.

Wie *W. E. Bachmann* und Mitarbeiter³⁾ gezeigt haben, werden „17-Equilenone“ bei der energischen Dehydrierung mit Palladiumkohle in 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren übergeführt. Wir fanden, dass sich in derselben Weise der Methyläther des natürlichen (+)-Oestrone zu 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren vom Smp. 112–114° dehydrieren lässt⁴⁾. Die Reaktion liess sich selbst mit 20 mg befriedigend durchführen. Nun unterwarfen wir die Methyläther der racemischen Oestrone a, b, d, e und f ebenfalls der Dehydrierung und isolierten wieder in allen Fällen das 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren. Unsere Dehydrierungsergebnisse können mit als Beweis für die 17-ständige Lage der Ketogruppe in den Oestronen a, b, d, e und f dienen.

Bestimmung der UV.-Absorptionsspektren.

In Fig. 1 geben wir die unter der Leitung von Herrn Dr. *Rometsch* aufgenommenen UV.-Absorptionsspektren wieder. Wie daraus ersichtlich ist, zeigen die Kurven der Oestrone a, b, d, e und f mit derjenigen des natürlichen Hormons im Bereich der Ketobande bei 280 m μ beste Übereinstimmung. Beim Absorptionsminimum 250 m μ treten dagegen z.T. gewisse Unterschiede auf, die durch den verschiedenen sterischen Aufbau der untersuchten Verbindungen bedingt sein könnten.

Wir kennen heute unter Einschluss der soeben von *W. S. Johnson* und Mitarbeitern⁵⁾ dank einer neuen originellen Oestrone synthese er-

¹⁾ *G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1422 (1947).

²⁾ Im Gegensatz dazu bezeichnen *W. S. Johnson* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **72**, 1426 (1950), allerdings ohne Gründe anzugeben, Oestron g vom Smp. 238,5–240° als wahrscheinliches Racemat von lumi-Oestron.

³⁾ *W. E. Bachmann & A. S. Dreiding*, *Festschrift P. Karrer*, S. 50 (1949).

⁴⁾ Diese Reaktion ist kürzlich auch von *W. E. Bachmann & A. S. Dreiding*, *Am. Soc.* **72**, 1323 (1950), beschrieben worden.

⁵⁾ *Loc. cit.*

haltenen beiden neuen Isomeren g und h von den theoretisch möglichen 8 Oestron-Racematen deren 7. Das seit fast 20 Jahren von verschiedenster Seite bearbeitete Problem der Totalsynthese nicht nur des natürlichen Oestrone, sondern auch seiner Stereoisomeren, ist damit nahezu gelöst.

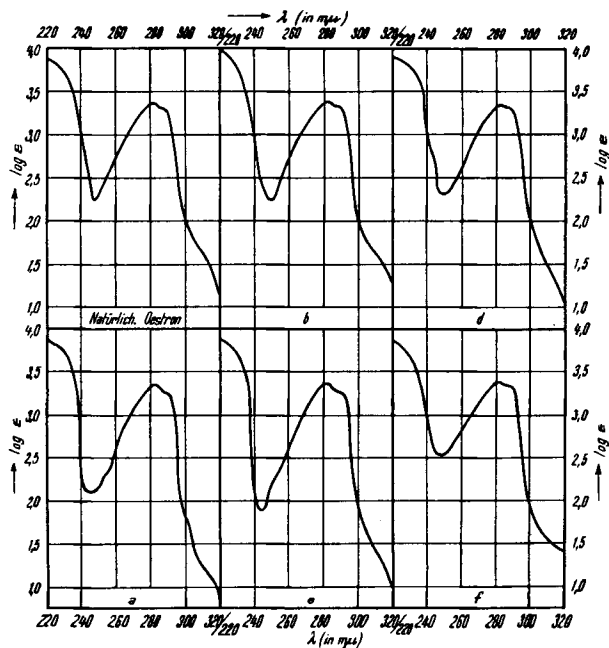


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren (in Äthanol) des natürlichen Oestrone und der Oestron-Racemate a, b, d, e und f.

Experimenteller Teil¹⁾.

Ätherspaltung von „Oestron-methyläther c“.

a) Bromwasserstoff-Eisessig. 150 mg „Oestron-methyläther c“ (Smp. 162–164°) wurden mit 5 cm³ Eisessig und 5 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure 50 Minuten in Stickstoffatmosphäre gekocht. Nach dem Erkalten goss man in Wasser, nahm in Äther auf, wusch mit Wasser und verdampfte ihn nach dem Trocknen. Der braun gefärbte Rückstand wurde darauf mehrmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Das so gereinigte Produkt stellt ein gelb gefärbtes Kristallpulver dar, das bei 126–128° schmilzt und sich nach einiger Zeit dunkelbraun färbt.

$C_{18}H_{20}O$	Ber. C 85,67	H 7,99%	Gef. C 85,04	H 8,12%
$C_{18}H_{22}O$	Ber. „ 84,99	„ 8,72%		

Es liegt die früher als „Oestron c“ bezeichnete Verbindung vor. Zu demselben Produkt gelangt man, wenn die oben beschriebene Ätherspaltung mit dem bei 146–147° schmelzenden Oestron-methyläther e durchgeführt wird.

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

Benzoat: 50 mg der Verbindung vom Smp. 126–128° wurden nach *Schotten-Baumann* benzooyliert. Nach Umlösen aus Aceton-Methanol schmolz das in langen Nadeln kristallisierende Benzoat bei 134–135°.

$C_{25}H_{24}O_2$ Ber. C 84,24 H 6,79% Gef. C 84,24; 84,16 H 6,84; 6,80%

Die Behandlung einer Probe des Benzoats mit Brom und konz. Schwefelsäure in Eisessig-Lösung gemäss den Angaben von *Kägi & Miescher*¹⁾ ergab keine Farbreaktion.

b) Pyridinhydrochlorid bei 170–190°. 100 mg „Oestron-methyläther c“ erhitzte man mit 2 g Pyridinhydrochlorid 4 Stunden in Stickstoffatmosphäre auf 170–190° und arbeitete in üblicher Weise auf. Nach Umlösen aus Aceton-Methanol wurden 75 mg fast farblose Kristalle erhalten, die nach weiterem Umlösen bei 230–232° schmolzen. Diese Verbindung ist mit Oestron e²⁾ vom Smp. 230–232° identisch.

Desoxo-oestron e.

Zu einer Lösung von 250 mg Natrium und 50 mg Hydrazinhydrat in 5 cm³ Äthylenglykol gab man 150 mg Oestron e und erhitzte die Mischung 20 Stunden in Stickstoffatmosphäre auf 190°. Dann wurde in Wasser gegossen und angesäuert. Das ausgefallene Produkt stellte ein in Methanol leicht lösliches Öl dar, das nach einiger Zeit kristallisierte. Das durch Sublimation im Hochvakuum gereinigte Desoxo-oestron e schmolz bei 175–177°.

$C_{18}H_{24}O$ Ber. C 84,32 H 9,44% Gef. C 84,20 H 9,48%

Umbau des Marrianolsäurehalbesters e vom Smp. 135–155°.

Rosenmund-Reduktion des Säurechlorids. Das aus 800 mg Marrianolsäurehalbester vom Smp. 135–155° mit Oxalylehlorid in üblicher Weise hergestellte Säurechlorid löste man in 15 cm³ Toluol. Nach Zugabe von 800 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle wurde nach der Methode von *Rosenmund* durch die Mischung bei 110° ein kräftiger Wasserstoffstrom geleitet. Nach ½ Stunde waren 75% der Theorie Salzsäure abgespalten. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, die klare Lösung im Vakuum verdampft und der erhaltene Rückstand mit *Girard*-Reagens T behandelt. Man erhielt in dieser Weise 500 mg eines nicht kristallisierten Aldehyds.

Wolff-Kishner-Reduktion. Eine Mischung des oben beschriebenen rohen Aldehyds, 1 g Natrium und 0,2 cm³ Hydrazinhydrat in 10 cm³ Äthylenglykol erhitzte man 20 Stunden im Stickstoffstrom auf 190°. Hierauf wurde in Wasser gegossen und die wässrige Lösung nach dem Ausäthern angesäuert. Die ausgefallene ölige Säure nahm man in Äther auf, wusch mit Wasser und verdampfte das Lösungsmittel nach dem Trocknen. Das erhaltene Produkt stellte ein braunes Öl dar, aus dem sich nach längerem Stehen Kristalle abschieden. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol gewann man daraus eine gut kristallisierte Säure, die mit der 7-Methyl-doisylnsäure α eine deutliche, mit dem Isomeren β vom Smp. 189–191° dagegen keine Schmelzpunktniedrigung ergab.

$C_{19}H_{26}O_3$ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,41 H 8,96%

Girardierung der Oestron-Racemate.

Oestron b: Eine Lösung von 20 mg Oestron b und 100 mg *Girard*-Reagens T in 2 cm³ Methanol, enthaltend 100 mg Eisessig, wurde ½ Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 1,5 cm³ 1-n. Natronlauge und Eiswasser und ätherte aus. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Waschen und Trocknen ca. 2 mg nicht umgesetztes Ausgangsmaterial. Die wässrige Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gestellt und anschliessend auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich etwa 18 mg Oestron b abschieden.

In derselben Weise wurden natürliches (+)-Oestron und die übrigen Racemate a, d, e und f girardiert. Die erhaltenen Resultate sind in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt.

¹⁾ H. Kägi & K. Miescher, *Helv.* **22**, 683 (1939).

²⁾ G. Anner & K. Miescher, *Helv.* **32**, 1957 (1950).

Dehydrierung der Oestron-methyläther.

Oestron b: 20 mg Oestron-methyläther b wurden mit 20 mg eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators 20 Minuten in Stickstoffatmosphäre auf 355–360° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das rotbraun gefärbte Dehydrierungsprodukt in Äther gelöst und vom Katalysator filtriert. Dann verdampfte man die ätherische Lösung, nahm in wenig Benzol auf und chromatographierte über 2 g Aluminiumoxyd. Benzol-Petroläther-Mischungen 1:5 eluierten eine farblose, kristallisierte Verbindung, die nach Umlösen aus Aceton-Methanol bei 112–114° schmolz.

$C_{18}H_{18}O$ Ber. C 86,36 H 7,25% Gef. C 86,62 H 7,11%

Es liegt das 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren vor¹⁾.

In derselben Weise wurden die Methyläther des natürlichen Oestrone, sowie der Oestron-Racemate a, d, e und f dehydriert. In allen Fällen konnte 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren isoliert werden.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Die Ätherspaltung des „Oestron-methyläthers c“ vom Smp. 162–164° und der damit identischen, aber noch unreinen Verbindung vom Smp. 146–147° (als Oestron-methyläther e bezeichnet) ergab je nach der angewandten Methode verschiedene Verbindungen. Nur bei der Behandlung mit Pyridinhydrochlorid entstand in beiden Fällen Oestron e vom Smp. 230–232°. Verseifung mit Bromwasserstoffsäure-Eisessig lieferte dagegen ein sauerstoffärmeres Produkt, das früher irrtümlich als „Oestron c“ bezeichnet wurde.

Für Oestron e ist trans-Verknüpfung der Ringe C/D wahrscheinlich gemacht worden.

Die energische Dehydrierung sämtlicher von uns hergestellten Methyläther von Oestronisomeren führte zum 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren.

Die UV.-Absorptionsspektren aller untersuchten Oestrone zeigen die gleiche Lage der Ketobande.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ W. E. Bachmann & A. S. Dreiding, Am. Soc. **72**, 1323 (1950), haben dasselbe Phenanthrenderivat durch Dehydrierung des Methyläthers des natürlichen Hormons erhalten. Seine Konstitution wurde durch Synthese bewiesen.

182. 2-Aminoalkyl-imidazoline

von E. Urech, A. Marxer und K. Miescher.

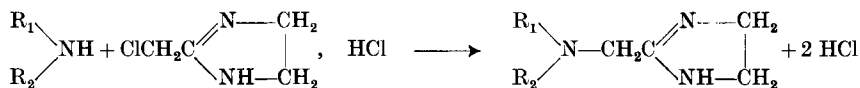
(20. VI. 50.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ ist die Darstellung von Halogenalkyl-formamidinen und -imidazolinen beschrieben, und es wurden weitere Ausführungen über ihre Umsetzung mit Aminen in Aussicht gestellt. Manche der erhaltenen Basen, besonders der Imidazolinreihe, zeigten recht interessante pharmakologische Wirkungen. Es sei daher hier ausführlicher über ihre Gewinnung berichtet.

Im Vordergrund stand die Reaktion primärer und sekundärer Amine mit 2-Chlormethyl-imidazolin. Daneben wurden Seitenkettenhomologe des 2-Chlormethyl-imidazolins verwendet.

Das Arbeiten mit der freien 2-Chlormethyl-imidazolinbase ist recht unbequem, zersetzt sie sich doch rasch zu quaternären Derivaten. Überdies ist grösste Vorsicht geboten, da sie, wie die Halogenalkylamine, zu Haut- und Schleimhautreizungen Anlass geben kann. Wenn immer möglich, ist daher das beständige Hydrochlorid zu verwenden, doch empfiehlt sich auch hier Vorsicht, da es ebenfalls allergische Erscheinungen bei empfindlichen Personen hervorzurufen vermag.

Die Umsetzung mit den Aminen erfolgte allgemein nach folgendem Schema:



Die von uns angewandten primären und sekundären Basen gehören der aliphatischen, der aliphatisch- oder cycloaliphatisch-aromatischen, der araliphatisch-aromatischen, der diaraliphatischen, der diaromatischen und der heterocyclischen Reihe an.

Die Durchführung der Umsetzung ist sehr einfach; sie gelingt meist in siedendem Alkohol. Wo höhere Temperaturen erforderlich sind, wie in der Reihe der Diphenylamine, wird in hochsiedenden Lösungsmitteln oder in der Schmelze bei 150° gearbeitet. Zur Bindung der während der Reaktion freiwerdenden Salzsäure eignen sich Alkalicarbonat oder vor allem überschüssiges Amin. So wurde die Reaktion im Falle des Anilins und dessen Derivaten mit 2 bis 2,2 Äquivalenten Amin in Alkohol vorgenommen. Das entstehende substituierte Imida-

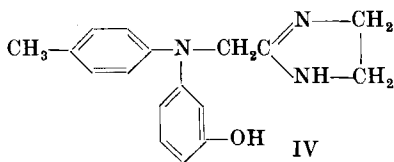
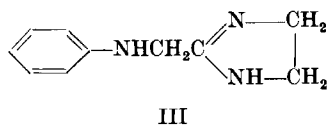
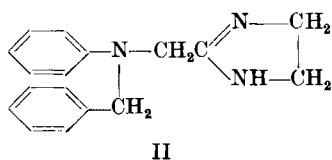
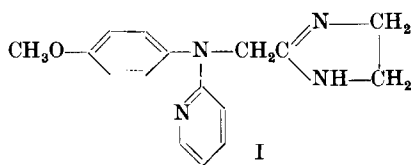
¹⁾ W. Klarer & E. Urech, Helv. **27**, 1762 (1944).

zolin-hydrochlorid scheidet sich bei einigen Vertretern der Anilingrouppe kristallin aus. In anderen Fällen muss das daneben entstandene Hydrochlorid der Ausgangsbasis nach dem Verdampfen des Lösungsmittels mit der äquivalenten Menge wässrigen Alkalis als Base abgeschieden und mit einem Lösungsmittel ausgeschüttelt werden. Aus der wässrigen Lösung lässt sich sodann das gewünschte Imidazolin als Hydrochlorid oder Base meist ohne Schwierigkeiten isolieren.

Bei sehr schwach basischen Aminen, wie den Diphenylaminen, bildet die während der Umsetzung entstehende Salzsäure zwar ein Diphenylamin-hydrochlorid; dieses spaltet beim Schmelzprozess einen Teil, in Anwesenheit eines hochsiedenden, hydroxylfreien Lösungsmittels wie Xylol oder o-Dichlorbenzol, fast alle gebundene Salzsäure wieder ab, während dies z. B. in siedendem Butylalkohol als Lösungsmittel nicht der Fall ist. Die Isolierung des gesuchten Imidazolins ist jedoch in dieser Gruppe leicht, da schon durch Aufnahme in Wasser das mitentstandene Diphenylamin-hydrochlorid hydrolytisch gespalten und das Amin durch Ausschütteln mit einem Lösungsmittel entfernt werden kann.

Im Falle der Phenothiazine, die noch saureren Charakter aufweisen, entweicht alle Salzsäure während der Reaktion als Gas.

Die freie Chlormethyl-imidazolinbase verwendeten wir nur in den Fällen, wo das Arbeiten mit dem Hydrochlorid nicht zum Ziele führte. So ergab letzteres mit α -Phenylaminopyridin und seinem p-Methoxy-Derivat keine einheitlichen Produkte. Einerseits scheint Quaternisierung einzutreten, andererseits reagiert offenbar das α -Phenylaminopyridin, wie das auch für α -Aminopyridin bekannt ist, teilweise in der Iminform. Die in Wasser sehr leicht lösliche 2-Chlormethyl-imidazolinbase wurde in diesen Fällen aus ihrem Hydrochlorid mit 50-proz. Kalilauge freigesetzt, die kristalline Base in Benzol oder Toluol aufgenommen und mit dem mittels Natriumamid hergestellten Natriumsalz des α -Phenylaminopyridins umgesetzt.



Beim Versuch, im 2-[N-(p-Methoxy-phenyl)-N- α -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin (I) die Methoxygruppe aufzuspalten, erhielten wir in siedender 48-proz. Bromwasserstoffsäure, wie auch in Salzsäure von 10 bis 39%, als basischen Anteil nur Äthylen-diamin. Hingegen gelang es nur die Methoxygruppe zum Phenol zu spalten, indem wir das Hydrochlorid als Suspension in o-Dichlorbenzol in einem Strom von trockenem Salzsäuregas bei 150° erhitzen.

Unter den von uns dargestellten Imidazolinen sei besonders das 2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin (II) als einer der ersten Vertreter der Klasse der Antihistaminica genannt. Es fand unter der geschützten Bezeichnung „Antistin“ schon weite Verbreitung. Das 2-(Phenyl-aminomethyl)-imidazolin (III), auch unter dem eingetragenen Namen „Otrivin“ bekannt, weist blutdrucksteigernde und bedeutende gefässkontrahierende Eigenschaften auf, während das 2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin (IV) durch seine ausgesprochenen sympathicolytischen und adrenolytischen Fähigkeiten hervortritt. Es befindet sich als Präparat Nr. 7337 in ausgedehnter klinischer Prüfung und gelangt demnächst unter dem geschützten Namen „Regitin“ zur praktischen Verwendung. Ein Vergleich der Formeln II, III und IV zeigt, dass durch relativ geringfügige Änderungen der chemischen Konstitution grundsätzlich verschiedene pharmakologische Wirkungen hoher Spezifität erhalten werden können. Es ist dies eine ganz bemerkenswerte Eigenschaft in der Imidazolinreihe. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf inzwischen erschienene pharmakologische und klinische Arbeiten über „Antistin“⁽¹⁻⁹⁾, „Otrivin“⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ sowie „Regitin“⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

¹⁾ R. Meier & K. Bucher, Schweiz. med. Wschr. **76**, 294 (1946).

²⁾ R. Meier & K. Bucher, Fortschr. d. Allergielehre **2**, 290 (1949).

³⁾ W. Brack, Schweiz. med. Wschr. **76**, 316 (1946).

⁴⁾ O. Schindler, Schweiz. med. Wschr. **76**, 300 (1946).

⁵⁾ C. J. C. Britton, Lancet **1947**, 870.

⁶⁾ H. Sarre, Dtsch. med. Wschr. **73**, 50 (1948).

⁷⁾ A. S. Friedlaender & S. Friedlaender, Ann. of Allergy **6**, 23 (1948).

⁸⁾ M. A. Kaplan & N. J. A. Ehrlich, Ann. of Allergy **6**, 697 (1948).

⁹⁾ E. Schwartz & J. Wolf, J. Allergy **20**, 32 (1949).

¹⁰⁾ F. Pohle & H. Sarre, Arch. exp. Path. u. Pharm. **196**, 408 (1940).

¹¹⁾ R. Meier, Schw. med. Wschr. **76**, 860 (1946).

¹²⁾ B. Pellmont & R. Meier, Helv. Physiol. Acta **5**, 178 (1947).

¹³⁾ R. Meier, F. Gross & E. Eichenberger, Helv. Physiol. Acta **7**, 230 (1949).

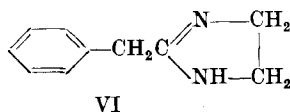
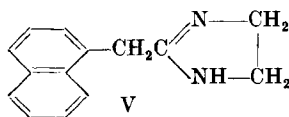
¹⁴⁾ K. Matthes, Kreislaufuntersuchungen am Menschen, Stuttgart, G. Thieme 1950.

¹⁵⁾ K. Mechelke & E. Nusser, Arch. exp. Path. u. Pharm. **209**, 2 (1950).

¹⁶⁾ R. Meier, F. F. Yonkman, B. N. Craver & F. Gross, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **71**, 70 (1949).

¹⁷⁾ Folgende Publikationen in Proc. of the Fall Meeting 1949 of the Am. Soc. for Pharmacology and exp. Therapeutics, Indianapolis, 17.-19. Nov. 1949: J. H. Hafkenschiel, C. W. Crumpton, P. Kuo, N. Keffer, M. A. Lindauer & W. A. Jeffers; J. L. Morrison, R. J. Langston & A. P. Richardson; A. Plummer; A. P. Richardson, P. S. Jones & H. A.

Direkt antagonistische Wirkungen konnten übrigens schon früher an solchen Vertretern der Imidazolinreihe nachgewiesen werden, die den 2-Imidazolinmethyl-Rest an einen aromatischen Ring gebunden enthalten. So steht das blutdrucksteigernde und gefäßverengernde 2-[α -Naphthyl-methyl]-imidazolin „Privin“ (V) dem blutdrucksenkenden, gefäßerweiternden 2-Benzyl-imidazolin „Priscol“ (VI)^{1) 2)} gegenüber.



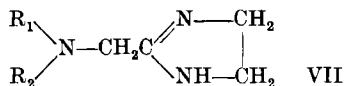
Die zahlreichen weiteren von uns gewonnenen Imidazoline sind im experimentellen Teil tabellarisch zusammengefasst. Über ihre pharmakologische Wirkung wird unsere biologische Abteilung an anderem Ort im Zusammenhang berichten.

Manche der beschriebenen Imidazoline lassen sich auch auf anderen Wegen gewinnen³⁾, doch soll hier nicht darauf eingegangen werden.

In einer folgenden Mitteilung werden wir einige Reaktionen der Klasse der Imidazoline beschreiben.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Da die in den Tabellen aufgeführten Imidazoline der Formel VII nach unter sich ähnlichen Methoden dargestellt wurden, lassen wir der Einfachheit halber nur einige prinzipielle Beispiele aus jeder Klasse folgen. Die Einteilung der Klassen erfolgte nach den Aminen, mit denen der Imidazolinomethyl-Rest verbunden ist.



A. Verknüpfung mit aliphatischen Aminen (Tab. 1).

2-[n-Dibutyl-aminomethyl]-imidazolin. 31,0 g (0,2 Mol) Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid, 64,5 g (0,5 Mol) n-Dibutylamin und 250 cm³ abs. Alkohol wurden während 5 Stunden unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Hierauf destillierte man das Lösungsmittel im Vakuum ab, löste den Rückstand in 100 cm³ Wasser auf, liess die entstandene Lösung zu 300 cm³ konz. Natronlauge fließen und schüttelte mit Äther aus.

Walker; J. H. Trapold, M. R. Warren & R. A. Woodbury; H. A. Walker, C. Heymans & A. P. Richardson; R. A. Woodbury, S. D. Braver & T. M. Ferguson.

¹⁸⁾ H. A. Walker, S. Wilson, C. Heymans & A. P. Richardson, Arch. int. Pharmacodyn. 1950, im Druck.

¹⁾ M. Hartmann & H. Isler, Arch. exper. Path. u. Pharm. 192, 141 (1939).

²⁾ R. Meier & R. Müller, Schweiz. med. Wschr. 69, 1271 (1939); 71, 554 (1941).

³⁾ Vgl. z.B. Französische Patente 853705, 909604, 927222, 960831; Englisches Patent 608296; Amerikanisches Patent 2503059.

⁴⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die Ätherlösung wurde über Kaliumcarbonat und Ätznatron getrocknet und vorsichtig, zuletzt unter Vakuum, eingedampft. Beim Destillieren des Rückstandes erhielten wir 30,5 g 2-[n-Dibutyl-aminomethyl]-imidazolin vom Sdp. 112–115°/0,15 mm, das rasch zu einer farblosen, kristallinen Masse vom Smp. 30–35° erstarrte. Es ist ziemlich flüchtig, hygroskopisch und löst sich in Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform und Petroläther. Das Dihydrochlorid vom Smp. 156–158° liess sich durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure zur ätherischen Lösung der Base gewinnen. Es ist hygroskopisch und löst sich leicht in Wasser mit schwach saurer Reaktion auf Methylorange.

B. Verknüpfung mit monoaromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen (Tab. 2).

2-[Phenyl-aminomethyl]-imidazolin. 31,0 g (0,2 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden mit 37,2 g (0,4 Mol) Anilin in 65 cm³ abs. Alkohol während 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei eine homogene Lösung entstand. Durch Kühlen kristallisierte das Hydrochlorid des Imidazolins aus.

Es wurde abgenutscht, mit gekühltem Alkohol und mit Äther gewaschen, bei 100° getrocknet und so 34,0 g fast reines Hydrochlorid vom Smp. 177–178° erhalten. Nach Umkristallisieren aus 4 Teilen Alkohol wies es den Smp. 180–182° auf. Zu bemerken ist, dass der Schmelzpunkt vieler der hier beschriebenen Hydrochloride vom Verteilungsgrad und der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängt.

Bei andern Vertretern dieser Klasse, die infolge ihrer grösseren Löslichkeit nicht sofort kristalline Hydrochloride lieferten, musste die Imidazolinbase mit Lauge freigesetzt werden.

2-[N-Phenyl-N-cyclohexyl-aminomethyl]-imidazolin. 35,05 g (0,2 Mol) N-Cyclohexylanilin und 15,50 g (0,1 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden 12 Stunden in einem Ölbad von 150° unter Rühren und Überleiten von Stickstoff erhitzt. Nach dem Erkalten löste man den Kolbeninhalt in Wasser, machte mit 2-n. Natronlauge alkalisch und schüttelte mit Äther durch, wobei das überschüssige Cyclohexylanilin sich im Äther löste, während das entstandene Imidazolin als unlösliche Zwischenschicht blieb. Diese wurde isoliert, zur völligen Trennung von Cyclohexylanilin mit frischem Äther übergossen und mit 2-n. Essigsäure ausgezogen. Die Zwischenschicht löste sich sofort in der Essigsäure. Die essigsauren Auszüge wurden schwach alkalisch gestellt und das rasch kristallisierende Öl, das aus 2-[N-Phenyl-N-cyclohexyl-aminomethyl]-imidazolin bestand, abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol-Äther schmolz es bei 159–161°.

Das Hydrochlorid wurde aus der Base mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure dargestellt und mit Essigester ausgefällt; Smp. 180–181°.

Darstellung der cycloaliphatisch-aromatischen Amine.

N-Cyclohexylanilin wurde sowohl nach der Methode von *Bucherer & Fischbeck*¹⁾ wie auch nach *Guyot & Fournier*²⁾ dargestellt. Nach der letztgenannten Art haben wir es vorteilhafter gefunden, die Reaktion im Rohr bei 200° durchzuführen; Sdp. 143–145°/12 mm.

p-Chlor-N-cyclohexylanilin. Die Methode von *Guyot & Fournier* gab hier schlechte Ausbeuten, wesentlich vorteilhafter war das Arbeiten nach *Bucherer & Fischbeck*.

196 g (1,12 Mol) Cyclohexylbromid und 255 g (2,0 Mol) p-Chloranilin wurden unter Rühren erst 16 Stunden auf 100°, dann 24 Stunden auf 160° erhitzt. Der erhaltene Kristallbrei wurde mit 1 l Wasser verdünnt, mit 10-n. Natronlauge alkalisch gestellt und ausgeäthert. Die Verbindung siedete bei 174–177°/12 mm.

C ₁₂ H ₁₆ NCl	Ber. C 68,72	H 7,69	N 6,68%
	Gef. „ 68,95	„ 7,85	„ 6,42%

¹⁾ H. Th. *Bucherer & H. Fischbeck*, J. pr. **140**, 74 (1934).

²⁾ A. *Guyot & M. Fournier*, Bl. **47**, 203 (1930).

Tabelle 1.
Verknüpfung mit aliphatischen Aminen.

R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
				Berechnet %				Gefunden %				
				C	H	N	Cl ionogen	C	H	N	Cl ionogen	
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	2 HCl	210	42,11	8,39	18,42	31,08	41,80	8,32	18,30	30,78	Alkohol-Äther (Base Sdp. 108-111°/10 mm)
n-C ₄ H ₉ -	-n-C ₄ H ₉	B. 2 HCl	30-35 156-158	68,19 50,70	11,92 9,57	19,88 14,78		67,82 50,87	11,83 9,80	19,88 14,90	25,10	(Sdp. 112-115°/0,15 mm) Aceton

B. = Base; HCl = Hydrochlorid; MS. = Methansulfonat; P. = Phosphat.

Tabelle 2.
Verknüpfung mit monoaromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.



R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
				Berechnet %			Gefunden %						
				C	H	N	Cl	ionogen	C	H	N	Cl	ionogen
H	 	B. HCl	85–86 180–182	68,54 56,73	7,48 6,67	23,98 19,85			68,52 56,77	7,35 6,56	24,01 19,81		
													16,76
H		HCl	182–183	52,75	6,20	18,46			52,88	6,35	18,26		

Tabelle 2 (Fortsetzung).
Verknüpfung mit monoaromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.

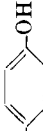

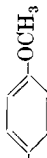
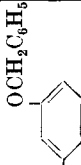

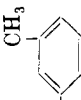
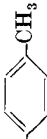
R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate						Unkristallisiert aus:		
				Berechnet %			Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
H		HCl	169–170	52,75	6,20	18,46	15,57	52,80	6,09	18,30	15,40	Alkohol
H		HCl	202–203	54,65	6,67	17,39	14,67	54,66	6,81	17,40	14,68	i-Propanol
H		HCl	164–165	54,65	6,67	17,39	14,67	54,51	6,96	17,37	14,70	i-Propanol
H		HCl	192–193	64,24	6,34	13,22	11,16	64,25	6,12	13,52	11,03	Alkohol
H		HCl	230–231	58,53	7,15	18,62	15,71	58,62	7,40	18,74	15,84	Alkohol
H		HCl	202–203	58,53	7,15	18,62	15,71	58,26	7,04	18,84	15,70	Alkohol
H		HCl	162–163				15,71				15,44	Alkohol

Tabelle 2 (Fortsetzung).
Verknüpfung mit mono-aromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.




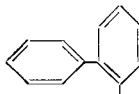
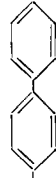
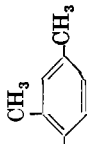
R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (° C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus :
				Berechnet %			Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
H		HCl	251	48,79	5,32	17,07	14,40	48,75	5,19	17,08	14,40	Wasser
H		HCl	202–203	48,79	5,32	17,07	14,40	48,57	5,17	17,03	14,50	Wasser
H		HCl	198–199	48,79	5,32	17,07	14,40	48,95	5,02	17,31	14,61	Wasser
H		HCl	215–216	66,77	6,30	14,60	12,32	66,65	6,26	14,63	12,39	Alkohol-Essigester
H		HCl	227–228	66,77	6,30	14,60	12,32	66,92	6,57	14,65	12,36	Alkohol
H		HCl	230–232	60,11	7,57	17,53	14,79	60,15	7,27	17,66	15,00	Alkohol

Tabelle 2 (Schluss).
Verknüpfung mit mono-aromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.

R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (° C)	Analysenresultate						Umkristallisiert aus:		
				Berechnet %			Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
H		HCl	211–213	60,11	7,57	17,53	14,79	60,02	7,27	17,52	14,95	Alkohol
H		HCl	227	64,24	6,16	16,06	13,54	64,42	6,10	16,25	13,60	Wasser
H		HCl	225	64,24	6,16	16,06	13,54	63,97	6,38	16,15	13,54	Alkohol
CH ₃ –		B.	110–111	69,81	7,99	22,20		70,01	7,68	22,21		i-Propyläther
C ₂ H ₅ –		HCl	197	60,11	7,57	17,53	14,79	60,32	7,51	17,46	14,49	i-Propanol
n-C ₆ H ₁₃ –		HCl	199–200	64,95	8,96	14,20	11,98	65,07	8,93	14,49	11,78	i-Propanol
		B.	159–161	74,66	9,01	16,33		74,54	8,97	16,24		Alkohol-Äther
		HCl	180–181				12,07				11,82	Alkohol-Essigester
		B.	132	65,85	7,60	14,40		65,88	7,74	14,37	10,61	Alkohol-Äther
		HCl	208–209				10,80					Alkohol-Essigester

C. Verknüpfung mit araliphatisch-aromatischen und diaraliphatischen Aminen (Tab. 3).

2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin. Der siedenden Lösung von 31,0 g (0,2 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid in 125 cm³ abs. Alkohol gab man 88,0 g (0,48 Mol) Benzylanilin zu und erhitzte während 10 Stunden unter Rückflusskühlung. Das Lösungsmittel wurde völlig abdestilliert, zuletzt unter vermindertem Druck. Den mit 200 cm³ heissem Wasser verflüssigten Rückstand versetzten wir bei 40 bis 50° mit 200 cm³ 1-n. Natriumhydrogencarbonat und zogen das ausgeschiedene Benzylanilin mit Toluol aus. Aus der wässrigen Phase kristallisierte das 2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin-hydrochlorid in guter Ausbeute und fast rein. Aus fünf Teilen 95-proz. Alkohol oder aus fünf Teilen Wasser umkristallisiert, wurde es als farbloses Kristallpulver erhalten. Dieses ist in abs. Alkohol kaum, in Wasser von 20° zu ca. 2% löslich. Auch hier war der Schmelzpunkt von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig. Er schwankte für dieselbe Probe von 227–229° bis 234–235°.

Zur Darstellung der freien Base goss man unter Kühlung eine übersättigte Lösung des Hydrochlorides in verdünnte Natronlauge oder Pottaschelösung und nahm sie in Methylenchlorid auf. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Essigester oder i-Propyläther umkristallisiert, Smp. 121–123°. Die Base ist in Petroläther oder Äther wenig löslich, besser in Benzol und gut in Methylenchlorid, Chloroform oder Alkohol.

Das Methansulfonat kristallisierte in verfilzten Nadeln beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der Base mit der äquivalenten Menge Methansulfonsäure; Smp. 166–168°. In Wasser ist es, im Gegensatz zum Hydrochlorid, leicht löslich.

D. Verknüpfung mit diaromatischen Aminen (Tab. 4).

2-[N-(p-Oxy-phenyl)-N-phenyl-aminomethyl]-imidazolin. 92,61 g (0,5 Mol) p-Oxy-diphenylamin und 38,76 g (0,25 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden in einem Ölbad von 150° im Stickstoffstrom erhitzt. Nach 12 Stunden wurde der zähflüssige Kolbeninhalt auf 90° gekühlt, mit heissem Wasser gerührt und bei 60° mit Essigester versetzt. Das zum p-Oxy-diphenylamin hydrolytisch gespaltene p-Oxy-diphenylamin-hydrochlorid ging dabei in den Essigester über. Beim Anreiben der gekühlten wässrigen Lösung kristallisierte das 2-[N-(p-Oxy-phenyl)-N-phenyl-aminomethyl]-imidazolin-hydrochlorid aus. Es liess sich durch Umlösen aus abs. Alkohol reinigen; Smp. 223–225° (Zers.).

In den Fällen, die durch Kühlen der wässrigen Lösung kein kristallines Hydrochlorid lieferten, wurde das Wasser unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wie oben zur Kristallisation gebracht.

2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin. 99,62 g (0,5 Mol) p-Methyl-m'-oxy-diphenylamin und 77,52 g (0,5 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden in 600 cm³ o-Dichlorbenzol suspendiert (es liess sich auch die gleiche Menge Xylol verwenden) und 6 Stunden in einem Ölbad von 150–160° gerührt. Nach dem Erkalten trennte man das harte, zum grössten Teil amorphe Produkt vom Lösungsmittel und löste es in der achtfachen Menge heissen Wassers. Daraus kristallisierte das 2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin-hydrochlorid, das nach weiterer Reinigung aus Alkohol bei 239–240° unter Zersetzung schmolz.

Aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorides liess sich mit verdünntem Ammoniak die rasch kristallisierende Base gewinnen, die, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bei 174–175° schmolz.

Auf Zusatz der betreffenden Säure zu der alkoholischen Lösung der Base erhielten wir noch die folgenden Salze: Methansulfonat, Smp. 167°; Nitrat, Smp. 157–159°; Trichloracetat, Smp. 136–138°; saures Phosphat, Smp. 184–186°. Letzteres bildet ein Hydrat, das oberhalb 100° erweicht, wieder fest wird und bei 184–186° schmilzt.

Darstellung der Diphenylamine.

p-Methoxy-diphenylamin wurde nach der Methode von *Wieland & Wecker*¹⁾ und *Irma Goldberg*²⁾ in Nitrobenzol wie auch nach *King, King & Muir*³⁾ in Methyl-naphtalin hergestellt. Die Ausbeuten waren jedoch schwankend. Am günstigsten erwies sich das Arbeiten analog zum Verfahren von *Weston & Adkins*⁴⁾ ohne Verwendung eines Lösungsmittels. In späteren Versuchen wurden vorzügliche Resultate beim Arbeiten in einem Eisen-Autoklaven bei 220–225° erhalten. Da die Angaben über die Mengenverhältnisse stark variieren, lassen wir die Beschreibung eines Ansatzes folgen:

165 g (1 Mol) Acet-p-anisidid, 157 g (1 Mol) Brombenzol, 138 g (1 Mol) Kaliumcarbonat, 4 g Naturkupfer C und 4 g Kaliumjodid wurden bei 220–225° 20 Stunden in einem Eisen-Autoklaven gerührt. Mit Wasserdampf wurde unverbrauchtes Brombenzol abgetrieben, der ölige Rückstand vom Wasser getrennt und mit 1 l 15-proz. alkoholischer Kalilauge 3 Stunden zur Verseifung gekocht. Ein Teil des Alkohols wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Sdp. 133–136°/0,03 mm; Ausbeute 70–80%.

o-Methoxy-diphenylamin analog der p-Methoxyverbindung. p-Methyl-m'-methoxy-diphenylamin und o-Methyl-m'-methoxy-diphenylamin durch Methylierung der Oxyverbindung analog *Willstätter & Kubli*⁵⁾.

p, p'-Dimethoxy-diphenylamin. *Wieland*⁶⁾ verwendete p-Jodanisol; wir arbeiteten analog zum p-Methoxy-diphenylamin mit dem leicht zugänglichen p-Bromanisol.

Oxy-diphenylamine. Die Umsetzung von Resorcin und Hydrochinon mit Anilin ist seit langem bekannt⁷⁾, die Angaben sind jedoch sehr verschieden, was Mengenverhältnisse und Kondensationsmittel anbetrifft; wir beschreiben daher die Gewinnung des p-Oxy-diphenylamins. In gleicher Weise erhielten wir auch das m-Oxy-diphenylamin und das p-Methyl-m'-oxy-diphenylamin.

p-Oxy-diphenylamin. Man erhitzte 258 g (2,78 Mol) Anilin, 220 g (2 Mol) Hydrochinon und 25,8 g Anilin-hydrochlorid unter Rühren im Stickstoffstrom 20 Stunden bei einer Innentemperatur von 165–170°, wobei das gebildete Wasser durch einen absteigenden Kühler entwich. Das Produkt wurde dann in überschüssige 2-n. Natronlauge gegossen und nach dem Erkalten das nicht umgesetzte Anilin mit Äther entfernt. Der alkalische Auszug wurde mit Eisessig lackmussauer gestellt und das abgeschiedene p-Oxy-diphenylamin in Äther aufgenommen. Sdp. 150–156°/0,05 mm.

p, p'-Dioxy-diphenylamin wurde durch Spaltung des Dimethyläthers mit siedender Bromwasserstoffsäure erhalten.

Die Methyl-diphenylamine können nach *Ullmann*⁸⁾ aus Tolylanthranilsäuren hergestellt werden. Das Verfahren von *Goodrich*⁹⁾ aus Kresol und Anilin scheint sich für den Laboratoriumsversuch weniger zu eignen. Wir erhielten ausgezeichnete Ausbeuten nach der bei p-Methoxy-diphenylamin beschriebenen Methode mit Brombenzol und Acetoluididen unter Druck bei 220–225°.

1) *H. Wieland & E. Wecker*, B. **43**, 708 (1910).

2) *Irma Goldberg*, B. **40**, 4543 (1907), vgl. DRP. 187870.

3) *F. E. King, T. J. King & I. H. M. Muir*, Soc. **1946**, 5.

4) *P. E. Weston & H. Adkins*, Am. Soc. **50**, 859 (1928).

5) *R. Willstätter & H. Kubli*, B. **42**, 4138 (1909).

6) *H. Wieland*, B. **41**, 3493 (1908).

7) *A. Hatschek & A. Zega*, J. pr. **33**, 209 (1886); *A. Calm*, B. **16**, 2799 (1883); *G. Heller*, A. **418**, 265 (1918).

8) *F. Ullmann*, A. **355**, 325 (1907).

9) *W. L. Semon & P. C. Jones*, USP. 1921587.

Tabelle 3 (Fortsetzung).
Verknüpfung mit araliphatisch-aromatischen und diaraliphatischen Aminen.

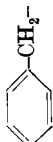
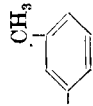
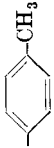



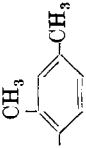
R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate						Umkristallisiert aus:		
				Berechnet %			Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
 " " " " " "	 HCl C ₁₅ H ₂₂ N ₃ Cl 231–233			68,45	7,02	13,31	11,23	68,15	6,95	13,32	11,20	Alkohol
	 HCl C ₁₈ H ₂₂ N ₃ Cl 222–224			68,45	7,02	13,31	11,23	68,23	7,08	13,42	11,28	Alkohol
	 B. C ₂₃ H ₂₃ N ₃ 128–129			80,90	6,79	12,31		80,79	6,59	12,24		Essigester
	 HCl C ₁₇ H ₁₉ N ₃ Cl ₂ 238–239			60,72	5,70	12,50	10,54	60,42	5,69	12,52	10,52	Alkohol
	 HCl C ₁₇ H ₁₉ N ₃ Cl ₂ 245–246			60,72	5,70	12,50	10,54	60,95	5,71	12,40	10,53	Alkohol
	 HCl C ₁₉ H ₂₄ N ₃ Cl 194–195			69,18	7,33	12,74	10,75	69,06	7,46	12,72	10,78	Alkohol-Äther

Tabelle 4 (Fortsetzung).
Verknüpfung mit diaromatischen Aminen.

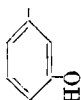


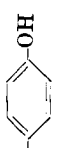
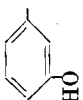
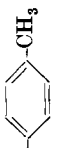
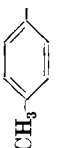

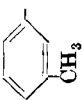



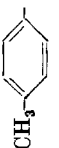







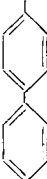



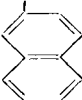

R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
				Berechnet %				Gefunden %				
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
		HCl	191–194	63,26	45,97	13,83	11,67	63,06	6,16	13,82	11,93	Alkohol-Essigester
		HCl	227	60,09	5,67			59,84	5,91			Alkohol-Essigester
		B. HCl	174–175									Essigester oder Alkohol
		MS. P.	239–240 168	64,24 57,27	6,34 6,14	13,22 11,13	11,16 8,49	64,39 57,31	6,44 6,26	13,17 11,25	11,14 8,56	Wasser od. Alkohol Alkohol-Essigester
			184–186	53,82	5,85	11,08		53,57	6,22	11,10		(mit Kristallwasser kristallisierend)
		HCl	198–200	67,65	6,68		11,75	67,78	6,51		11,79	Alkohol-Essigester
		HCl	162–164	67,65	6,68		11,75	67,79	6,71		11,76	Alkohol-Essigester
		HCl	205–207	68,45	7,02		11,23	68,17	6,88		11,14	Alkohol-Essigester
		HCl	175–176	68,45	7,02	13,31		68,39	7,12	13,43		Alkohol-Essigester

Tabelle 4 (Schluss).
Verknüpfung mit diaromatischen Aminen.

R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate						Umkristallisiert aus:		
				Berechnet %			Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H		N	Cl iono- gen
		HCl C ₁₈ H ₂₂ N ₃ Cl	171–173	68,45	7,82		11,23	68,37	6,98		11,30	Alkohol-Essigester
		HCl C ₁₆ H ₁₇ N ₃ Cl ₂	194	59,63	5,32	13,04		59,50	5,26	12,97		Alkohol-Essigester
		HCl C ₁₆ H ₁₇ N ₃ Cl ₂ · H ₂ O	137–141	56,48	5,63	12,35	10,42	56,45	5,96	12,39	10,41	Alkohol-Essigester
		B. C ₂₂ H ₂₁ N ₃ HCl C ₂₂ H ₂₂ N ₃ Cl	144–147 209–211			11,55	9,74			11,18	9,70	Alkohol Alkohol-Essigester
		HCl C ₂₀ H ₂₀ N ₃ Cl	247–249	71,10	5,97	12,44		70,92	5,85	12,50		Alkohol-Essigester
		HCl C ₂₀ H ₂₀ N ₃ Cl	207–209				10,50				10,71	Alkohol-Essigester

p, m'-Ditolylamin scheint nicht beschrieben zu sein; es wurde auf die gleiche Weise aus Acet-m-tolidid und p-Bromtoluol, Pottasche, Kupfer und Kaliumjodid jedoch unter Rückfluss hergestellt. Sdp. 127–129°/0,02 mm.

$C_{14}H_{15}N$	Ber. C 85,23	H 7,66	N 7,10%
	Gef. „ 84,78	„ 7,57	„ 6,89%

p, p'-Ditolylamin wurde aus p-Tolidin und p-Tolidin-hydrochlorid hergestellt nach *de Laire, Girard & Chapoteaut*¹⁾, sowie nach *Rumpf*²⁾.

m, m'-Ditolylamin stellten wir analog der p-Verbindung dar, vergleiche auch *Cosack*³⁾.

p- und m-Chlor-diphenylamin liessen sich mit dem *Ullmann-Goldberg*'schen Verfahren nach *Wieland & Wecker*⁴⁾ gewinnen.

p-Phenyl-diphenylamin wurde aus p-Bromdiphenyl und Acetanilid in analoger Weise wie die Chlorderivate hergestellt⁵⁾.

Für Phenyl- α -naphtylamin und Phenyl- β -naphtylamin schlugen wir den Weg von *Hodgson*⁶⁾ ein.

E. Verknüpfung mit heterocyclisch substituierten Aminen (Tab. 5).

2-[N-Phenyl- α -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin. 17,02 g (0,1 Mol) α -Phenylaminopyridin, gelöst in 150 cm³ abs. Benzol, wurden mit 5 g pulverisiertem Natriumamid 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Unter Abspaltung von Ammoniak bildete sich das Natriumsalz des α -Phenylamino-pyridins. Aus 18,61 g (0,12 Mol) Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid setzten wir die Base mit 50-proz. Kalilauge unter Eiskühlung frei, nahmen sie in Benzol auf und tropften sie nach gründlichem Trocknen bei einer Innentemperatur von 60° zur erhaltenen Suspension des Natriumsalzes von α -Phenylaminopyridin. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde gekühlt, mit Wasser versetzt und im Scheidtrichter erst mit Wasser, dann mit der berechneten Menge 1-n. Essigsäure ausgezogen. Aus dem essigsauren Auszug schieden wir mit eiskalter Pottaschelösung die Base ab und nahmen sie in Benzol auf, woraus wir durch Kristallisation aus Essigester das 2-[N-Phenyl- α -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin vom Smp. 135–136° gewannen.

Aus der Base liess sich mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure das Monohydrochlorid darstellen, das nach Kristallisation aus Alkohol-Essigester den Smp. 202–204° zeigte.

α -Phenylaminopyridin stellten wir nach *Wibaut*⁷⁾ und das α -(p-Methoxyphenyl)-aminopyridin (Sdp. 135–142°/0,05 mm) analog aus α -Brompyridin, p-Anisidin und Kaliumcarbonat her⁸⁾.

2-[N-(p-Oxy-phenyl)- α -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin. Durch die Lösung von 14,0 g 2-[N-(p-Methoxy-phenyl)- α -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin in 250 cm³ o-Dichlorbenzol leiteten wir bei 150° während 5 Stunden unter Rühren trockenes Salzsäuregas. Das harte Reaktionsprodukt wurde vom o-Dichlorbenzol getrennt, im Mörser zerrieben und mit absolutem Alkohol ausgekocht. Durch Lösen des Rückstandes in 80-proz. Alkohol und Versetzen mit Essigester liess sich ein kristallines Produkt erhalten, das einen Smp. von 238–241° zeigte. Es ist das Dihydrochlorid des 2-[N-(p-Oxy-phenyl)- α -pyridyl-aminomethyl]-imidazolins.

¹⁾ *G. de Laire, Ch. Girard & P. Chapoteaut, A. 140, 346 (1866).*

²⁾ *P. Rumpf, Bl. 7, 634 (1940).*

³⁾ *J. Cosack, B. 13, 1091 (1880).*

⁴⁾ *H. Wieland & A. Wecker, B. 55, 1813 (1922).*

⁵⁾ Vgl. auch *J. Piccard, Am. Soc. 48, 2878 (1926).*

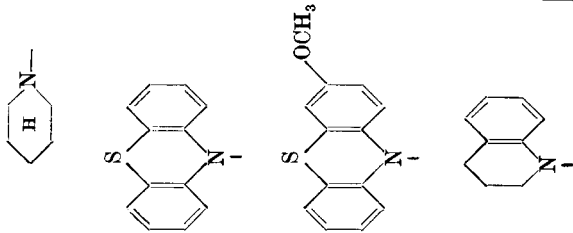
⁶⁾ *H. H. Hodgson & E. Marsden, Soc. 1938, 1181.*

⁷⁾ *J. P. Wibaut & G. Tilman, Rec. 52, 987 (1933).*

⁸⁾ Vgl. auch *O. Fischer, B. 35, 3674 (1902).*

Tabelle 6.

Verknüpfung mit Aminen, bei denen R₁ und R₂ ringförmig verbunden sind.

	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate										Umkristallisiert aus:
			Berechnet %				Gefunden %						
			C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen			
	B. C ₉ H ₁₇ N ₃	84-85	64,63	10,25	25,13		64,65	10,26	25,32		(Sdp. 140-142°/ 10 mm)		
	HCl C ₉ H ₁₈ N ₃ Cl	190-191	53,06	8,91	20,63	17,41	52,97	8,80	20,56	17,41	Alkohol-Äther		
	HCl C ₁₆ H ₁₆ N ₃ SCl, H ₂ O	241-243	57,22	5,40	12,51	10,56	57,40	5,44	12,52	10,37	Alkohol-Essigester		
	HCl C ₁₇ H ₁₈ ON ₃ SCl	211-213			12,08	10,19			12,20	10,53	Alkohol-Essigester		
	HCl C ₁₃ H ₁₈ N ₃ Cl	262-263	62,02	7,21	16,69	14,08	62,46	7,32	16,95	13,98	Wasser		

(Sdp. 140-142°/
10 mm)
Alkohol-Äther

Alkohol-Essigester

Alkohol-Essigester

Tabelle 7.

Homologe der Aminomethyl-imidazoline.

	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate						Umkristallisiert aus:	
			Berechnet %			Gefunden %				
			C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen
	HCl	206-207	58,53	7,15	18,62	15,71	58,43	7,12	18,84	15,73
	HCl	231-233	60,11	7,57	17,53	14,79	59,99	7,57	17,74	14,62
	HCl	210-212	60,11	7,57	17,53	14,79	60,29	7,35	17,76	14,58
	HCl	196-197	69,18	7,33	12,74		68,90	7,41	12,73	
	HCl	208	66,31	6,96		12,23	66,19	6,74		12,20
					</					

F. Verknüpfung mit Aminen, bei denen R₁ und R₂ ringförmig verbunden sind (Tab. 6).

2-[N-Phenthiazinyl-methyl]-imidazolin. 49,8 g (0,25 Mol) Phenthiazin¹⁾ und 31,0 g (0,2 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden in 200 cm³ o-Dichlorbenzol 12 Stunden unter Rühren bei 150° erhitzt. Man verdünnte mit Äther und zog mehrfach mit Wasser aus. Aus den wässrigen Anteilen fielen sandige Kristalle aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Essigester schmolz das so erhaltene 2-[N-Phenthiazinyl-methyl]-imidazolin-hydrochlorid bei 241–243°. Auch beim Trocknen im Hochvakuum liess sich 1 Molekel Kristallwasser nicht entfernen.

G. Homologe der Aminomethyl-imidazoline (Tab. 7).

2-[α -Phenyl-aminoäthyl]-imidazolin. 33,8 g (0,2 Mol) 2-[α -Chloräthyl]-imidazolin-hydrochlorid, 46,5 g (0,5 Mol) Anilin und 1 g Natriumjodid erhitzten wir in Stickstoffatmosphäre während 5 Stunden in einem Ölbad von 135–145°. Nach Abkühlen auf etwa 80° wurde die Schmelze mit 300 cm³ Wasser verflüssigt, dann unter Kühlung mit Eis mit 85 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt und das ausgeschiedene Anilin mit Äther ausgezogen. Man dampfte die wässrige Lösung im Vakuum ein, zuletzt unter Zugabe von Alkohol, und brachte aus dem Rückstand das 2-[α -Phenyl-aminoäthyl]-imidazolin-hydrochlorid mit siedendem Alkohol in Lösung. Das daraus gewonnene und aus i-Propanol umkristallisierte Hydrochlorid schmolz bei 206–207°. In Wasser und in Alkohol ist es leicht löslich.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde eine grosse Zahl Aminoalkyl-imidazoline durch Umsetzung von Chloralkyl-imidazolen mit Basen der aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Reihe dargestellt. Manche Vertreter zeigen ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften, z.B. das 2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin („Antistin“), das 2-[Phenyl-aminomethyl]-imidazolin („Otrivin“) und das 2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin („Regitin“).

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ *A. Lannung*, Chem. Abstr. **35**, 5253⁴ (1941); *F. Kehrmann & J. Dardel*, B. **55**, 2346 (1922).

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Journal of Scientific and Industrial Research, published by the *Council of Scientific and Industrial Research*, India. Vol. 9, No. 1, January 1950; A, 36 p.; B, 26 p 18,5×25 cm. Monthly issues. Annual subscription Rs. 9 (inland); 18 sh. (foreign); single copy: Re. 1 (inland); 2 sh. (foreign).

The Tohoku Journal of Experimental Medicine incorporating. Arbeiten aus dem anatomischen Institut der Kaiserlich-Japanischen Iniversität zu Sendai and Mitteilungen über allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Editorial Board *H. Masamune, K. Motokawa, Y. Satake*. Vol. 51, Nos. 1—2, October 31; 1949. 205 p., 17,5×24,5 cm. Published by the Tohoku University, Sendai, Japan; sold by *Maruzen Company, Ltd.*, Tokyo. Three to four volumes of 4 numbers a year. Subscription per volume \$ 5.50 (foreign).

Folia Pharmaceutica. Folya Farmasötika. Editeur: *Mâlik Zâfir*. Vol. I, n° 6, 15 mai 1950. 10 pages, 17×24 cm. Istamboul. Prix: 10 Kuruş.

E. CHERBULIEZ, Président
Laboratoire de Chimie pharmac. de
l'Université, Genève.

W. D. TREADWELL, Vize-Präsident
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

E. BRINER, Lab. de Chim. techn., théor. et
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de l'Uni-
versité, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1950 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.

183. Zur Kenntnis der Radien positiver Atomionen

von Klaus Stockar.

(28. VI. 50.)

Beim Vergleich der in der Literatur angegebenen Werte für die Radien ionisierter Atome ist die Übereinstimmung zwischen den Daten von *V. M. Goldschmidt*¹⁾ und von *L. Pauling*²⁾ bemerkenswert, wenn man die Verschiedenheit in Betracht zieht, nach denen diese Werte erhalten worden sind. *Goldschmidt* erhielt seine Werte durch Ausmessung von Kristallgittern, während *Pauling* die *Schrödinger*'sche Wellengleichung zur Berechnung seiner Radien benützte. Auf diese Weise wurden zunächst relative Werte erhalten. Zum Übergang auf Absolutwerte dienten ihm einige besonders zuverlässige Zahlen von *Goldschmidt* als Grundlage.

Der Radius eines Ions zeigt je nach dem Gitter, in welchem er gemessen wird, etwas verschiedene Werte. Die auftretenden Schwankungen werden durch die benachbarten Ionen in dem jeweiligen Gitter bedingt. Dem isolierten Ion darf man indessen einen konstanten Radius zuschreiben, der lediglich durch den Bau seiner Elektronenschale bedingt ist. Der konstante Wert soll als absoluter Radius bezeichnet werden und entspricht offenbar einer nicht weiter komprimierbaren Elektronenanordnung, also einem untern Grenzwert des variablen Radius. In Kristallgittern, deren Bau nicht der dichtesten Kugelpackung entspricht, nehmen die Elektronenhüllen der Ionen entsprechend mehr Raum ein. Es sollte prinzipiell möglich sein, mit Hilfe der Struktur eines Gitters die für dasselbe charakteristischen Ionenradien aus den Werten der absoluten Radien zu berechnen. Die meisten Angaben über Ionenradien der Literatur beziehen sich auf die absoluten Werte, so auch die der oben genannten Autoren.

Gemäss dem Schalenbau der Elemente ist zu erwarten, dass sich die absoluten Ionenradien in ihrer Abhängigkeit von der Ordnungszahl in empirisch übersichtlicher Weise werden darstellen lassen, wie dies insbesondere von *L. Pauling* gezeigt worden ist³⁾. Ich konnte feststellen, dass diese Art der Darstellung der Ionenradien sich noch weiter ausbauen lässt, wobei interessante Ähnlichkeitsbeziehungen gefunden wurden. Im Anschluss daran ist es mir auch gelungen, empirische mathematische Ansätze für die positiven Atomradien aufzu-

¹⁾ *B.* **60**, 1263 (1927). ²⁾ *Am. Soc.* **49**, 765 (1927).

³⁾ Besonders lehrreich ist die von *L. Pauling* gezeigte graphische Darstellung in „Nature of the Chemical Bond“, S. 348 (1940).

stellen, welche es ermöglichen, auch noch fehlende Ionenradien mit einiger Sicherheit zu interpolieren, wie im folgenden gezeigt werden soll.

Die den Hauptreihen angehörenden Elemente bilden bei der Abgabe ihrer gesamten Valenzelektronen Ionen vom Edelgastyp, wie z. B. Na^+ , Ca^{2+} , Al^{3+} usw. Bei einer entsprechenden Ionisation der Elemente der Nebendreihen entstehen Ionen mit dem Schalenbau des Kupfers, nämlich: Zn^{2+} , Ga^{3+} , Ge^{4+} usw. Den Schalenbau des Palladiums haben dann die Ionen Ag^+ , Cd^{2+} , In^{3+} , Sn^{4+} usw. Den Schalenbau des Goldes weisen die Ionen Hg^{2+} , Tl^{3+} , Pb^{4+} usw. auf. Im folgenden sollen die so definierten Ionen als die maximalwertigen Kationen bezeichnet werden.

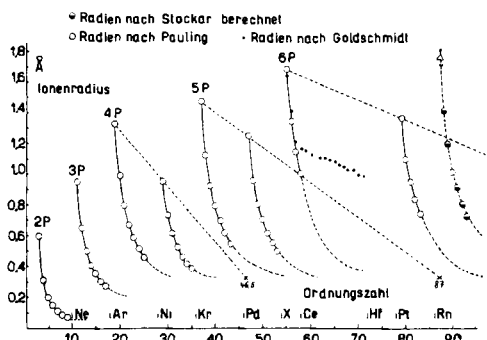


Fig. 1.

In Figur 1 sind nun die von *Pauling* angegebenen Werte dieser maximalwertigen Kationen von den Elementen der 2. bis 6. Periode in Funktion der Ordnungszahl, O.Z., aufgezeichnet. Figur 2 zeigt das analoge Kurvenbild für die 4. Periode. Wie man sieht, bilden die aufgezeichneten Radien der maximalwertigen Ionen stetig verlaufende Kurven, wie sie bereits von *K. Fajans & G. Joos*¹⁾ zu Betrachtungen über die Molrefraktion verwendet worden sind.

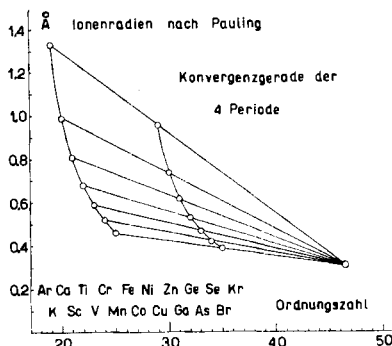


Fig. 2.

¹⁾ Z. f. Physik **23**, 1 (1923).

Es sollen zunächst die Kurven von den Radien der 2. und 3. Periode betrachtet werden. Diese verlaufen asymptotisch auf einen Grenzwert zu, dem vermehrte Beachtung geschenkt werden soll. Für die 2. Periode (mit der He-Konfiguration) beträgt dieser Grenzwert 0,07 Å, und für die Ionen der 3. Periode (mit der Ne-Konfiguration) 0,20 Å.

Ein Vergleich der beiden Kurven zeigt, dass der Abfall bei den Kationen der 2. Periode bedeutend steiler erfolgt, als bei denjenigen der 3. Periode. Der Grenzwert wird in der 2. Periode mit dem Fluorion praktisch erreicht. In der 3. Periode muss dagegen zur Erlangung des Grenzwertes vom Radius des $\text{Cl}^{7+} = 0,26$ Å aus noch über ca. 5 Einheiten der O.Z. extrapoliert werden, um zum asymptotischen Grenzwert der Kurve zu gelangen. Bei dem flachen Verlauf derselben scheint dies indessen immer noch mit einiger Sicherheit möglich zu sein.

In der 4. Periode, welche in Figur 2 dargestellt ist, ergeben sich 2 Kurvenäste mit stetigem Verlauf. Der höher liegende Ast beginnt mit K^+ und endigt mit Mn^{7+} , der tiefer liegende und flacher verlaufende Ast beginnt mit Cu^+ und endigt mit Br^{7+} . Die Ionen von Fe, Co und Ni der 4. Periode, die auch in der maximalen Wertigkeit (8) ihrer Gruppe noch keinen Edelgas-Charakter besitzen, kommen daher in den Kurven nicht vor.

Verbindet man nun Ionen mit gleicher Wertigkeit durch eine Gerade, so erhält man bei $r = 0,31$ Å und einem Abszissenwert von 46,5 einen gut definierten Konvergenzpunkt, der zugleich auf der Höhe des asymptotischen Auslaufes der beiden Kurven liegt, wie aus Figur 2 zu ersehen ist. Der so definierte Radius von 0,31 Å kann somit als der gemeinschaftliche Grenzradius der Ionen vom Argon- und Kupfertyp bezeichnet werden. Die Abszisse des Konvergenzpunktes, der bei O.Z. 46,5 zwischen Pd und Ag liegt, besagt offenbar, dass die maximale Kontraktion der Argon- und Kupferkonfiguration da erreicht wird, wo in der 5. Periode die Untergruppe des Palladiumtyps mit dem Ag-Ion beginnt.

Wie aus Figur 1 zu ersehen ist, sind die Verhältnisse in der 5. Periode denen der 4. Periode ganz analog. Die Konvergenzgeraden verlaufen jedoch hier noch bedeutend flacher, deshalb verschiebt sich der Konvergenzpunkt stärker nach rechts und wird wegen der schleifenden Schnittpunkte der Konvergenzgeraden unscharf. Seine Ordinate, welche den Grenzradius der 5. Periode darstellt, wird 0,35 Å, seine Abszisse liegt bei der O.Z. 87 (Fr = Francium). Die Kontraktion der Krypton- und Palladiumkonfiguration ist also erst beendet, wenn die gesamte nun folgende 6. Periode mit den eingeschobenen seltenen Erden aufgebaut ist.

Es wurde nun versucht, das Charakteristische an den Kurven der Radien der maximalwertigen Kationen durch geeignete analy-

tische Ansätze zum Ausdruck zu bringen. Als brauchbar erwies sich ein Ansatz von der Form:

$$r = a + b \cdot e^{-\lambda(N-N_0)} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1)$$

In dieser Gleichung bedeutet r den Ionenradius, a den Grenzwert der betreffenden Konfiguration, während b und λ Koeffizienten darstellen, deren Veränderlichkeit im folgenden noch näher untersucht werden soll. $(N-N_0)$ misst den Einfluss der Ordnungszahl. Es bedeutet N die O.Z. des betrachteten Ions und N_0 die O.Z. des Endgliedes der vorangehenden Horizontalreihe im periodischen System, also der Elemente Ne, Ar, Kr, Pd, Xe, Rn.

$(N-N_0)$ stellt also die maximale Wertigkeit des betrachteten Ions dar.

So ist z. B. die Ordnungszahl des Chroms $N = 24$, die Ordnungszahl des vorangehenden Endgliedes, des Argons, $N_0 = 18$. Es stellt somit $(N-N_0) = 6$ die maximale Wertigkeit des Chroms dar. Beim Arsen, mit der O.Z. $N = 33$, ist die Differenz zur O.Z. des vorangehenden Gliedes, dem Nickel, $N_0 = 28$, zu nehmen, so dass für die maximale Wertigkeit des Arsens $(N-N_0) = 5$ resultiert.

Die Koeffizienten b und λ wurden zunächst im Bereich einer Konfiguration als konstant angenommen. Es gelang für jeden Kurvenast spezielle Werte von b und λ zu wählen, mit welchen die Radienwerte von *Pauling* als Funktion der Ordnungszahl gut dargestellt werden konnten.

Schreibt man Gl. (1) in logarithmierter Form:

$$\ln(r-a) = \ln b - \lambda(N-N_0) \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (2)$$

so sieht man, dass bei Konstanz von b und λ , $\ln(r-a)$ eine lineare Funktion der Ordnungszahl N sein müsste.

Die graphische Darstellung ergibt nun, wie Figur 3 zeigt, keine vollständige Gerade, sondern eine Kurve, welche aus zwei ganz

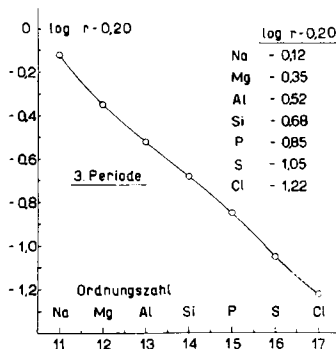


Fig. 3.

flachen, aber deutlich erkennbaren Wellenzügen besteht. Interessanterweise wiederholt sich dieser Verlauf auch bei den übrigen Kur-

venästen. Die Abweichungen von der Linearität zeigen, dass entweder b oder λ , oder die beiden Koeffizienten, einen merklichen Gang aufweisen.

Der Umstand, dass sowohl b wie λ um geringe Beträge verschoben werden müssen, um die richtigen Ionenradien mit Gl. (1) zu erhalten, zeigt, dass die genannten Faktoren nicht als unabhängig voneinander betrachtet werden dürfen, sondern vielmehr eine gewisse Koppelung aufweisen. Es soll nun versucht werden, an Hand von möglichst vielen gut bekannten Ionenradien zusätzliche Anhaltspunkte für eine genauere Bestimmung der Werte von b und λ zu gewinnen.

Das Bild der Konvergenzgeraden scheint anzudeuten, dass die Kontraktion der Ionen auch beim Übergang von einer Untergruppe zur andern (z. B. Übergang von p-Elektronen zu d-Elektronen) keine grössere Diskontinuität aufweist, sondern bei größerer Betrachtung eher kontinuierlich verläuft, wenn wir innerhalb einer Periode das Verhalten gleichwertiger Ionen mit steigender O.Z. betrachten.

Die Feststellung, dass die gleichwertigen Ionen innerhalb einer Periode auf einer Konvergenzgeraden liegen, bedeutet also, dass die Zunahme eines Ions um ein Proton im Kern und ein Elektron in der Hülle eine Abnahme des Radius bewirkt, welche näherungsweise umgekehrt proportional zur O.Z. verläuft.

Diesem Verhalten kann Gl. (1) dadurch angepasst werden, dass man $(N - N_0)$ durch eine Konstante c ersetzt:

$$r = a + b \cdot e^{-c \cdot \lambda} \quad (3)$$

Wenn λ konstant gehalten und b proportional der Ordnungszahl gesetzt wird, so stellt Gl. (3) eine Gerade dar. Unter diesen Voraussetzungen ergeben sich b -Werte, welche vom ersten bis zum letzten

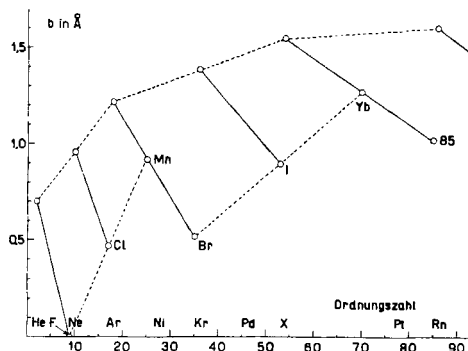


Fig. 4.

Element einer Periode linear abnehmen. Figur 4 zeigt den Gang von b in Abhängigkeit von der Ordnungszahl. Bemerkenswert sind dabei die sich ergebenden geraden Verbindungslinien zwischen den Endwerten von b in der 2. und 3. und der 4. und 5. Periode, welche im ersten Fall auf der untern Seite Mangan, im zweiten Fall Ytterbium tangieren.

Bezeichnet man daher mit b_0 denjenigen Wert der Grösse b , welchen sie für das der Periode vorangehende Edelgas annimmt, so lässt sich der Verlauf von b innerhalb einer Periode durch folgenden linearen Ansatz:

$$b = b_0 - K \cdot (N - N'_0) \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (4)$$

darstellen, worin K eine empirische Konstante bedeutet, die ein Mass für das Gefälle der Konvergenzgeraden ist und für jede Periode einen bestimmten Wert annimmt. N bedeutet wie in Gl. (1) die Ordnungszahl des betrachteten Ions, N'_0 hingegen die Ordnungszahl des vorangehenden Edelgases. Durch Kombination mit Gl. (1) erhält man dann:

$$r = a + [b_0 - K \cdot (N - N'_0)] \cdot e^{-\lambda(N - N_0)} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (5)$$

womit sich nun die Radien r im Wertigkeitsbereich von 1 bis zum Maximalwert des Kations berechnen lassen. $(N - N_0)$ entspricht der Wertigkeit des betrachteten Ions und wird gleich der Differenz $(N - N'_0)$ für die maximalwertigen Ionen der beiden 8ter-Perioden.

Berechnung der Grössen a , b_0 , K und λ .

Bei der Betrachtung eines einzelnen Elementes lassen sich diese vier Grössen auf die drei Unbekannten a , b und λ reduzieren. In einigen Perioden kann zudem der Grenzradius a auf graphischem Wege befriedigend genau ermittelt werden, so dass nur noch b und λ bestimmt werden müssen.

Dieses Verfahren würde keine Schwierigkeiten bieten, wenn die Ionenradien eines Elementes in zwei verschiedenen Wertigkeiten hinreichend genau bekannt wären, da in diesem Falle zwei Bestimmungsgleichungen für die beiden Unbekannten b und λ zur Verfügung stünden. Nun sind aber die Angaben über die nicht maximalwertigen Ionen so lückenhaft und weichen oft so stark voneinander ab, dass sich auf dem erwähnten Wege nur sehr unsichere Daten für die beiden Konstanten ermitteln lassen, und dass ein anderes Verfahren gesucht werden musste.

Der im folgenden beschriebene Weg beruht auf der Verwendung der meist gut bekannten Werte für die maximalwertigen Ionen und

der Ausnützung der aus den mitgeteilten Figuren entnommenen Gesetzmässigkeiten.

Zur Erläuterung des Verfahrens möge die Bestimmung von b und λ von Mangan dienen: Der von *Pauling* angegebene Wert von Mn^{7+} erlaubt die Aufstellung der Bedingungsgleichung (7). Als zweiter Wert wurde der Radius von Mn^{2+} mit Hilfe der Konvergenzgeraden interpoliert. Zu dem Zweck wurde in der graphischen Darstellung der Radien der 4. Periode in Figur 2 bei der O.Z. des Mangans die Senkrechte errichtet bis zum Schnittpunkt der Konvergenzgeraden der zweiwertigen Elemente (gegeben durch $Ca^{2+} = 0,99 \text{ \AA}$ und $Zn^{2+} = 0,74 \text{ \AA}$). Diese Ordinate entspricht dem Radius von Mn^{2+} und liegt, wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, zwischen den Daten von *Pauling* und *Goldschmidt*. Analog bestimmte Radien von Fe^{2+} , Co^{2+} und Ni^{2+} ergaben befriedigende Übereinstimmung mit den Angaben von *Goldschmidt*. Auch mit Pr^{4+} und U^{4+} wurde eine ähnliche Übereinstimmung mit den Daten von *Goldschmidt* erhalten¹⁾.

Tabelle 1.

	Mn^{2+}	Fe^{2+}	Co^{2+}	Ni^{2+}
<i>Goldschmidt</i>	0,91 Å	0,83 Å	0,82 Å	0,78 Å
<i>Pauling</i>	0,80	0,75	0,72	0,69
aus Ca^{2+} und Zn^{2+} . . .	0,865	0,840	0,815	0,790

Nachdem sich ergeben hatte, dass die mit Hilfe der Konvergenzgeraden interpolierten Radienwerte mit den Daten von *Goldschmidt* ziemlich gut übereinstimmen, konnte die Ermittlung von b und λ für Mangan aufgebaut werden, indem der Wert von $Mn^{2+} = 0,865 \text{ \AA}$ als Grundlage für eine zweite Relation nach Gl. (6) verwendet wurde. Die lückenhaften Angaben über die Radien der nicht maximalwertigen Kationen in der Literatur erlauben leider keine genaue Kontrolle des oben erwähnten interpolierten Wertes von Mn^{2+} .

Da der Grenzradius a für die 4. Periode $0,31 \text{ \AA}$ beträgt, erhält man mit Gleichung (1) für die Radien von Mn^{2+} und Mn^{7+} folgende Ausdrücke:

$$Mn^{2+} = 0,31 + b_{Mn^{2+}} e^{-2\lambda} = 0,865 \text{ \AA} \text{ (interpoliert)} \quad (6)$$

$$Mn^{7+} = 0,31 + b_{Mn^{7+}} e^{-7\lambda} = 0,46 \text{ \AA} \text{ (nach Pauling)} \quad (7)$$

aus welchen sich $b_{Mn} = 0,925 \text{ \AA}$ und $\lambda = 0,260 \text{ \AA}$ ergeben.

¹⁾ Pr^{4+} : Radius nach *Goldschmidt* 1,00 Å
nach *Stockar* berechnet 1,00 Å
 U^{4+} : Radius nach *Goldschmidt* 1,05 Å
nach *Stockar* berechnet 1,04 Å

Durch Einsetzen des Wertes von λ in die Gleichung für den Radius anderer Elemente der 4. Periode lassen sich die entsprechenden b -Werte ermitteln. So ergibt sich z. B. für das Calciumion Ca^{++}

$$\text{Ca}^{++} = 0,31 + b_{\text{Ca}^{++}} e^{-2 \cdot 0,260} = 0,99 \text{ \AA} \text{ (nach Pauling)} \quad (8)$$

woraus sich $b_{\text{Ca}} = 1,14 \text{ \AA}$ ergibt.

Diese beiden Werte von b_{Mn} und b_{Ca} eröffnen nun die Möglichkeit, alle andern b -Werte der 4. Periode zu berechnen, da sich dieselben linear ändern. Durch Einsetzen in Gl. (4) ergibt sich der für die 4. Periode charakteristische Wert von b_0 des Edelgases Argon und die empirische Konstante K , welche die Differenz der b -Werte zweier benachbarter Elemente in der 4. Periode angibt. Man erhält so:

$$b_0 = 1,22 \text{ \AA} \text{ und } K = 0,041 \text{ \AA}.$$

Die Berechnung der Werte von a , b_0 , K und λ für die 5. Periode konnte in analoger Weise durchgeführt werden. Zur Bestimmung der Konvergenzgeraden standen die Elemente Zirkon und Zinn zur Verfügung, wenn auch die Daten hierfür von *Goldschmidt* und *Pauling* etwas voneinander abweichen. Diese Konvergenzgerade ergab einen Wert für Nb^{4+} , der mit Nb^{5+} im Sinne von Gl. (6) und (7) in Beziehung gesetzt werden konnte.

Die Behandlung der 6. Periode bot wegen ihrer starken Differenzierung grössere Schwierigkeiten, wenn auch die Bedeutung der Konvergenzgeraden bei den seltenen Erden eine neue Bestätigung erfuhr. Indessen lässt sich die Konvergenzgerade der vierwertigen Elemente dieser Periode, welche durch Ce^{4+} und Pb^{4+} gegeben ist, mit der *Goldschmidt*'schen Geraden für die seltenen Erden nicht in Einklang bringen. Es musste daher auf die übereinstimmenden Werte von Ce^{4+} , Pb^{4+} und Hg^{++} abgestellt werden, um die Konstanten a , b_0 , K und λ der 6. Periode zu ermitteln.

Ganz unsicher sind natürlich die entsprechenden Konstanten der 7. Periode, für deren Bestimmung lediglich der Radius von Th^{+++} als Stützpunkt zur Verfügung stand. In Tabelle 2 sind die erhaltenen Werte der Konstanten für die 2. bis 7. Periode zusammengestellt.

Tabelle 2.
Werte der Koeffizienten a , b_0 und λ .

	a	b_0	K	λ
2. Periode	0,07	0,70	0,10	0,34
3. Periode	0,20	0,96	0,07	0,30
4. Periode	0,31	1,22	0,041	0,26
5. Periode	0,35	1,39	0,029	0,256
6. Periode	0,39	1,55	0,017	0,216
7. Periode	0,40	1,60	0,013	0,216

In Figur 5 ist die stufenweise Änderung des Grenzradius a und der Konstanten λ in Funktion der Ordnungszahl graphisch dargestellt. Dem stufenweisen Anstieg des Grenzradius mit zunehmender Ordnungszahl steht eine analog gestufte Abnahme der Konstanten λ gegenüber.

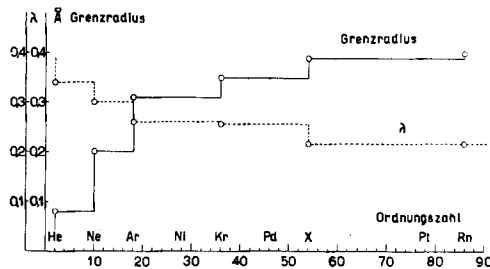


Fig. 5.

Mit Hilfe dieser Daten kann nun z. B. der Radius von Fe^{++} berechnet werden. Für das Eisen, welches in der 4. Periode steht, gelten die spezifischen Grössen $a = 0,31 \text{ \AA}$ und $\lambda = 0,26$. Für Argon ist $b_0 = 1,22$. Bis zum Eisen erfolgt eine Abnahme von b um $8 \cdot 0,041 = 0,328$, so dass der Ansatz für den Radius von Fe^{++} nach Gl. (5) wie folgt lautet:

$$\text{Fe}^{++} = 0,31 + 0,89 \cdot e^{-2 \cdot 0,26} = 0,85 \text{ \AA},$$

in genügender Übereinstimmung mit den Daten von Tabelle 1.

Mit Benützung von Gl. (5) wurden nun auch die Radien der übrigen Kationen in ihren verschiedenen Wertigkeitsstufen berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Ein Vergleich der Werte von Tabelle 3 mit den Ionenradien von *Goldschmidt* und von *Pauling* zeigt eine brauchbare Übereinstimmung. Bei den Radien der maximalwertigen Kationen zeigen sich nur Abweichungen bis zu etwa $0,02 \text{ \AA}$. Nur bei den Radien der einwertigen Kationen kommen grössere Abweichungen vor. Beim Kalium ist vereinzelt ein Unterschied von $0,11 \text{ \AA}$ vorhanden, wobei Gl. (5) einen zu kleinen Wert ergeben hat. Bei den Eisenmetallen stimmen die berechneten Werte bis auf $0,01 \text{ \AA}$ mit denjenigen von *Goldschmidt* überein. Praktisch identische Werte mit den Daten von *Goldschmidt* sind auch bei Pr^{+++} und U^{+++} erzielt worden.

Wenn auch, wie schon erwähnt, die spezifischen Grössen für die 7. Periode unsicher sind, dürften sie immerhin ausreichend sein, um eine Vorstellung vom Radius des Franciumions (O.Z. 87, Atomgew. 223) zu vermitteln.

Tabelle 3.

Ionenradien berechnet nach Gl. (5).

	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4	+ 5	+ 6	+ 7	+ 8
Li	0,50	—	—	—	—	—	—	—
Be	0,43	0,32	—	—	—	—	—	—
B	0,35	0,27	0,21	—	—	—	—	—
C	0,28	0,22	0,17	0,15	—	—	—	—
N	0,21	0,17	0,14	0,12	0,11	—	—	—
O	0,14	0,12	0,11	0,09	0,08	0,08	—	—
F	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	—
Na	0,86	—	—	—	—	—	—	—
Mg	0,81	0,65	—	—	—	—	—	—
Al	0,76	0,61	0,51	—	—	—	—	—
Si	0,70	0,57	0,48	0,41	—	—	—	—
P	0,65	0,54	0,45	0,38	0,34	—	—	—
S	0,60	0,50	0,42	0,36	0,32	0,29	—	—
Cl	0,55	0,46	0,39	0,34	0,31	0,28	0,26	—
K	1,22	—	—	—	—	—	—	—
Ca	1,19	0,99	—	—	—	—	—	—
Sc	1,16	0,97	0,81	—	—	—	—	—
Ti	1,12	0,94	0,79	0,68	—	—	—	—
V	1,09	0,92	0,77	0,67	0,59	—	—	—
Cr	1,06	0,89	0,76	0,65	0,58	0,52	—	—
Mn	1,03	0,87	0,74	0,64	0,57	0,51	0,46	—
Fe	1,00	0,84	0,72	0,63	0,56	0,50	0,46	0,42
Co	0,97	0,82	0,70	0,61	0,54	0,49	0,45	0,42
Ni	0,93	0,79	0,68	0,60	0,53	0,48	0,44	0,41
Cu	0,90	0,77	—	—	—	—	—	—
Zn	0,87	0,74	—	—	—	—	—	—
Ga	0,84	0,72	0,62	—	—	—	—	—
Ge	0,81	0,69	0,60	0,54	—	—	—	—
As	0,77	0,67	0,59	0,52	0,48	—	—	—
Se	0,74	0,65	0,57	0,51	0,46	0,43	—	—
Br	0,71	0,63	0,55	0,49	0,45	0,42	0,40	—
Rb	1,40	—	—	—	—	—	—	—
Sr	1,38	1,15	—	—	—	—	—	—
Y	1,35	1,13	0,95	—	—	—	—	—
Zr	1,33	1,11	0,93	0,80	—	—	—	—
Nb	1,31	1,09	0,92	0,79	0,70	—	—	—
Mo	1,29	1,08	0,91	0,78	0,69	0,61	—	—
Ma	1,27	1,06	0,89	0,77	0,68	0,60	0,55	—
Ru	1,25	1,04	0,88	0,76	0,67	0,60	0,54	0,50
Rh	1,22	1,02	0,87	0,75	0,66	0,59	0,54	0,49
Pd	1,20	1,01	0,86	0,74	0,65	0,58	0,53	0,49

Tabelle 3 (Fortsetzung).

	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8
Ag	1,18	—	—	—	—	—	—	—
Cd	1,15	0,97	—	—	—	—	—	—
In	1,13	0,95	0,81	—	—	—	—	—
Sn	1,11	0,94	0,80	0,70	—	—	—	—
Sb	1,09	0,92	0,79	0,69	0,62	—	—	—
Te	1,07	0,90	0,78	0,68	0,61	0,55	—	—
J	1,05	0,89	0,76	0,67	0,60	0,54	0,50	—
Cs	1,61	—	—	—	—	—	—	—
Ba	1,60	1,37	—	—	—	—	—	—
La	1,59	1,36	1,16	—	—	—	—	—
Ce	—	1,34	1,15	1,01	—	—	—	—
Pr	—	1,33	1,14	1,00	—	—	—	—
Nd	—	1,32	1,14	1,00	—	—	—	—
Pm	—	1,31	1,13	0,99	—	—	—	—
Sm	—	1,30	1,12	0,98	—	—	—	—
Eu	—	1,29	1,11	0,98	—	—	—	—
Gd	—	1,28	1,10	0,97	—	—	—	—
Tb	—	1,27	1,09	0,96	—	—	—	—
Dy	—	1,26	1,08	0,95	—	—	—	—
Ho	—	1,25	1,08	0,95	—	—	—	—
Er	—	1,25	1,08	0,95	—	—	—	—
Tm	—	1,23	1,06	0,93	—	—	—	—
Yb	—	1,22	1,05	0,93	—	—	—	—
Cp	—	1,21	1,04	0,92	—	—	—	—
Hf	1,38	1,19	1,03	0,91	—	—	—	—
Ta	1,37	1,18	1,02	0,90	0,80	—	—	—
W	1,36	1,17	1,01	0,90	0,80	0,72	—	—
Re	1,34	1,16	1,01	0,89	0,79	0,71	0,65	—
Os	1,33	1,15	1,00	0,88	0,78	0,71	0,64	0,60
Ir	1,31	1,13	0,99	0,87	0,78	0,70	0,64	0,59
Pt	1,30	1,12	0,98	0,87	0,77	0,70	0,63	0,59
Au	1,29	1,11	0,97	—	—	—	—	—
Hg	1,27	1,10	—	—	—	—	—	—
Tl	1,26	1,09	0,95	—	—	—	—	—
Pb	1,25	1,08	0,94	0,84	—	—	—	—
Bi	1,23	1,07	0,93	0,83	0,74	—	—	—
Po	1,22	1,06	0,92	0,82	0,74	0,67	—	—
At	1,21	1,05	0,92	0,82	0,73	0,67	0,61	—
Fr	1,67	1,42	1,22	—	—	—	—	—
Ra	1,66	1,42	—	—	—	—	—	—
Ac	1,65	1,41	1,20	—	—	—	—	—
Th	1,64	1,40	1,20	1,05	—	—	—	—
Pa	1,63	1,39	1,19	1,05	0,92	—	—	—
U	1,62	1,38	1,18	1,04	0,91	0,81	—	—
Np	1,62	1,38	1,18	1,04	0,91	0,81	0,73	—

Zusammenfassung.

Es wurden empirische Gesetzmässigkeiten beschrieben, welche die Ionenradien von *Goldschmidt* und *Pauling* in ihrer Abhängigkeit von der Ordnungszahl aufweisen. Durch Ermittlung von vier Konstanten, welche je für eine Periode charakteristisch sind, konnte ein analytischer Ausdruck aufgebaut werden, mit welchem sich die Ionenradien in brauchbarer Übereinstimmung mit den Werten der genannten Autoren berechnen lassen.

Herrn Prof. Dr. W. D. Treadwell bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und seine wertvolle Unterstützung zu grossem Dank verpflichtet. Besten Dank möchte ich auch Frau Dr. Yvonne Dorta-Schaeppi aussprechen für die Ausführung der Zeichnungen und für wertvolle kritische Bemerkungen.

Laboratorium für anorg. Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

184. Über die Glykoside von *Bowiea volubilis Harvey*.

I. Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 60. Mitteilung¹⁾

von A. Katz.

(28. VI. 50.)

Die Zwiebeln der südafrikanischen Pflanze *Bowiea volubilis Harvey* (Liliaceae, Bowieae²⁾) besitzen gemäss den Arbeiten von R. Jaretsky³⁾ und F. Scheermesser⁴⁾ eine erhebliche toxische Wirkung auf das Froschherz.

In orientierenden Vorversuchen fand *Scheermesser* mit verschiedenen Extraktionsmethoden Werte, die von 4000 bis zu 72000 F.D. pro Gramm getrocknete Droge variierten. Bei der von ihm endlich gewählten Aufarbeitungsmethode, die sich eng an das Verfahren anlehnt, das *Stoll* und Mitarbeiter⁵⁾ zur Herstellung der Scillarene aus *Urginea maritima* (L.) *Baker* verwendet hatten, erhielt er in einer Ausbeute von 0,034% bezogen auf das Frischgewicht der Zwiebeln einen Extrakt, der bei der Auswertung an Winter-Fröschen eine Wirksamkeit von 2000000 F.D./g Extrakt zeigte. Dieser Extrakt liess sich in einen chloroformlöslichen Teil mit 2500000 F.D./g und einen chloroformunlöslichen Teil mit 1600000 F.D./g trennen (Winter-Frösche). Aus dem chloroformlöslichen Teil kristallisierte *Scheermesser*, nach Reinigung mit Bleihydroxyd, aus 50-proz. Methanol eine Substanz in „warzenförmigen Kristallen“ vom F. 150°, die er Bowiea-toxin „A“

¹⁾ 59. Mitteilung, A. Aebi & Reichstein, *Helv.* **33**, 1013 (1950).

²⁾ J. Hutchinson, *The Families of Flowering Plants*, II. Monocotyledones, London 1934.

³⁾ R. Jaretsky, *Arch. Pharm.* **273**, 334 (1935).

⁴⁾ F. Scheermesser, *Diss.* Braunschweig, 1936.

⁵⁾ A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B. B. Bussemaker & A. Hofmann, *Helv.* **16**, 703 (1933).

Zusammenfassung.

Es wurden empirische Gesetzmässigkeiten beschrieben, welche die Ionenradien von *Goldschmidt* und *Pauling* in ihrer Abhängigkeit von der Ordnungszahl aufweisen. Durch Ermittlung von vier Konstanten, welche je für eine Periode charakteristisch sind, konnte ein analytischer Ausdruck aufgebaut werden, mit welchem sich die Ionenradien in brauchbarer Übereinstimmung mit den Werten der genannten Autoren berechnen lassen.

Herrn Prof. Dr. W. D. Treadwell bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und seine wertvolle Unterstützung zu grossem Dank verpflichtet. Besten Dank möchte ich auch Frau Dr. Yvonne Dorta-Schaeppi aussprechen für die Ausführung der Zeichnungen und für wertvolle kritische Bemerkungen.

Laboratorium für anorg. Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

184. Über die Glykoside von *Bowiea volubilis Harvey*.

I. Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 60. Mitteilung¹⁾

von A. Katz.

(28. VI. 50.)

Die Zwiebeln der südafrikanischen Pflanze *Bowiea volubilis Harvey* (Liliaceae, Bowieae²⁾) besitzen gemäss den Arbeiten von R. Jaretsky³⁾ und F. Scheermesser⁴⁾ eine erhebliche toxische Wirkung auf das Froschherz.

In orientierenden Vorversuchen fand *Scheermesser* mit verschiedenen Extraktionsmethoden Werte, die von 4000 bis zu 72000 F.D. pro Gramm getrocknete Droge variierten. Bei der von ihm endlich gewählten Aufarbeitungsmethode, die sich eng an das Verfahren anlehnt, das *Stoll* und Mitarbeiter⁵⁾ zur Herstellung der Scillarene aus *Urginea maritima* (L.) *Baker* verwendet hatten, erhielt er in einer Ausbeute von 0,034% bezogen auf das Frischgewicht der Zwiebeln einen Extrakt, der bei der Auswertung an Winter-Fröschen eine Wirksamkeit von 2000000 F.D./g Extrakt zeigte. Dieser Extrakt liess sich in einen chloroformlöslichen Teil mit 2500000 F.D./g und einen chloroformunlöslichen Teil mit 1600000 F.D./g trennen (Winter-Frösche). Aus dem chloroformlöslichen Teil kristallisierte *Scheermesser*, nach Reinigung mit Bleihydroxyd, aus 50-proz. Methanol eine Substanz in „warzenförmigen Kristallen“ vom F. 150°, die er Bowiea-toxin „A“

¹⁾ 59. Mitteilung, A. Aebi & Reichstein, *Helv.* **33**, 1013 (1950).

²⁾ J. Hutchinson, *The Families of Flowering Plants*, II. Monocotyledones, London 1934.

³⁾ R. Jaretsky, *Arch. Pharm.* **273**, 334 (1935).

⁴⁾ F. Scheermesser, *Diss.* Braunschweig, 1936.

⁵⁾ A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B. B. Bussemaker & A. Hofmann, *Helv.* **16**, 703 (1933).

nannte. Sie besass eine Wirksamkeit von 1000000 F.D./g (Herbstfrösche). Auf dieselbe Weise reinigte er auch den chloroformunlöslichen Teil und kristallisierte daraus „rhombische Tafeln und Prismen, die wetzsteinartig übereinander lagen“ und bei 240° schmolzen. Sie hatten im November 3600000 F.D./g. Diese Substanz, die Bowiea-toxin „B“ genannt wurde, war nach der Ansicht des Autors noch nicht einheitlich, da sie sich in einen acetone-löslichen und in einen acetoneunlöslichen Teil zerlegen liess. Die warzige Kristallform von Bowiea-toxin „A“ lässt vermuten, dass auch dieses noch nicht ganz rein war. Das kristallisierte Bowiea-toxin „B“ spaltete beim Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure einen Zucker ab, der nicht identifiziert werden konnte. *Scheermesser* berichtet nichts über Spaltungsversuche mit kristallisiertem Bowiea-toxin „A“; dagegen reduzierte der rohe chloroformlösliche Teil *Fehling*'sche Lösung erst nach längerem Erhitzen mit Salzsäure, so dass vermutlich auch im Bowiea-toxin „A“ ein Glykosid oder ein Glykosidgemisch vorlag.

Der Autor gibt leider die Ausbeute an kristallisiertem Material nicht an, doch scheint diese nicht gross gewesen zu sein und erlaubte offenbar keine Ausführung von Mikroanalysen oder weiteren chemischen Versuchen. Betreffend die physiologischen Versuche *Scheermesser*'s sei hier noch erwähnt, dass er die kumulative Wirkung des Bowiea-toxins „B“ für recht beträchtlich hält. Die Resorption der Bowiea-toxine sei rasch und gleichmässig, da die Streuung der bei der Auswertung an Fröschen erhaltenen Werte verhältnismässig gering sei. Für eine rasche Resorption spreche auch der relativ rasch eintretende Tod der Versuchstiere.

Die von *Scheermesser* gefundene ausserordentlich hohe Toxizität von *Bowiea volubilis* machte eine weitere Untersuchung dieser Pflanze wünschenswert. Durch Herrn Dr. J. Gerstner †, Johannesburg, erhielt Herr Prof. Dr. T. Reichstein die Zwiebeln, die dieser Untersuchung zugrunde liegen.

Gleich anfangs zeigte sich eine Komplikation botanischer Natur. Nach Dr. Gerstner's Mitteilung gibt es zwei Sorten von *Bowiea volubilis* *Harvey*. Eine Sorte mit sehr grossen, äusserlich grünen Zwiebeln (8–12 cm Durchmesser) wurde von Dr. Gerstner als *Bowiea volubilis* „grün“ bezeichnet, die andere Sorte mit viel kleineren, äusserlich weissen Zwiebeln (3–6 cm Durchmesser) als *Bowiea volubilis* „weiss“. Die weissen Zwiebeln wachsen unter der Erde, während die grossen grünen zur Hälfte oder mehr aus dem Boden hervortreten. Es liess sich bis jetzt noch nicht ermitteln, ob es sich um eigentliche Varietäten oder nur um Standortvarianten handelt. Nach Angaben der Eingeborenen soll die Wirkung beider Formen dieselbe sein. Meines Wissens sind bis jetzt keine Varietäten von *Bowiea volubilis* *Harvey* beschrieben worden. Die weissen Zwiebeln wuchsen im Regenwald und dessen Ausläufern im schwarzen Waldboden. Die Zwiebeln dieser Form werden aber auch etwas grün, wenn sie exponiert werden. Die grüne Form wächst im trockenen Buschfeld (Heide), auf der Savanne entlang den Flüssen sowie zwischen Bergwald und Galleriewald auf Felsen. Durchschnittliches Gewicht der weissen Zwiebel 30–110 g, der grünen 250–700 g. Das Zwiebelmaterial wurde bei Donnybrook, Natal (Südafrika), ca. am 8.–14. März 1948 bei Beginn der Trockenzeit, kurz nach dem Einziehen des oberirdischen Sprosses gesammelt, d. h. zu der Zeit, wo der grösste Glykosidgehalt zu erwarten ist¹). Es wurde an der Sonne äusserlich gut getrocknet, sorgfältig in Papier und Holzwole verpackt, am 31. März und 5. April nach Basel verfrachtet, wo es am 13. Mai in sehr gutem Zustand ankam und so rasch als möglich verarbeitet wurde (weisse Sorte: 14 Tage nach Ankunft; grüne Sorte: 4 Wochen nach Ankunft).

Bei der Bearbeitung anderer glykosidhaltiger Drogen wurde schon früher eine Methode gewählt, welche den Zweck hatte, möglichst einfache und übersichtliche Arbeitsbedingungen zu schaffen²).

¹) R. Jaretsky & S. Rebholz, Arch. Pharm. **281**, 337 (1943).

²) A. Katz & T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

Dazu wird die gemahlene feuchte Droge einige Zeit stehen gelassen, um den gesamten Fermenten Gelegenheit zu geben, die in ihr enthaltenen genuinen Glykoside oder deren Derivate zu einfacher gebauten Verbindungen abzubauen¹⁾. Da Vorversuche mit 3 kg schon früher erhaltener *Bowiea volubilis*-Zwiebeln gezeigt hatten, dass diese Methode herzkaktive kristallisierte und einheitliche Substanzen liefert, wurde sie zur Verarbeitung der Hauptmenge des Materials verwendet. In vorliegender Arbeit wird die Bearbeitung der mit „weiss“ bezeichneten kleineren Zwiebeln beschrieben. Zur Fermentation und Extraktion wurde prinzipiell auf dieselbe Weise wie früher²⁾ gearbeitet, wobei die Methode allerdings den Besonderheiten der flüssigkeits- und kohlehydratreichen Zwiebeln angepasst werden musste. Dafür sei auf den experimentellen Teil verwiesen. Der Rohextrakt³⁾ wurde wie üblich in Äther-, Chloroform-, Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt⁴⁾ und wasserlöslichen, nicht extrahierbaren Rest zerlegt.

Aus dem Ätherextrakt kristallisierte beim Eindampfen der Lösung eine Substanz aus, die sich durch Umkristallisieren aus Methanol und Methanol-Wasser reinigen liess. Auf diese Weise wurden 1,3 g reine Substanz erhalten. Aus den Mutterlaugen liessen sich durch Chromatographie noch 200 mg gewinnen. Die Substanz wurde Bovosid A genannt.

Der Chloroformteil gab erst nach Chromatographie an Aluminiumoxyd kristallisierte Substanzen. Dabei liessen sich noch 580 mg Bovosid A gewinnen. Die Gesamtausbeute an Bovosid A beträgt demnach 0,01 % der Droge. Ferner wurde aus dieser Chromatographie 280 mg einer anderen Substanz isoliert, welche Bovosid C genannt wurde. Die Ausbeute betrug 0,0013 % der Droge.

Aus dem Chloroform-Alkohol-Extrakt kristallisierte ohne chromatographische Trennung eine dritte Substanz, Bovosid B genannt. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser und aus Methanol lagen 335 mg reine Kristalle vor; durch Chromatographie der Mutterlaugen wurden noch 65 mg gewonnen. Die Ausbeute betrug 0,002 % der Droge.

Alle drei Bovoside reduzieren *Fehling'sche* Lösung erst nach Hydrolyse mit Salzsäure. Sie enthalten Methoxyl und zeigen das für

¹⁾ Bei dieser Fermentierung entwickeln sich nach Beobachtungen von Herrn Prof. E. Schlittler merkliche Mengen nitroser Gase.

²⁾ A. Katz & T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

³⁾ Die CIBA Aktiengesellschaft, Basel, hatte die Freundlichkeit, die Herstellung des Rohextraktes der im Hauptversuch verwendeten 21 kg Droge zu übernehmen, wofür auch hier der beste Dank ausgesprochen sei.

⁴⁾ A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. **20**, 1484 (1937); J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **31**, 883 (1948).

Verbindungen des Scillarentyps charakteristische UV.-Spektrum¹⁾ (s. Fig. 1). Die ausgeführten CH- und Methoxylbestimmungen lassen die weiter unten wiedergegebenen Summenformeln für wahrscheinlich erscheinen. Die physiologische Prüfung ergab bei den 3 Bovosiden im *Hatcher*-Test an der Katze eine starke Wirksamkeit (siehe Tabelle). Die Toxizität von Bovosid A liegt in der Grössenordnung derjenigen von Ouabain, während diejenige von Bovosid B bzw. C ca. 20% bzw. ca. 25% geringer ist.

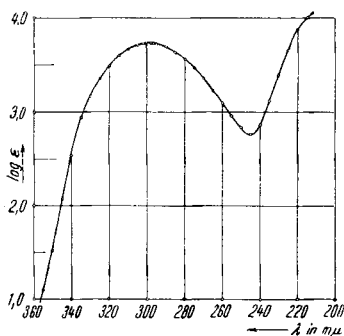


Fig. 1.

Ultraviolett-Absorptionsspektrum von Bovosid A in Alkohol²⁾.

Die Bovoside B und C zeigten praktisch dasselbe Spektrum.

Die wiedergegebenen Resultate lassen vermuten, dass es sich bei allen 3 Bovosiden um Monoside handelt, die aus einem steroiden Aglykon mit einem doppelt ungesättigten Lactonring und einem methylierten Zucker bestehen. Die niedrigen H-Werte lassen vermuten, dass alle drei Glykoside mindestens eine Carbonylgruppe oder mindestens eine weitere Doppelbindung enthalten.

Die Farbreaktionen mit konz. Schwefelsäure und mit 84-proz. Schwefelsäure sind weiter unten wiedergegeben. Konz. Schwefelsäure gibt die intensiveren und für Bovosid A die charakteristischeren Farben, erlaubt aber die Differenzierung von Bovosid B und C nicht, während diese mit 84-proz. Säure möglich ist.

Die verschiedenen Aufarbeitungsmethoden und die spärlichen Angaben *Scheermesser's* über seine *Bowiea*-toxine „A“ und „B“ lassen leider keinen ausreichenden Vergleich mit den in dieser Arbeit isolierten Stoffen zu. Ich habe deshalb die Bezeichnung *Bowiea*-toxin nicht verwendet, sondern die isolierten Stoffe als Bovoside (*Bowiea*

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **18**, 401 (1935); H. Wieland, G. Hesse & E. Hüttel, *A.* **524**, 203 (1936); R. Tschesche & H. A. Offe, *B.* **69**, 2361 (1936); J. Fried & R. C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **6**, 566 (1941).

²⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller in einem *Beckman*-Quarz Spectrophotometer Modell DU.

volubilis) bezeichnet. Aus allen drei Teilen wurden noch andere kristallisierte Stoffe in geringeren Ausbeuten erhalten. Über sie soll später berichtet werden.

Toxizitätswerte der Bovoside¹⁾.

	Bovosid			Ouabain	Digitoxin
	A	B	C		
Katzen-Einheiten pro mg Subst. (Hatcher-Test)	5	4	3,7	5,6	1,2—1,5

Bovosid A.

Bovosid A kristallisiert aus Methanol, am besten in der Wärme, in Nadeln vom Smp. 240—255° (Zers.) (vgl. Fig. 2). Diese Form ist lösungsmittelfrei. Sie lagert sich beim Stehen in Methanol bei 20° spontan zu derben Prismen um, die bei 200—230° (Zers.) schmelzen und Lösungsmittel enthalten (vgl. Fig. 3). Aus Methanol-Wasser kristallisiert Bovosid A in einer dritten Form (vgl. Fig. 4) in Nadeln vom Smp. 205—235° (Zers.); der beim Trocknen im Hochvakuum auftretende Gewichtsverlust entspricht annähernd dem für 1 H₂O berechneten Wert. Die Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure ist anfangs grüngelb, dann ocker (15 Min.), dann sepia (35 Min.), von da an hellt sie sich langsam nach mauve auf (3 Std.). 84-proz. Schwefelsäure gibt zuerst eine gelbe Farbe, die rasch in gelbgrün (30 Sek.) und später in ocker übergeht (25 Min.). Die spez. Drehung beträgt $[\alpha]_D^{15} = +73,3^\circ \pm 2^\circ$ (Methanol). Das Spektrum zeigt ein Maximum bei 300 m μ und $\log \varepsilon = 3,73$. Die Analysenresultate lassen auf die Summenformel C₃₁H₄₄O₉ schliessen.

Bovosid B.

Bovosid B kristallisiert aus Methanol in Nadeln vom Smp. 297—300° (Zers.), die kein Kristalllösungsmittel enthalten. Die Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure ist anfangs braun, dann braunrot (1 Min.), purpur (3 Min.), bordeaux (15 Min.), dunkelviolett (35 Min.), schwarz (2 Std.); von da an Aufhellung nach graugrün (3 Std.). Mit 84-proz. Schwefelsäure ist die Färbung anfangs schmutziggelb, dann rasch braun (30 Sek.), später hellbraun (25 Min.). Die spez. Drehung beträgt $[\alpha]_D^{15} = +18,0^\circ \pm 2^\circ$ (Methanol). Die Analysenresultate weisen auf die Summenformeln C₃₁H₄₄O₁₂ oder C₃₁H₄₂O₁₂ hin. Das Spektrum zeigt ein Maximum bei 295 m μ und $\log \varepsilon = 3,72$.

¹⁾ Die physiologische Prüfung wurde in den Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, ausgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

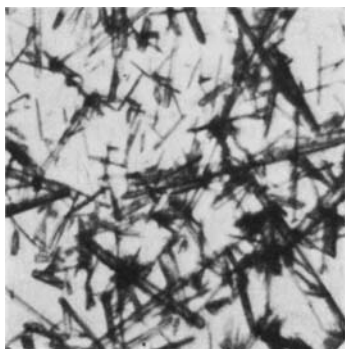


Fig. 2. Bovosid A aus Methanol
labile Form Smp. 240—255° (Zers.) 140-fach



Fig. 3. Bovosid A aus Methanol
stabile Form Smp. 200—230° (Zers.) 90-fach

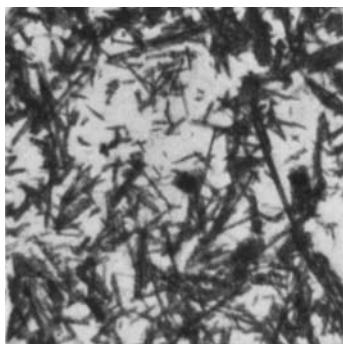


Fig. 4. Bovosid A aus Methanol-Wasser
Smp. 205—235° (Zers.) 140-fach

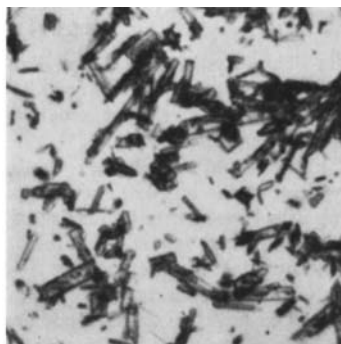


Fig. 5. Bovosid B aus Methanol
140-fach

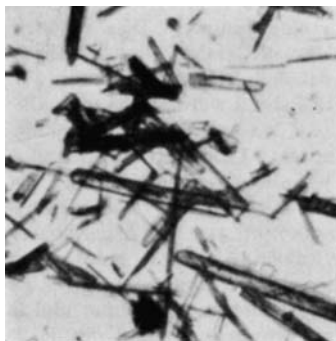


Fig. 6. Bovosid C aus Methanol-Wasser
140-fach

Photos: E. Schulz, Basel

Bovosid C.

Bovosid C schmilzt, aus Methanol kristallisiert, bei 262–266° (Zers.), aus Methanol-Wasser, unter Absaugen des Methanols kristallisiert, bei 266–271° (Zers.) (vgl. Fig. 6). Der beim Trocknen der aus Methanol-Wasser erhaltenen Kristalle auftretende Gewichtsverlust entspricht annähernd dem für $\frac{1}{2}$ H₂O berechneten Wert. Summenformel: C₃₁H₄₄O₁₁ (evtl. C₃₁H₄₂O₁₁). Die Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure ist anfangs braun, dann braunrot (1 Min.), purpur (3 Min.), bordeaux (15 Min.), dunkelviolett (35 Min.), schwarz (2 Std.), von da an Aufhellung nach graugrün (3 Std.). Mit 84-proz. Schwefelsäure tritt nach anfänglicher Farblosigkeit nach 1 Minute eine hellbraune Färbung auf, die über schmutzigrosa (8 Min.) nach rosa übergeht (25 Min.).

Ich danke Herrn Prof. T. Reichstein für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, sowie Herrn K. Mohr für seine Hilfe bei der Ausführung von Chromatographien und Herrn P.D. Dr. K. Meyer für die Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 3^\circ$. Zur Analyse wurde 3–5 Stunden über P₂O₅ im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen; zur Bestimmung der Drehung 1 Stunde bei 70° im Hochvakuum ohne P₂O₅.

21 kg Zwiebeln von Bowia volubilis Harvey „weiss“ wurden fein zermahlen. Der erhaltene Brei wurde mit 500 cm³ Toluol vermischt und das Gemisch 24 Stunden bei 37° fermentieren gelassen; es entwickelten sich dabei etwas nitrose Gase. Darauf wurde durch ein Tuch koliert und scharf abgepresst. Der Pressrückstand wurde 5mal mit je 5 Liter Alkohol während 1 Stunde auf der Schüttelmaschine extrahiert. Nach jeder Extraktion wurde auf der Nutsche scharf abgesaugt und der Rückstand 2mal mit 800 cm³ Alkohol gewaschen. Die Auszüge wurden mit dem Presssaft vereinigt.

Die vereinigten Flüssigkeiten wurden mit dem aus 40 Litern 2-n. Bleiacetatlösung, frisch gefälltem, neutralem Bleihydroxyd $\frac{1}{2}$ Stunde geschüttelt. Der Bleiniederschlag wurde auf einer dünnen Schicht Kieselgur (Hyflo-Supercel) abgenutscht und das Filter mit 50-proz. Alkohol gut nachgewaschen. Das alkalische Filtrat wurde mit 2-n. Salzsäure bis zur eben sauren Reaktion auf Lackmus versetzt. Darauf wurde im Vakuum bei 45° Badtemperatur auf 2,5 Liter eingedampft¹). Dieses wässrige Konzentrat wurde 4mal mit je 2 Litern Chloroform-Alkohol-Gemisch (6:4)²) während jeweils 10 Minuten kräftig geschüttelt. Die Chloroform-Alkohol-Auszüge wurden im Vakuum bei 45° Badtemperatur zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in 65 cm³ Alkohol gelöst, in einen Scheidetrichter gefüllt und mit 590 cm³ Wasser versetzt, wobei ein Teil der Substanz schmierig ausfiel. Darauf wurde 4mal mit je 2 Litern Äther während $\frac{1}{2}$ Stunde kräftig geschüttelt. Die Ätherlösungen wurden jeweils einmal mit 30 cm³ Wasser, 2mal mit 30 cm³ 2-n. Sodalösung und darauf einmal mit 30 cm³ Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Der mit Äther ausgeschüttelte wässrige Teil, der nur noch Spuren ungelöster Substanz enthielt, wurde 3mal mit je 1 Liter und einmal mit 500 cm³ Chloroform während je 10 Minuten ausgeschüttelt. Die Chloroform-Auszüge wurden wie die Ätherauszüge gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Die wässrige Lösung wurde nun 4mal mit je 2 Litern Chloroform-Alkohol-Gemisch (2:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden gleich wie die Äther-Auszüge gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht.

¹) Bis hierher wurde die Extraktion von der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, ausgeführt. Vgl. Fussnote 3, Seite 1422.

²) Verhältnis der Volumteile.

Ätherauszug (Bovosid A).

Schon beim Einengen der ätherischen Lösung schieden sich Kristalle aus, die mit Aceton-Äthergemisch gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 230–250° (Zers.). Durch weiteres Einengen konnten noch 3 kristallisierte Fraktionen von ungefähr demselben Schmelzpunkt erhalten werden. Das Gesamtgewicht der Rohkristalle betrug 3,3 g. Dasjenige der Mutterlaugen 3,7 g. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol wurde die Substanz in Nadeln vom Smp. 240–255° (Zers.) erhalten. Lässt man diese Nadeln, die am leichtesten aus warmer Lösung kristallisieren, unter ihrer methanolischen Mutterlauge einige Zeit bei 20° stehen, so wandeln sie sich spontan um. Nach ca. 20 Stunden sind im Glase nur noch dicke prismatische Kristalle vorhanden. Diese schmelzen bei 200–230° (Zers.) nach Umwandlung bei 150–160°. Impft man eine methanolische Lösung des Glykosides mit diesen Prismen an, so kann man diese Kristallform auch direkt erhalten. Fügt man zur methanolischen Lösung Wasser hinzu und engt darauf die Lösung sofort stark ein, so kristallisiert das Glykosid in Nadeln vom Smp. 205–235° (Zers.). Alle drei Kristallformen lassen sich beliebig ineinander umwandeln.

Durch direkte Kristallisation des Ätherextraktes wurden 1,3 g Bovosid A gewonnen. Durch Chromatographie der Mutterlaugen liessen sich noch 200 mg reines Bovosid A gewinnen. Die Substanz wurde mit Benzol-Chloroform-Gemisch (1:1 und 1:2) eluiert. $[\alpha]_D^{15} = +73,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,982$ in Methanol).

9,370 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,68^\circ \pm 0,02^\circ$.

a) Kristalle aus Methanol (labile Form, Smp. 240–255°) gaben bei der Trocknung keinen Gewichtsverlust.

4,387 mg Subst. (getrocknet) gaben 10,725 mg CO₂ und 3,105 mg H₂O (OAB)

b) Kristalle aus Methanol-Wasser (Smp. 205–235°).

3,350 mg Subst. gaben nach 3 Stunden Trocknung 0,088 mg Gewichtsverlust

3,262 mg Subst. (getrocknet) gaben 7,88 mg CO₂ und 2,25 mg H₂O (S.W.)

3,762; 4,138 mg Subst. (getrocknet) verbr. 2,060; 2,22 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (S.W.)

C₃₁H₄₄O₉, H₂O (578,68) Ber. H₂O 3,11% Gef. H₂O 2,63%

C₃₁H₄₄O₉ Ber. C 66,41 H 7,91 –OCH₃ 5,53%

(560,66) Gef. „ 66,71; 65,92 „ 7,92; 7,72 „ 5,66; 5,56%

Chloroformauszug (Bovosid C).

Die Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Eindampfen 8,1 g amorphen Rückstand, der an 240 g alkalifreiem Aluminiumoxyd chromatographiert wurde, wobei jede Fraktion mit 800 cm³ Lösungsmittel eluiert wurde.

Benzol-Chloroform-Gemisch (1:1) eluierte nur wenig schmierige Substanz.

Die 1. mit reinem Chloroform eluierte Fraktion lieferte aus Methanol 580 mg Kristalle, welche sich mit dem aus dem Ätherteil erhaltenen Bovosid A identisch erwiesen.

Die 2. und 3. mit reinem Chloroform eluierten Fraktionen gaben aus Methanol sehr schwer lösliche, farblose Nadeln, die bei 262–266° (Zers.) schmolzen. Aus Methanol-Wasser kristallisierten nach starkem und raschem Einengen Nadeln vom Smp. 266–271° (Zers.). Diese Substanz wurde Bovosid C genannt. $[\alpha]_D^{15} = +30,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,907$ in Dioxan).

9,153 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,28^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse diente das aus Methanol-Wasser erhaltene Präparat.

3,261 mg Subst. gaben nach 4stünd. Trocknung 0,039 mg Gewichtsverlust

3,222; 3,816 mg Subst. (getrocknet) gaben 7,40; 8,690 mg CO₂ und 2,01; 2,444 mg H₂O (S.W. und ETH.)

3,577; 5,002 mg Subst. verbr. 1,69; 2,511 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (S.W. und ETH.)

C₃₁H₄₄O₁₁, ½ H₂O (601,67) Ber. H₂O 1,50% Gef. H₂O 1,20%

C₃₁H₄₄O₁₁ (592,66) Ber. C 62,82 H 7,48 OCH₃ 5,24%

C₃₁H₄₂O₁₁ (590,65) Ber. „ 63,03 „ 7,17 „ 5,25%

Gef. „ 62,67; 62,15 „ 6,98; 7,17 „ 4,89; 5,19%

Chloroform-Alkohol-Auszug (Bovosid B).

Der Chloroform-Alkohol-Auszug wog nach Eindampfen 11,8 g. Er wurde in Alkohol aufgenommen und mit wenig Äther versetzt. Nach einigem Stehen im Eisschrank hatte sich ein kristalliner Niederschlag gebildet, der nach Waschen mit Äther bei ca. 300° schmolz. Die Kristalle wurden in Methanol-Wasser-Gemisch gelöst und die Lösung im Vakuum stark eingengt. Die erhaltenen Kristalle schmolzen bei 300—305° (Zers.). Sie wurden noch einige Male aus Methanol-Äther umkristallisiert und jeweils mit Methanol-Äther-Gemisch gewaschen. Es resultierten 335 mg Substanz, die Bovosid B genannt wurde. Smp. 297—300° (Zers.).

Nachdem ein Vorversuch mit 25 mg reiner Substanz gezeigt hatte, dass sich Bovosid B an alkalifreiem Aluminiumoxyd unzersetzt chromatographieren lässt, wobei es mit Chloroform-Methanol-Gemisch (95:5) eluiert wird, wurden die Mutterlaugen chromatographiert. Dabei wurden noch 65 mg reines Bovosid B gewonnen. $[\alpha]_D^{15} = +18,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,890$ in Methanol).

8,910 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,16^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde das aus Methanol-Äther umkristallisierte Präparat verwendet. 3,133 mg Subst. gaben nach 3stünd. Trocknung 0,003 mg Gewichtsverlust
3,130; 3,451 mg Subst. (getrocknet) gaben 7,03; 7,80 mg CO₂ und 1,91; 2,14 mg H₂O (S.W.)
4,490 mg Subst. gaben 10,068 mg CO₂ und 2,807 mg H₂O (OAB)
3,410 mg Subst. verbr. 1,61 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (S.W.)

C ₃₁ H ₄₄ O ₁₂ (608,66)	Ber. C 61,17	H 7,29	— OCH ₃ 5,09%
C ₃₁ H ₄₂ O ₁₂ (606,65)	Ber. „ 61,37	„ 6,98	„ 5,11%
	Gef. „ 61,30; 61,68; 61,20	„ 6,83; 6,94; 7,00	„ 4,89%

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (ETH), Mikrolabor der Organchem. Anstalt, Basel (Leitung E. Thommen) (OAB), bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dr. E. Wiesenberger, Graz (S.W.).

Zusammenfassung.

Aus den Zwiebeln von *Bowiea volubilis* Harvey (Liliaceae, Bowiæe („weisse“ Zwiebeln) wurden drei stark herzaktive Glykoside isoliert, die Bovosid A, B und C genannt wurden. Die 3 Glykoside zeigen das für die Glykoside des Scillarentyps charakteristische UV.-Spektrum. Bovosid A besitzt vermutlich die Summenformel C₃₁H₄₄O₉ (enthält 1 —OCH₃), Bovosid B C₃₁H₄₄O₁₂ (evtl. C₃₁H₄₂O₁₂) (enthält 1 —OCH₃), Bovosid C C₃₁H₄₄O₁₁ (evtl. C₃₁H₄₂O₁₁) (enthält 1 —OCH₃).

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

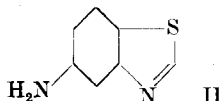
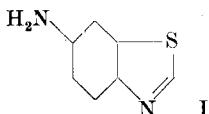
185. Zur Kenntnis des 5-Amino-benzthiazols

von I. Spieler und B. Prijs¹⁾.

(6. VII. 50.)

In der Reihe der tuberkulostatisch wirksamen Amine besitzen einige von *Freedlander & French*²⁾ beschriebene Derivate des 6-Amino-benzthiazols (I) ein besonderes Interesse. So ist 6-Amino-2-n-butoxy-benzthiazol noch in einer Verdünnung von 1:40 000 000 wirksam und diese Wirkung bleibt in Serumgegenwart teilweise erhalten.

Da wir uns für die Strukturbedingtheit dieser tuberkulostatischen Wirkung interessierten, stellten wir das noch unbekannte³⁾ 5-Amino-benzthiazol (II) her.



Wir gingen bei dieser Synthese von 5-Nitrobenzthiazol (VI) aus. Auch dieser Körper ist in der wissenschaftlichen Literatur nicht beschrieben; seine Darstellung aus 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) wird lediglich in einem Patent⁴⁾ ohne nähere Angaben kurz erwähnt.

Tatsächlich erhielten wir ausgehend von 1-Amino-2-chlor-5-nitrobenzol (IV) sowohl 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) als auch 5-Nitrobenzthiazol (VI). Jedoch war die Ausbeute an letzterem unbefriedigend.

Wir suchten daher nach weiteren Möglichkeiten zur Darstellung dieser Verbindung. Zunächst gingen wir hierbei von 2-Mercapto-5-nitrobenzthiazol (VII) aus, dessen Darstellung wiederum lediglich in einem Patent⁵⁾ beschrieben ist. Sowohl die Darstellung des 2-Mercapto-5-nitrobenzthiazols als auch die Oxydation zu 5-Nitrobenzthiazol, die wir mit H_2O_2 und mit KMnO_4 in verdünnter H_2SO_4 durchführten, lieferten jedoch so geringe Ausbeuten an 5-Nitrobenzthiazol, dass wir diesen Weg nicht weiter verfolgten.

¹⁾ Auszug aus der Diss. I. Spieler, Basel 1949.

²⁾ B. L. Freedlander & F. A. French, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **66**, 362 (1947).

³⁾ Nach Abschluss unserer Arbeit erhielten wir Kenntnis von der Publikation von P. Petitcolas, R. Sureau, J. Frenkiel & R. Goupil, Bl. **1949**, 103, die 5-Acetyl-amino-benzthiazol auf anderem Wege synthetisierten.

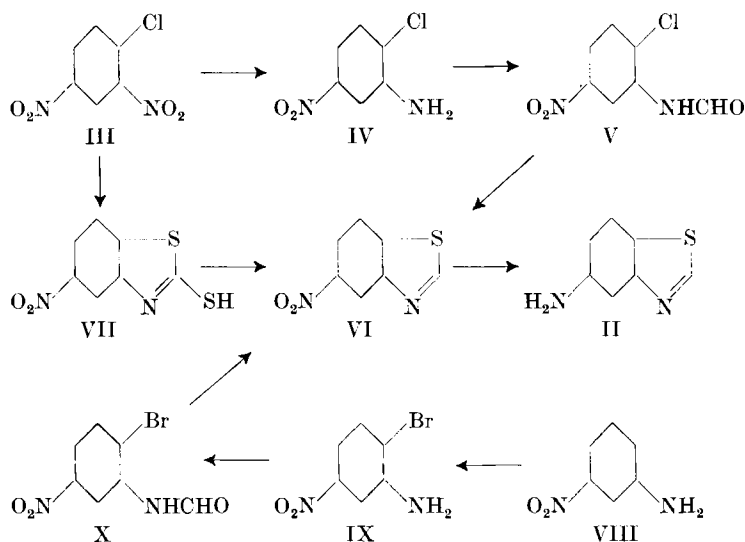
⁴⁾ DRP. 442773, C. **1927** II, 743; *Frdl.* **15**, 209.

⁵⁾ F. P. 669921, C. **1930** I, 1054.

Wesentlich bessere Ausbeuten an 5-Nitro-benzthiazol erhielten wir ausgehend von m-Nitranilin (VIII), das wir durch Bromierung in 2-Brom-5-nitro-anilin (IX) überführten. Dieses ergab mit 85-proz. Ameisensäure das Formylderivat (X), das mit Na_2S in Alkohol schliesslich 5-Nitrobenzthiazol (VI) in einer Ausbeute von 57% der Theorie lieferte.

Die Reduktion von 5-Nitrobenzthiazol (VI) zu 5-Aminobenzthiazol (II) wurde nach verschiedenen Methoden versucht, jedoch gestaltete sich die Aufarbeitung sehr schwierig, da sich das freie Amin an der Luft sofort unter Violettfärbung zersetzt und daher nicht gefasst werden konnte. Wir stellten daher durch Reduktion mit SnCl_2 in konz. HCl zunächst das Zinndoppelsalz des Amins dar. Dieses wurde mit H_2S zum Hydrochlorid, Zersp. 210° , entzinnt. Zur weiteren Charakterisierung des Hydrochlorids wurde daraus mit Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat des Acetylderivat dargestellt.

Die biologische Prüfung des Hydrochlorids¹⁾ ergab mit Tuberkelbazillen Stamm *Vallée* in *Lockemann*-Nährlösung (Oberflächenkultur) eine totale Wachstumshemmung noch bei mol/100 000. In Gegenwart von Serum (*Kirchner*-Nährlösung) ist die Wirkung weitgehendst aufgehoben. Eine totale Hemmung erfordert unter diesen Bedingungen eine Konzentration von mol/1000.



Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine wertvollen Ratschläge.

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. E. Suter, Hygienische Anstalt der Universität Basel, für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil.

1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V)¹).

1 g 2-Chlor-5-nitroanilin (IV)²) wurde mit 10 cm³ 85-proz. Ameisensäure zwei Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Eingiessen in kaltes Wasser fiel die Formylverbindung aus. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man 0,62 g 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) in farblosen Nadeln vom Smp. 179–180°.

3,21 mg Subst. gaben 0,397 cm³ N₂ (20°, 721 mm)

C₇H₅O₃N₂Cl Ber. N 13,97 Gef. N 13,68%

2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol (VII)³).

Zu 20 g 2,4-Dinitro-chlorbenzol (III) in 40 cm³ Alkohol wurde langsam eine wässrige Lösung von 66 g NaHS zugetropft und das Ganze einige Stunden unter Rühren auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Nach dem Erkalten gab man 10 g CS₂ zu und erwärmte stufenweise bis 60–70° und dann einige Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad, wobei ein Teil der Substanz verharzte. Die Flüssigkeit wurde durch Wasserdampfdestillation vom CS₂ befreit, der Rückstand filtriert und mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wobei das 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol ausfiel. Es wurde abgenutscht, mit essigsäurehaltigem Wasser gewaschen und getrocknet. Die so erhaltene Substanz wurde zur weiteren Reinigung mit 0,5-n. NH₃ erwärmt, wobei der grösste Teil in Lösung ging. Beim Versetzen der filtrierten Lösung mit verdünnter Essigsäure fiel das Benzthiazolderivat wieder aus. Nach Umkristallisieren aus frisch destilliertem Anilin erhielt man 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol (VII) in gelben Kristallen vom Smp. 223°.

2-Brom-5-nitro-anilin (IX)⁴).

Technisches m-Nitranilin (VIII) wurde durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Wasser gereinigt.

5,5 g so gereinigtes m-Nitranilin wurden unter Erwärmen in 30 cm³ Eisessig gelöst. Dann wurde unter Rühren die berechnete Menge Brom (6,4 g) in einer Portion zugegeben. Die Mischung wurde nun mit Eis gekühlt und zwei Stunden sich selbst überlassen. Nach einiger Zeit beginnt die Ausscheidung des Hydrobromids des Amins. Nach einstündigem Stehen wurde abgenutscht und abgepresst. Die so erhaltene Substanz wurde dann mit ammoniakhaltigem Wasser verrührt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das 2-Brom-5-nitro-anilin (VIII) wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 140° (Lit.⁴) 139–140°. Ausbeute 4 g.

1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzol (X). 3 g 2-Brom-5-nitranilin (IX) wurden mit 30 cm³ 85-proz. Ameisensäure 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung in kaltes Wasser gegossen. Die ausgefallene gelblichweisse Masse wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Smp. 191°, Ausbeute 2,1 g.

3,020 mg Subst. gaben 0,302 cm³ N₂ (26°, 740 mm)

C₇H₅O₃N₂Br Ber. N 11,43 Gef. N 11,11%

5-Nitro-benzthiazol (VI).

a) Aus 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol. Einige mg des gereinigten 2-Mercapto-5-nitrobenzthiazols (VII) wurden in Alkohol-Eisessig (1:1) gelöst und unter Eiskühlung einige Tropfen 30-proz. H₂O₂ zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Lösung mit viel Wasser und Eis versetzt, wobei das 5-Nitrobenzthiazol (VI) ausfiel. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser lag der Schmelzpunkt bei 158–159°.

¹) Vgl. DRP. 442773, C. 1927 II, 743; *Frdl.* 15, 209.

²) J. J. Blankema, W. J. van den Broeck & D. Hoegen, R. 65, 329 (1946).

³) FP. 669921, C. 1930 I, 1054.

⁴) H. L. Wheeler, Am. 17, 697 (1895).

Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Methode b) erhaltenen Präparat (Smp. 160—161°) lag bei 158°.

Ebenso erhält man 5-Nitrobenzthiazol (VI), wenn man 2-Mercapto-5-nitro-benzthiazol (VII) 15 Minuten mit Kaliumpermanganat und verdünnter Schwefelsäure auf 30—35° erwärmt. Smp. 159°.

b) Aus 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol. 1 g 1-Formylamino-2-chlor-5-nitrobenzol (V) wird unter Erwärmen auf dem Wasserbad in 20 cm³ Alkohol gelöst, mit 500 mg Na₂S versetzt und 2—3 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Flüssigkeit färbte sich hierbei rot. Der grösste Teil des Alkohols wurde sodann abdestilliert, der Rückstand filtriert und das Filtrat mit wenig verdünnter Salzsäure versetzt. Das gelbliche 5-Nitro-benzthiazol fiel hierbei aus. Es wurde abfiltriert, getrocknet und mehrmals aus Alkohol-Wasser umkristallisiert, wobei einmal zur Entfärbung Tierkohle und etwas Natriumsulfid zugesetzt wurden. Reinausbeute 200 mg, Smp. 160—161°.

3,228 mg Subst. gaben 5,52 mg CO₂ und 0,63 mg H₂O

3,060 mg Subst. gaben 0,415 cm³ N₂ (23°, 752 mm)

C₇H₄O₂N₂S Ber. C 46,66 H 2,24 N 15,55%
Gef. „ 46,66 „ 2,18 „ 15,47%

c) Aus 1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzol. 5 g 1-Formylamino-2-brom-5-nitrobenzol (X) wurden in 100 cm³ Alkohol gelöst, mit 2,5 g Na₂S versetzt und einige Stunden am Rückfluss gekocht. Der grössere Teil des Alkohols wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, filtriert und das 5-Nitrobenzthiazol aus dem Filtrat mit verdünnter Salzsäure ausgefällt. Es wurde abgesaugt, gewaschen und mehrmals aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 2,1 g, Smp. 159—160°.

5-Amino-benzthiazol (II).

1 g 5-Nitro-benzthiazol (VI) wurde mit einer Lösung von überschüssigem SnCl₂ in konzentrierter Salzsäure versetzt, etwas Zinn zugegeben und nach halbstündigem Stehen 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich weisse Kristalle des Zinndoppelsalzes des 5-Amino-benzthiazols (II) ab. Nach Umkristallisieren aus Alkohol zersetzt es sich bei ca. 210°.

8,83 mg Subst. verbrauchten 2,34 cm³ 0,02-n. J₂

4,325 mg Subst. gaben 0,265 cm³ N₂ (19°, 738 mm)

C₇H₆N₂S, HClSnCl₂ Ber. S 8,52 N 7,45%
Gef. „ 8,49 „ 6,95%

5 g Zinndoppelsalz wurden in 50 cm³ warmem Wasser gelöst und die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die erhaltene Suspension wurde dann abgesaugt und mehrmals mit heissem Wasser gewaschen.

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad im Vakuum zur Trockne gedampft und aus wenig Wasser unter Zusatz von verdünnter Salzsäure umkristallisiert. Das so erhaltene Hydrochlorid des 5-Aminobenzthiazols zersetzt sich ab 210°. Ausbeute 1,8 g.

0,810 mg Subst. gaben 0,109 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₇H₆N₂S, HCl Ber. N 15,01 Gef. N 15,24%

3 g 5-Amino-benzthiazol-hydrochlorid wurden mit 2 g geschmolzenem Kaliumacetat und 12 g Essigsäureanhydrid 45 Minuten auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Dann liess man einen Tag stehen.

Nun wurde im Vakuum bei 60—70° zur Trockne gedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert, die Lösung wieder eingedampft und der Rückstand wiederum mit absolutem Alkohol aufgenommen. Dann wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Das so erhaltene 5-Acetyl-amino-benzthiazol schmilzt bei 188—189°¹⁾.

¹⁾ P. Petitcolas et al., loc. cit., fanden 191—192°.

4,210 mg Subst. gaben 8,68 mg CO₂ und 1,61 mg H₂O

2,901 mg Subst. gaben 0,370 cm³ N₂ (27°, 742 mm)

C₉H₉ON₂S Ber. C 56,23 H 4,19 N 14,57%

Gef. „ 56,26 „ 4,28 „ 14,17%

Die Analysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wurde 5-Amino-benzthiazol synthetisiert, in Form seines Hydrochlorids isoliert und auf seine tuberkulostatische Wirkung geprüft.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

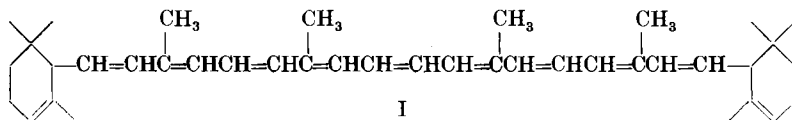
186. Synthese von Carotinoiden IV. Synthese eines ϵ_1 -Carotins

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(8. VII. 50.)

Die für die Synthese des β -Carotins und Lycopins von uns verwendete Methode¹⁾ hat sich in entsprechender Abänderung auch bei der Darstellung eines neuen Carotinkohlenwasserstoffs bewährt, der sich von β -Carotin darin unterscheidet, dass in ihm statt 2 β -Jononringe 2 α -Jononringe enthalten sind²⁾.

Dieses Carotin I ist bis jetzt als Naturprodukt nicht sicher beobachtet worden und war daher bisher unbekannt³⁾. Wir nennen die Verbindung ϵ_1 -Carotin. Da in ihm 2 gleiche asymmetrische C-Atome enthalten sind, kann unser synthetisches Präparat entweder die DL-Form oder die Mesoform sein. Diese Frage lässt sich vorläufig noch nicht entscheiden.



¹⁾ Helv. **33**, 1172, 1349 (1950).

²⁾ Vorläufige Mitteilung siehe Helv. **33**, 1350 (1950).

³⁾ In der Diatomee *Navicula Torquatum* haben H. H. Strain & W. M. Manning (Am. Soc. **65**, 2258 (1943)) ein Carotinoid nachgewiesen, von dem sie glauben, dass es sich um einen Kohlenwasserstoff handelt und dem sie den Namen ϵ -Carotin gaben. Diese Verbindung wurde nicht rein isoliert und nicht analysiert, so dass ihre Natur ungewiss ist. Immerhin sei darauf hingewiesen, dass die mitgeteilten Absorptionsbanden mit denjenigen unseres ϵ_1 -Carotins übereinstimmen, so dass es nicht ausgeschlossen ist, dass die beiden Pigmente dieselbe Konstitution besitzen. In letzterem Fall könnten sie aber immer noch sterisch verschieden sein (Meso-, racematische und optisch aktive Formen).

4,210 mg Subst. gaben 8,68 mg CO₂ und 1,61 mg H₂O2,901 mg Subst. gaben 0,370 cm³ N₂ (27°, 742 mm)C₉H₉ON₂S Ber. C 56,23 H 4,19 N 14,57%

Gef. „ 56,26 „ 4,28 „ 14,17%

Die Analysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wurde 5-Amino-benzthiazol synthetisiert, in Form seines Hydrochlorids isoliert und auf seine tuberkulostatische Wirkung geprüft.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

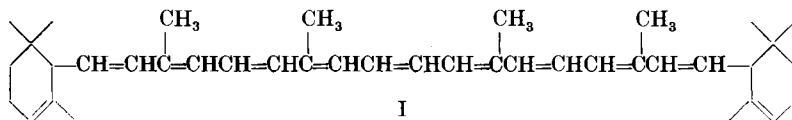
186. Synthese von Carotinoiden IV. Synthese eines ϵ_1 -Carotins

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(8. VII. 50.)

Die für die Synthese des β -Carotins und Lycopins von uns verwendete Methode¹⁾ hat sich in entsprechender Abänderung auch bei der Darstellung eines neuen Carotinkohlenwasserstoffs bewährt, der sich von β -Carotin darin unterscheidet, dass in ihm statt 2 β -Jononringe 2 α -Jononringe enthalten sind²⁾.

Dieses Carotin I ist bis jetzt als Naturprodukt nicht sicher beobachtet worden und war daher bisher unbekannt³⁾. Wir nennen die Verbindung ϵ_1 -Carotin. Da in ihm 2 gleiche asymmetrische C-Atome enthalten sind, kann unser synthetisches Präparat entweder die DL-Form oder die Mesoform sein. Diese Frage lässt sich vorläufig noch nicht entscheiden.



¹⁾ Helv. **33**, 1172, 1349 (1950).

²⁾ Vorläufige Mitteilung siehe Helv. **33**, 1350 (1950).

³⁾ In der Diatomee *Navicula Torquatum* haben H. H. Strain & W. M. Manning (Am. Soc. **65**, 2258 (1943)) ein Carotinoid nachgewiesen, von dem sie glauben, dass es sich um einen Kohlenwasserstoff handelt und dem sie den Namen ϵ -Carotin gaben. Diese Verbindung wurde nicht rein isoliert und nicht analysiert, so dass ihre Natur ungewiss ist. Immerhin sei darauf hingewiesen, dass die mitgeteilten Absorptionsbanden mit denjenigen unseres ϵ_1 -Carotins übereinstimmen, so dass es nicht ausgeschlossen ist, dass die beiden Pigmente dieselbe Konstitution besitzen. In letzterem Fall könnten sie aber immer noch sterisch verschieden sein (Meso-, racematische und optisch aktive Formen).

ϵ_1 -Carotin kristallisiert in breiten, gelben Plättchen, die stark verzahnt und verzackt sind. Es schmilzt von allen bisher bekannten Carotinkohlenwasserstoffen am höchsten. Smp. 187° (unkorr., evakuierte Kapillare). Smp. korr. 190° . Die Absorptionsbanden liegen in Schwefelkohlenstoff wie erwartet ca. $10\text{--}11\text{ m}\mu$ kürzerwellig als diejenigen des α -Carotins bzw. $20\text{ m}\mu$ kürzerwellig als diejenigen des β -Carotins.

Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff . .	501	470 $\text{m}\mu$
in Petroläther	470	439 $\text{m}\mu$
(vgl. auch Fig. 1) in Chloroform	483	452 $\text{m}\mu$

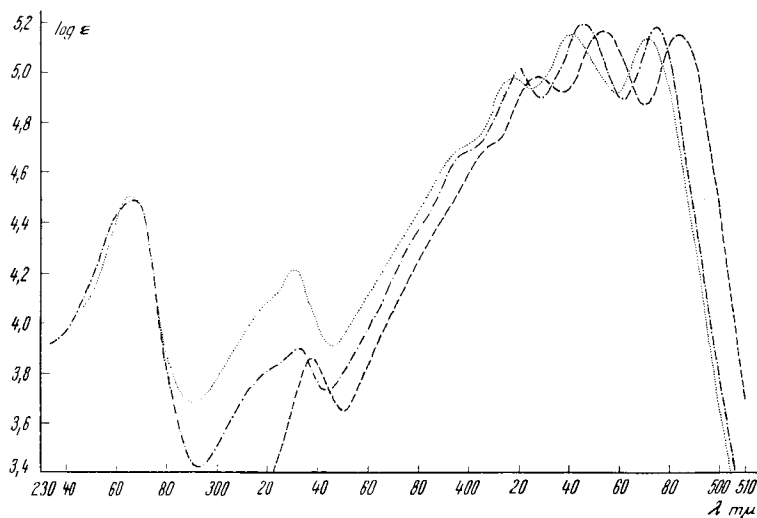


Fig. 1.

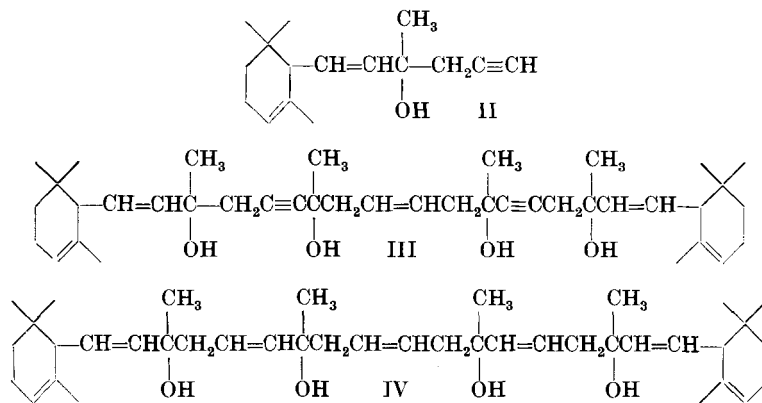
..... ϵ_1 -Carotin in Alkohol abs. rein, $c = 0,80 \cdot 10^{-5}$ Mol/Liter.

----- ϵ_1 -Carotin in Benzol, $c = 0,83 \cdot 10^{-5}$ Mol/Liter.

----- ϵ_1 -Carotin in Cyclohexan, $c = 1,66 \cdot 10^{-5}$ Mol/Liter und $1 \cdot 10^{-5}$ Mol/Liter.

Die *Carr-Price*-Reaktion des ϵ_1 -Carotins ist rein blau; nach einiger Zeit tritt Verfärbung nach grünblau ein. Die Haftfestigkeit des ϵ_1 -Carotins an Adsorbentien ist geringer als diejenige des α -Carotins.

Das für die Synthese notwendige 1-[1',1',5'-Trimethyl-c.-hexen-(4')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (II) wurde aus α -Jonon, Zink und Propargylbromid hergestellt. Der Umsatz des Di-magnesiumsalzes dieses Acetylenalkohols mit Octen-(4)-dion-(2,7) führte zu dem Tetraol III, das wir chromatographisch reinigten. Die Hydrierung der beiden Acetylenbindungen zu Doppelbindungen wurde mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator vorgenommen und die Wasserspaltung aus dem Tetraol IV mit Toluolsulfonsäure ausgeführt.



Experimenteller Teil.

1-[1', 1', 5'-Trimethyl-c. hexen-(4')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (II).

Man liess zu 15 g aktivierter Zinkwolle einen Teil der Mischung von 38 cm³ reinem α -Jonon, 10 cm³ Benzol, 50 cm³ Äther und 20 g Propargylbromid zufließen und erwärmte zum Sieden. Nach Zugabe eines Körnchens Jod setzte die Reaktion ein, die durch Nachtropfen der Mischung in Gang gehalten wurde. Nach dem Abklingen der Reaktion haben wir das Gemisch noch 15 Minuten zum Sieden erwärmt, hierauf mit Eis und Schwefelsäure zersetzt und die gewaschenen und getrockneten Ätherauszüge abdestilliert. Der Rückstand, ein rotes Öl, wurde in 100 cm³ trockenem Methanol gelöst und nach Zusatz von 10 g Girard-Reagens P und 5 cm³ Eisessig während einer Stunde gekocht. Nach Zugabe von Eiswasser, das 90% der berechneten Menge Natriumhydrogencarbonat enthielt, zog man den Nichtketonanteil mit Äther aus. Der gewaschene und getrocknete Ätherauszug ergab nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das im Kugelrohr unter 0,02 mm Druck bei 75–80° Badtemperatur übergang. Diese Verbindung, der Acetylenalkohol II, ist ein Öl mittlerer Viskosität. Ausbeute 25,6 g.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$ (232,35) Ber. C 82,68 H 10,41% Gef. C 82,54 H 10,27%

Umsatz des Acetylenalkohols II mit Octen-(4)-dion-(2,7). Tetraol III.

Der Umsatz der Di-magnesiumverbindung des Acetylenalkohols II mit Octen-(4)-dion-(2,7) zum Tetraol III erfolgte in analoger Weise wie bei der entsprechenden Synthese des β -Carotins¹⁾. Der Umsatz wurde mit 18,8 g des Acetylenalkohols II und 3,77 g Octendion ausgeführt (Gewichtsverhältnisse 3:1 Mol). Bei der Zugabe der Äthylmagnesiumbromid-Lösung zum Acetylenalkohol war die Gasentwicklung bis zum Zusatz von 1 Mol der Grignard-Verbindung rasch, dann verlangsamte sie sich und die Farbe der Lösung schlug von hell gelbgrün nach oliv um. Hierauf kam die Gasentwicklung erneut in Gang. Der Verbrauch an Grignard-Lösung betrug genau 2 Mol für 1 Mol des Acetylenalkohols. Wir kochten die Lösung 30 Minuten, kühlten sie mit Eis und liessen unter heftigem Turbulieren das in 50 cm³ Äther gelöste Diketon zutropfen. Der sich anfangs bildende Niederschlag löste sich bald wieder auf. Man liess über Nacht stehen, kochte eine Viertelstunde unter Rückfluss, zerlegte hierauf mit Eis und Schwefelsäure, wusch den hellgelben Ätherauszug und trocknete ihn mit Natriumsulfat. Dann wurde er durch eine 30 cm lange Säule von Aluminiumoxyd filtriert und mit Äther ausgewaschen. Der Äther spülte 17,5 g Substanz aus der Kolonne hinaus. Das in der Adsorptionssäule zurückgehaltene Tetraol III wurde mit einem Gemisch von Äther und 30% Methanol eluiert.

¹⁾ Helv. 33, 1172 (1950).

Nach der Verdampfung der Eluierflüssigkeit erhielt man das rohe Tetraol, das sich durch eine Filtration seiner Essigesterlösung durch eine kleine Noritsäule weiter reinigen liess. Ausbeute 5,57 g.

Tetraol IV.

Die Hydrierung des Tetraols III erfolgte in Essigester mit einem 3-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator (100 mg Katalysator auf 5,5 g Tetraol III in 120 cm³ Essigester). Nach der Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff wurde die Lösung zwecks Entfernung des kolloiden Palladiums durch eine kleine Säule von Calciumhydroxyd filtriert und die Calciumhydroxydschicht mit methanolhaltigem Essigester nachgewaschen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhielten wir das rohe Tetraol IV in Form eines zähen Öles.

ϵ_1 -Carotin.

Die Hälfte der Verbindung wurde in 150 cm³ Toluol gelöst, die Flüssigkeit bis nahe zum Sieden erhitzt und hierauf auf einmal eine heisse Lösung von 60 mg entwässerter p-Toluolsulfosäure in Toluol hinzugefügt. Dabei erfolgte schlagartig Gelbfärbung der Lösung. Man erhitzte im Steigrohr während 45 Sekunden zu lebhaftem Sieden, wobei die Lösung tief orange Farbe annahm, kühlte hierauf ab, verdünnte mit etwas Petroläther und schüttelte mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Die so von der Toluolsulfosäure befreite Toluol-Petroläther-Lösung wurde im Vakuum verdampft. Das zurückgebliebene, dicke rote Öl zeigte in Schwefelkohlenstofflösung bereits scharfe Absorptionsbanden bei 496 und 468 m μ . Dieses Rohprodukt wurde zwischen 95-proz. Methanol und Petroläther verteilt. Die hellgelben hypophasischen Anteile wurden einer erneuten Wasserabspaltung mittels p-Toluolsulfosäure unterworfen.

Die epiphasischen Farbstoffe haben wir nach dem Auswaschen und Trocknen der Petrolätherlösung an einer Säule von Calciumhydroxyd (34 \times 4,7 cm) chromatographiert. Im oberen Teil des Rohres blieben braunrote und missfarbene Zonen hängen, während eine ca. 7 cm lange gelbe Zone langsam weiterwanderte. Obwohl diese keine Unterteilung erkennen liess, haben wir sie doch in 4 Teile zerlegt und mit Äther eluiert.

Die Eluate dieser 4 Zonen zeigten in Schwefelkohlenstofflösung scharfe Absorptionsbanden:

obere Zone	492	461 m μ
2. Zone	496	465 m μ
3. Zone	498	465 m μ
4. Zone	494	462 m μ

Aus diesen und anderen Beobachtungen ergab sich, dass eine Mischung von cis-trans-Isomeren des ϵ_1 -Carotins vorlag. Daher haben wir sämtliche Fraktionen vereinigt und in petrolätherischer Lösung während 1 Stunde der Wirkung einer sehr kleinen Menge Jod ausgesetzt, welches bekanntlich die Umlagerung der cis-Carotinoide in trans-Carotinoide sehr befördert. Hierauf wurde das so behandelte Farbstoffgemisch einer zweiten chromatographischen Reinigung unterworfen (Calciumhydroxyd-Säule, Lösungsmittel: Petroläther). Das Chromatogramm wies nunmehr eine sehr schmale untere und eine sehr schmale obere Farbzone auf, zwischen denen sich eine 15 cm lange, dottergelbe Hauptzone befand. Nach der Trennung der 3 Schichten wurden die folgenden Spektren in Schwefelkohlenstofflösung beobachtet:

untere Zone	492	461 m μ
Hauptzone	500	467 m μ
obere Zone	497	466 m μ

Die Hauptzone ergab nach der Eluierung mit Äther ein dickes, rotes Öl, das wir mehrmals mit 95-proz. Methanol auskochten. Die Methanolauszüge enthielten hauptsächlich farblose Begleitstoffe. Der ungelöste rote Anteil wurde nun mit wenig Petroläther angerieben, wobei er bald zu kristallisieren begann. Die Kristallisation wurde durch Zusatz von etwas Methanol und Aufbewahren bei -10^0 vervollständigt. Den kristallinen ausgeschiedenen Farbstoff haben wir abgenutscht, mit methanolhaltigem Petroläther

gewaschen und hierauf aus einem Gemisch von wenig Benzol und mehr Methanol (ca. 1:3) umkristallisiert. Dabei schied sich das ϵ_1 -Carotin in grossen, gelbroten, glitzernden Blättchen aus, die unter dem Mikroskop vielfach zugespitzt erschienen. Ausbeute 20 mg analysenreiner Farbstoff. Smp. in der evakuierten Kapillare korr. 190°. Die Substanz fliesst nach kurzem Sintern zu einem dunkelroten Tropfen zusammen.

Zur Analyse trocknete man während 5 Stunden im Hochvakuum bei 40°.

$C_{40}H_{56}$ (536,85) Ber. C 89,48 H 10,52% Gef. C 89,39 H 10,72%

ϵ_1 -Carotin ist schwer löslich in Petroläther, ziemlich schwer löslich in Äther, leicht löslich in Schwefelkohlenstoff und Benzol. Die *Carr-Price*-Reaktion fällt blau aus, die blaue Farbe geht aber nach kurzer Zeit in blaugrün über.

Bezüglich der Absorptionsspektren vgl. die Einleitung und die Absorptionskurven.

Zusammenfassung.

Es wird eine Totalsynthese eines ϵ_1 -Carotins beschrieben, welches sich vom β -Carotin darin unterscheidet, dass es an Stelle von 2 β -Jononringen 2 α -Jononringe enthält.

Die Synthese entspricht im übrigen der kürzlich beschriebenen des β -Carotins. Sie beruht auf der Kondensation der Magnesiumverbindung des 1-[1',1',5'-Trimethyl-c. hexen-(4')-yl-(6')]-3-methylhexen-(1)-in-(5)-ols-(3) mit Octen-(4)-dion-(2,7), partieller Reduktion des erhaltenen Tetraols III zum Tetraol IV und Wasserabspaltung aus dieser Verbindung.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

187. Synthese von Morphinanen

(2. Mitteilung)¹⁾

von O. Schnider und J. Hellerbach.

(11. VII. 50.)

Die dem Morphin (I) konstitutionell am nächsten stehende synthetische Verbindung, die man als Morphinan bezeichnet und welche das vollständige Kohlenstoffgerüst der Morphem-Alkaloide enthält, wurde vor einigen Jahren von Grewe und Mitarb.²⁾ hergestellt. Die weitere Entwicklung dieser Aufbaumethode für Phenanthrenderivate in unseren Laboratorien¹⁾ führte zu einer Anzahl von im aromatischen Kern bzw. am Stickstoff substituierten Verbindungen, von welchen das 3-Oxy-N-methyl-morphinan (II) eine ungewöhnlich starke analgetische Wirkung zeigt, die in klinischen Versuchen selbst die des Morphins an Intensität und Dauer übertrifft¹⁾.

¹⁾ 1. Mitt. O. Schnider & A. Grüssner, Helv. **32**, 821 (1949).

²⁾ R. Grewe und Mitarbeiter, Naturwiss. **33**, 333 (1946); Z. angew. Chemie, **59**, 194 (1947); A. **564**, 161 (1949).

gewaschen und hierauf aus einem Gemisch von wenig Benzol und mehr Methanol (ca. 1:3) umkristallisiert. Dabei schied sich das ϵ_1 -Carotin in grossen, gelbroten, glitzernden Blättchen aus, die unter dem Mikroskop vielfach zugespitzt erschienen. Ausbeute 20 mg analysenreiner Farbstoff. Smp. in der evakuierten Kapillare korr. 190°. Die Substanz fliesst nach kurzem Sintern zu einem dunkelroten Tropfen zusammen.

Zur Analyse trocknete man während 5 Stunden im Hochvakuum bei 40°.

$C_{40}H_{56}$ (536,85) Ber. C 89,48 H 10,52% Gef. C 89,39 H 10,72%

ϵ_1 -Carotin ist schwer löslich in Petroläther, ziemlich schwer löslich in Äther, leicht löslich in Schwefelkohlenstoff und Benzol. Die *Carr-Price*-Reaktion fällt blau aus, die blaue Farbe geht aber nach kurzer Zeit in blaugrün über.

Bezüglich der Absorptionsspektren vgl. die Einleitung und die Absorptionskurven.

Zusammenfassung.

Es wird eine Totalsynthese eines ϵ_1 -Carotins beschrieben, welches sich vom β -Carotin darin unterscheidet, dass es an Stelle von 2 β -Jononringen 2 α -Jononringe enthält.

Die Synthese entspricht im übrigen der kürzlich beschriebenen des β -Carotins. Sie beruht auf der Kondensation der Magnesiumverbindung des 1-[1',1',5'-Trimethyl-c. hexen-(4')-yl-(6')]-3-methylhexen-(1)-in-(5)-ols-(3) mit Octen-(4)-dion-(2,7), partieller Reduktion des erhaltenen Tetraols III zum Tetraol IV und Wasserabspaltung aus dieser Verbindung.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

187. Synthese von Morphinanen

(2. Mitteilung)¹⁾

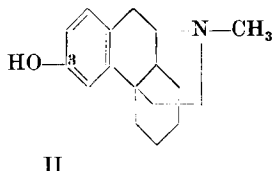
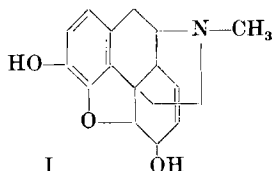
von O. Schnider und J. Hellerbach.

(11. VII. 50.)

Die dem Morphin (I) konstitutionell am nächsten stehende synthetische Verbindung, die man als Morphinan bezeichnet und welche das vollständige Kohlenstoffgerüst der Morphem-Alkaloide enthält, wurde vor einigen Jahren von Grewe und Mitarb.²⁾ hergestellt. Die weitere Entwicklung dieser Aufbaumethode für Phenanthrenderivate in unseren Laboratorien¹⁾ führte zu einer Anzahl von im aromatischen Kern bzw. am Stickstoff substituierten Verbindungen, von welchen das 3-Oxy-N-methyl-morphinan (II) eine ungewöhnlich starke analgetische Wirkung zeigt, die in klinischen Versuchen selbst die des Morphins an Intensität und Dauer übertrifft¹⁾.

¹⁾ 1. Mitt. O. Schnider & A. Grüssner, Helv. **32**, 821 (1949).

²⁾ R. Grewe und Mitarbeiter, Naturwiss. **33**, 333 (1946); Z. angew. Chemie, **59**, 194 (1947); A. **564**, 161 (1949).

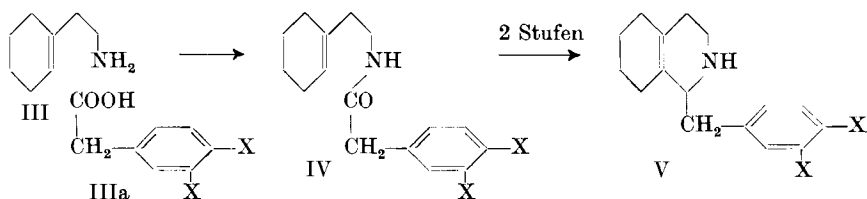


Diese wertvollen Eigenschaften der Verbindung II veranlassten uns zu einem eingehenden Studium der Ausbaumöglichkeiten der Synthese.

Bei den Synthesen von *Grewe* und Mitarb.¹⁾ und *Schnider & Grüssner*²⁾ führte die Cyclisierung von 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isoquinolinen, die ihrerseits aus 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin hergestellt wurden, zu N-Methyl-morphinanen. Der Synthese von im aromatischen Ring disubstituierten N-Methyl-morphinanen stand die bekannte³⁾ grosse Reaktionsfähigkeit der Dialkoxybenzyl-magnesium-halogenide entgegen, welche sehr leicht zu dimolekularen Verbindungen führt.

Diese Schwierigkeiten veranlassten uns, einen neuen Weg zur Herstellung von 1-Benzyl-octahydro-isochinolinen (V) zu suchen, der uns zu den schon bekannten und darüber hinaus zu neuen Morphinan-Derivaten führen sollte.

Unter den Bildungsweisen der 1-Benzyl-isochinoline hat die klassische Methode der Wasserabspaltung aus acylierten β -Phenyl-äthylamin-derivaten⁴⁾ die grösste Anwendung gefunden. Unseres Wissens wurde sie noch nicht zur Herstellung von substituierten Octahydro-isochinolinen der Formel V herangezogen. Der von uns geplante und in der Folge auch realisierte Weg wird durch die folgende Formelreihe skizziert:



X = H, OH, O-Alkyl

Die bei der Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin (III) mit Arylessigsäuren IIIa gewonnenen Arylessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-

¹⁾ *R. Grewe* und Mitarbeiter, Naturwiss. **33**, 333 (1946); Z. angew. Chem'e, **59**, 194 (1947); A. **564**, 161 (1949).

²⁾ 1. Mitt. *O. Schnider & A. Grüssner*, Helv. **32**, 821 (1949).

³⁾ *J. F. Kefford*, Soc. **1940**, 1209.

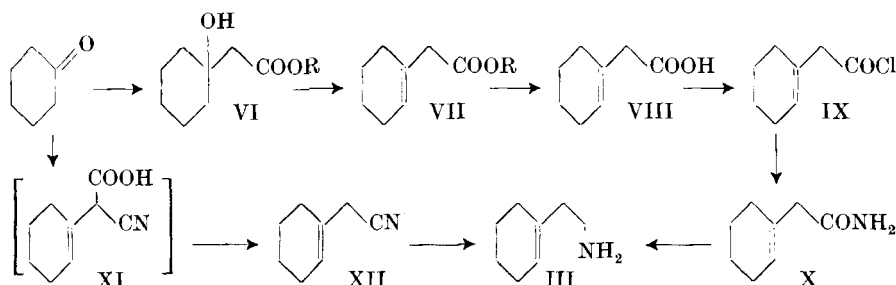
⁴⁾ *A. Bischler & B. Napieralsky*, B. **26**, 1903 (1893); *A. Pictet & F. W. Kay*, B. **42**, 1976 (1909); *H. Decker*, A. **395**, 292 (1913). Weitere Literaturangaben siehe *E. Schlittler & J. Müller*, Helv. **31**, 914 (1948).

amide IV werden in die substituierten Hexahydro-isochinoline übergeführt und diese zu den gewünschten Octahydro-isochinolinen V hydriert¹⁾.

A. Synthese von Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin (III).

Die Herstellung von Cyclohexenyl-äthylamin (III) gelingt nach verschiedenen Methoden:

1. Kondensation von Cyclohexanon mit Bromessigester führt über den Cyclohexanol-essigester (VI) zu Cyclohexenyl-essigester (VII), der beim Verseifen die Cyclohexenyl-essigsäure (VIII) liefert. Diese wird über das Säurechlorid IX in das Cyclohexenyl-acetamid (X) übergeführt, welches hierauf mit LiAlH_4 zum Cyclohexenyl-äthylamin (III) reduziert wird.



Die Reduktion des in Äther sehr schwer löslichen Amids X lässt sich erst dann mit guten Ausbeuten durchführen, wenn das gut pulverisierte LiAlH_4 zu einer Suspension des Amids in Äther in kleinen Portionen zugefügt wird.

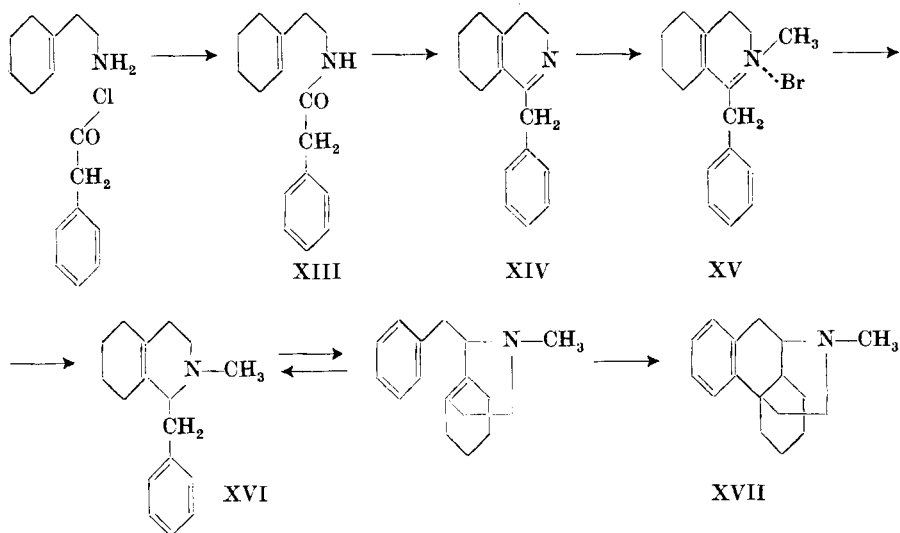
2. Bei der Umsetzung von Cyclohexanon mit Cyanessigsäure in Gegenwart von Ammoniumacetat entsteht die Cyclohexenyl-cyanessigsäure (XI), die bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum Kohlendioxyd abspaltet und das Cyclohexenyl-acetonitril (XII) liefert. Die Reduktion des in Äther leicht löslichen Nitrils mit Lithium-aluminiumhydrid führt in guter Ausbeute zu dem gewünschten Amin III. Cyclohexyl-äthylamin konnte nicht nachgewiesen werden. Demgegenüber entsteht bei der Reduktion des Nitrils XII mit Natrium und Alkohol bzw. Natrium und flüssigem Ammoniak stets das Cyclohexyl-äthylamin.

3. Am besten lässt sich das Amin III katalytisch durch Hydrierung des Cyclohexenylacetonitrils (XII) herstellen, wobei als Katalysator *Raney*-Kobalt verwendet wird. Im Gegensatz zu den beiden schon beschriebenen Darstellungsmethoden wurden hier neben Cyclohexenyl-äthylamin geringe Mengen Cyclohexyl-äthylamin isoliert. Bei geeigneter Wahl der Hydrierungsbedingungen konnte die Ausbeute an Cyclohexenyl-äthylamin (III) bis auf 90% gesteigert werden.

¹⁾ Schweiz. Patentanmeldung 47315 vom 29. 7. 1949.

Das Cyclohexenyl-äthylamin, das als Ausgangsprodukt für alle im aromatischen Kern substituierten Morphinane dienen kann, stellt eine wasserhelle, stabile, starke Base vom K_{p15} 75–78° dar.

B. Synthese von N-Methyl-morphinan.



Das Cyclohexenyl-äthylamin (III) wird durch Kondensation mit Phenylessigsäurechlorid in theoretischer Ausbeute in das Phenylessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XIII) übergeführt. Die Cyclisierung lässt sich sowohl mit Hilfe von Phosphorpentoxid wie Phosphorylchlorid leicht durchführen; das dabei resultierende 1-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (XIV) stellt ein hellgelbes, dickflüssiges Öl dar, das sofort weiter verarbeitet werden muss, da es sich bei längerem Stehen verändert. Es handelt sich dabei wohl um die bekannte¹⁾ Disproportionierung von im heterocyclischen Ring teilweise hydrierten Isochinolinen. Das wasserlösliche quaternäre Salz XV wird mit *Raney*-Nickel in Gegenwart von 1 Mol Kaliumhydroxyd hydriert. Das 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XVI) liefert ein Hydrochlorid, das mit dem auf anderem Weg²⁾ hergestellten identisch ist.

Dadurch war der Anschluss an die früher durchgeführten Synthesen²⁾ gefunden und gleichzeitig der Beweis erbracht, dass ein Ringschluss zwischen einer isolierten Doppelbindung und einer Säureamidgruppierung im Sinne der *Bischler-Napieralsky*-Synthese zu substituierten Hexa- bzw. Octahydro-isochinolinen führt.

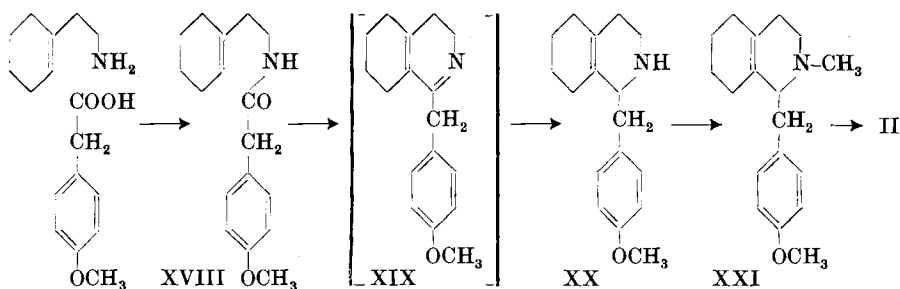
¹⁾ C. J. Brodrick & W. F. Short, Soc. 1949, 2587.

²⁾ O. Schnider & A. Grüssner, loc. cit.; R. Grewe und Mitarbeiter, loc. cit.

Durch Erwärmen mit 100-proz. Phosphorsäure lässt sich das 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinolin (XVI) in das N-Methyl-morphinan (XVII) überführen, dessen Phosphat mit dem früher gewonnenen¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung aufweist.

C. Synthese von 3-Oxy-N-alkyl-morphinanen.

Die uns in erster Linie interessierende Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans (II), seiner Äther und Homologen wurde auf folgendem Weg ausgeführt:



Beim Erhitzen molarer Mengen von Cyclohexenyl-äthylamin und wasserfreier p-Methoxyphenylessigsäure in Xylol entsteht das p-Methoxyphenylessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XVIII), welches auch durch Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin mit p-Methoxyphenylessigsäurechlorid erhalten werden kann.

Durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid oder Phosphorperoxyd wird das Amid zum 1-(p-Methoxybenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (XIX) cyclisiert. Da die Umsetzung mit Methylhalogeniden und die anschliessende Hydrierung des quartären Salzes nur unbefriedigend verläuft, wird die rohe Hexahydrobase XIX in Gegenwart von *Raney*-Nickel zum 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XX) hydriert. Die für den weiteren Verlauf der Synthese nötige 9,10-Doppelbindung wird dabei nicht angegriffen.

Das p-Methoxybenzyl-octahydro-isochinolin (XX) wird in Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur mit 40-proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach ca. 2 Stunden wird das Reaktionsprodukt in Gegenwart von *Raney*-Nickel hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme wiederum nur 1 Mol beträgt. Das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXI) wird durch Destillation und Kristallisation des Oxalates gereinigt.

Für die weitere Umsetzung wird entweder das Oxalat selbst oder die daraus hergestellte Base durch Erwärmen mit 100-proz. Phosphorsäure bzw. mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter gleichzeitiger Ätherspaltung in das auch auf anderem Wege¹⁾ hergestellte 3-Oxy-

¹⁾ O. Schnider & A. Grüssner, loc. cit.; R. Grewe und Mitarbeiter, loc. cit.

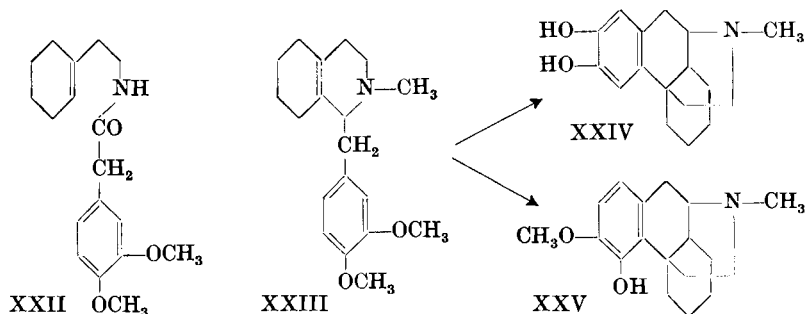
N-methyl-morphinan (II) vom Smp. 251—253° übergeführt. Die Identität der Base und ihrer Salze wurde durch Mischschmelzpunkte bewiesen. Aus den Mutterlaugen kann in sehr geringer Menge eine Verbindung der gleichen Bruttoformel $C_{17}H_{23}ON$ vom Smp. 202—203° isoliert werden, die aber keine analgetische Wirkung besitzt¹⁾.

Durch Behandlung des 3-Oxy-N-methyl-morphinans mit Diazomethan oder mit Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd erhält man das 3-Methoxy-N-methyl-morphinan. In ähnlicher Weise können auch andere Äther, z. B. der Allyl- und Benzyläther des 3-Oxy-N-methyl-morphinans gewonnen werden.

Die neue Methode erlaubt aber auch die Synthese von am Stickstoff durch andere Reste substituierten Morphinanen. Durch Allylierung des 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolins (XX) wird die entsprechende N-Allyl-, durch Benzylierung die N-Benzyl-Verbindung gewonnen. Bei der Cyclisierung gehen diese Verbindungen in das 3-Oxy-N-allyl- resp. 3-Oxy-N-benzyl-morphinan über, deren analgetische Wirkung gegenüber dem 3-Oxy-N-methyl-morphinan abgeschwächt ist.

D. Synthese von Dioxy-N-methyl-morphinanen.

Auf demselben Wege lassen sich im aromatischen Kern di-substituierte N-Methyl-morphinane herstellen:



Bei der Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin mit Homoveratrumsäure entsteht das Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XXII). Dieses wird mit $POCl_3$ oder P_2O_5 zum 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin cyclisiert. Die anschließende Hydrierung der Hexahydrobase führt zum 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin, welches bei der Umsetzung mit 40-proz. Formaldehyd und nachheriger Hydrierung das 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXIII) liefert. Bromwasserstoffsäure und

¹⁾ Ein isomeres 3-Oxy-N-methyl-morphinan mit guter analgetischer Wirkung wurde dagegen bei der Nacharbeitung der von *Schnider & Grüssner* (loc. cit.) beschriebenen Methode in den Mutterlaugen gefunden. Die Base schmilzt bei 234—237°, ihr Hydrobromid bei 240—243°.

Phosphorsäure cyclisieren beim Erwärmen die methylierte Octahydroverbindung XXIII zu einem Gemisch, das hauptsächlich aus 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan (XXIV) besteht¹⁾.

Aus der mit Diazomethan behandelten Mutterlauge, die einen stark positiven *Gibbs*-Test²⁾ aufweist, lassen sich über die Pikrate weitere Mengen des 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinans (XXIV) als Dimethyläther und daneben in geringer Ausbeute das 3-Methoxy-4-oxy-N-methyl-morphinan (Tetrahydro-desoxy-codein) (XXV) isolieren. Eine Mischprobe mit dem aus dem Naturprodukt gewonnenen D,L-Tetrahydro-desoxy-codein³⁾ ergab die Identität der beiden Verbindungen.

Das 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan hat sich bei der pharmakologischen Prüfung als analgetisch schwächer wirksam erwiesen als das 3-Oxy-N-methyl-morphinan.

Die pharmakologischen Prüfungen wurden in unserer Medizinischen Forschungsabteilung von Prof. D. K. Fromherz und Dr. B. Pellmont durchgeführt.

Experimenteller Teil⁴⁾.

A. Synthese von Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin (III).

Cyclohexen-(1)-yl-acetamid (X).

Der Cyclohexanol-essigester (VI) wird nach der von *Natelson & Gottfried*⁵⁾ beschriebenen Vorschrift hergestellt und durch Kochen mit Phosphorpentoxyd⁶⁾ in Benzol in den ungesättigten Cyclohexenyl-essigsäure-äthylester (VII) übergeführt. Sdp. 98–100° (12 mm). Die daraus durch Verseifung mit verdünnter methylalkoholischer Natronlauge gewonnene Cyclohexen-(1)-yl-essigsäure (VIII)⁷⁾, Sdp. 140–142° (12 mm), wird mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid (IX) übergeführt, welches in ätherischer Lösung mit Ammoniak gesättigt⁸⁾, das Cyclohexen-(1)-yl-acetamid (X) vom Smp. 151° liefert.

Cyclohexenyl-acetonitril (XII).

340 g (4 Mol) Cyanessigsäure werden mit 392 g (4 Mol) Cyclohexanon und 15,6 g Ammonacetat in 200 cm³ absolutem Benzol während 5 Stunden gekocht, wobei das dabei sich abspaltende Wasser mit Hilfe eines Wasserabscheiders dem Reaktionsgemisch entzogen wird. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird die zurückbleibende Cyclohexenyl-cyanessigsäure im Wasserstrahlvakuum von 50–70 mm langsam destilliert. Nach der zunächst heftigen Kohlendioxyd-Abspaltung destilliert das Nitril bei 130–140°. Das

¹⁾ R. Grewe und Mitarbeiter A. 564, 161 (1949).

²⁾ H. D. Gibbs, J. Biol. Chem. 72, 649 (1927).

³⁾ Wir danken Herrn Prof. Grewe für die Überlassung dieses Präparates, mit welchem er auch sein auf anderem Wege (A. 564, 161 (1949)) hergestelltes Tetrahydro-desoxy-codein verglich.

⁴⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁵⁾ Am. Soc. 61, 930 (1939).

⁶⁾ Nach *Kon & Nargund*, Soc. 1932, 2461; *Phalnikar & Nargund*, J. Ind. Chem. Soc., 14, 736 (1937), erhält man bei Anwendung anderer Wasserabspaltungsmittel wie Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid bzw. Kalium-hydrogensulfat Gemische mit grösseren Mengen an α , β -unges. Ester.

⁷⁾ O. Wallach, A. 343, 51 (1905); 353, 287 (1907); 360, 31 (1908); 365, 257 (1909).

⁸⁾ O. Wallach, A. 353, 292 (1907).

Destillat wird in Äther aufgenommen und durch Waschen mit Wasser von Spuren des Ammonacetats befreit. Nach Abdestillieren des Äthers destilliert das Cyclohexen-(1)-yl-acetonitril bei 90—93° (10 mm). Ausbeute 380 g (77% der Theorie).

Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin (III).

1. Aus Cyclohexen-(1)-yl-acetamid (X).

Zu einer auf 0° abgekühlten und gut gerührten Suspension von 139 g Cyclohexenyl-acetamid (1 Mol) in 6000 cm³ absolutem Äther werden unter Stickstoff portionenweise in ca. 15 Minuten 76 g (2 Mol) gut pulverisiertes Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Das Reaktionsprodukt wird über Nacht gerührt und dann 15 Minuten erwärmt. Nach der Zersetzung des Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser wird die Ätherlösung abdekantiert und der Rückstand mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit wasserfreiem Kaliumcarbonat wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Cyclohexenyl-äthylamin im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp. 75—76° (10 mm). Ausbeute 82,5 g (66% der Theorie).

Das Hydrochlorid schmilzt unter Zersetzung bei 160—163°.

$C_8H_{15}N, HCl$	Ber. C 59,43	H 9,98	N 8,67%
	Gef. „ 59,38	„ 10,17	„ 8,73%

2. Aus Cyclohexen-(1)-yl-acetonitril (XII).

a) mit Lithiumaluminiumhydrid: Zu einer Lösung von 42 g Lithiumaluminiumhydrid (1,1 Mol) in 2000 cm³ absolutem Äther werden unter Stickstoff bei 0° 121 g Cyclohexen-(1)-yl-acetonitril in 800 cm³ absolutem Äther bei gutem Rühren zugetropft und dann weitere 2 Stunden bei 0° gerührt. Nach der Zersetzung des Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser und Zugabe von konz. NaOH bis zur völligen Klärung der Ätherlösung wird das Reaktionsprodukt wie in vorhergehendem Beispiel aufgearbeitet. Ausbeute 89,5 g (74% der Theorie).

b) katalytisch: 1 kg Cyclohexenyl-acetonitril wird in 2000 cm³ Methanol gelöst und in Gegenwart von 250 g *Raney-Kobalt*¹⁾ im Autoklaven bei 60° unter einem Druck von 95 Atm. Wasserstoff hydriert. Nach der Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen und der Katalysator abfiltriert. Der nach dem Abdestillieren des Methanols zurückbleibende Rückstand wird über eine Kolonne fraktioniert; nach einem kleinen Vorlauf destilliert das Cyclohexenyl-äthylamin bei 75—76° (10 mm). Ausbeute ca. 90%.

B. Synthese von N-methyl-morphinan (XVII).

Phenylelessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XIII).

125 g Cyclohexenyl-äthylamin (1 Mol) in 250 cm³ absolutem Benzol werden unter Rühren und Eiskühlung mit 85 g (0,55 Mol) Phenylelessigsäurechlorid in 170 cm³ absolutem Benzol langsam versetzt. Man lässt das Reaktionsprodukt 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt weitere 30 Minuten auf dem Wasserbad. Nach dem Abfiltrieren des Cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorides wäscht man die Benzollösung mit Natriumhydrogencarbonat und destilliert das Benzol ab; der Rückstand (123 g), der schnell erstarrt, besteht aus Phenylelessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid. Smp. 69—71°, aus Benzol-Petroläther.

Zur Analyse wird im Hochvakuum bei 160° (0,01 mm) Ölbadtemperatur destilliert.

$C_{16}H_{21}ON$	Ber. C 78,97	H 8,70%	Gef. C 78,53	H 8,85%
------------------	--------------	---------	--------------	---------

1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XVI).

243 g (1 Mol) Phenylelessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid werden mit 730 g Phosphor-pentoxyd in 1200 cm³ Benzol 45 Minuten erwärmt und dann 2 Stunden bei Zimmer-

¹⁾ Wir sind Herrn Dr. W. Guez für die Ausarbeitung dieser Stufe zu Dank verpflichtet.

temperatur stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wird darauf unter starker Kühlung mit Eis versetzt und der wässrige Teil vom Benzol, das nur kleine Mengen des Ausgangsproduktes enthält, getrennt. Die aus der wässrigen Lösung durch Zugabe von festem Kaliumhydroxyd bei 0° abgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 178 g eines hellgelben Öles zurück, das in 80 cm³ wasserfreiem Aceton bei 0° mit einer Lösung von 200 g Methylbromid in 300 cm³ wasserfreiem Aceton versetzt und bei Zimmertemperatur 12 Stunden stehen gelassen wird.

Der Rückstand, der nach dem Verjagen des Acetons im Vakuum zurückbleibt, wird in wenig Wasser gelöst und mit Äther ausgezogen. Die wässrige Lösung des quaternären Salzes wird nach Zugabe einer konz. Lösung von 56 g Kaliumhydroxyd in Methanol in Gegenwart von *Raney*-Nickel im Druckautoklaven unter 50 Atm. Wasserstoff hydriert. Das Hydrierungsprodukt nimmt man nach dem Abfiltrieren des Katalysators und weitgehendem Abdampfen des Methanols im Vakuum in Benzol auf und wäscht mit Wasser. Nach der üblichen Aufarbeitung siedet das 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin bei 106–108° (0,01 mm). Es werden 85,8 g eines gelben Öles gewonnen, dessen Hydrochlorid bei 195° schmilzt und dem Mischschmelzpunkt nach mit dem auf einem anderen Weg¹⁾ hergestellten Hydrochlorid des 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinolins identisch ist.

N-Methyl-morphinan (XVII).

Die Cyclisation des Benzyl-N-methyl-octahydro-isochinolins zu N-Methyl-morphinan wird auf dem bekannten Weg¹⁾ durchgeführt und liefert eine Base vom Sdp. 110° (0,04 mm), Phosphat Smp. 141–145°.

C. Synthese von 3-Oxy-N-alkyl-morphinanen.

p-Methoxyphenylelessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XVIII).

a) Zu 125 g (1 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin in 300 cm³ Benzol wird bei 0° unter gutem Rühren innerhalb 30 Minuten eine Lösung von 92,3 g (0,5 Mol) p-Methoxyphenylelessigsäurechlorid in 92 cm³ Benzol eingetropt. Die Reaktion setzt sofort ein und ist nach 2 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur beendet. Nach der bei der Herstellung von Phenylelessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid beschriebenen Aufarbeitung schmilzt das p-Methoxyphenylelessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 81–82°. Es werden 123 g erhalten, d. h. 90% der Theorie.

C₁₇H₂₃O₂N Ber. C 74,69 H 8,48% Gef. C 74,55 H 8,51%

b) Zu demselben Produkt gelangt man in praktisch theoretischer Ausbeute, wenn man molekulare Mengen Cyclohexenyl-äthylamin und p-Methoxyphenylelessigsäure in Xylol am Rückfluss kocht, bis die theoretische Menge Wasser abgespalten und mit Hilfe eines Wasserabscheiders der Xylollösung entzogen ist.

1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XX).

273 g (1 Mol) p-Methoxyphenylelessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid werden in 1000 cm³ Benzol mit 307 g Phosphoroxychlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen giesst man das Reaktionsprodukt auf Eis und stellt den wässrigen Teil mit ca. 30-proz. Natronlauge alkalisch. Die ausgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende rohe 1-(p-Methoxy-benzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin wird in der 5fachen Menge Methylalkohol gelöst und in Gegenwart von 50 g *Raney*-Nickel bei Normaldruck hydriert.

Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist, wird vom Katalysator abfiltriert und die methylalkoholische Lösung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure schwach sauer gestellt. Darauf wird das Methanol im Vakuum abgedampft und der Rück-

¹⁾ R. Grewe und Mitarb.; O. Schnider & A. Grüssner, loc. cit.

stand aus Wasser kristallisiert. Man erhält 170 g (50% der Theorie) 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromid vom Smp. 198—199°.

$C_{17}H_{23}ON$, HBr	Ber. C 60,35	H 7,15	Br 23,62%
	Gef. „ 60,02	„ 7,16	„ 23,51%

1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXI).

Aus einer Lösung von 338 g (1 Mol) 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromid in Wasser wird mit konz. Natronlauge die freie Base abgeschieden und in 600 cm³ Methylalkohol gelöst. Die Lösung wird mit 90 cm³ ca. 40-proz. Formalin versetzt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf nach Zugabe von 100 g Raney-Nickel hydriert. Die Hydrierung kommt nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators werden Methanol und Wasser unter Zusatz von Benzol im Vakuum abgedampft und das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin siedet bei 117—119° (0,008 mm). Das Destillat wird in Aceton gelöst und mit der berechneten Menge Oxalsäure versetzt. Man erhält 235 g Oxalat, das aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert bei 163—164° schmilzt. Ausbeute 65% der Theorie.

Hydrochlorid Smp. 149—151°. Der Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden Hydrochlorid von *Schnider & Grüssner*¹⁾ ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3-Oxy-N-methyl-morphinan.

Das Oxalat wird durch Erwärmen mit 100-proz. Phosphorsäure in der von *Schnider & Grüssner*¹⁾ beschriebenen Weise mit den dort angegebenen Ausbeuten in das 3-Oxy-N-methyl-morphinan übergeführt, Smp. 251—253°; Hydrobromid Smp. 192—194°; Tartrat Smp. 147°.

Aus den Mutterlaugen kann in geringer Menge eine Verbindung der gleichen Bruttoformel isoliert werden. Die Base schmilzt bei 202—203°, das Hydrobromid bei 282—283°.

$C_{17}H_{23}ON$, HBr	Ber. C 60,35	H 7,15	Br 23,62%
	Gef. „ 60,69	„ 7,23	„ 23,43%

Äther des 3-Oxy-N-methyl-morphinans.

Beim Behandeln der Base mit Diazomethan oder Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd gewinnt man das 3-Methoxy-N-methyl-morphinan vom Smp. 81—83°; Hydrobromid Smp. 91—93°²⁾.

Das auf ähnliche Weise gewonnene 3-Allyloxy-N-methyl-morphinan-hydrobromid kristallisiert mit Kristallwasser und schmilzt bei 76—77°.

$C_{20}H_{27}ON$, HBr, 2 H ₂ O	Ber. C 57,99	H 7,74	Br 19,30%
	Gef. „ 58,52	„ 7,81	„ 18,97%

Das 3-Benzoyloxy-N-methyl-morphinan-hydrobromid schmilzt bei 223—224°.

$C_{24}H_{29}ON$, HBr, 2 H ₂ O	Ber. C 62,06	H 7,38	Br 17,21%
	Gef. „ 62,42	„ 7,41	„ 17,32%

3-Oxy-N-allyl-morphinan-hydrobromid.

Man löst die aus 68 g 1-(p-Methoxybenzyl)-octahydro-isochinolin-hydrobromid abgeschiedene Base in Benzol und fügt 25 g Allylbromid zu. Die Umsetzung findet unter Selbsterwärmung statt. Nach dem Abnutschen des ausgefallenen Hydrobromides des Ausgangsmaterials wird das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-allyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin durch Einengen und Destillieren gewonnen. Es siedet bei 116—120° (0,005 mm). Die Base wird in ein bei 164—166° schmelzendes Hydrobromid übergeführt.

$C_{20}H_{27}ON$, HBr	Ber. C 63,48	H 7,46	Br 21,12%
	Gef. „ 63,40	„ 7,68	„ 21,07%

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ O. *Schnider & A. Grüssner*, loc. cit.

25 g 1-(p-Methoxybenzyl)-2-allyl-octahydro-isochinolin werden mit 125 cm³ 100-proz. Phosphorsäure während 3 Tagen auf 130° erwärmt. Die beim Verdünnen mit Wasser erhaltene Lösung wird mit Ammoniak schwach alkalisch gestellt, die ausgeschiedene Base in Benzol aufgenommen und von diesem durch Einengen befreit. Durch Neutralisieren mit verdünnter Bromwasserstoffsäure, Einengen und Umlösen aus Alkohol-Äther wird das 3-Oxy-N-allyl-morphinan-hydrobromid vom Smp. 234–236° gewonnen.

C₁₉H₂₅ON, HBr Ber. C 62,62 H 7,20 Br 21,94%
Gef. „ 62,54 „ 7,19 „ 21,79%

3-Oxy-N-benzyl-morphinan-hydrobromid.

Auf analoge Weise gelangt man über das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-benzyl-octahydro-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 192° zum 3-Oxy-N-benzyl-morphinan-hydrobromid vom Smp. 261–262°.

C₂₃H₂₇ON, HBr, H₂O Ber. C 63,87 H 6,99 Br 18,50%
Gef. „ 64,17 „ 6,90 „ 18,54%

D. Synthese von 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan (XXIV) und 3-Methoxy-4-oxy-N-methyl-morphinan (n,l-Tetrahydro-desoxy-codein) (XXV).

Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XXII).

125 g (1 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin werden mit 196 g (1 Mol) Homoveratrumsäure in 1000 cm³ absolutem Xylol gekocht, wobei das abgespaltene Wasser durch einen Wasserabscheider dem Reaktionsgemisch entzogen wird. Nach der Abspaltung von 18 cm³ Wasser kristallisiert das Amid nach dem Abkühlen in langen Nadeln, die abgenutscht und mit Petroläther gewaschen werden. Das rohe Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid ist nahezu analysenrein und schmilzt, aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, bei 96°. Ausbeute 266,6 g d. h. 88% der Theorie.

C₁₈H₂₅O₃N Ber. C 71,27 H 8,30% Gef. C 71,39 H 8,37%

1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin.

303 g (1 Mol) Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid werden in 1200 cm³ Benzol gelöst und mit 184 g (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei sich ein Phosphat allmählich kristallin abscheidet. Zur Vervollständigung der Kristallisation lässt man das Reaktionsprodukt noch 2 Stunden bei 0° stehen und nutscht dann ab. Der kristalline Rückstand wird in Wasser gelöst, bei 0° mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gestellt und die ausgeschiedene Base¹⁾ in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand in 1000 cm³ Methanol gelöst und mit 80 g Raney-Nickel hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand in Isopropylalkohol gelöst. Bei der Zugabe von 48-proz. Bromwasserstoffsäure kristallisieren 185 g (50% der Theorie) des 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromids aus. Smp. 235–236° aus Methanol-Äther; Hydrochlorid Smp. 198–200° aus Alkohol-Äther.

C₁₈H₂₅O₂N, HCl Ber. C 66,75 H 8,09% Gef. C 66,87 H 8,27%

1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXIII).

Die aus 368 g 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromid gewonnene freie Base wird in 400 cm³ Methanol gelöst und mit 110 cm³ 40-proz. Formalin über Nacht stehen gelassen. Nach der Zugabe von weiteren 400 cm³ Methanol und 110 g Raney-Nickel wird unter Normaldruck hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt nach der bei der Herstellung von p-Methoxybenzyl-2-methyl-octahydro-isochinolin angegebenen Vorschrift.

¹⁾ Zu derselben Hexahydrobase gelangt man, wenn man das Amid 45 Minuten mit Phosphorperoxyd in Benzol auf 90° erwärmt.

Das Hydrierungsprodukt siedet im Hochvakuum bei 135° (0,001 mm). Das Destillat wird in Isopropylalkohol gelöst und mit wasserfreier Oxalsäure versetzt; nach Zugabe von Äther bis zur beginnenden Trübung kristallisieren 300 g 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-oxalat vom Smp. 125—127°. Ausbeute an Oxalat 76% der Theorie.

Hydrobromid Smp. 188—189° aus Aceton-Äther.

$C_{19}H_{27}O_2N$, HBr	Ber. C 59,68	H 7,38	Br 20,90%
	Gef. „ 59,80	„ 7,51	„ 20,82%

2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan (XXIV) und 3-Methoxy-4-oxy-N-methyl-morphinan (DL-Tetrahydro-desoxy-codein) (XXV).

15,3 g 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin werden mit 46 cm³ 100-proz. Phosphorsäure 48 Stunden auf 140° erwärmt und anschliessend nach Zugabe von 130 cm³ Wasser 8 Stunden (Ölbadtemperatur) am Rückfluss gekocht. Die wässrige Lösung wird bei 0° mit konz. Ammoniak schwach phenolphthalein-alkalisch gestellt und mit viel Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers bleiben 14,3 g eines amorphen Produktes zurück, das in Aceton gelöst und mit Salicylsäure versetzt 5,3 g 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan-salicylat (Smp. 176—180°) liefert. Die aus dem Salicylat gewonnene Base schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester bei 246—247°.

Zur Analyse wird das Präparat im Hochvakuum bei 160° sublimiert.

$C_{17}H_{23}O_2N$	Ber. C 74,69	H 8,48	N 5,13%
	Gef. „ 74,58	„ 8,57	„ 5,36%

Hydrobromid, aus Alkohol-Äther, Smp. 248—250°

$C_{17}H_{23}O_2N$, HBr	Ber. C 57,63	H 6,83	Br 22,56%
	Gef. „ 57,73	„ 6,97	„ 22,44%

Die Mutterlaugen des Salicylates werden mit verdünntem Ammoniak schwach alkalisch gestellt, mit Äther ausgezogen und die eingeeengte Ätherlösung mit einem Überschuss an Diazomethan veräthert. Das Reaktionsprodukt, das im Hochvakuum bei ca. 130° (0,001 mm) siedet, wird mit Pikrinsäure in Alkohol behandelt, wobei sich das 2,3-Dimethoxy-N-methyl-morphinan-pikrat vom Smp. 211° abscheidet. Aus den Mutterlaugen des Pikrates erhält man bei der Spaltung eine Base, die einen starken Gibbs-Test aufweist und die im Kragenkolben bei 125° (Ölbadtemperatur) bei 0,001 mm destilliert. Das Destillat liefert beim Anreiben mit Petroläther nach Animpfen mit dem natürlichen DL-Tetrahydro-desoxy-codein Kristalle, die die von Grewe beschriebenen Eigenschaften zeigen.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin wird aus Cyclohexenyl-acetonitril oder Cyclohexenyl-acetamid gewonnen. Es dient als Ausgangsprodukt zur Herstellung von 1-Benzyl-, 1-(p-Methoxybenzyl)-, 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin.

Diese Basen werden am Stickstoff alkyliert und hierauf zu N-Methyl-morphinan, 3-Oxy-N-methyl-morphinan, 3-Oxy-N-allyl-morphinan, 3-Oxy-N-benzyl-morphinan und 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan cyclisiert.

Das 3-Oxy-N-methyl-morphinan wird in den Methyl-, Allyl- und Benzyläther übergeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

188. Eine Orientierung über die Bildungsenergie niederwertiger Aluminiumhalide

von F. Irmann.

(12. VII. 50.)

Das Aluminium tritt in seinen Verbindungen für gewöhnlich dreiwertig auf. In neuerer Zeit ist auch nach ein- und zweiwertigem Aluminium gesucht worden. So fanden *Klemm* und Mitarbeiter die gasförmigen Monohalide $\text{AlF}^{(1)*}$), AlCl , AlBr , $\text{AlJ}^{(2)}$ sowie Al_2S und $\text{Al}_2\text{Se}^{(3)}$, und *Grube*⁴⁾ und *Zintl*⁵⁾ berichten über ein Al_2O bzw. AlO . Für das Auftreten von niederwertigen Haliden im flüssigen Zustand bestehen ebenfalls Anhaltspunkte⁶⁾. Es scheint daher angebracht, die näherungsweise Berechnung der Stabilität solcher Halide, wie sie vor längerer Zeit durch *Grimm & Herzfeld*⁷⁾ vorgenommen wurde, auf Grund der heutigen Kenntnisse zu wiederholen und mit den experimentellen Ergebnissen zu vergleichen.

Das Aluminium-Atom besitzt ausserhalb des neonartigen Rumpfes die Elektronenkonfiguration $3s^23p$. Wie man aus dem stufenartigen Anstieg der Ionisierungsarbeiten (bei $298^\circ\text{K}^{(8)}$): 139,5; 435,6; 657,4; 2767,9 kcal/g-Atom) erkennt, kommt, neben dem Al^{+++} , auch dem Al^+ mit kompletter s-Schale eine relative Beständigkeit zu, die sich auch bei polaren Verbindungen des einwertigen Aluminiums zeigen könnte. Ausserdem liegt der Vergleich mit zweiwertigen Silizium- und dreiwertigen Phosphorverbindungen nahe, welche, wie die monovalenten Aluminiumhalid-Molekeln, ein freies Elektronenpaar besitzen und gegenüber der nächsthöheren Wertigkeit bevorzugt auftreten.

Da der feste und der gasförmige Zustand sich am ehesten für eine Berechnung eignen, soll zunächst die Bildungswärme ΔH_{298} von AlX - und AlX_2 -Kristallen ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{J}$) gesucht werden. Wir machen hierzu die Annahme, dass sich die Aluminium(I)- und -(II)-halide wie Alkali- bzw. Erdalkalihalide verhalten, mit einer leichten Verschiebung der Eigenschaften in Richtung schwererer Kationen. Die Bildungswärmen lassen sich dann durch *Born-Haber*-Kreisprozesse unter Heranziehung der bekannten Grössen und Schätzung der fehlenden nach den Regeln des periodischen Systems ermitteln.

Der benützte Kreisprozess ist folgender (zugefügte Energiebeträge in Klammern⁹⁾): Aluminium und Halogen im Standardzustand werden in Atome übergeführt ($L_{\text{Al}} + z/2 D_{\text{X}_2}$), ionisiert

*) Fussnoten auf Seite 1455 ff.

($J_z + z E_X$) und die Ionen zum Kristallgitter zusammentreten gelassen (U). Die Summe dieser Energiebeträge ist die Bildungswärme:

$$\Delta H_{298} = U + L_{Al} + J_z + \frac{z}{2} D_{X_2} + z E_X. \quad (1)$$

Für die in Frage stehenden Verbindungen sind alle Grössen ausser der Gitterenergie U bekannt, und es gilt daher, für diese brauchbare Werte zu gewinnen.

Wir denken uns die Gitterenergie zusammengesetzt aus einem (grösseren) Teil U_{el} , der sich nach der einfachen *Born'schen* Formel (2) berechnet¹⁰⁾, und einem Anteil U_c , welchen der Vergleich mit bekannten Kristallen ergeben wird. In der *Born'schen* Formel¹¹⁾

$$U_{el} = -N_A e^2 \frac{A(1-1/n)}{d_{Kr}} \quad (2)$$

ist vor allem der Abstand d_{Kr} von Kation und Anion massgebend. Man erhält ihn als Summe der Ionenradien. Wir wählen für die Kationen Al^+ 0,75 und Al^{++} 0,60 Å¹³⁾ und für die Anionen die *Pauling'schen* Zahlen¹⁴⁾ und finden so für die zweiwertigen Halide: $Al-F$ 1,96; $Al-Cl$ 2,41; $Al-Br$ 2,55; $Al-J$ 2,76 Å. Bei den einwertigen Verbindungen kann man noch eine Korrektur anbringen, die sich aus einem Vergleich mit den verhältnismässig gut bekannten Abständen in den Gasmolekeln ergibt¹⁵⁾, und erhält dann: $Al-F$ 2,00; $Al-Cl$ 2,52; $Al-Br$ 2,72 und $Al-J$ 3,01 Å. Für die *Madelung-Konstante* A nehmen wir den Wert des Steinsalz- bzw. Rutiltyps¹⁶⁾.

Um U_c , die zusätzliche Gitterenergie, zu erhalten, rechnen wir Kreisprozesse nach Gl. (1) mit Kristallen durch, für welche die Bildungswärme bekannt ist. U_c ergibt sich dabei als Differenz des so erhaltenen U und des *Born'schen* U_{el} ¹⁷⁾. Auf dieser Grundlage wählen wir für das Fluorid, Chlorid, Bromid und Jodid des einwertigen Aluminiums $U_c = +4$; -8 ; -9 ; -13 kcal und für die zweiwertigen Halide $+10$; -35 ; -45 ; -60 kcal. Nunmehr haben wir alle Grössen, um die Bildungswärmen der festen Aluminium(I)- und -(II)-halide zu ermitteln:

	U_{el}	U_c	$L_{Al}^{18)}$	$J_1^{18)}$	$\frac{1}{2} D_{X_2}^{19)}$	$E_X^{21)}$	ΔH_{298}
AlF	-247	+ 4	+75	+140	+23	-98	-103 kcal
AlCl	-199	- 8			+29	-87	- 50 kcal
AlBr	-187	- 9			+27	-82	- 36 kcal
AlJ	-171	-13			+26	-76	- 19 kcal

	U_{el}	U_c	L_{Al}	$J_2^{18)}$	D_{X_2}	$2 E_X$	ΔH_{298}
AlF ₂	-693	+10	+75	+575	+45	-196	-184 kcal
AlCl ₂	-578	-35			+58	-175	- 80 kcal
AlBr ₂	-552	-45			+53	-164	- 58 kcal
AlJ ₂	-517	-60			+51	-151	- 27 kcal

Was die Bildungswärmen der gasförmigen Subverbindungen anbetrifft, so liegen für die Monohalide einige Messungen vor. *Gross* und Mitarbeiter²²⁾ bestimmten das Dampfdruckverhältnis von AlX und NaX über einer Mischung von NaX mit $\text{Al}^{23)}$ und errechneten hieraus die Bildungswärme von AlF und AlCl zu $-49,72$ und $-11,58$ kcal. Ausserdem sind die Spektren der AlX z. T. gut bekannt. Über Aluminium(II)-halide findet man dagegen praktisch keine Angaben.

Zur Berechnung der einwertigen Gasmolekeln wollen wir, analog wie bei den Kristallen, eine einfache elektrostatische Formel anwenden und das Ergebnis durch den Vergleich mit anderen Molekeln sowie mit spektroskopischen Dissoziationswärmen korrigieren. An Stelle von U_{el} tritt hier B_{el} , die Energie, welche beim Zusammen-treten der Ionen zum Gasmolekül frei wird. Bei Annahme starrer Ionen (n sehr gross) wird die *Born'sche* Formel (2) zu:

$$B_{\text{el}} = - \frac{N_{\text{A}} \cdot e^2}{d_{\text{Gas}}}, \quad (3)$$

wo als charakteristische Grösse wiederum der Atomabstand d_{Gas} auftritt. Dieser ergibt sich spektroskopisch aus der Rotationsstruktur²⁴⁾ und näherungsweise aus der Vibrationsfrequenz²⁷⁾, ferner durch Vergleich mit anderen Molekeln²⁹⁾ im Mittel zu: $\text{Al}-\text{F}$ 1,65; $\text{Al}-\text{Cl}$ 2,10; $\text{Al}-\text{Br}$ 2,29; $\text{Al}-\text{J}$ 2,55 Å. Zu den hiermit berechneten B_{el} addieren wir noch die Ionisierungsarbeit des Al^+ und die Elektronenaffinität der Halogene und erhalten eine Grösse $-D_{\text{el}}$, die formal der Bildungswärme der Gasmolekeln aus den Atomen, d. h. der negativen Dissoziationswärme entspricht und einen bequemen Vergleich mit anderen Molekeln ermöglicht. Wir korrigieren sie an Hand der bekannten Monohalide³²⁾ zur schliesslich verwendeten Dissoziationswärme D und erhalten so:

	D_{el}	D	D spektroskopisch	
			<i>Herzberg</i> ²⁵⁾	<i>Gaydon</i> ²⁰⁾
AlF	158	148	—	? 41 kcal
AlCl	105	109	109	? 71
AlBr	86	90	(99)	? 55
AlJ	65	68	(71)	67

Mit den spektroskopischen Dissoziationswärmen besteht Übereinstimmung nur bei AlJ mit *Gaydon's* Wert und bei AlCl mit dem Wert von *Herzberg*. Die letztere Zahl (108,8 kcal) benützten kürzlich *Foster* und Mitarbeiter³³⁾ bei ihrer Berechnung des Gleichgewichtes $\text{Al} + \text{AlCl}_3(\text{g}) = 3 \text{ AlCl}(\text{g})$ aus quantitativen Absorptionsmessungen; sie führte zu keinem Widerspruch mit ihren Experimenten. Zum Vergleich sind in Fig. 1 unsere Dissoziationswärmen D neben denen an-

derer Monohalide²⁰⁾ gegen das Quadrat des Atomabstandes³⁴⁾ aufgetragen. Wie man sieht, fügen sie sich gut in die übrigen Kurvenzüge ein.

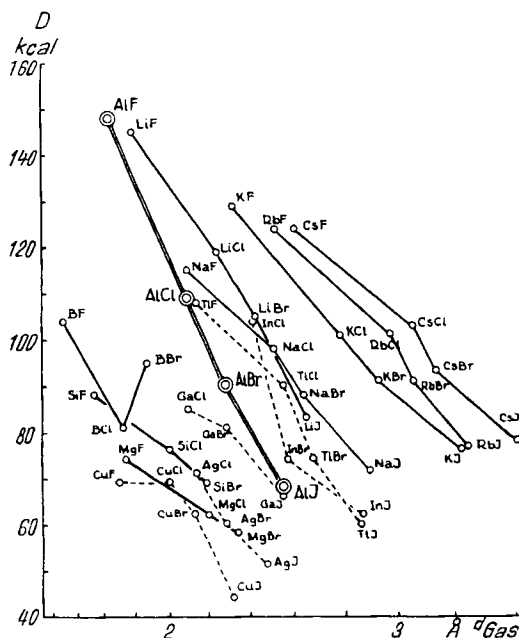


Fig. 1.

Dissoziationswärmen zweiatomiger Halide.

Zu der gesuchten Bildungswärme ΔH_{298} aus den Elementen im Standardzustand gelangt man durch Addition von L_{Al} und $\frac{1}{2} D_{X_2}$ ³⁵⁾ zu $-D$. So findet man:

	ΔH_{298}	Gross ²²⁾	S.V. ⁸⁾	ΔH_{298} (gas-fest)
AlF	-50 kcal	-49,72	51,4 ³⁶⁾	53 kcal
AlCl	-5 kcal	-11,58	-4,9	45 kcal
AlBr	+12 kcal	—	+1,8	48 kcal
AlJ	+33 kcal	—	+30,6	52 kcal

Die Übereinstimmung mit den von Gross und Mitarbeitern gemessenen Bildungswärmen und mit den in den „Selected Values“ gegebenen Zahlen ist befriedigend. In der letzten Spalte sind noch die Differenzen der berechneten ΔH_{298} im gasförmigen und festen Zustand aufgeführt, d. h. die sich ergebenden Sublimationswärmen der AlX. Sie liegen durchaus in der Grössenordnung der Alkalihalide, entsprechend unserer Annahme, dass diese den Aluminium(I)-haliden ähnlich sind.

Für die zweiwertigen Halide in der Gasphase liegt zu wenig Vergleichsmaterial vor, um die AlX_2 mit Hilfe der elektrostatischen Formel (3) interpolieren zu können, so dass man sich mit rohen Schätzungen begnügen muss. Macht man die Annahme, dass in den Aluminium-Dihaliden die Energie der $\text{Al}-\text{Cl}$ -Bindung in der Mitte zwischen Mono- und Trihaliden liegt³⁷⁾, so kommt zu den unten aufgeführten Zahlen ΔH_1 . Diese dürften eine obere Grenze darstellen, da die ungerade Elektronenzahl in der AlX_2 -Molekel sehr wahrscheinlich eine schwächere Bindung bewirkt. Die von *Deb*³⁸⁾ vorgenommene Zuordnung einer langwelligen Absorptionsgrenze in den Trihaliden zu dem Vorgang: $\text{AlX}_3 \rightarrow \text{AlX}_2 + \text{X}$ erscheint äusserst unsicher (ΔH_2 sind die hiermit berechneten Bildungswärmen). Es bleibt schliesslich die Möglichkeit, der oben berechneten Bildungswärme der festen Dihalide eine geschätzte Sublimationswärme hinzuzufügen. Mit $L_{\text{AlX}_2} = 70; 50; 50; 50 \text{ kcal}$ ³⁹⁾ erhält man die Werte ΔH_3 , die, zusammen mit ΔH_1 und ΔH_2 , als erste Orientierung dienen mögen:

	ΔH_1	ΔH_2	ΔH_3
AlF_2	– 153	—	– 114 kcal
AlCl_2	– 76	– 61	– 30 kcal
AlBr_2	– 48	– 38	– 8 kcal
AlJ_2	– 9	+ 7	+ 23 kcal

Eine endgültige Auswahl zwischen diesen Zahlen ist nicht möglich; da die Bildungswärmen jedoch eher tief liegen dürften, wurden für die nachfolgenden Betrachtungen die Werte ΔH_3 verwendet.

Über die Genauigkeit der obigen Berechnungen lässt sich folgendes sagen: Am besten sind wohl die Bildungswärmen der gasförmigen Monohalide, deren Genauigkeit man auf $\pm 5 \text{ kcal}$ veranschlagen kann. Für die AlX -Kristalle kann man einen Fehler von 5% der Gitterenergie annehmen, was $\pm 10 \text{ kcal}$ entspricht. Weniger sicher dagegen sind die Zahlen der zweiwertigen Halide.

Man kann nunmehr eine Aussage darüber versuchen, ob die verschiedenen Wertigkeiten nebeneinander beständig sind, was ja in erster Linie über ihr Auftreten entscheidet. Da bei Zimmertemperatur der Unterschied zwischen ΔH_{298} und der freien Bildungsenergie ΔF_{298} hier nicht in Betracht kommt, stellt ΔH_{298} ein Mass für die Stabilität dar. In Figur 2 und 3 sind die berechneten Bildungswärmen der Mono- und Dihalide sowie die der Trihalide⁴¹⁾ für die Kristalle bzw. die Gase aufgetragen. — Die Punkte der Trihalide sind mit dem Punkt für Al-Metall verbunden; je tiefer ein Subhalid unter dieser Linie liegt, um so unbeständiger ist es gegenüber $\text{AlX}_3 + \text{Al}$. Drückt man diese relative Stabilität durch $Q = \Delta H_{\text{AlX}_2} - z/3 \Delta H_{\text{AlX}_3}$ aus, so erkennt man, dass die Werte der Monohalide im festen Zustand nur wenige

kcal endotherm sind, diese also bei höherer Temperatur stabil werden können. Die Dihalide dagegen haben mit den oben angenommenen Bildungswärmen ΔH_3 um etwa 30 kcal grössere Q-Werte, und man wird sie neben $\text{Al}^{\text{III}} + \text{Al}$, wie auch neben $\text{Al}^{\text{III}} + \text{Al}^{\text{I}}$, kaum erwarten können. Eine ähnliche Stabilität kann auch im flüssigen Zustand angenommen werden. Bei den gasförmigen Haliden sind die Q-Werte (mit festem Al) viel stärker endotherm; die der Dihalide liegen auch hier tiefer⁴²⁾.

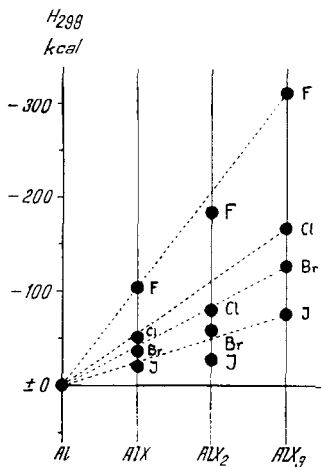


Fig. 2.
Bildungswärmen
fester Aluminiumhalide.

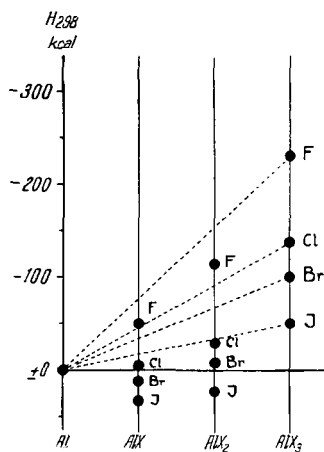


Fig. 3.
Bildungswärmen
gasförmiger Aluminiumhalide.

Vergleicht man die relative Stabilität gleichwertiger Verbindungen von verschiedenen Halogenen, so findet man für Aluminium(I)-halide im festen Zustand keinen Unterschied; im Gaszustand ein Abnehmen vom Fluorid zum Jodid. Bei den Aluminium(II)-haliden ist die Unsicherheit zu gross, um hierüber Aussagen machen zu können.

Für die gasförmigen Mono- und Trihalide kann man auf statistischem Wege Entropien erhalten⁴³⁾. Man findet für alle vier Halidpaare etwa die gleiche Entropiedifferenz $S_{\text{AlX}} - \frac{1}{3} S_{\text{AlX}_3}$, so dass man auch bei höheren Temperaturen, wo das Entropieglied für die freie Energie ins Gewicht fällt, ein Abnehmen der relativen Beständigkeit von AlF zu AlJ erwarten darf.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. W. D. Treadwell auch hier für seine Anregungen und Ratschläge meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Zusammenfassung.

Für die Halide des ein- und zweiwertigen Aluminiums wurden auf Grund vorhandener Daten und durch Vergleich mit analogen Verbindungen die Bildungswärmen ermittelt.

Die festen, und auch die flüssigen, Aluminium(I)-Verbindungen sind danach gegenüber den gewöhnlichen Trihaliden nur wenig unbeständig; in der Gasphase sind sie erst bei höherer Temperatur zu erwarten. Über die Aluminium(II)-halide lassen sich keine sicheren Aussagen machen; ihre Existenz bei tieferen Temperaturen ist nicht sehr wahrscheinlich.

Vom Fluorid zum Jodid nimmt die Beständigkeit der gasförmigen Monohalide gegenüber den gewöhnlichen ab, während sich für die festen praktisch gleiche Werte ergeben.

Laboratorium für anorganische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ W. Klemm & E. Voss, Z. anorg. Ch. **251**, 233 (1943).
- ²⁾ W. Klemm, E. Voss & K. Geiersberger, Z. anorg. Ch. **256**, 15 (1948).
- ³⁾ W. Klemm, K. Geiersberger, B. Schaefer & H. Mindt, Z. anorg. Ch. **255**, 287 (1948).
- ⁴⁾ G. Grube, A. Schneider, U. Esch & M. Flad, FIAT Review. (Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939–1946), Bd. **27**, Anorg. Chemie V, S. 297, 298.
- ⁵⁾ E. Zintl, W. Morawietz & E. Gastinger, Z. anorg. Ch. **245**, 12 (1940).
- ⁶⁾ W. Fischer sowie W. Klemm, FIAT Review, Bd. **24**, Anorg. Chemie II, S. 7.
- ⁷⁾ H. G. Grimm & K. F. Herzfeld, Z. Physik **19**, 141 (1923); vgl. E. Rabinowitsch & E. Thilo, Z. physikal. Ch. B **6**, 284 (1929).
- ⁸⁾ Selected Values of Chemical Thermodynamic Properties, National Bureau of Standards, Washington 1947 ff.
- ⁹⁾ Für die thermodynamischen Grössen werden die Symbole nach Lewis und Randall verwendet. Alle Wärmetönungen sind auf 298° K bezogen; der Unterschied von 1 bis 2 kcal gegenüber 0° K wird vernachlässigt.
- ¹⁰⁾ M. Born & A. Landé, Verh. d. d. physikal. Ges. **20**, 202, 210 (1918). Vgl. auch M. Born & J. E. Mayer, Z. Physik **75**, 1 (1932). Die Formel von A. F. Kapustinskii, Acta physicochim. URSS **18**, 370 (1943), Chem. Abstr. **38**, 5705 (1944), ergibt praktisch identische Werte für U_{el} .
- ¹¹⁾ Es bedeuten: N_A Avogadro'sche Zahl, e elektr. Elementarquantum, $N_A \cdot e^2 = 329,1$ kcal. Å/Mol; A Madelung-Konstante, für Steinsalzttyp 1,748, für Rutiltyp 4,816; n Abstossungsexponent, nach Pauling¹²⁾ Mittelwert der n für die einzelnen Ionen: Al^+ , Al^{++} und $F^- = 7$, $Cl^- = 9$, $Br^- = 10$, $J^- = 12$.
- ¹²⁾ L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond, 2nd ed., Cornell Univ. Press, Ithaca 1940; L. Pauling, Am. Soc. **49**, 765 (1927).
- ¹³⁾ Nach Pauling¹²⁾ gilt für Ionen desselben Atoms in verschiedener Wertigkeit z angenähert die Beziehung: $r_z/r_1 = z^{-2/(n-1)}$, so dass Pauling's Radius 0,50 für Al^{+++} mit $n = 7$ zu 0,57 und 0,72 Å für Al^{++} und Al^+ führt. Die Näherungsformel von K. Stockar Helv. **33**, 1409 (1950), liefert 0,51; 0,61; 0,76 Å für drei-, zwei- und einwertiges Al. Die Verwendung der Ionenradien nach V. M. Goldschmidt, B. **60**, 1263 (1927), ergibt ganz ähnliche Werte.
- ¹⁴⁾ $F^- = 1,36$; $Cl^- = 1,81$; $Br^- = 1,95$; $J^- = 2,16$ Å.
- ¹⁵⁾ Das Verhältnis $d_{Kristall}/d_{Gas}$ ist bei den Alkalihaliden konstant gleich 1,12; bei den einwertigen Haliden von Kupfer ($KZ = 4$, d_{Kr} verkürzt!), Silber und Thallium sinkt es mit wachsendem Anion und beträgt beim Chlorid (Jodid): 1,17 (1,12); 1,29 (1,22); 1,30 (1,27). Wir lassen das Verhältnis bei den Aluminium(I)-haliden von 1,21 (AlF) auf 1,18 (AlJ) absinken und erhalten so aus den d_{Gas} (s. hinten) für die Gitterabstände Zahlen, die beim Fluorid 0,11 Å tiefer und beim Jodid 0,10 Å höher liegen als die Radien-

summen. Die Abstände in den Gasen geben *L. R. Maxwell, S. R. Hendricks & V. M. Mosley*, Phys. Rev. **52**, 968 (1937), für die Alkalihalide, *D. P. Stevenson*, J. Chem. Physics **8**, 898 (1940), für Kupfer- und Silberhalide und *W. Grether*, Ann. Physik (5) **26**, 1 (1936), für Thalliumhalide. Für die Abstände im Gitter wurden die Daten aus *J. D'Ans & E. Lax*, Taschenbuch f. Chemiker u. Physiker, 2. Aufl. 1949, verwendet.

¹⁶) Nach *Pauling*¹²⁾ wäre bei Kationen von der Grösse des Al^+ und Al^{++} für die Fluoride und Chloride ein Gitter von der Koordinationszahl 6 (Steinsalz-, Rutiltyp) zu erwarten, für die übrigen ein solches mit kleinerer KZ, d. h. kleinerem A. Bei den letzteren wäre aber auch ein kürzeres d zu erwarten, so dass die Gitterenergie ohne grossen Fehler wohl auch hier durch den A-Wert des Steinsalz- bzw. Rutiltyps erhalten wird.

¹⁷) Bei den einwertigen Haliden ergibt sich bei Li, Na und K für die F-, Cl-, Br- und J-Verbindung im Mittel $U_c = +8; -5; -6; -10$; bei Cu und Ag etwa $-10; -30; -35; -40$; beim Tl durchwegs -20 , so dass die um etwa 3 vergrösserten Zahlen der Alkalihalide für AlX vernünftiger erscheinen. An zweiwertigen Haliden wurden diejenigen der Erdalkalien und von Mn, Fe, Co, Ni, Zn betrachtet. Hier findet man bei den Fluoriden, die im Fluorit- und Rutiltyp kristallisieren, U_c etwa -10 ; die übrigen zeigen meist Schichtgitter im Brucit- und CdCl_2 -Typ mit wesentlich grösserer Zusatzenergie ($U_c = -50$ bis -100). Für die Al(II) -Verbindungen wurden U_c -Werte angenommen, welche etwas kleiner sind als die der entsprechenden Magnesium(II)-Verbindungen. Die thermischen Daten wurden für die Alkali- und Erdalkalihalide aus *H. Remy*, Lehrb. d. Anorg. Chemie, 3. Aufl., Bd. I (1940), übernommen, für die Metalle der Nebengruppen aus⁸⁾.

¹⁸) Aus ⁸⁾. Der Wert 74,4 bei 0° K aus derselben Quelle stimmt mit dem Wert 74,2 aus der Dampfdruckkurve von *W. D. Treadwell & L. Terebesi*, Helv. **16**, 922 (1933), überein. Die Sublimationswärmen 67,6 von *Kelley*⁴¹⁾ und 77,1 von *A. Eucken*, Metallwirtsch. **15**, 27,63 (1936), zeigen grössere Abweichung.

¹⁹) Die Dissoziationswärmen der Halogene (plus Verdampfungs- bzw. Sublimationswärme beim Brom bzw. Jod) stammen aus⁸⁾. Ganz ähnliche Zahlen gibt *Gaydon*²⁰⁾, bis auf den wesentlich tieferen Wert für Fluor (51 kcal). Auch *A. D. Caut & R. F. Barrow*, Trans. Faraday Soc. **46**, 154 (1950), finden für Fluor einen niedrigen Wert ≤ 45 kcal auf Grund spektroskopischer und calorimetrischer Daten. Für die vorliegende Rechnung wurde für Fluor $D_{X_2} = 45$ kcal verwendet. Mit dem Wert 65 kcal aus⁸⁾ ergäbe sich beim AlF $U_c = -5$, beim AlF_2 -10 kcal.

²⁰) *A. G. Gaydon*, Dissociation Energies and Spectra of Diatomic Molecules, 1947.

²¹) Elektronenaffinitäten aus ⁸⁾. *A. Eucken*, Lehrb. d. Chem. Physik, Bd. II/2 (1944), empfiehlt die ähnlichen Werte $-94,0; -88,2; -80,1; -72,0$.

²²) *P. Gross, C. S. Campbell, P. J. C. Kent & D. L. Levi*, Discuss. Faraday Soc. **4**, 206 (1948).

²³) In ähnlicher Weise benutzten *W. D. Treadwell & J. Hartnagel*, Helv. **17**, 1388 (1934), das Dampfdruckverhältnis zweier bekannter Substanzen zur Bestimmung der Temperatur.

²⁴) Aus der Rotationskonstanten $B_e = 0,214 \text{ cm}^{-1}$ (*Herzberg*²⁵⁾) für AlCl ergibt sich $d = 2,14$; für AlBr : $B_e = 0,1591 \text{ cm}^{-1}$ (*Jennergren*²⁶⁾), $d = 2,296 \text{ \AA}$.

²⁵) *G. Herzberg*, Molekülspektren I, Dresden 1939.

²⁶) *C. G. Jennergren*, Nature (London) **161**, 315 (1948).

²⁷) Eine neuere Näherungsformel zur Verknüpfung von Vibrationsfrequenz ω und Kernbestand d stammt von *K. M. Guggenheimer*, Proc. Phys. Soc. **58**, 456 (1946). Für Verbindungen wie die AlX lautet sie:

$$\omega = 2,156 \cdot 10^{+3} \cdot (3 \cdot 7)^{\frac{1}{2}} \cdot \mu_A^{-\frac{1}{2}} \cdot d^{-1,23} \text{ (cm}^{-1}\text{)},$$

wobei μ_A die reduzierte Masse $M_A M_B / (M_A + M_B)$ darstellt. Unter Benutzung der Frequenzen 814,5²⁸⁾; 481,3²⁵⁾; 378,0²⁶⁾; 316,1²⁵⁾ für AlF , AlCl , AlBr , AlJ ergibt diese Gleichung die Abstände $d = 1,54; 2,07; 2,25; 2,51$. Die Formel von *R. H. Badger*¹²⁾, J. Chem. Physics **2**, 128 (1934), gibt etwas grössere Werte.

²⁸⁾ G. D. Rochester, Phys. Rev. **56**, 305 (1939).

²⁹⁾ Die kürzesten Al-X-Abstände in Al_2Cl_6 , Al_2Br_6 , Al_2J_6 fanden Palmer & Elliott³⁰⁾ durch Elektronenbeugung zu 2,06; 2,21; 2,53 Å. Betrachtet man die Abstände in den normalen Haliden von B, C, Si, P, As, Sb³¹⁾, so beträgt ihre Zunahme von einem Halogen zum anderen etwa 0,45; 0,19; 0,26; bei den Indium(I)-haliden: –; 0,15; 0,29 Å. Es wurde für die AlX ein Anstieg nach der erstgenannten Reihe gewählt, unter Zugrundelegung von $\text{Al}-\text{Cl} = 2,10$ Å (Miescher-Holst³¹⁾), welchen Wert H. Brode, Ann. Physik [5] **37**, 344 (1940), auf Grund der Messungen an In- und Tl-Haliden empfiehlt. Die kovalenten Radien nach V. Schomaker & D. P. Stevenson, Am. Soc. **63**, 37 (1941), geben einen flacheren Anstieg.

³⁰⁾ K. J. Palmer & N. Elliott, Am. Soc. **60**, 1852 (1938).

³¹⁾ E. Miescher, Helv. phys. acta **8**, 279 (1935).

³²⁾ Setzt man die Abstände¹⁵⁾ in einwertigen Haliden in Gl. (3) ein, so errechnet sich mit den spektroskop.-thermochem. D-Werten von Gaydon²⁰⁾ das Verhältnis D_{el}/D bei den Alkalihaliden zu etwa 1,2 (Fluorid) bis 1,0 (Jodid); beim Cu^+ ist es für das Chlorid (Jodid) 1,06 (0,84); beim Ag^+ 0,90 (0,63); beim Tl^+ 0,85 (0,80). Bei den AlX lassen wir D_{el}/D von 1,07 beim Fluorid auf 0,95 beim Jodid abfallen und erhalten damit die oben aufgeführten D-Werte. Vgl. auch W. Klemm, Z. physikal. Ch. B **12**, 1 (1931).

³³⁾ L. M. Foster, A. S. Russell & C. N. Cochran, Am. Soc. **72**, 2580 (1950). Ganz ähnliche Messungen wurden von K. Wieland & M. Heise durchgeführt, vgl. Chim'a (Zürich) **3**, 151 (1949).

³⁴⁾ Z. T. geschätzt.

³⁵⁾ Für Fluor wurde hier, wie auch weiter unten, der niedrige Wert 45 kcal verwendet. Vgl.¹⁹⁾

³⁶⁾ Hier fehlt offenbar das Minuszeichen.

³⁷⁾ Bildungswärmen der Monohalide wie oben, Trihalide vgl. ⁴¹⁾.

³⁸⁾ S. C. Deb, Bull. Acad. Sci. Agra Oudh Allahabad **1**, 92 (1931/32); zitiert von E. Miescher, Helv. phys. acta **9**, 705 (1936).

³⁹⁾ Dies entspricht den Sublimationswärmen der Magnesiumhalide⁴⁰⁾.

⁴⁰⁾ Landolt-Börnstein, Physikal.-Chem. Tabellen, 5. Aufl. 3. Eg. Bd. (1936).

⁴¹⁾ Bildungswärmen der festen Trihalide bei 298° K nach⁸⁾: AlF_3 – 311 (viel tiefer als der bisherige Wert – 331,5⁴⁰⁾); AlCl_3 – 166,2; AlBr_3 – 125,8; AlJ_3 – 75,2. Die Sublimationswärmen betragen: AlF_3 ca. 80 (O. Ruff & L. Le Boucher, Z. anorg. Ch. **219**, 376 (1934); vgl. J. J. Naryshkin, J. Phys. Chem. URSS **13**, 528 (1939), Chem. Abstr. **34**, 1237 (1940)); AlCl_3 13,5+14,5 = 28; AlBr_3 10+13 = 23; AlJ_3 13+11 = 24 (W. Fischer & O. Rahlfs, Z. anorg. Ch. **205**, 1 (1932)). Damit ergeben sich die Bildungswärmen der gasförmigen monomeren Trihalide bei 298° K zu: AlF_3 – 231; AlCl_3 – 138; AlBr_3 – 103; AlJ_3 – 50 kcal. W. A. Roth & E. Börger, B. **70**, 48 (1937), hatten für die ersten drei – 236; – 139; – 112 gegeben.

⁴²⁾ Immerhin wurde, nach einer privaten Mitteilung von Herrn Dr. R. Heimgartner, zur Erklärung einer unerwartet starken Verflüchtigung von Al im AlCl_3 -Strom ein gasförmiges Dichlorid in Betracht gezogen.

⁴³⁾ Für die AlX findet man unter Benutzung der ermittelten Kernabstände für das Trägheitsmoment und der Vibrationsfrequenzen²⁷⁾ S_{298} für: AlF 51; AlCl 54; AlBr 57; AlJ 59 cal/Mol. grad. Bei den dreiwertigen legen wir eine planare Molekel wie bei GaJ_3 und den BX_3 und folgende Abstände zugrunde: $\text{Al}-\text{F}$ 1,67; $\text{Al}-\text{Cl}$ 2,10; $\text{Al}-\text{Br}$ 2,26; $\text{Al}-\text{J}$ 2,50 Å. Als Vibrationsfrequenzen schätzen wir je zwei dreifache: Fluorid 600, 980; Chlorid 300, 600; Bromid 210, 460; Jodid 180, 410 cm^{-1} . Das ergibt die Entropien S_{298} : AlF_3 64; AlCl_3 73; AlBr_3 80; AlJ_3 85 cal/Mol. grad.

189. L' α -nitroso- β -naphtol, réactif analytique

par P.-E. Wenger, D. Monnier et F. Jaccard.

(13 VII 50)

I. Etude potentiométrique de l' α -nitroso- β -naphtolate de cuivre en vue du dosage de l'ion cuivre.

Pour faire suite aux recherches effectuées sur l' α -nitroso- β -naphtol et son complexe d'argent¹⁾, nous avons entrepris l'étude systématique des conditions de précipitation de l' α -nitroso- β -naphtolate de cuivre, à l'aide du potentiomètre et selon un processus identique à celui mis en œuvre pour l'argent (loc. cit.). Nous ne donnerons donc pas ici de détails sur le mode opératoire et l'appareillage utilisé.

*Knorre*²⁾ obtient le complexe cuivre- α -nitroso- β -naphtol en faisant réagir un grand excès d' α -nitroso- β -naphtol dissous dans l'acide acétique 50 %, sur une solution neutre de sulfate de cuivre. Il obtient un précipité brun foncé, soluble en partie dans l'acide chlorhydrique dilué, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'acide acétique à 50 %.

*I. M. Kolthoff & A. Langer*³⁾ ont établi une méthode ampérométrique pour le dosage du cuivre(II) avec l' α -nitroso- β -naphtol; ils travaillent en milieu tamponné.

1. Potentiel d'une électrode de cuivre au contact de solutions de sulfate de cuivre.

Nous avons effectué une série de mesures du potentiel de l'électrode de cuivre en nous inspirant des expériences de *Wilsmore*⁴⁾, *Bodländer*⁵⁾, *Neumann*⁶⁾, *Labenzinsky*⁷⁾, *Spitzer*⁸⁾, *Lewis & Lacey*⁹⁾.

Les valeurs trouvées pour le potentiel normal du cuivre dans les solutions de sulfate de cuivre, au moyen de la formule $E = E_0 + 0,029 \lg [Cu^{++}]$, sont respectivement de +0,329, +0,344, +0,356, +0,336, +0,347 volt, à 18°.

Les résultats sont différents d'un auteur à l'autre, par le fait probablement de la passivité du cuivre, de l'état de la surface de l'électrode utilisée, de la nature de celle-ci; peut-être aussi de l'équilibre $Cu(SO_4)_2 \rightleftharpoons Cu^{++} + 2 SO_4^{--}$.

Les valeurs que nous avons trouvées se rapprochent de celles de *Lewis & Lacey* (loc. cit.).

¹⁾ Helv. **33**, 147 (1950) et Thèse *F. Jaccard*, Genève, N° 1134 (1949).

²⁾ B. **20**, 283 (1887) et Z. anorg. Ch. **6**, 264 (1893).

³⁾ Am. Soc. **62**, 3172 (1940).

⁴⁾ Z. Physikal. Ch. **35**, 296 (1900) et **36**, 93 (1901).

⁵⁾ Z. Anorg. Ch. **31**, 468 (1902).

⁶⁾ Z. Physikal. Ch. **14**, 193 (1894).

⁷⁾ Z. El. Ch. **7**, 863 (1901).

⁸⁾ Z. El. Ch. **11**, 350 (1905).

⁹⁾ Am. Soc. **36**, 804 (1914).

Il est nécessaire pour la suite de notre travail, de connaître la variation du potentiel normal, non seulement en fonction de la concentration des ions cuivre(II), mais aussi en fonction de la variation du pH et des diverses solutions tampon que nous serons appelés à utiliser.

Potentiel normal de l'électrode de cuivre déterminé dans des solutions aqueuses de sulfate de cuivre à diverses concentrations.

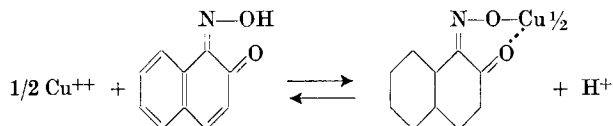
(Les activités ont été tirées des Tables *Landolt-Bornstein*.)

Concentration CuSO ₄ mol/lit	1,6·10 ⁻²	1,6·10 ⁻³	1,6·10 ⁻⁴	1,6·10 ⁻⁵	1,6·10 ⁻⁶
pH (hydrolyse)	4,6	5,6	6,0	6,2	6,3
E ₀ (volts) . . .	+0,346	+0,353	+0,357	+0,360	+0,368

Des déterminations identiques ont été faites sur des solutions tamponnées à divers pH. On observe de grandes variations de la valeur E₀ selon la nature du tampon. La loi de *Nernst* ne s'applique donc pas. Dans ces conditions, nous n'avons déterminé ni la solubilité ni les constantes du complexe cuivre- α -nitroso- β -naphthol. Nous étudions, par contre, les conditions de précipitation de ce complexe à divers pH, en ne considérant que les potentiels normaux apparents.

2. Titrage potentiométrique du sulfate de cuivre par l' α -nitroso- β -naphthol.

Il est basé sur l'équilibre



*Kolthoff & Langer*¹⁾ et *Kolthoff & Lingane*²⁾ admettent que le complexe dérive de la forme tautomère quinone-oxime de l' α -nitroso- β -naphthol.

Le titrage sans tampon ne donne pas de saut de potentiel au point équivalent. Les raisons en sont données à propos de l'argent (*loc. cit.*); le complexe est instable en milieu acide, il faut travailler en milieu tamponné afin de maintenir le pH suffisamment élevé pour déplacer l'équilibre de la réaction vers la droite.

Solutions utilisées.

Concentration de la solution d' α -nitroso- β -naphthol $2,89 \cdot 10^{-2}$ -m. dans alcool à 94%.

Concentration de la solution de sulfate de cuivre $1,6 \cdot 10^{-2}$ -m. (pH 4,6).

Solutions tampon:

Tampon 3,8:26,3 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1-n. + 500 cm³ d'hydrogénophthalate de potassium 0,1-m., complétés au litre.

Tampon 4,6:0,1-m. acide acétique + 0,1-m. acétate de sodium.

Tampon 5,6:0,019-m. acide acétique + 0,181-m. acétate de sodium.

¹⁾ Am. Soc. **62**, 3172 (1940).

²⁾ Polarography, Interscience Publishers, Inc. 1946, p. 471.

Titrage du sulfate de cuivre par l' α -nitroso- β -naphtol avec un tampon de pH 5,6.

Point d'équivalence à 5,59 cm³.

Nombre de mg d' α -nitroso- β -naphtol complexé: 27,95.

Nombre de molécules d' α -nitroso- β -naphtol complexé avec une molécule de cuivre
= 2,015 molécules.

$H(\alpha-\beta)$ cm ³	E volt	$\frac{\Delta E}{\Delta \text{cm}^3}$	$\frac{\Delta^2 E}{(\Delta \text{cm}^3)^2}$	$H(\alpha-\beta)$ cm ³	E volt	$\frac{\Delta E}{\Delta \text{cm}^3}$	$\frac{\Delta^2 E}{(\Delta \text{cm}^3)^2}$
0	+0,321			5,4	0,279		
1	0,319			5,5	0,265	140	-210
2	0,317			5,6	0,230	350	+30
3	0,313			5,7	0,198	320	
4	0,306			5,8	0,186		
5	0,293			6,0	0,179		
5,2	0,288			7,0	0,164		
5,3	0,283			8,0	0,160		

Titrage du sulfate de cuivre par l' α -nitroso- β -naphtol avec un tampon de pH 4,6.

Point d'équivalence à 5,60 cm³.

Nombre de mg d' α -nitroso- β -naphtol complexé: 28,0.

Nombre de molécules d' α -nitroso- β -naphtol complexé avec une molécule de cuivre
= 2,02 molécules.

$H(\alpha-\beta)$ cm ³	E volt	$\frac{\Delta E}{\Delta \text{cm}^3}$	$\frac{\Delta^2 E}{(\Delta \text{cm}^3)^2}$	$H(\alpha-\beta)$ cm ³	E volt	$\frac{\Delta E}{\Delta \text{cm}^3}$	$\frac{\Delta^2 E}{(\Delta \text{cm}^3)^2}$
0	+0,310			5,4	0,285		
1	0,318			5,5	0,272	130	-70
2	0,315			5,6	0,252	200	+0
3	0,312			5,7	0,232	200	
4	0,310			5,8	0,221		
5	0,301			6,0	0,212		
5,2	0,297			7,0	0,195		
5,3	0,293			8,0	0,186		

Titrage du sulfate de cuivre par l' α -nitroso- β -naphtol avec un tampon de pH 3,8.

Point d'équivalence à 5,62 cm³.

Nombre de mg d' α -nitroso- β -naphtol complexé: 28,1.

Nombre de molécules d' α -nitroso- β -naphtol complexé avec une molécule de cuivre
= 2,03 molécules.

$H(\alpha-\beta)$ cm ³	E volt	$\frac{\Delta E}{\Delta \text{cm}^3}$	$\frac{\Delta^2 E}{(\Delta \text{cm}^3)^2}$	$H(\alpha-\beta)$ cm ³	E volt	$\frac{\Delta E}{\Delta \text{cm}^3}$	$\frac{\Delta^2 E}{(\Delta \text{cm}^3)^2}$
0	+0,299			5,4	0,276		
1	0,307			5,6	0,256	100	-5
2	0,308			5,8	0,235	105	+45
3	0,306			6,0	0,223	60	
4	0,302			7,0	0,213		
5	0,293			8,0	0,206		
5,2	0,288						

L'examen des tableaux ci-dessus conduit aux remarques suivantes:

1. Aux trois pH considérés, la courbe de titrage présente un saut bien marqué.
2. Les résultats les meilleurs sont obtenus aux pH les plus élevés. La précision de la détermination du cuivre est de:

1,3% au pH 3,8; 0,9% au pH 4,6; 0,7% au pH 5,6.

3. La durée du titrage, qui dépend du temps de stabilisation des potentiels, varie également avec le pH:

1 h. $\frac{1}{2}$ au pH 3,8; 1 h. au pH 4,6; $\frac{1}{2}$ h. au pH 5,6.

4. La limite supérieure de pH est déterminée par la précipitation de l'hydrate de l'oxyde cuivrique. Au-dessous du pH 2 d'autre part, le complexe ne se forme que difficilement ou pas du tout.

5. Le cuivre est lié à la forme tautomère quinone-oxime de l' α -nitroso- β -naphtol, qui prédomine en milieu alcalin.

6. La force de covalence qui caractérise la stabilité des complexes internes, prend dans le cas du cuivre une valeur intermédiaire entre celle du complexe d'argent et celle du complexe du fer(III).

Application à la gravimétrie.

Partant des données potentiométriques ci-dessus, nous avons établi les conditions exactes d'un dosage gravimétrique du cuivre¹⁾.

II. Etude potentiométrique du complexe α -nitroso- β -naphtolate de fer(III).

Le complexe du fer avec l' α -nitroso- β -naphtol est obtenu, selon *Ilinsky & Knorre*, par l'action du chlorure ferrique en solution légèrement acide sur l' α -nitroso- β -naphtol dissous dans l'acide acétique à 50 %. Il y a formation d'un précipité noir, soluble dans l'acide acétique glacial et dans les acides minéraux suffisamment concentrés.

*Nicolardot & Valli-Douan*²⁾ ont mis au point une méthode de dosage volumétrique de l'alun ferrique par l' α -nitroso- β -naphtol; la précision est de 1 %. Les mêmes auteurs ont fait également une détermination gravimétrique dont l'erreur ne dépasse pas 0,2 %. Le temps de précipitation est de 12 heures environ.

1. Potentiel d'électrode.

Il est impossible de faire une étude systématique de la précipitation du complexe fer- α -nitroso- β -naphtol au moyen de l'électrode de fer. Outre la passivité que présente ce métal, on constate que l'origine, la nature et la surface de l'électrode sont susceptibles de modifier sensiblement le potentiel. De plus, les résultats ne sont pas reproductibles. Nous inspirant des travaux de *D. Bézier*³⁾, nous avons utilisé, comme électrode indicatrice, un fil de platine. Le potentiel de cette électrode introduite dans une solution de sel de fer est donnée par l'expression:

$$E = E_0 + 0,058 \log \frac{[\text{Fe}^{+++}]}{[\text{Fe}^{++}]} \quad E_0 = +0,735 \text{ à } 18^\circ$$

¹⁾ Anal. Chim. Acta **6**, 629 (1949).

²⁾ Bl. **23**, 455, 59 (1918).

³⁾ Ann. Chim. **20**, 176 (1945).

L'expérience montre que, lorsque la concentration en sel ferreux est très faible, le potentiel est donné par l'expression :

$$E = E_0^1 + 0,058 \log [\text{Fe}^{+++}]$$

Tout se passe donc comme si le potentiel était indépendant de la concentration des ions Fe^{++} , pour autant que ceux-ci aient une concentration inférieure à 10^{-5} .

Nous avons entrepris une série de mesures sur l'alun ferrique, en prenant comme électrode indicatrice un fil de platine et comme électrode de référence une électrode de calomel saturée, la liaison étant assurée par un tube capillaire rempli de chlorure de potassium saturé. La valeur moyenne trouvée est de $E_0^1 = 0,1017$ volts. Le potentiel est indépendant du pH pour des valeurs de celui-ci comprise entre 0 et 1,5.

2. Titrage potentiométrique de l'alun ferrique par l' α -nitroso- β -naphtol.

Nous avons procédé de la même façon que pour le cuivre et l'argent, en faisant réagir une solution alcoolique d' α -nitroso- β -naphtol sur une solution aqueuse d'alun ferrique.

*Feigl*¹⁾, *Kolthoff & Langer*²⁾ et *Kolthoff & Lingane*³⁾ admettent que le fer est lié à la forme quinone-oxime de l' α -nitroso- β -naphtol. Toutes les mesures ont été effectuées au moyen du dispositif suivant:

Une électrode de platine plongeant dans une solution d'alun ferrique et une électrode de calomel saturé. Ces deux éléments sont reliés entre eux par un pont de chlorure de potassium.

Choix du pH. Le titrage doit s'effectuer dans des conditions telles que le potentiel d'oxydo-réduction soit indépendant du pH (de 0 à 1,5). D'autre part, le pH doit être inférieur à celui de la précipitation de l'hydroxyde ferrique.

(Fe^{+++})	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
pH de précipitation . . .	2,35	2,80	3,25

Enfin, puisque le complexe résulte de la combinaison du fer(III) avec la forme quinone-oxime de l' α -nitroso- α -naphtol et que celle-ci prédomine en milieu alcalin, le pH doit donc être aussi élevé que possible. Ces diverses considérations nous ont conduits à choisir le pH 1,5 pour notre étude. Dans ces conditions de pH il n'est pas nécessaire de travailler en milieu tamponné.

Solutions utilisées.

α -Nitroso- β -naphtol $2,89 \cdot 10^{-2}$ -m. dans l'alcool à 94%.
 Alun ferrique $5 \cdot 10^{-3}$ -m. (porté au pH 1,5 par addition d' H_2SO_4).
 Le point équivalent expérimental est à $5,23 \text{ cm}^3$, ce qui correspond à un rapport $\text{H}(\alpha-\beta)/\text{Fe} = 3,02$.
 Le point équivalent théorique est à $5,19 \text{ m}^3$.

¹⁾ Qualitative Analyse, 3. Aufl., p. 90 (1938).

²⁾ Am. Soc. **62**, 3172 (1940).

³⁾ Polarography, loc. cit.

La durée du titrage est de 1 h. $\frac{1}{2}$. En effet, la formation du complexe n'est pas instantanée. Il faut un certain temps après l'addition du réactif pour que le potentiel se stabilise. Travaillant à un pH relativement bas (1,5), la concentration de la forme quinone-oxime est très faible. Lors de la précipitation du complexe, il y a déplacement de l'équilibre tautomère qui exige un certain temps pour s'établir.

RÉSUMÉ.

La formation des complexes cuivre(II)- α -nitroso- β -naphtol et fer(III)- α -nitroso- β -naphtol a été étudiée au potentiomètre et au pHmètre. Des méthodes de dosages gravimétrique pour le cuivre et potentiométrique pour le cuivre(II) et le fer(III) ont été mises au point. La solubilité et la constante de dissociation du complexe cuivre- α -nitroso- β -naphtol ont été déterminées.

Genève, Laboratoire de Chimie analytique et de microchimie de l'Université.

190. Über das Alkaloid Serpentin aus *Rauwolfia serpentina* Benth.

von E. Schlittler und H. Schwarz.

(13. VII. 50.)

Vor einigen Jahren hat A. Mookerjee¹⁾ aus *Rauwolfia canescens* L. (Fam. Apocynaceae) das Rauwolscin isoliert. Es gelang der indischen Forscherin zu zeigen, dass dieses Alkaloid $C_{21}H_{26}O_3N_2$ ein Isomeres des Yohimbins darstellt. Die am häufigsten untersuchte Rauwolfiaart ist aber nicht *R. canescens* L., sondern *R. serpentina* Benth. Über die Inhaltsstoffe dieser Pflanze liegt viel Material vor²⁾, auch pharmakologisch sind die daraus isolierten Alkaloide intensiv untersucht worden³⁾.

Die ersten chemischen Untersuchungen dieser Alkaloide stammen von Siddiqui & Siddiqui⁴⁾. Aus ihren Arbeiten geht hervor, dass *Rauwolfia serpentina* zwei Gruppen von Alkaloiden enthält: die farblosen Alkaloide von mässig starker Basizität (Ajmalin, Ajmalinin und Ajmalicin) und die intensiv gelb gefärbten Basen mit stark basischem

¹⁾ A. Mookerjee, J. Ind. Chem. Soc. **18**, 33, 485 (1941); **20**, 11 (1943); **23**, 6 (1946).

²⁾ Vgl. z. B. R. N. Chopra, Indigenous Drugs of India, Calcutta 1933, p. 373. Weitere Literaturangaben siehe ⁵⁾.

³⁾ K. C. Sen et al., Indian Med. World **2**, 194; R. N. Chopra et al, Ind. J. Med. Res. **21**, 261 (1933); **29**, 763 (1941); **31**, 71, 215 (1943); J. C. Gupta et al. **32**, 183 (1944); Ind. Med. Gaz. **78**, 547 (1943); A. T. Dutt et al., Ind. J. Pharm. **9**, 54 (1947); J. Amer. Pharm. Ass. **36**, 416 (1947); Raymond-Hamet, C. r. Soc. biol. **134**, 94, 369 (1940).

⁴⁾ S. Siddiqui & R. H. Siddiqui, J. Ind. Chem. Soc. **8**, 667 (1931); **9**, 539 (1932); **12**, 37 (1935); **16**, 421 (1939).

La durée du titrage est de 1 h. $\frac{1}{2}$. En effet, la formation du complexe n'est pas instantanée. Il faut un certain temps après l'addition du réactif pour que le potentiel se stabilise. Travaillant à un pH relativement bas (1,5), la concentration de la forme quinone-oxime est très faible. Lors de la précipitation du complexe, il y a déplacement de l'équilibre tautomère qui exige un certain temps pour s'établir.

RÉSUMÉ.

La formation des complexes cuivre(II)- α -nitroso- β -naphtol et fer(III)- α -nitroso- β -naphtol a été étudiée au potentiomètre et au pHmètre. Des méthodes de dosages gravimétrique pour le cuivre et potentiométrique pour le cuivre(II) et le fer(III) ont été mises au point. La solubilité et la constante de dissociation du complexe cuivre- α -nitroso- β -naphtol ont été déterminées.

Genève, Laboratoire de Chimie analytique et de microchimie de l'Université.

190. Über das Alkaloid Serpentin aus *Rauwolfia serpentina* Benth.

von E. Schlittler und H. Schwarz.

(13. VII. 50.)

Vor einigen Jahren hat A. Mookerjee¹⁾ aus *Rauwolfia canescens* L. (Fam. Apocynaceae) das Rauwolscin isoliert. Es gelang der indischen Forscherin zu zeigen, dass dieses Alkaloid $C_{21}H_{26}O_3N_2$ ein Isomeres des Yohimbins darstellt. Die am häufigsten untersuchte Rauwolfiaart ist aber nicht *R. canescens* L., sondern *R. serpentina* Benth. Über die Inhaltsstoffe dieser Pflanze liegt viel Material vor²⁾, auch pharmakologisch sind die daraus isolierten Alkaloide intensiv untersucht worden³⁾.

Die ersten chemischen Untersuchungen dieser Alkaloide stammen von Siddiqui & Siddiqui⁴⁾. Aus ihren Arbeiten geht hervor, dass *Rauwolfia serpentina* zwei Gruppen von Alkaloiden enthält: die farblosen Alkaloide von mässig starker Basizität (Ajmalin, Ajmalinin und Ajmalicin) und die intensiv gelb gefärbten Basen mit stark basischem

¹⁾ A. Mookerjee, J. Ind. Chem. Soc. **18**, 33, 485 (1941); **20**, 11 (1943); **23**, 6 (1946).

²⁾ Vgl. z. B. R. N. Chopra, Indigenous Drugs of India, Calcutta 1933, p. 373. Weitere Literaturangaben siehe ⁵⁾.

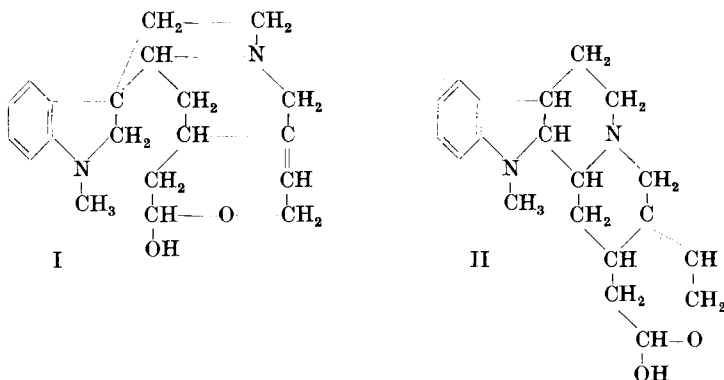
³⁾ K. C. Sen et al., Indian Med. World **2**, 194; R. N. Chopra et al, Ind. J. Med. Res. **21**, 261 (1933); **29**, 763 (1941); **31**, 71, 215 (1943); J. C. Gupta et al. **32**, 183 (1944); Ind. Med. Gaz. **78**, 547 (1943); A. T. Dutt et al., Ind. J. Pharm. **9**, 54 (1947); J. Amer. Pharm. Ass. **36**, 416 (1947); Raymond-Hamet, C. r. Soc. biol. **134**, 94, 369 (1940).

⁴⁾ S. Siddiqui & R. H. Siddiqui, J. Ind. Chem. Soc. **8**, 667 (1931); **9**, 539 (1932); **12**, 37 (1935); **16**, 421 (1939).

Charakter (Serpentin und Serpentinin). Aus der gleichen Pflanze haben *van Itallie & Steenhauer*¹⁾ drei Alkaloide isoliert, wovon zwei der Gruppe der schwachen Basen und eines der Gruppe der starken Basen angehört (Alkaloid A = Rauwolfin und Alkaloid C sind farblos, Alkaloid B ist gelb). Nach allen ihren Eigenschaften müssen Rauwolfin und Ajmalin identisch sein. Das Alkaloid B ist vielleicht mit Serpentinin identisch.

Über die Konstitution des Ajmalins, des Hauptalkaloids von *R. serpentina*, sowie über die Konstitution der übrigen Alkaloide ist den Arbeiten von *Siddiqui et al.* gar nichts zu entnehmen, denn sie gehen nicht über den analytischen Rahmen hinaus. Aus rein biogenetischen Gründen war aber anzunehmen, dass auch die Alkaloide von *Rauwolfia serpentina*, gleich wie diejenigen aus *R. canescens*, Indolbasen sein mussten.

Die erste eingehende Untersuchung des Ajmalins stammt von *Mukherji, Robinson & Schlittler*²⁾, ihre Ergebnisse haben es gestattet, für Ajmalin die beiden folgenden Konstitutionen als Arbeitshypothese aufzustellen, wobei der Formel I der Vorzug gegeben wird:



Bei der Isolierung des Ajmalins fielen stets grössere Mengen starker Basenfraktion an. Wir haben deshalb gleichzeitig mit der Erforschung des Ajmalins auch die Bearbeitung der starken Basen, vor allem des Serpentins, in die Hand genommen.

a) Isolierung des Serpentins.

Schon bei unseren ersten Extraktionsversuchen haben wir feststellen können, dass *Siddiqui's* Vorschrift für die Darstellung grösserer Mengen Serpentin wenig geeignet war. Wir haben deshalb ein zweistufiges Extraktionsverfahren ausgearbeitet, bei welchem in der ersten Stufe die mit Ammoniak befeuchteten, vermahlenden Rauwolfia-

¹⁾ *L. van Itallie & A. J. Steenhauer*, Arch. Pharm. **270**, 313 (1932).

²⁾ *D. Mukherji, R. Robinson & E. Schlittler*, Exper. **5**, 215 (1949).

wurzeln mit Äthylenchlorid ausgezogen wurden. Dieser Extrakt enthielt die schwachen Basen, vor allem Ajmalin. Das Wurzelpulver wurde nun wieder getrocknet und anschliessend mit Methanol + 1% Eisessig percoliert. Dieser Extrakt enthielt die starken Basen, vor allem das Serpentin, daneben noch etwas Ajmalin, das von Äthylenchlorid nicht aufgenommen worden war. Die weitere Aufarbeitung des Extrakts ist aus dem Aufarbeitungsschema ersichtlich. Trotzdem das Verfahren kompliziert erscheint, hat es sich bei wiederholten Aufarbeitungen sehr gut bewährt. Um zu vermeiden, dass die in beträchtlicher Menge vorhandenen Harze all zu grosse Alkaloidmengen adsorbierten, haben wir meist in starker Verdünnung gearbeitet. Ein Ausschütteln der Gesamtalkaloide mit Amylalkohol aus alkalischer Lösung hat sich gut bewährt, da der Amylalkohol verhältnismässig wenig Harze aufnahm. Allerdings konnten die Basen dem Amylalkohol mit verdünnter Essigsäure nicht entzogen werden; dies gelang erst nach starkem Konzentrieren des Amylalkohols im Vakuum. Die noch vorhandenen schwachen Basen wurden durch Ausschütteln aus ammoniakalischer Lösung mit Äther + 10% Methanol entfernt. Die starken Basen wurden vom gleichen Lösungsmittelgemisch erst bei stark alkalischer Reaktion aufgenommen. Zum Schluss wurde die starke Basenfraktion in essigsaurer Lösung mit überschüssigem Ammonitrat versetzt; dabei fiel das Serpentin als schwerlösliches Nitrat aus. Dieses wurde durch Umkristallisieren aus sehr verdünnter Ammonitratlösung gereinigt. Aus dem Nitrat wurde die freie Serpentinbase am besten durch Zugabe konzentrierter Natronlauge zur wässrigen Nitratlösung gefällt, diese mit Wasser gewaschen, im Exsikkator getrocknet und anschliessend aus Äthanol umkristallisiert. Obgleich wir auf diesem Weg beträchtliche Mengen Serpentin hergestellt haben, gelang es uns nicht, das von *Siddiqui* (loc. cit.) beschriebene Serpentinin aufzufinden. Alle Nebenfraktionen (siehe Extraktionsschema) lieferten nur ölige Salze und amorphe Basen.

b) Charakterisierung der Serpentinbase und der Serpentin-salze.

Serpentin kristallisiert aus absolutem Äthanol oder aus verdünntem Ammoniak in intensiv gelben Stäbchen oder Plättchen. In Methanol löst es sich sehr leicht, so dass es aus diesem Lösungsmittel nicht umkristallisiert werden kann. Im übrigen können wir die Angaben von *Siddiqui* über die Löslichkeit des Serpentin in den verschiedenen organischen Lösungsmitteln bestätigen.

Aus Alkohol umkristallisiertes, lufttrockenes Serpentin schmilzt bei 157–158°. Durch Trocknen im Hochvakuum bei 120° steigt der Smp. auf ca. 175°, die Base enthält aber auch dann noch Kristalllösungsmittel. Durch Trocknen bei 150° verlieren die Serpentin-kristalle 11–12% an Gewicht und werden rot, was mit den Angaben

Siddiqui's übereinstimmt. Immerhin scheint sich das Serpentin bei derartigen Temperaturen zu zersetzen, da es durch Anreiben mit Äthanol nicht mehr quantitativ regeneriert werden kann.

Die Bestimmung der Bruttoformel des Serpentin hat uns grosse Schwierigkeiten gemacht. Anfangs schienen unsere Verbrennungen auf die Formel $C_{20}H_{20}O_3N + CH_3CH_2OH$ zu stimmen. *Siddiqui* gibt die Formel der lufttrockenen Substanz mit $C_{20}H_{20}O_3N_2 + 1,5$ oder $3,5 H_2O$ an. Getrocknete Präparate waren äusserst hygroskopisch, was das Analysieren sehr erschwerte. Aus verdünntem Ammoniak umkristallisiertes oder längere Zeit an der Luft liegen gelassenes Serpentin gab Analysenwerte, die auf die Formel $C_{21}H_{22}O_3N_2 + 0,5 H_2O$ stimmten. Trotzdem wir mehr als 20 Analysen der freien Base durchgeführt hatten, konnten wir nicht entscheiden, ob dem Serpentin eine Formel mit 20 oder 21 Kohlenstoffatomen zukommt. Ähnliche Schwierigkeiten zeigten sich übrigens auch bei dem wahrscheinlich ähnlich gebauten Alstonin¹⁾, einem Alkaloid mit der Bruttoformel $C_{21}H_{20}O_3N_2$; das freie Alstonin ist überhaupt nicht beständig. An Salzen des Serpentin haben wir das Hydrochlorid, Perchlorat, Sulfat, Pikrat und das Jodmethyolat dargestellt und analysiert. Die Salze mit Mineralsäuren kristallisieren mit 2 Mol Kristallwasser, die das Sulfat und das Perchlorat bei Zimmertemperatur abgeben. Chlorid und Nitrat verlieren 1 Mol Wasser bei 100° und das zweite Mol erst beim Zersetzungspunkt. Alle getrockneten Salze sind hygroskopisch; mit Ausnahme des Pikrats sind alle nur schwach gelb gefärbt und unterscheiden sich dadurch ganz wesentlich von der freien Serpentinbase, deren Farbe ein intensives Gelb ist. In verdünnter Lösung zeigen die Salze eine stark blaue Fluoreszenz. Die Verbrennungswerte aller Salze haben eindeutig ergeben, dass dem Serpentin nicht *Siddiqui's* Formel $C_{20}H_{20}O_3N_2$, sondern die um CH_2 vergrösserte Formel $C_{21}H_{22}O_3N_2$ zugeteilt werden muss.

c) Die funktionellen Gruppen des Serpentin.

Nach *Siddiqui* (loc. cit.) soll Serpentin eine Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe besitzen. Die Hydroxylgruppe haben wir nicht nachweisen können; so haben wir z. B. vergebens versucht, eine Acetylverbindung darzustellen. Auch das IR.-Spektrum sprach eindeutig gegen eine Hydroxylgruppe. Eine Methoxylgruppe ist nach *Zeisel* sehr leicht nachweisbar. Sie liegt in Form einer Carbomethoxygruppe vor, die gegen hydrolytische Einflüsse allerdings ziemlich resistent ist. Beim Kochen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge erhält man jedoch das intensiv gelb gefärbte Kalisalz der Serpentinssäure. Daraus kann die freie, nur noch schwach gelb gefärbte Serpentinssäure gewonnen

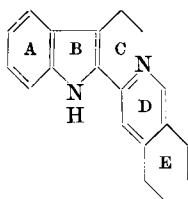
¹⁾ *T. M. Sharp*, Soc. **1934**, 287, 1227; **1938**, 1353; *R. C. Elderfield et al.*, J. Org. Chem. **7**, 556, 573 (1942).

werden, ihr Schmelzpunkt liegt über 350° . Sie ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich, was auf eine Betainstruktur schliessen lässt. Bei der Wiederveresterung mit absolutem Methanol und Salzsäure erhält man ein Esteralkaloid vom Smp. $156\text{--}158^{\circ}$, von dem wir noch nicht mit absoluter Sicherheit sagen können, ob es sich tatsächlich wieder um Serpentin handelt. Das dritte Sauerstoffatom des Serpentins liegt wahrscheinlich als Ätherbrücke vor, da weder eine Hydroxylgruppe noch eine Carbonylgruppe nachgewiesen werden konnte.

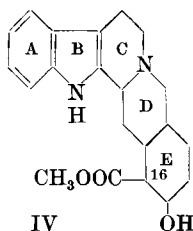
Serpentin enthält zwei Stickstoffatome, von denen aber nur das eine basische Eigenschaften besitzt. Beide Stickstoffatome sind tertiär, da im IR.-Spektrum keine N–H Absorptionsbande zu sehen ist.

d) Die Konstitution des Serpentins.

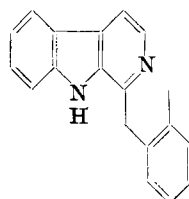
α) Selendehydrierung: Bei der Selendehydrierung des Serpentins wurde eine Base $C_{19}H_{22}N_2$ erhalten, die sich durch UV.-Spektrum, durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt der Base und des Pikrats als identisch mit Alstyryn erwies. Für dieses Dehydrierungsprodukt, das sowohl aus Alstonin¹⁾ wie auch aus Corynanthein²⁾ erhalten werden kann, haben kürzlich Karrer & Enslin³⁾ die Strukturformel III aufgestellt und bewiesen.



III



IV



V

Mit dem Alstyryn waren 19 von den 21 Kohlenstoffatomen des Serpentins erfasst, und überdies wussten wir, dass die beiden abgespaltenen Kohlenstoffatome der Carbomethoxygruppe angehören mussten. Über die Stellung dieser Carbomethoxygruppe in der Serpentinmolekel können wir heute allerdings noch keine genauen Angaben machen. Vielleicht steht sie in der typischen Yohimbinstellung (IV, C-Atom 16), es wäre aber auch möglich, dass sie an irgendein anderes Kohlenstoffatom der Ringe D oder E gebunden wäre.

In Analogie mit den Formeln I und II für Ajmalin nehmen wir das dritte, noch fehlende Sauerstoffatom als Äthersauerstoff im Ring E

¹⁾ T. M. Sharp, Soc. 1938, 1353.

²⁾ M. Janot & R. Goutarel, Ann. pharm. franç. 7, 648 (1949).

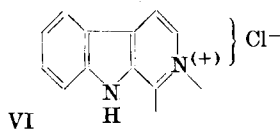
³⁾ P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949); 33, 100 (1950).

an. Eine derartige Stellung würde recht gut die Bildung des Alstyrins (III) bei der Selendehydrierung erklären, denn wäre Ring E carbocyclisch und aromatisierbar, so müsste bei der Selendehydrierung des Serpentin als Hauptprodukt Yobyrin (V) entstehen.

β) Hydrierungen: Die intensiv gelbe Farbe des Serpentin brachte uns zur Auffassung, dass es sich um ein stark ungesättigtes Alkaloid handeln müsse. Im Gegensatz zum Alstonin (loc. cit.), mit dem Serpentin sonst viele Ähnlichkeiten hat, nimmt es in Methanol mit Pt keinen Wasserstoff auf. In Eisessig wird Wasserstoff absorbiert, jedoch sehr langsam und unregelmässig. Das Maximum der Aufnahme beträgt 2 H_2 . Man erhält eine luftempfindliche, unstabile Base, die aber ein gutkristallisiertes Hydrochlorid und Nitrat liefert. Beide Salze zeigten die richtigen Verbrennungswerte für einen Mehrgehalt von 2 H_2 gegenüber Serpentin. Es gelang auch, aus dem Nitrat die kristallisierte Tetrahydrobase zu erhalten, die aber unbeständig ist und sich bald wieder gelb färbt.

Der Verlauf der Hydrierung deutet darauf hin, dass das Serpentin weder eine isolierte Doppelbindung noch eine hydrierbare Carbonylgruppe enthält. Bei einem Yohimbingrundskelett (IV, Ring E mit eingeschobenem Äthersauerstoff) muss das Serpentin 6 Doppelbindungen enthalten. Da die gelbe Farbe nicht von einem chinoiden System herrühren kann, müssen alle Doppelbindungen konjugiert sein. Die starke Fluoreszenz der Serpentin salze in wässriger Lösung deutet auf das Vorliegen eines Harmanderivats hin. Unter den Harmanen sind z. B. die N-Alkylharmane gelb gefärbt.

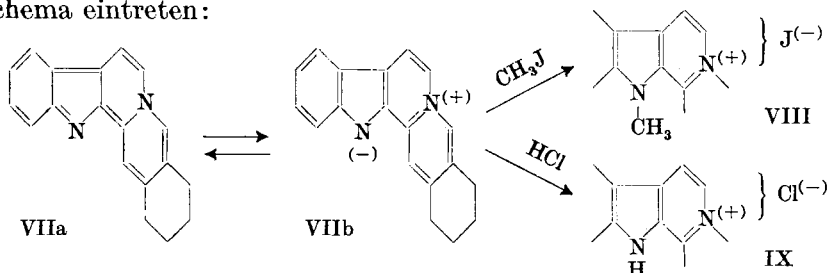
Wir haben nun versucht, anhand von UV.-Spektren das chromophore System des Serpentin und seiner Salze festzulegen. Dabei war auffallend, wie bereits erwähnt, dass die Salzbildung mit einer wesentlichen Farbaufhellung und mit einer Verschiebung des Absorptionsmaximums parallel ging. Die Spektren von Serpentinhydrochlorid und Yobyrinchlormethylat sind sehr ähnlich, es muss also in beiden Salzen das folgende chromophore System (VI) vorliegen:



Andererseits wissen wir aber aus dem IR.-Spektrum, dass die Serpentinbase keine N-H-Gruppe enthalten kann. Es muss also die Hydrochloridbildung unter Umlagerung des Doppelbindungssystems, unter Addition von Wasserstoff an den Indolstickstoff und gleichzeitiger Bildung einer quaternären Base vor sich gehen. Ein ähnliches Verhalten zeigt das Alkaloid Sempervirin¹); es ist dies eine Anhydro-

¹) R. B. Woodward & B. Witkop, Am. Soc. 71, 379 (1949).

niumbase, bei welcher Jodmethylat- und Salzbildung nach folgendem Schema eintreten:



Ganz ähnlich sind die Verhältnisse beim Tetradehydro-yohimbin. Auch hier ist die Salzbildung mit den oben geschilderten Umlagerungen des Doppelbindungssystems verbunden, und in einer kürzlich erschienenen Publikation hat der eine von uns¹⁾ für Tetradehydro-yohimbin einen dem Sempervirin analogen Bau der Ringe A, B und C gefordert.

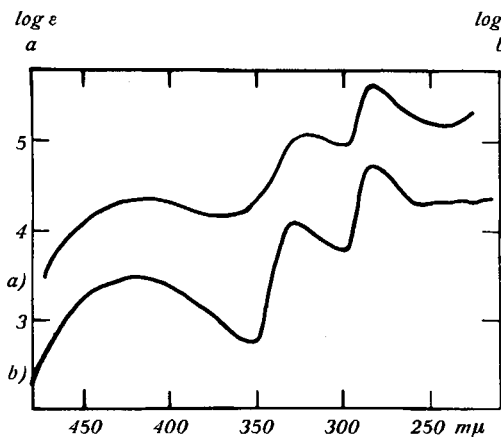


Fig. 1.

a) Tetradehydro-yohimbin²⁾.

b) Serpentin.

Beide Spektren wurden in 0,01-n. alkoholischer KOH aufgenommen.

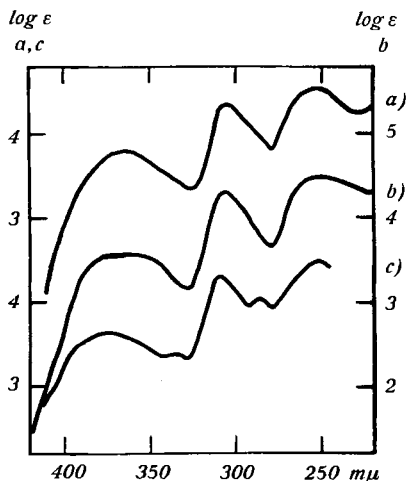


Fig. 2.

a) Tetradehydro-yohimbinnitrat.

b) Serpentin nitrat.

c) Alstoninhydrochlorid³⁾).

Alle drei Spektren wurden in Alkohol aufgenommen.

Die Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

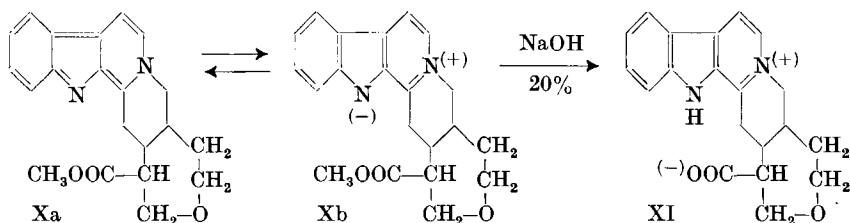
¹⁾ H. Schwarz, Exper. **6**, 330 (1950); über das Spektrum des Serpentin vgl. auch noch die Bemerkung von Raymond-Hamet, C. r. **229**, 1165 (1949).

²⁾ Diese Base scheint nicht ganz rein zu sein. Der Schmelzpunkt lag 4° tiefer, als ihn Hahn et al. (B. **67**, 686 (1934)) angeben.

³⁾ Spektrum nach Leonard & Elderfield, J. Org. Chem. **7**, 556 (1942).

⁴⁾ Das Alstonin, dessen Ähnlichkeit mit dem Serpentin oben oft erwähnt wird, scheint in den Ringen A, B und C (chromophores System) die gleiche Konstitution wie das Serpentin zu haben.

Wir haben nun gefunden, dass Tetradehydro-yohimbin und Serpentin einerseits (Fig. 1) und Tetradehydro-yohimbinnitrat und Serpentinnitrat andererseits (Fig. 2) beinahe identische Spektren zeigen; wir sind deshalb der Ansicht, dass auch dem Serpentin die gleiche Konstruktion der Ringe A, B und C zukommt, wie dem Tetradehydro-yohimbin. Was schliesslich die Ringe D und E des Serpentin betrifft, so bleibt deren Bau vorderhand noch hypothetisch. In Analogie zur Formulierung des Ajmalins (I und II) schreiben wir Ring E sieben-gliedrig mit einem Äthersauerstoff und die Carbomethoxygruppe in Stellung 16. Für das Serpentin und die Serpentinssäure schlagen wir deshalb die Konstitutionsformeln $Xa \leftrightarrow Xb$ und XI vor, die dem chemischen Verhalten dieser Körper am besten gerecht werden.



Experimenteller Teil.

Extraktion der Rauwolfiawurzeln mit Äthylenchlorid.

Das mit verdünntem Ammoniak befeuchtete Rindenpulver wird mit Äthylenchlorid ausgerührt. Man extrahiert derart die schwachen, farblosen Basen (Ajmalin etc.). 1 kg Wurzelrinde liefert bei diesem Verfahren 1–2 g kristallisiertes Ajmalin. Die Anteile an starken, gelben Basen sind gering. Über die Einzelheiten der Ajmalingewinnung wird an anderer Stelle berichtet werden.

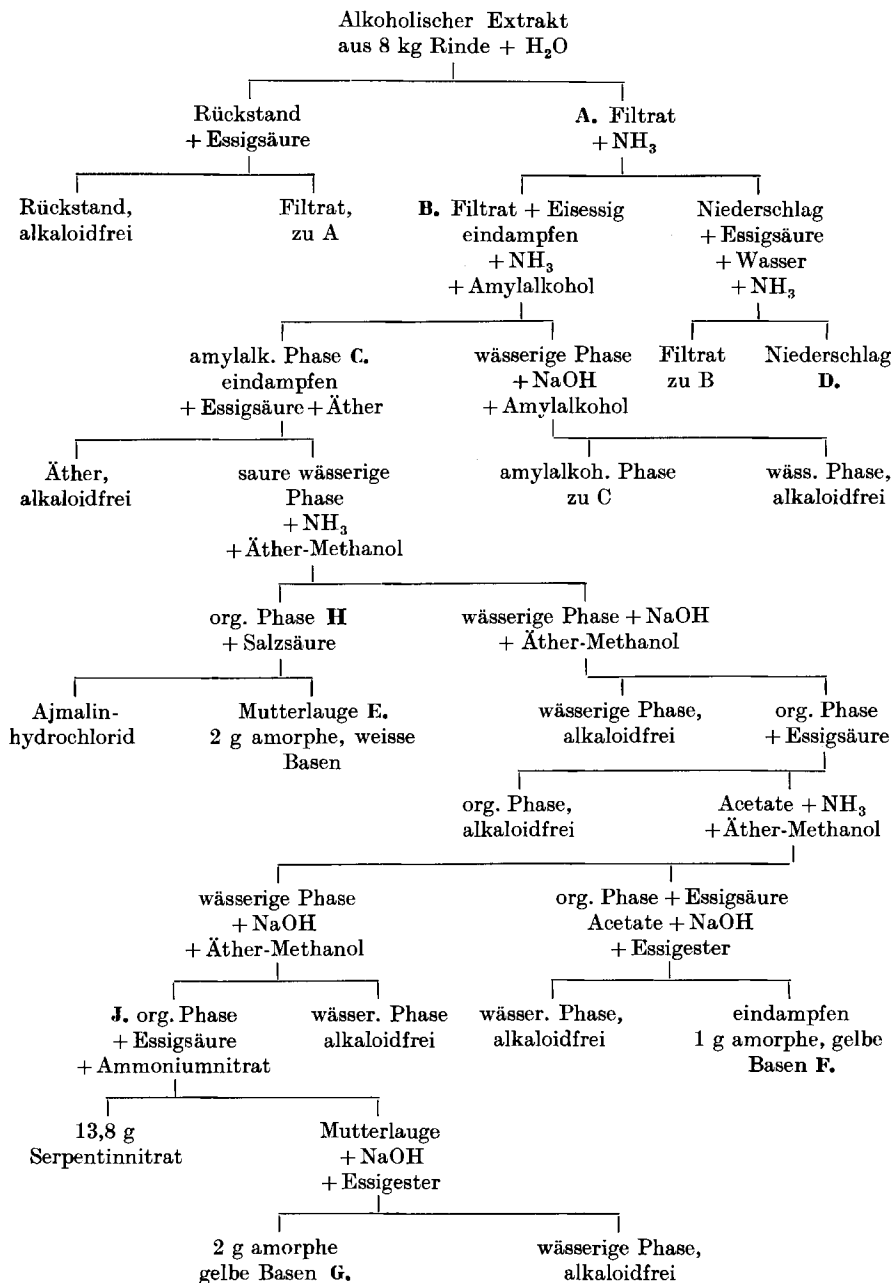
Extraktion der Rauwolfiawurzeln mit Methanol.

56 kg mit Äthylenchlorid vorextrahiertes Material wird in 7 Perkolatoren mit total 400 l Methanol (+ 1% Eisessig) perkoliert und der Extrakt im Vakuum auf ca. 30 l eingedampft. Es wird dann das gleiche Volumen Wasser zugesetzt, am folgenden Tag von viel Harz abfiltriert und im Vakuum auf ca. 14 l eingedampft. Während eines einmonatigen Aufbewahrens des Extrakts im Eisschrank schied sich von neuem Harz ab, von dem nochmals abgessogen wurde. Die derart erhaltene Lösung wird als „erste Stammlösung“ bezeichnet. Das zuletzt ausgefallene Harz ist sehr alkaloidreich, es wird deshalb in 5-proz. Essigsäure aufgenommen und das Unlösliche abfiltriert. Das Filtrat stellt die „zweite Stammlösung“ oder die „Harzfraktion“ dar. Diese wird genau gleich aufgearbeitet wie nachstehend für die „erste Stammlösung“ beschrieben. Man erhält daraus aber nur geringe Mengen an gelben Alkaloiden vom Serpentinotyp, weshalb über dieses Verfahren nicht speziell berichtet wird.

a) Fraktionierung der „ersten Stammlösung“: Dieser Extrakt stellt eine viskose, braune, grün fluoreszierende Flüssigkeit dar; sie wird in Portionen von je 2 l aufgearbeitet. Alle Angaben beziehen sich auf eine solche Ausführung mit 2 l (entspricht 8 kg Wurzelrinde).

Extraktionsschema.

Im experimentellen Teil ist nur der Weg beschrieben, der zur Reindarstellung des Serpentinins führt. Um das Verständnis für evtl. spätere Arbeiten zu erleichtern, werden im Schema alle von uns ausgeführten Fraktionierungen erwähnt.



Beim Zusatz von 6 l Wasser fällt ein brauner harziger Niederschlag aus, von dem nach 24 stünd. Stehen im Eisschrank abfiltriert wird. Den Niederschlag zieht man erschöpfend mit 3-proz. Essigsäure aus und vereinigt die filtrierte Essigsäurelösung mit dem ersten Filtrat. Diese essigsäure Lösung (A, vgl. Extraktionsschema) wird nun mit 500 cm³ 35-proz. Ammoniak versetzt. Es fällt ein voluminöser, brauner, stark alkaloidhaltiger Niederschlag aus, von dem abfiltriert wird (Filtrat = Lösung B). Der Niederschlag wird mit verdünntem Ammoniak gut gewaschen, in Eisessig gelöst und mit 500 cm³ konz. Ammoniak gefällt. Der Niederschlag wird wieder gut gewaschen und getrocknet (D), das Filtrat wird zur Lösung B gegeben. Die Lösung B wird mit Essigsäure neutralisiert und dann im Vakuum bei 50° Badtemperatur auf 2 l eingedampft. Dieses Konzentrat wird anschliessend mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und mit Amylalkohol erschöpfend ausgeschüttelt; passenderweise gibt man gegen Ende der Ausschüttelungen noch etwas konz. Natronlauge zu. Die amylalkoholischen Auszüge werden vereinigt (Lösung C) und im Vakuum auf 100 cm³ eingedampft. Dem Konzentrat wird 250 cm³ Äther zugegeben und das Ganze dann mit 250 cm³, und nachfolgend mit kleineren Portionen, 10-proz. Essigsäure erschöpfend ausgeschüttelt. Die vereinigten essigsäuren Auszüge werden mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, dabei fallen wieder grosse Harzmengen aus, die sich beim Ausschütteln mit Äther-Methanol (9:1) zusammenballen, so dass man abgiessen kann. Die Harze werden durch mehrmaliges Lösen in Essigsäure, Ausfällen mit Ammoniak unter Äther-Methanol und nachfolgendem Ausschütteln alkaloidfrei gemacht. Alle wässrig-ammoniakalischen Phasen werden vereinigt und werden so lange mit Äther-Methanol (9:1) ausgeschüttelt, als dieses Gemisch noch Alkaloide aufnimmt. Dieser Äther-Methanolextrakt H liefert beim Ausschütteln mit 2-n. Salzsäure krist. Ajmalinhydrochlorid. Die wässrig-ammoniakalische Phase enthält nun noch die stärker basischen Alkaloide, die man durch Zusatz von konz. Natronlauge ausfällt und mit Äther-Methanol (9:1) ausschüttelt. Die Alkaloide werden diesem Lösungsmittel durch 10-proz. Essigsäure wieder entzogen. Letzte Reste von ajmalinartigen Alkaloiden werden durch Ammoniakzusatz und durch Ausschütteln mit Äther-Methanol entfernt. Dann wird wie oben mit konz. Natronlauge stark alkalisiert, mit Äther-Methanol erschöpfend ausgezogen und das organische Lösungsmittelgemisch wieder mit 10-proz. Essigsäure erschöpfend ausgeschüttelt (Extrakt J).

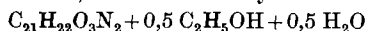
b) Ausfällen des Serpentin als Nitrat und Darstellung der Serpentinbase: Die essigsäure Lösung J wird bis zur schwachen Trübung mit konz. Ammonnitratlösung versetzt. Nach 10minütigem Stehen beginnt sich das Serpentinnitrat kristallinisch auszuschcheiden. Man lässt über Nacht im Eisschrank stehen und filtriert dann ab. Die Mutterlauge gibt mit weiteren Mengen Ammonnitrat keinen krist. Niederschlag mehr. Das krist. Serpentinnitrat wird in möglichst wenig heissem Wasser gelöst, nach dem Filtrieren gibt man zur noch heissen Lösung einige Tropfen konz. Ammonnitratlösung, wonach sich beim Abkühlen Serpentinnitrat in prachtvollen Kristallen ausscheidet. Man erhält derart 11,3 g Nitrat vom Smp. 166—168° (rein 170—172°).

Dieses Nitrat wird in 500 cm³ heissem Wasser gelöst und sorgfältig abgekühlt, um jedes Auskristallisieren zu vermeiden. Aus dieser Lösung wird das Serpentin unter Eiszugabe mit konz. Natronlauge als voluminöser, gelber Niederschlag ausgefällt. Dieser wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und gut abgepresst. Nach dem Trocknen verbleiben 9,4 g rohe, intensiv gelbe Serpentinbase. Diese nimmt man in wenig 99-proz. Äthanol auf, wobei das Alkaloid sofort kristallinisch erstarrt. Nach 2maligem Umkristallisieren aus 99-proz. Äthanol und Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man 8,8 g (= 1,1¹⁰/₁₀₀) reines Serpentin vom Smp. 157°.

Serpentinanalysen:

a) Serpentin, aus Äthanol umkristallisiert: Das zur Analyse verwendete Serpentin wurde 4mal aus 99-proz. Äthanol umkristallisiert. Die lufttrockene Base schmolz bei 157—158° unter Braunfärbung und Aufschäumen. Das Alkaloid erwies sich als ausserordentlich schwer analysierbar, die Analysen wurden in drei verschiedenen Mikrolaboratorien durchgeführt.

α) lufttrocken analysiert:

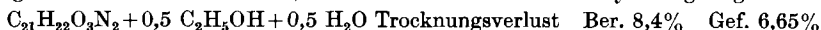


Ber. C 69,09%	Gef. C 68,85; 68,92; 68,66; 69,28; 69,93%
H 6,85%	H 6,58; 6,72; 6,49; 6,47; 6,68%
N 7,33%	N 7,17; 7,14; 7,28%
OCH_3 (1,5 Mol) 12,2 %	OCH_3 13,18%.
2 akt. „H“ 0,52%	akt. „H“ 0,58; 0,62% (= 2,2 und 2,35 Mol)

β) nach 1 ½ monatigem Liegen in Kontakt mit Luft wurden folgende Analysenwerte erhalten:

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 68,46	H 6,67	N 7,60%
	Gef. „ 68,66; 68,26	„ 6,49; 6,40	„ 7,26%

γ) Serpentin, bei 100° und 0,005 mm Hg 2–4 Stunden getrocknet (Smp. der orangefarbenen Kristalle 168–170°) und im Schweinchen zur Analyse eingewogen.



Die Werte dieser Analysenserien schwankten innerhalb ziemlich weiter Grenzen:

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 71,98	H 6,33	N 8,00%
$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$	„ 69,09	„ 6,85	„ 7,33%
	Gef. „ 70,11–72,26	„ 6,04–6,67	„ 7,73%

Anschliessend wurde Serpentin im Wasserstoffstrom während 10 Stunden bei 150° quantitativ getrocknet (Gewichtsverlust 11,18, 12,08%; ber. 12,05%), die Serpentin-kristalle färben sich dabei rotbraun und können mit Äthanol nicht mehr quantitativ in die gelbe Form verwandelt werden, ihr Smp. liegt nun bei 175–177° (*Siddiqui*, Smp. 184°). Dieses getrocknete Serpentin ist äusserst hygroskopisch. Die Verbrennungswerte, die wir hier erhielten, stimmten auf die alte Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ von *Siddiqui*, möglicherweise ist die Substanz aber durch die allzu hohe Trocknungstemperatur z. T. bereits zersetzt worden.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 71,41	H 5,99	N 8,33%
	Gef. „ 71,76; 71,53	„ 5,70; 5,61	„ 8,28; 8,23%

b) Serpentin aus Wasser umkristallisiert: Alkoholhaltiges Serpentin wird in wenig 10-proz. Essigsäure gelöst und in der Hitze mit einigen Tropfen konz. Ammoniak versetzt. Die Farbe der Lösung wird sofort stark gelb, beim Abkühlen kristallisiert das Serpentinhydrat in gelben Nadelbüscheln fast quantitativ aus. Lufttrocken schmilzt dieses Serpentin bei 70–80°, wird wieder fest und schmilzt ein zweites Mal bei 178–180°. Zur Analyse wurde es 14 Stunden bei 0,02 mm Hg und Zimmertemperatur getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2 + 0,5 \text{ H}_2\text{O}$	Ber. C 70,18	H 6,45	N 7,80	OCH_3 8,65%
	Gef. „ 70,50; 70,49	„ 6,57; 6,28	„ 7,74; 7,78	„ 9,21%

Salze des Serpentin.

Wir haben folgende Salze des Serpentin dargestellt: Nitrat, Hydrochlorid ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 178^\circ$, 1% in Wasser), Perchlorat ($[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 185^\circ$, 0,5% in Aceton), Sulfat, Pikrat und Jodmethylat. Die Salze werden am besten aus der essigsauren Lösung des Serpentin durch Zugabe der wässrigen Lösung des entsprechenden Anions ausgefällt. Das Nitrat, Hydrochlorid und Sulfat werden aus Wasser, unter Zugabe einiger Tropfen der entsprechenden Mineralsäure, umkristallisiert. Charakteristisch für die Alkaloide vom Serpentinotyp ist die geringe Löslichkeit des Nitrats¹⁾. Den besten Schmelzpunkt besitzt das Pikrat, am schönsten kristallisiert das Perchlorat. Das Jodmethylat wurde mit Jodmethyl bei 90° in der Bombe dargestellt. Nitrat, Hydrochlorid und Perchlorat kristallisieren mit 2 Mol Kristallwasser. Beim Trocknen im H.V. bei 100° verlieren Nitrat und Hydrochlorid je ein Mol Kristallwasser, das Perchlorat und das Sulfat beide. Die Analysen wurden mit den getrockneten Salzen durchgeführt. Die folgende Tabelle orientiert über die Zusammensetzung dieser Salze:

¹⁾ Vgl. *M. Janot & A. Berton*, C. r. **216**, 564 (1943).

Salze	Smp.	C	H	N	Cl	OCH ₃	NCH ₃	J
B, HNO ₃	170—172°	Ber. 58,46 Gef. 58,43	5,84 5,45	9,74 9,60				
B, HCl + H ₂ O	246—248°	Ber. 62,29 Gef. 62,29	6,22 6,38	6,92 6,80	8,76 8,61			
B, HClO ₄	255—256°	Ber. 55,94 Gef. 55,89	5,14 5,14	6,20 6,40	7,85 7,28	6,90 7,54		
B, H ₂ SO ₄	214°	Ber. 56,24 Gef. 56,15	5,40 5,37	6,24 6,17				
B, C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	261—262°	Ber. 55,96 Gef. 55,88	4,35 4,34	12,09 12,16				
B, CH ₃ J	246°	Ber. 53,66 Gef. 53,71	5,12 4,90	5,69 5,73		6,29 6,31	3,05 2,93	25,79 25,88

Hydrolyse des Serpentin: Serpentinsäure.

1,0 g Serpentin wurde mit 30 cm³ 20-proz. alkoholischer Kalilauge am Rückfluss erhitzt. Die Base löste sich nach kurzer Zeit, die Lösung wurde dann noch während 5 Minuten weiter gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte das intensiv gelb gefärbte Kalisalz der Serpentinsäure aus. Nach 24stündigem Stehen im Eisschrank wurde abgesaugt und das Salz auf Ton getrocknet. Ausbeute 500 mg. Das Kalisalz wurde in 10 cm³ Wasser gelöst, essigsauer gemacht und filtriert. Das Filtrat wurde zum Kochen gebracht und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Beim Abkühlen kristallisierte die Serpentinsäure in Blättchen, Ausbeute 230 mg. Aus der Mutterlauge konnte keine weitere Kristallfraktion mehr gewonnen werden. Die Serpentinsäure kristallisiert aus verdünntem Äthanol in schwach gelben Blättchen; sie ist in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Methanol schwer löslich. Ihr Schmelzpunkt liegt oberhalb 350°. Zur Analyse wurde 3mal aus verdünntem Äthanol umkristallisiert und 8 Stunden bei 120° und 0,02 mm über P₂O₅ getrocknet.

C₂₀H₂₀O₃N₂ + 1,5 H₂O Ber. C 66,10 H 6,38 N 7,71 OCH₃ 0,0%
 Gef. „ 66,16 „ 6,76 „ 7,34 „ 0,0%

Veresterung der Serpentinsäure: 60 mg Serpentinsäure wurden in 10 cm³ absolutem Methanol gelöst und die Lösung unter Einleiten von Salzsäuregas 1 Stunde auf dem Wasserbad in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde abgedampft, in Wasser aufgenommen, mit Natronlauge alkalisiert und mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen verblieb ein rotes Öl, das mit wenig absolutem Äthanol übergossen und mit Serpentin geimpft wurde. Nach 3 Tagen waren 10 mg einer gelben Base auskristallisiert, welche den Smp. 156—158° besass und mit Serpentin keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Selendehydrierung des Serpentin: Alstyrin.

2,0 g Serpentin und 2,0 g schwarzes Selen wurden in einem Mörser gut zerrieben und in einem Rundkolben in ein auf 250° vorgeheiztes Nitratbad getaucht. Es tritt sofort eine Reaktion ein, und Wasser und rote Tröpfchen destillieren in die Vorlage. Innert einer Viertelstunde wird das Bad auf 300° geheizt und 10 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wird der Kolben samt Reaktionsgut im Mörser zu Pulver zerrieben und mit Seesand gemischt. Das Ganze wird im Soxhlet zuerst mit Benzol und anschliessend mit Methanol extrahiert (Dauer jeder Extraktion ca. 10 Stunden).

Die Benzolextrakte werden im Vakuum auf 200 cm³ konzentriert und dann mit 300 cm³ 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt, wobei fast alles Selen in Flocken ausfällt. Beide Phasen werden durch Tierkohle filtriert, wobei die stark braunen Lösungen wesentlich

heller werden. Das Benzol wird noch weiter mit Salzsäure ausgeschüttelt, dann mit Pottasche getrocknet und abgedampft. Das Benzol hinterlässt einen kristallinen Rückstand von ca. 350 mg, dieser wird in Benzol-Petroläther (2:1) aufgenommen und über 7 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Es werden jeweils Fraktionen von 50 cm³ aufgefangen.

Fr. 1	Benzol-Petroläther 2:1	200 mg	braunes Öl
Fr. 2	Benzol-Petroläther 2:1	55 mg	braunes Öl
Fr. 3	Benzol-Petroläther 2:1	20 mg	braunes Öl
Fr. 4	Benzol allein	30 mg	braunes Öl
Fr. 5	Benzol allein	10 mg	braunes Öl
Fr. 6	Benzol-Chloroform 4:1	20 mg	rotes Öl
Fr. 7	Benzol-Chloroform 4:1	10 mg	rotes Öl

Die Fraktionen 2+3 werden im Molekularkolben destilliert. Bei 120° und 0,2 mm destilliert fast das gesamte Öl. Das Destillat wird in Äther aufgenommen, abgedampft und aus Ligroin umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle zeigen den Smp. 110,5–111°. Die Fraktionen 1 und 4+5 liefern bei gleicher Behandlung 100 mg und 35 mg der gleichen Kristalle; durch nochmalige Kristallisation wird der Smp. auf 110–112° erhöht. 30 mg dieses Kristallisats werden in das Pikrat verwandelt und dieses dreimal aus absolutem Äthanol umkristallisiert; das Pikrat schmilzt dann bei 211–212°.

Der salzsaure Benzolauszug von oben wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und die basischen Anteile mit Äther ausgezogen. Die getrocknete Ätherlösung hinterlässt 110 mg kristallisierte Substanz. Diese wird wie oben an Aluminiumoxyd chromatographiert und die ersten Fraktionen werden analog auf freie Base und Pikrat aufgearbeitet. Das erhaltene Pikrat war identisch mit dem oben isolierten Pikrat und auch die freie Base zeigte wieder den Smp. 108–110°. Die Gesamtausbeute an Base betrug 165 mg. Zur Analyse wurde die freie Base nochmals aus Ligroin umkristallisiert, sie zeigte nach dem Trocknen im HV. bei 50° den Smp. 112–113°.

$C_{19}H_{22}N_2$ Ber. C 81,95 H 7,97 N 10,07%
Gef. „ 81,62; 81,62 „ 7,55; 7,48 „ 10,30; 10,21%

Molekularbest. nach *Rast*: Gef. 239; 232; 230; Ber. 278,4.

Das reine Pikrat schmolz bei 212–213°, seine Analyse lieferte folgende Werte:

$C_{25}H_{25}O_7N_5$ Ber. C 59,16 H 4,97 N 13,80%
Gef. „ 59,32; 58,75 „ 4,69; 4,78 „ 13,75; 13,69%

Die Literaturangaben für Alstyrin und die mit ihm identischen Körper Corylin und Corynanthyrin sind die folgenden:

Name	Smp. Base	Smp. Pikrat	Autor
Alstyrin	113° (corr.)	215° (corr.)	<i>Sharp</i> ¹⁾
Corylin	112–113°	212–213°	<i>Janot-Goutarel</i> ²⁾
Corynanthyrin . .	107–108°	218°	<i>Karrer-Enslin</i> ³⁾

Herr Dr. *T. M. Sharp* (*Wellcome Chemical Laboratories*) überliess uns freundlicherweise 10 mg authentisches Alstyrin, wofür wir ihm zu grossem Dank verpflichtet sind. Auf diese Weise war es uns möglich, durch Mischschmelzpunkte die Identität unseres Selendehydrationsprodukts mit Alstyrin zu beweisen:

Smp. unserer Base	110–111°	Smp. unseres Pikrats	212–213°
Smp. von Alstyrin	107–108°	Smp. von Alstyrin-pikrat	211–213°
Mischsmp.	109–110°; 108–109°	Mischsmp.	211–213°

¹⁾ *T. M. Sharp*, Soc. 1938, 1353.

²⁾ *M. Janot & R. Goutarel*, Ann. pharm. franç. 7, 648 (1949).

³⁾ *P. Karrer & P. Enslin*, Helv. 32, 1390 (1949); 33, 100 (1950).

Hydrierungen: Tetrahydro-serpentin.

a) In Methanol: Serpentin nimmt beim Hydrieren mit Platinoxid in Methanol keinen Wasserstoff auf, auch nicht nach Zugabe von Salzsäure oder bei einer Hydrier-temperatur von 50°.

b) In Eisessig: 1,0 g Serpentin wurde in 70 cm³ stabilisiertem Eisessig gelöst und bei 50° mit 100 mg vorreduziertem Platinoxid 50 Stunden lang hydriert. Während weiterer 10 Stunden wurde dann kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Berechneter Wert für Aufnahme von 2 Mol H₂: 118 cm³; aufgenommen 120 cm³.

Die filtrierte Eisessiglösung wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung durch Tierkohle filtriert. Im Filtrat wurde das Nitrat des Tetrahydro-serpentins durch Zugabe von konz. Natriumnitrat-Lösung ausgefällt. Dieses Nitrat kristallisiert aus Wasser in langen, gut ausgebildeten, farblosen Nadeln, die bei 233–235° schmelzen. Zur Analyse wurde 3mal aus Wasser umkristallisiert und zuerst bei Zimmertemperatur und dann bei 100° im Hochvakuum über P₂O₅ quantitativ getrocknet. Gewichtsverlust 1,96%, berechnet für 0,5 Mol Wasser: 2,11%.

C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂ , HNO ₃ + 0,5 H ₂ O	Ber. C 59,14	H 6,62	N 9,85%
	Gef. „ 59,51; 59,48	„ 6,42; 6,40	„ 9,73%

C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂ , HNO ₃	Ber. C 60,43	H 6,50	N 10,07	OCH ₃ 7,28%
(getrocknet bei 100°)	Gef. „ 60,17	„ 6,28	„ 9,85	„ 7,47%

$[\alpha]_D^{20} = +222^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,683, in Methanol)

Gleicherweise wurde auch das Hydrochlorid dargestellt, das aus Wasser plus ein paar Tropfen Äthanol in feinen Nadelchen kristallisiert. Es ist in Alkohol sehr leicht und in Wasser sehr schwer löslich. Zur Analyse wurde 3mal umkristallisiert und 2 Stunden bei 60° und 0,02 mm über P₂O₅ getrocknet, Smp. 257–259°.

C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂ , HCl + 1,5 H ₂ O	Ber. C 60,35	H 7,24	N 6,70	Cl 8,48
	Gef. „ 60,60; 60,50	„ 7,01; 7,19	„ 6,70	„ 8,72%

Tetrahydro-serpentin-Base: 100 mg Nitrat wurden in Wasser suspendiert und mit Chloroform überschichtet. Unter Eiskühlung wurde mit wenig Ammoniak alkalisch gemacht und geschüttelt. Das Nitrat zersetzt sich sehr rasch und die Chloroformschicht färbt sich gelb. Nach dreimaligem Ausschütteln war die wässrige Schicht alkaloidfrei. Die getrockneten Auszüge hinterliessen einen gelblichen Schaum, der über Nacht im Eisschrank kristallin wurde. Das Tetrahydro-serpentin kristallisiert aus Aceton in gelblichen Prismen vom Smp. 137–139°, zur Analyse wurde 4mal umkristallisiert und über Nacht im HV. getrocknet.

C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂	Ber. C 71,16	H 7,39	N 7,90%
C ₂₁ H ₂₂ O ₄ N ₂	„ 68,09	„ 7,07	„ 7,56%
	Gef. „ 69,05; 69,38	„ 7,30; 7,00	„ 7,66%

$[\alpha]_D^{28} = +238^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,84, in Methanol)

Die Acetonlösung färbt sich beim Umkristallisieren immer wieder gelb, wahrscheinlich ist die Base luftempfindlich. In alkoholischer Lösung tritt die Zersetzung unter intensiver Rotfärbung des Lösungsmittels sehr rasch ein.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikroanalytische Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Mikroanalytische Laboratorien der chemischen Anstalt der Universität Basel und der E.T.H. Zürich. Die Spektren verdanken wir den Herren Zoller (Universität Basel), Dr. Ganz (CIBA AG.) und Dr. Günthard (E.T.H. Zürich). Ferner sind wir der CIBA AG. für das Ausgangsmaterial und dessen Extraktion zu grossem Dank verpflichtet.

Zusammenfassung.

Die Darstellung des Alkaloids Serpentin aus den Wurzeln von *Rauwolfia serpentina* Benth. wurde neu ausgearbeitet, und es wurden

nach dem neuen Verfahren grössere Mengen Serpentin dargestellt. Die Base wurde durch Salze charakterisiert und die Summenformel neu zu $C_{21}H_{22}O_3N_2$ bestimmt. Durch Selendehydrierung, Verseifung und Vergleich des UV.-Spektrums mit bekannten Spektren wurde die Konstitution des Serpentin teilweise abgeklärt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

191. Nature de la liaison d'embranchement du glycogène et de l'amylopectine.

Recherches sur l'amidon 48¹⁾

par G. C. Gibbons²⁾ et R. A. Boissonnas³⁾.

(14 VII 50)

Les polysaccharides ramifiés tels que le glycogène ou l'amylopectine contiennent par molécule n points d'embranchement pour $n + 1$ groupes terminaux non réducteurs.

Lorsqu'on étudie les produits de méthylation suivie d'hydrolyse de ces deux polysaccharides, on trouve cependant davantage de diméthylglucoses (provenant théoriquement des points d'embranchement), que de tétraméthylglucose (groupes terminaux non réducteurs)⁴⁾. Ce fait est facilement explicable par une méthylation incomplète de l'amylopectine et du glycogène⁵⁾.

La présence, parmi ces diméthylglucoses, d'une quantité importante de diméthyl-2,3-glucose⁶⁾ indique que la plupart des embranchements prennent naissance en position 6, mais n'exclut cependant pas la possibilité d'embranchements en position 2 ou 3.

Afin de diminuer la quantité de diméthylglucoses provenant d'une méthylation incomplète des restes glucose qui devraient donner des triméthylglucoses par méthylation complète, Meyer, Bernfeld, Boissonnas, Gürtler & Noeltling⁷⁾ méthylient non pas l'amylopectine, mais la dextrine résiduelle provenant de l'attaque de l'amylopectine par la

¹⁾ Recherches sur l'amidon 47, Helv. **33**, 213 (1950).

²⁾ Boursier de l'Université de Londres.

³⁾ Boursier de la Fondation Suisse de Bourses pour chimistes.

⁴⁾ D. J. Bell, Soc. **1944**, 473.

⁵⁾ K. Hess & K. H. Lung, B. **71**, 815 (1938); K. Freudenberg & H. Boppel, B. **71**, 2505 (1938); **73**, 609 (1940); K. H. Meyer & P. Gürtler, Helv. **31**, 100 (1948).

⁶⁾ W. N. Haworth, E. L. Hirst & F. A. Isherwood, Soc. **1937**, 577; K. Freudenberg & H. Boppel, B. **73**, 609 (1940).

⁷⁾ J. Physical and Colloid Chem., **53**, 319 (1949).

nach dem neuen Verfahren grössere Mengen Serpentin dargestellt. Die Base wurde durch Salze charakterisiert und die Summenformel neu zu $C_{21}H_{22}O_3N_2$ bestimmt. Durch Selendehydrierung, Verseifung und Vergleich des UV.-Spektrums mit bekannten Spektren wurde die Konstitution des Serpentin teilweise abgeklärt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

191. Nature de la liaison d'embranchement du glycogène et de l'amylopectine.

Recherches sur l'amidon 48¹⁾

par G. C. Gibbons²⁾ et R. A. Boissonnas³⁾.

(14 VII 50)

Les polysaccharides ramifiés tels que le glycogène ou l'amylopectine contiennent par molécule n points d'embranchement pour $n + 1$ groupes terminaux non réducteurs.

Lorsqu'on étudie les produits de méthylation suivie d'hydrolyse de ces deux polysaccharides, on trouve cependant davantage de diméthylglucoses (provenant théoriquement des points d'embranchement), que de tétraméthylglucose (groupes terminaux non réducteurs)⁴⁾. Ce fait est facilement explicable par une méthylation incomplète de l'amylopectine et du glycogène⁵⁾.

La présence, parmi ces diméthylglucoses, d'une quantité importante de diméthyl-2,3-glucose⁶⁾ indique que la plupart des embranchements prennent naissance en position 6, mais n'exclut cependant pas la possibilité d'embranchements en position 2 ou 3.

Afin de diminuer la quantité de diméthylglucoses provenant d'une méthylation incomplète des restes glucose qui devraient donner des triméthylglucoses par méthylation complète, Meyer, Bernfeld, Boissonnas, Gürtler & Noeltling⁷⁾ méthylient non pas l'amylopectine, mais la dextrine résiduelle provenant de l'attaque de l'amylopectine par la

¹⁾ Recherches sur l'amidon 47, Helv. **33**, 213 (1950).

²⁾ Boursier de l'Université de Londres.

³⁾ Boursier de la Fondation Suisse de Bourses pour chimistes.

⁴⁾ D. J. Bell, Soc. **1944**, 473.

⁵⁾ K. Hess & K. H. Lung, B. **71**, 815 (1938); K. Freudenberg & H. Boppel, B. **71**, 2505 (1938); **73**, 609 (1940); K. H. Meyer & P. Gürtler, Helv. **31**, 100 (1948).

⁶⁾ W. N. Haworth, E. L. Hirst & F. A. Isherwood, Soc. **1937**, 577; K. Freudenberg & H. Boppel, B. **73**, 609 (1940).

⁷⁾ J. Physical and Colloid Chem., **53**, 319 (1949).

β -amylase. Cette dextrine contient le même nombre de groupes terminaux que l'amylopectine de départ, mais seulement $\frac{1}{3}$ des restes glucose de celle-ci, ce qui diminue d'autant la quantité de diméthylglucoses provenant d'une méthylation incomplète. Après hydrolyse, la quantité de diméthyl-2,3-glucose (et donc les embranchements en position 6) est déterminée par mesure de la quantité de formaldéhyde produite par action de l'acide periodique sur le mélange. En effet, dans les conditions d'oxydation employées, aucun autre tétra-, tri-, ou diméthylglucose ne donne de formaldéhyde¹⁾. Le nombre de liaisons 1—6 ainsi trouvé est sensiblement égal au nombre de groupes terminaux. D'autre part, l'absence d'une action mesurable de l'acide periodique sur les produits de méthanolyse de la dextrine méthylée montre que la quantité de diméthyl-2,6-glucoside (oxydable par l'acide periodique aux atomes de carbone 3 et 4), est en tous cas inférieure à $\frac{1}{10}$ de la quantité de diméthyl-2,3-glucose. La présence d'embranchements en 3, qui devraient donner naissance à du diméthyl-2,6-glucose, est ainsi considérée par ces auteurs comme pratiquement exclue.

Bell²⁾ a étudié l'action de l'acide periodique sur les produits d'hydrolyse et de méthanolyse du glycogène méthylé. Ses résultats laissent ouverte la possibilité d'embranchements en position 6 dans le glycogène.

Halsall, Hirst, Jones & Roudier³⁾ renoncent à la méthylation et soumettent directement le polysaccharide à l'oxydation par l'acide periodique. Seuls les restes glucose portant des embranchements en 2 ou en 3 ne peuvent pas être oxydés. La quantité de glucose trouvée après hydrolyse et séparation chromatographique permet donc de mesurer la quantité d'embranchements en 2 ou en 3. En appliquant cette méthode à différentes sortes d'amylopectine, ces auteurs ont montré que la quantité d'embranchements en 2 ou en 3 est inférieure à $\frac{1}{3}$ de celle des embranchements en 6.

Nous avons perfectionné cette méthode en améliorant les conditions d'oxydation à l'acide periodique⁴⁾ et en rendant plus sensible l'estimation chromatographique du glucose.

Nous effectuons l'oxydation en milieu homogène par un excès de métaperiodate de sodium à un pH voisin de 5,6, à 5° et à l'obscurité, pendant 12 jours. Après élimination des sels par dialyse, et hydrolyse, le mélange à examiner est soumis à une chromatographie ascendante sur papier par un mélange n-propanol-eau 7:3 qui assure une excellente séparation du glucose et des autres produits d'oxydation. La quantité de glucose présent sur le chromatogramme est

¹⁾ R. Jeanloz, *Helv.* **27**, 1509 (1944).

²⁾ Soc. **1948**, 992.

³⁾ Nature, **160**, 899 (1947); E. L. Hirst, J. K. N. Jones & A. J. Roudier, Soc. **1948**, 1779.

⁴⁾ Cf. K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **32**, 1102 (1949).

déterminée après révélation à l'hydrogénéphthalate d'aniline¹⁾, par une adaptation de la «spot dilution technic», mise au point par *Polson*²⁾ pour l'estimation des acides aminés séparés par chromatographie.

Appliquée à l'amylopectine de pomme de terre, à la dextrine résiduelle obtenue par l'attaque de la β -amylase sur l'amylopectine de maïs, et au glycogène, cette méthode a donné les résultats indiqués dans le tableau I.

Tableau I.

	Amylopectine	Dextrine	Glycogène
Quantité de substance sur le spot de départ, exprimée en mg de polysaccharide initial . .	11,3	18,0	6,0
mg de glucose séparés par chromatographie . .	0,012	0,040	0,016
% restes glucose non oxydés	0,10	0,20	0,25
% groupes terminaux ³⁾	4,2	11	10,5
Rapport du nombre des embranchements éventuels en 2 ou en 3 sur celui des embranchements en 6	$\frac{1}{42}$	$\frac{1}{55}$	$\frac{1}{42}$

Etant donné les très faibles quantités de glucose mises en évidence par la chromatographie, nous avons voulu nous assurer de la validité de la méthode en excluant la possibilité d'une adsorption du glucose au cours des opérations de neutralisation de l'hydrolysât. Nous avons donc ajouté une quantité connue de glucose à de la dextrine oxydée par l'acide periodique, avant de procéder à l'hydrolyse de celle-ci. L'augmentation de la quantité de glucose trouvée par chromatographie de ce mélange après hydrolyse et neutralisation, correspondait bien à la quantité de glucose ajouté, excluant ainsi toute perte en glucose au cours des opérations de neutralisation.

Ainsi plus de 97–98 % des embranchements sont des embranchements prenant naissance en position 6. Comme la faible quantité de glucose trouvée est expliquable par une oxydation incomplète par l'acide periodique, on peut considérer que la totalité des embranchements de l'amylopectine et du glycogène prennent naissance en position 6.

Nous exprimons au Prof. *Kurt H. Meyer* notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a témoigné à ce travail.

Partie expérimentale.

Polysaccharides.

a) Amylopectine de pomme de terre préparée selon *Meyer & Rathgeb*⁴⁾ et *Meyer & Gibbons*⁵⁾.

¹⁾ *S. M. Partridge*, *Nature* **164**, 443 (1949).

²⁾ *Bioch. et Biophys. Acta* **2**, 575 (1948).

³⁾ *K. H. Meyer & P. Rathgeb*, *Helv.* **31**, 1545 (1948); **32**, 1102 (1949).

⁴⁾ *Helv.* **31**, 1533 (1948).

⁵⁾ *Helv.* **33**, 210 (1950).

- b) Dextrine résiduelle, obtenue par action de la β -amylase sur l'amylopectine de maïs¹⁾.
c) Glycogène commercial de *Hoffmann-La Roche*.

Oxydation par l'acide periodique.

a) et b) 1,5 g d'amylopectine ou 1,5 g de dextrine résiduelle sont triturés avec un peu d'eau froide, chauffés, puis additionnés de 100 cm³ d'eau. Après adjonction de 60 cm³ de métaperiodate de sodium 0,23-m., le pH est amené à 5,6 par un peu de soude caustique, et le volume est porté à 200 cm³. Le mélange est placé à 5° à l'obscurité, et le pH est maintenu à 5,6 par des additions de soude caustique. La mesure de l'acide periodique consommé au cours du temps indique que l'oxydation est terminée en 10 jours. Après 12 jours, l'excès de periodate est détruit par l'éthylèneglycol et la solution est additionnée de deux fois son volume de méthanol à -20°. Le précipité obtenu est suspendu dans 20 à 30 cm³ d'eau et dialysé contre de l'eau distillée, jusqu'à ce que le dialysat ne contienne plus d'iodate. Le contenu du sac de dialyse est additionné d'acide chlorhydrique de façon à donner environ 75 cm³ d'une solution ayant une normalité de 0,5 en acide chlorhydrique. Cette solution est chauffée 2 heures à reflux en atmosphère d'azote. L'acide est alors presque complètement neutralisé par du carbonate d'argent. Le filtrat est concentré, entièrement neutralisé par du carbonate d'argent, et la solution est concentrée à 25° au vide, jusqu'à un volume d'environ 2 cm³.

c) 1,0 g de glycogène est dissous dans l'eau et, après addition de 50 cm³ de métaperiodate de sodium 0,4-m., le volume est porté à 100 cm³. Les autres opérations sont identiques à celles décrites ci-dessus, sauf en ce qui concerne l'hydrolyse, qui est effectuée dans l'H₂SO₄ 0,5-n. pendant 8 heures au bain-marie. La solution est neutralisée par la baryte en léger excès. Celui-ci est précipité par un courant de CO₂. Après filtration, la solution est concentrée à 2,5 cm³.

Chromatographie.

15 mm³ des solutions concentrées neutres ci-dessus sont placés à l'aide d'une micropipette à 2,5 cm du bord le plus large d'une feuille 23 × 29 cm de papier *Whatman* N° 1. Celle-ci est formée en un cylindre et le développement est effectué en chromatographie ascendante²⁾ à 25° par un mélange n-propanol-eau 7:3. Ce mélange donne un R_f de 0,42 pour le glucose, alors que les autres produits de la dégradation oxydative possèdent des R_f supérieurs à 0,57, ce qui assure une très bonne séparation. Le développement est terminé après 8—9 heures. Le papier est séché 10 minutes en courant d'air dans une enceinte à 65°.

La révélation est effectuée par vaporisation du réactif de *Partridge*³⁾ à l'hydrogénophthalate d'aniline (0,93 g d'aniline et 1,66 g d'ac. phtalique dans 100 cm³ de n-butanol saturé d'eau), séchage de 5 min. à 65° et chauffage de 5 min. à 105°.

On procède exactement de même avec des solutions de glucose de concentrations échelonnées entre 0,002 et 0,01 g/cm³.

Par comparaison visuelle et interpolation⁴⁾, il est possible de doser à $\pm 10\%$ la quantité de glucose contenu dans le mélange à analyser. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau I.

Vérification de la méthode.

2 g de dextrine résiduelle sont oxydés, précipités et dialysés comme ci-dessus. Avant de subir les opérations suivantes, une moitié de la solution est additionnée de 10 mg de glucose. Après la concentration finale les volumes sont de 3,2 cm³. 15 mm³ de chacune

¹⁾ G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 286 (1948); K. H. Meyer, P. Bernfeld, P. Rathgeb & P. Gürtler, *Helv.* **31**, 1536 (1949).

²⁾ R. J. Williams & H. Kirby, *Science* **107**, 481 (1948).

³⁾ *Nature* **164**, 443 (1949).

⁴⁾ A. Polson, *Bioch. et Biophys. Acta* **2**, 575 (1948).

des deux solutions sont chromatographiés et leur teneur en glucose est estimée comme ci-dessus. On a trouvé respectivement 0,010 et 0,055 mg de glucose. La différence de 0,045 mg correspond dans la limite d'erreur aux 0,047 mg de glucose ajouté, présent dans a prise de 15 mm³.

RÉSUMÉ.

Par oxydation à l'acide periodique, hydrolyse, chromatographie sur papier et estimation du glucose, il a été possible de montrer que l'amylopectine et le glycogène possèdent moins d'une liaison d'embranchement en position 2 ou 3 pour 40 liaisons d'embranchement en position 6. On peut donc admettre que les ramifications de l'amylopectine et du glycogène prennent uniquement naissance en position 6.

Laboratoire de Chimie Organique et Inorganique
de l'Université de Genève.

192. Über die Vitamin-A-Wirkung des β -Carotin-di-epoxyds und des Luteochroms

von H. v. Euler und P. Karrer.

(15. VII. 50.)

In früheren orientierenden Versuchen¹⁾ war festgestellt worden, dass Carotinoid-epoxyde, welche statt eines unsubstituierten β -Iononringes solche β -Iononringe enthalten, deren Doppelbindung durch ein Oxidosauerstoffatom abgesättigt ist, Vitamin-A-Wirkung besitzen, so dass man zur Annahme berechtigt ist, dass der tierische Organismus diese Epoxydgruppen reduzieren, bzw. ihren Sauerstoff reduktiv zu eliminieren vermag.

In ersten Versuchen¹⁾ hatte sich gezeigt, dass α -Carotin-epoxyd in 10 γ -Dosen, β -Carotin-di-epoxyd in 17 γ -Dosen und Luteochrom in 18 γ -Dosen bei der Ratte volle Vitamin-A-Wirkung besitzen. Kleinere Dosierungen wurden damals nicht geprüft.

Wir hielten es für wünschenswert, die unteren Schwellenwerte der wirksamen Mengen dieser Substanzen festzulegen. β -Carotin-di-epoxyd und Luteochrom wurden daher im Pharmakologischen Laboratorium von F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, nochmals an der Ratte genauer geprüft, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

¹⁾ H. v. Euler, *Helv.* **28**, 1150 (1945) (in Abhandl. Karrer, Jucker, Rutschmann & Steinlin).

des deux solutions sont chromatographiés et leur teneur en glucose est estimée comme ci-dessus. On a trouvé respectivement 0,010 et 0,055 mg de glucose. La différence de 0,045 mg correspond dans la limite d'erreur aux 0,047 mg de glucose ajouté, présent dans a prise de 15 mm³.

RÉSUMÉ.

Par oxydation à l'acide periodique, hydrolyse, chromatographie sur papier et estimation du glucose, il a été possible de montrer que l'amylopectine et le glycogène possèdent moins d'une liaison d'embranchement en position 2 ou 3 pour 40 liaisons d'embranchement en position 6. On peut donc admettre que les ramifications de l'amylopectine et du glycogène prennent uniquement naissance en position 6.

Laboratoire de Chimie Organique et Inorganique
de l'Université de Genève.

192. Über die Vitamin-A-Wirkung des β -Carotin-di-epoxyds und des Luteochroms

von H. v. Euler und P. Karrer.

(15. VII. 50.)

In früheren orientierenden Versuchen¹⁾ war festgestellt worden, dass Carotinoid-epoxyde, welche statt eines unsubstituierten β -Iononringes solche β -Iononringe enthalten, deren Doppelbindung durch ein Oxidosauerstoffatom abgesättigt ist, Vitamin-A-Wirkung besitzen, so dass man zur Annahme berechtigt ist, dass der tierische Organismus diese Epoxydgruppen reduzieren, bzw. ihren Sauerstoff reduktiv zu eliminieren vermag.

In ersten Versuchen¹⁾ hatte sich gezeigt, dass α -Carotin-epoxyd in 10 γ -Dosen, β -Carotin-di-epoxyd in 17 γ -Dosen und Luteochrom in 18 γ -Dosen bei der Ratte volle Vitamin-A-Wirkung besitzen. Kleinere Dosierungen wurden damals nicht geprüft.

Wir hielten es für wünschenswert, die unteren Schwellenwerte der wirksamen Mengen dieser Substanzen festzulegen. β -Carotin-di-epoxyd und Luteochrom wurden daher im Pharmakologischen Laboratorium von F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, nochmals an der Ratte genauer geprüft, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

¹⁾ H. v. Euler, *Helv.* **28**, 1150 (1945) (in Abhandl. Karrer, Jucker, Rutschmann & Steinlin).

Dosen		ermittelte i. E. pro g Substanz	Anzahl der Tiere
β -Carotin-di-epoxyd	5,0 γ	$1,2 \cdot 10^6$	8
	15,0 γ	$0,9 \cdot 10^6$	8
	25,0 γ	$1,1 \cdot 10^6$	8
Luteochrom	5,0 γ	$0,3 \cdot 10^6$	8
	15,0 γ	$0,3 \cdot 10^6$	8
	25,0 γ	$0,4 \cdot 10^6$	8

Da die Vitamin-A-Wirkung von 1 g β -Carotin $1,667 \cdot 10^6$ i. E. entspricht¹⁾, ist β -Carotin-di-epoxyd nur ca. 30% schwächer wirksam als jenes, während Luteochrom nur ca. 20% der Aktivität des β -Carotins besitzt.

Stockholm, Vitamin-Institut,
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

193. Über Cocarboxylase-Wirkung der Triphosphorsäureester eines niedrigeren und eines höheren Thiaminhomologen

von P. Karrer, R. Schwyzer und K. Kostić.

(15. VII. 50.)

Nach F. Schultz²⁾ besitzt das N-(2'-Äthyl-4'-amino-pyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-oxyäthyl-thiazoliumchlorid (I), welches hier als Homothiaminchlorid bezeichnet werden soll, bei Versuchen an der Taube vorzügliche Vitamin-B₁-Wirkung, welche diejenige des Thiamins selbst noch etwas übertreffen soll. Im Gegensatz dazu erwies sich nach demselben Autor das N-(4'-Amino-pyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-oxyäthyl-thiazoliumchlorid (II), das wir als 2'-Desmethyl-thiaminchlorid bezeichnen wollen, im Taubentest ca. 22mal weniger wirksam als Thiaminchlorid. Es schienen uns daher hier zwei Substanzen vorzuliegen, welche sich zur Prüfung der Frage eignen, ob die Vitamin-B₁-Wirksamkeit im tierischen Organismus mit der Cocarboxylase-Wirkung solcher Verbindungen parallel geht oder nicht.

Daher haben wir aus den beiden genannten Thiazoliumsalzen nach der von uns früher für die Darstellung der Thiamintriphosphorsäure und Thiamin-diphosphorsäure angewendeten Methode³⁾ die

¹⁾ Underhill & Coward, Biochem. J. **33**, 589 (1939).

²⁾ Z. physiol. Ch. **265**, 113 (1940).

³⁾ M. Viscontini, G. Bonetti & P. Karrer, Helv. **32**, 1478 (1949). — P. Karrer & M. Viscontini, Helv. **29**, 711 (1946).

Dosen		ermittelte i. E. pro g Substanz	Anzahl der Tiere
β -Carotin-di-epoxyd	5,0 γ	$1,2 \cdot 10^6$	8
	15,0 γ	$0,9 \cdot 10^6$	8
	25,0 γ	$1,1 \cdot 10^6$	8
Luteochrom	5,0 γ	$0,3 \cdot 10^6$	8
	15,0 γ	$0,3 \cdot 10^6$	8
	25,0 γ	$0,4 \cdot 10^6$	8

Da die Vitamin-A-Wirkung von 1 g β -Carotin $1,667 \cdot 10^6$ i. E. entspricht¹⁾, ist β -Carotin-di-epoxyd nur ca. 30% schwächer wirksam als jenes, während Luteochrom nur ca. 20% der Aktivität des β -Carotins besitzt.

Stockholm, Vitamin-Institut,
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

193. Über Cocarboxylase-Wirkung der Triphosphorsäureester eines niedrigeren und eines höheren Thiaminhomologen

von P. Karrer, R. Schwyzer und K. Kostić.

(15. VII. 50.)

Nach F. Schultz²⁾ besitzt das N-(2'-Äthyl-4'-amino-pyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-oxyäthyl-thiazoliumchlorid (I), welches hier als Homothiaminchlorid bezeichnet werden soll, bei Versuchen an der Taube vorzügliche Vitamin-B₁-Wirkung, welche diejenige des Thiamins selbst noch etwas übertreffen soll. Im Gegensatz dazu erwies sich nach demselben Autor das N-(4'-Amino-pyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-oxyäthyl-thiazoliumchlorid (II), das wir als 2'-Desmethyl-thiaminchlorid bezeichnen wollen, im Taubentest ca. 22mal weniger wirksam als Thiaminchlorid. Es schienen uns daher hier zwei Substanzen vorzuliegen, welche sich zur Prüfung der Frage eignen, ob die Vitamin-B₁-Wirksamkeit im tierischen Organismus mit der Cocarboxylase-Wirkung solcher Verbindungen parallel geht oder nicht.

Daher haben wir aus den beiden genannten Thiazoliumsalzen nach der von uns früher für die Darstellung der Thiamintriphosphorsäure und Thiamin-diphosphorsäure angewendeten Methode³⁾ die

¹⁾ Underhill & Coward, Biochem. J. **33**, 589 (1939).

²⁾ Z. physiol. Ch. **265**, 113 (1940).

³⁾ M. Viscontini, G. Bonetti & P. Karrer, Helv. **32**, 1478 (1949). — P. Karrer & M. Viscontini, Helv. **29**, 711 (1946).

entsprechenden Triphosphorsäureester III bzw. IV hergestellt und deren Cocarboxylasewirkung mit jener des Thiamin-triphosphorsäureesters verglichen.

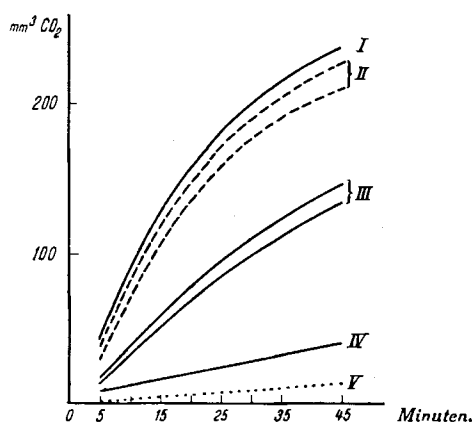
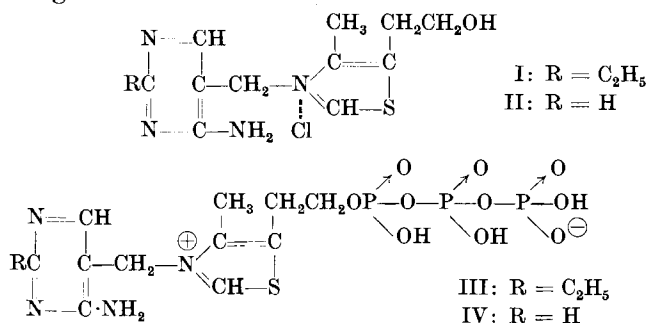


Fig. 1.

- Kurve I = 1000 γ Homothiamin-triphosphorsäure (III).
 „ II = 200 γ Thiamin-triphosphorsäure.
 „ III = 500 γ Homothiamin-triphosphorsäure (III).
 „ IV = 200 γ Homothiamin-triphosphorsäure (III).
 „ V = 1000 γ 2'-Desmethyl-thiamin-triphosphorsäure (VI).

Substrat: Apoccarboxylase aus 0,12 g Trockenhefe,
 Mn- und Mg-Salze,
 1,2 mg brenztraubensaures Natrium auf
 2 cm³ Lösung, pH = 6,2.

Temperatur: 28,5°.

Die Ergebnisse, welche in Fig. 1 graphisch dargestellt sind, lassen erkennen, dass der Triphosphorsäureester des Homothiamins ca. 4 mal weniger wirksam ist als derjenige des Thiamins, während der Triphosphorsäureester des 2'-Desmethylthiamins nur eine ganz unbedeutende Cocarboxylase-Wirkung aufweist.

Eine strenge Parallelität zwischen Thiaminwirkung im Tauben-test und Cocarboxylasewirkung bei der Kohlendioxydabspaltung aus Brenztraubensäure besteht somit bei diesen Verbindungen nicht und

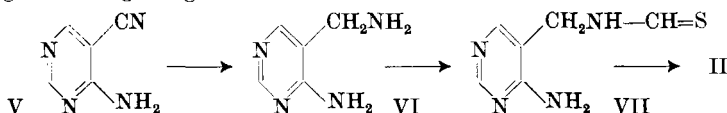
die Annahme wird daher berechtigt sein, dass die Wirkung des Thiamins und ähnlicher Verbindungen in der tierischen Zelle nicht eine reine Cocarboxylase-Wirkung sein kann.

Die vorliegende Abhandlung wurde teilweise mit Mitteln aus den Arbeitsbeschäftigungskrediten des Bundes durchgeführt, wofür wir bestens danken.

Experimenteller Teil.

Synthese des 2'-Desmethyl-thiaminchlorid-hydrochlorids und seines Triphosphorsäureesters.

Wir haben diese bereits bekannte aber nicht im Detail beschriebene Verbindung auf folgendem Wege dargestellt:



1. 4-Amino-5-cyan-pyrimidin (V): Darstellung nach J. Baddiley, B. Lythgoe und A. R. Todd¹⁾ aus Malonnitril und Formamidin. Reinigung durch Kristallisation aus viel Wasser.

2. 4-Amino-5-aminomethyl-pyrimidin (VI)²⁾: 42 g der Verbindung I wurden in 250 cm³ Methanol und 350 cm³ flüssigem Ammoniak bei 100° und 125 Atmosphären Anfangsdruck 6 Stunden lang mit 10 g Raney-Nickel und Wasserstoff gerührt. Hierauf wurde der Ansatz mit 250 cm³ Methanol verdünnt und so lange im Wasserbad zum Sieden erhitzt, bis das Ammoniak vertrieben war. Die Lösung wurde vom Nickel abfiltriert und im Vakuum zur Trockene verdampft. Den kristallinen Rückstand hat man in 600 cm³ absolutem Alkohol gelöst und aus der Lösung mit 75 cm³ konzentrierter Salzsäure das Dihydrochlorid als farblose Kristalle gefällt. Ausbeute 65 g. Zur Analyse wurde ein Teil der Verbindung in der 5fachen Menge 2-n. HCl gelöst und die Lösung mit der 6fachen Menge heissen Alkohols versetzt. Das reine Dihydrochlorid kristallisierte spontan in Form glänzender Schuppen. Die freie Base schmolz bei 134°.

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Cl}_2$ (197) Ber. N 28,4% Gef. N 27,94%

3. 4-Amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin (VIII): 1 g 4-Amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid wurde in Wasser gelöst und mit der berechneten Menge Kaliumkarbonat die Base freigesetzt. Zur gekühlten Mischung haben wir einen Überschuss gelösten Natriumdithioformats zugegeben. Das Endvolumen betrug 18 cm³. Nach einigen Stunden Stehens im Eisbade waren 780 mg der Verbindung VII auskristallisiert. Ausbeute 96% der Theorie. Smp. 174°, derbe Kristalle.

4. 2'-Desmethyl-thiaminchlorid-hydrochlorid (II): 2 g der Verbindung VII wurden in 4 cm³ Ameisensäure gelöst und mit 3 cm³ α -Chlor- γ -acetoxy-propyl-methylketon versetzt. Die Mischung, welche sich leicht erwärmt hatte, hat man 2 Stunden lang bei 100° gerührt. Wenn kein Geruch nach H₂S mehr wahrnehmbar ist (geringe Zersetzung von überschüssigem VII), ist die Reaktion beendet. Nun wurde die dunkelbraune Lösung mit 25 cm³ 2-n. HCl verdünnt und wiederholt mit Chloroform extrahiert. Die wässrige Phase haben wir hierauf (unter Zusatz von Tierkohle) zwecks Verseifung der Acetoxygruppe 1 Stunde bei 40–50° gerührt, filtriert und im Vakuum auf wenige cm³ eingengt, worauf sich eine schwerlösliche Verunreinigung abfiltrieren liess (Waschen mit 21-proz. Salzsäure). Das Filtrat wurde mit dem 4-fachen Volumen Alkohol versetzt, worauf 1,52 g ziemlich reines Desmethyl-thiaminchlorid-hydrochlorid (II) auskristallisierten. Umkristallisation aus einer Mischung von Alkohol und 2-n. Salzsäure. Feine, stäbchenförmige Kristalle, welche sich bei 170° bräunen und sich oberhalb 250° zersetzen. Thiochromtest stark positiv.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}_4\text{ClS}$, HCl (322) Ber. C 40,70 H 5,12 N 17,38%
Gef. „ 41,07 „ 5,20 „ 17,47%

¹⁾ Soc. 1943, 386.

²⁾ Reduktionsmethode vgl. W. Huber, Am. Soc. 66, 876 (1944).

5. 2'-Desmethyl-thiamin-triphosphorsäure: Darstellung analog den Angaben von *Viscontini, Bonetti & Karrer*¹⁾. Das mit Aceton aus der wässrigen Lösung des Reaktionsgemisches ausgefällte Öl muss mindestens 6mal mit Eiswasser-Aceton umgefällt werden, bis das entstehende Produkt frei von Phosphationen ist. Das Öl, welches schliesslich erhalten wird, wird beim Anreiben mit wenig absolutem Alkohol (ohne Aceton) sofort fest. Das farblose Pulver ist nicht sehr hygroskopisch. Ausbeute 0,6 g aus 0,5 g II.

$C_{11}H_{17}O_{10}N_4SP_3$, H_2O (508) Ber. Gesamt-P 18,4 N 11,05%
Gef. Gesamt-P 18,8 „ 9,9 %

Verhältnis von leicht absaltbarem Phosphor zu Gesamtphosphor:
Ber. 0,66 Gef. 0,65.

Synthese des Homothiaminchlorid-hydrochlorids und seines Triphosphorsäureesters.

Diese Verbindungen wurden vollkommen analog dargestellt wie das vorbeschriebene 2'-Desmethyl-thiaminchlorid-hydrochlorid und sein Triphosphorsäureester. Über die einzelnen Zwischenprodukte der Synthese ist noch folgendes zu sagen.

1. 2-Äthyl-4-amino-5-cyan-pyrimidin: Dessen Darstellung erfolgte nach *W. Huber & H. A. Hölscher*²⁾ aus Äthoxymethylen-malonsäure-dinitril und Propionamidin. Die Reinigung der Verbindung wurde durch Kristallisation aus Methanol vorgenommen.

2. 2-Äthyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin³⁾: Die Verbindung wurde wie das niedere Homologe VI bereitet, zur Kristallisation in absolutem Alkohol gelöst und in diesen gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet. Durch Zusatz von Äther kann die kristalline Ausscheidung noch vervollständigt werden.

3. 2-Äthyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin: Dargestellt wie Verbindung VII. Die Ausbeute betrug 96% der Theorie. Der Smp. der Verbindung lag bei 145°.

4. Homothiaminchlorid-hydrochlorid (I): Die Verbindung erhielt man aus der vorgenannten Substanz in analoger Weise wie das 2'-Desmethyl-thiaminchlorid-hydrochlorid. Die Umkristallisation der Substanz wurde aus Alkohol vorgenommen. Ihr Smp. lag bei 243–244°, unter Zersetzung.

$C_{13}H_{19}ON_4ClS$, HCl (351) Ber. C 44,44 H 5,70 N 15,85%
Gef. „ 44,29 „ 5,91 „ 15,87%

Zusammenfassung.

Aus N-(2'-Äthyl-4'-amino-pyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-oxy-äthyl-thiazoliumchlorid I (Homothiaminchlorid) sowie aus N-(4'-Amino-pyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-oxyäthyl-thiazoliumchlorid (II) (2'-Desmethyl-thiaminchlorid) wurden die entsprechenden Triphosphorsäureester III bzw. IV dargestellt und auf Cocarboxylase-Wirkung geprüft. Der Triphosphorsäureester des Homothiaminchlorids war ungefähr 4mal weniger wirksam als Cocarboxylase bzw. Thiamin-triphosphorsäureester, der Triphosphorsäureester des 2'-Desmethyl-thiaminchlorids zeigte nur unbedeutende Cocarboxylase-Wirksamkeit. Die Cocarboxylase-Aktivität der genannten drei Verbindungen scheint der Wirksamkeit der drei Phosphorsäure-freien Grundkörper als Vitamin-B₁-Faktoren im Tauben-Test nicht genau parallel zu gehen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. **32**, 1478 (1949).

²⁾ Ber. **71**, 98 (1938).

³⁾ Vgl. *W. Huber*, Am. Soc. **66**, 876 (1944).

194. Über Curare-Alkaloide aus Calebassen.

5. Mitteilung¹⁾

von H. Schmid, A. Ebnöther und P. Karrer.

(15. VII. 50.)

Von den Hauptalkaloiden aus Calebassencurare südamerikanischer Herkunft sticht C-Curarin I, $C_{20}H_{21}N_2^+$, durch seine starke und günstige physiologische Wirksamkeit und seine Halochromiefärbungen mit starker Mineralsäure hervor. Es gelang bis heute nicht, einen tieferen Einblick in den chemischen Aufbau dieses Alkaloids zu gewinnen. *H. Wieland, B. Witkop & K. Bähr*²⁾ erhielten vor einiger Zeit bei Dehydrierungsversuchen aus anderen Calebassenalkaloiden charakteristische Spaltstücke, wie β -Äthylindol und Isochinolin (aus C-Dihydrotoxiferin I) und β -Äthylpyridin (aus C-Toxiferin II). Es gelang den Autoren aber nicht, aus C-Curarin I ähnliche Bruchstücke zu gewinnen.

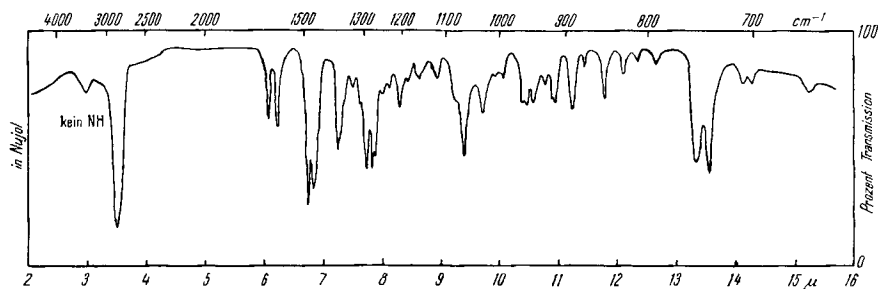


Fig. 1.

C-Curarin-I-Norbase (Nujol).

Wir haben nun die tertiäre C-Curarin-I-Nor-Base³⁾, $[\alpha]_D = +17^\circ$ (Hydrochlorid), im Wasserstoffstrom bei 370° der Destillation mit elektrolytischem Zinkstaub unterworfen. Aus 360 mg Norbase, die in 18 Portionen dehydriert wurden, liessen sich folgende Abbau-
produkte isolieren.

1. β -Äthylpyridin, das man als Pikrat durch Analyse und die Mischprobe identifiziert hat.

2. β -Äthylindol zusammen mit etwas Skatol. Das erhaltene Präparat entspricht vollkommen demjenigen von *H. Wieland* und Mitarbeitern²⁾ aus C-Dihydrotoxiferin I.

¹⁾ 4. Mitteilung, *Helv.* **33**, 512 (1950).

²⁾ *A* **558**, 144 (1947).

³⁾ *Helv.* **29**, 1853 (1946).

3. Carbazol in sehr geringer Menge (0,5 mg) (siehe auch Fig. 4).

4. 1-Methylcarbazol. Die Identifizierung erfolgte durch Analyse und Mischprobe des Pikrates und das UV.-Adsorptionsspektrum der Base (Fig. 5).

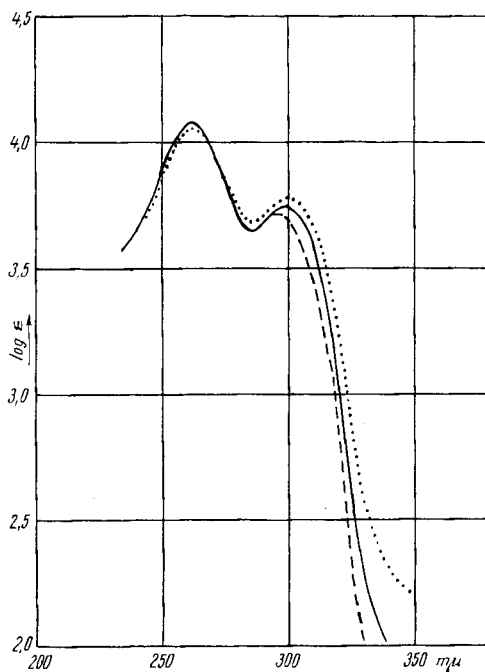


Fig. 2.

- Norcurarin-I-HCl in Alkohol.
- - - Norcurarin-I-HCl in Alkohol-Salzsäure 1:1, pH = 1,20.
- Norcurarin-I-HCl in Alkohol-Natriumhydroxyd 1:1, pH = 11,25.

Da Carbazol bei der Zinkstaubdestillation nicht verändert wird, ist zu schliessen, dass die Äthylgruppe im β -Äthylindol nicht aus solchen Kohlenstoffatomen der Norbase stammen kann, die man in den Spaltstücken Carbazol und 1-Methylcarbazol vorfindet. Von den 19 Kohlenstoffatomen der Norbase ($C_{19}H_{18}N_2$) wird somit der grösste Teil (18 C) in den erwähnten Abbauprodukten wiedergefunden. Wichtig ist der Befund, dass im C-Curarin I das nicht basische Indol-Stickstoffatom ringförmig substituiert ist. Dies nehmen wir deshalb an, weil im Infrarotspektrum (Fig. 1) der Norbase die NH-Bande fehlt¹⁾, weil die *Zerewitinoff*-Bestimmung der Base keinen aktiven Wasserstoff anzeigt und weil sich in der Norbase nur 0,29 Mol. N-Methyl

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. *Hs. H. Günthard* für die Aufnahme und Diskussion des Spektrums bestens.

nachweisen liessen. Einen geringen N-Alkylwert findet man häufig auch bei anderen N-Methyl-freien Indolabkömmlingen¹⁾.

Das Auftreten von β -Äthylindol bei der Zinkstaubdestillation von Norcurarin I macht es wahrscheinlich, dass sich C-Curarin I — wie viele andere Pflanzenbasen — vom Tryptamin ableitet. Die Isolierung von Carbazol und 1-Methylcarbazol schliesst hingegen eine Konstitution nach dem Harmantyp (Yohimbinbasen) aus, obwohl auch im C-Curarin I das basische N-Atom zwei Ringen gemeinsam angehört. Die aufgefundenen Dehydrierungsprodukte weisen hingegen auf eine enge Verwandtschaft von C-Curarin I mit den Strychnos-Alkaloiden hin. Aus Strychnin wurden z. B. als Produkte des energischen Abbaus β -Äthylindol²⁾, β -Collidin³⁾ und Carbazol⁴⁾ gewonnen. Wir möchten heute, bevor nicht weitere Reaktionen, mit deren

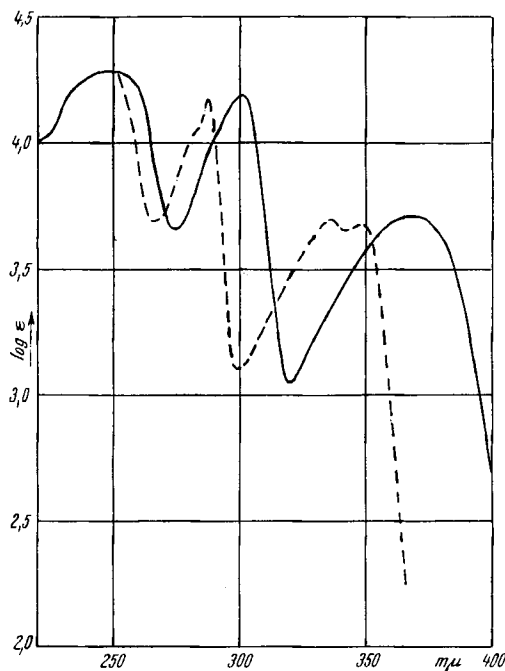


Fig. 3.

—— Harman in Alkohol-Salzsäure 1:1, pH = 1,72.

----- Harman in Alkohol-Natriumhydroxyd 1:1, pH = 11,74.

¹⁾ Die Frage nach der Stellung der NO-Gruppe im „N-Nitroso-C-Curarin-I-chlorid“ (Helv. **29**, 1853 (1946)) ist damit offen.

²⁾ Kotake, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) **12**, 99 (1936); G. R. Clemo, Soc. **1936**, 1695.

³⁾ G. R. Clemo, Soc. **1936**, 1695; G. R. Clemo & T. P. Metcalfe, Soc. **1937**, 1518.

⁴⁾ W. H. Perkin & R. Robinson, Soc. **1910**, 305; G. R. Clemo, W. H. Perkin & R. Robinson, Soc. **1927**, 1589.

Studium wir gegenwärtig beschäftigt sind, ihre Abklärung gefunden haben, auf die Diskussion eines möglichen Konstitutionsbildes für C-Curarin I verzichten. Es sei in diesem Zusammenhang noch auf die Curare-aktiven Strychnidinumsalze hingewiesen¹⁾.

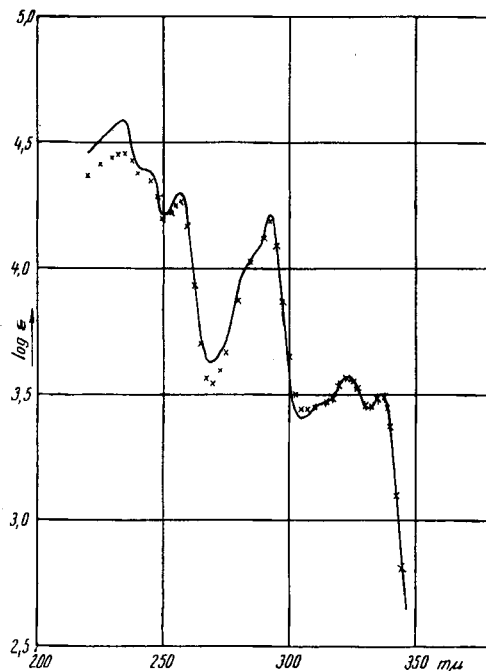


Fig. 4.

———— Carbazol in Alkohol.

xxxxxxx Carbazol aus C-Curarin-I-Norbase in Alkohol.

H. Wieland und Mitarbeiter²⁾ haben gefunden, dass C-Curarin I beim Erhitzen mit Alkali in eine ditertiäre Ätherbase $C_{40}H_{42}ON_4$ übergeht. Da Chinoliniumbasen ein ähnliches Verhalten zeigen, schlossen sie daraus auf das Vorliegen eines Chinolin- oder Isochinolinringes im Alkaloid.

Abgesehen von den schon früher geltend gemachten Argumenten³⁾, schliessen die Resultate der Zinkstaubdestillation das Vorliegen eines Chinolin- oder Isochinolinringes aus. Läge ein solches System vor, so müsste man einen deutlichen pH-Einfluss auf das Spektrum der Norbase erwarten. Dies ist, wie aus Fig. 2 hervorgeht, nicht der Fall. Harman hingegen zeigt eine deutliche Rotverschiebung des Spektrums beim Übergang vom alkalischen ins saure Gebiet (Fig. 3).

¹⁾ P. Karrer, C. H. Eugster & P. Waser, *Helv.* **32**, 2381 (1949).

²⁾ H. Wieland, H. J. Pistor & K. Bähr, *A* **547**, 140 (1941).

³⁾ *Helv.* **29**, 1853 (1946).

Schwerlich im Sinne eines Chinolin oder Isochinolinringes interpretierbar sind die Befunde von *H. Wieland* und Mitarbeitern¹⁾, dass Tetrahydro-curarin I, in dem ein das basische N-Atom als Ringglied einschliessender Sechsring hydriert sein soll, durch Alkali ebenfalls in eine ditertiäre C₄₀-Ätherbase umgewandelt wird.

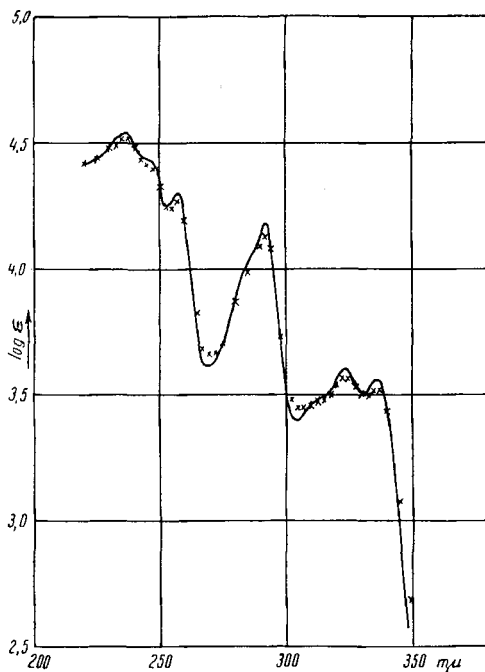


Fig. 5.

—— 1-Methylcarbazol in Alkohl.

xxxxxxx 1-Methylcarbazol aus C-Curarin-I-Norbase in Alkohl.

Wir haben schon wiederholt²⁾ auf die grosse Ähnlichkeit von Toxiferin I aus *Strychnos toxifera*³⁾⁴⁾ und C-Toxiferin I aus *Calebassencurare* hingewiesen. Wir verdanken Herrn Prof. *Harald King*, London, eine Probe von Toxiferin I, womit jetzt ein direkter Vergleich durchführbar wurde. Beide Alkaloide geben identische H₂SO₄-FeCl₃-Reaktion²⁾ und zeigen gleiches Verhalten bei der Papierchromatographie (siehe experimenteller Teil). Die Identität von Toxiferin I aus *Calebassencurare* und Toxiferin I aus *Strychnos toxifera* ist somit sichergestellt.

Wir danken der *Eidgenössischen Volkswirtschaftsstiftung* bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ A. 558, 144 (1947).

²⁾ Helv. 30, 1162 (1947).

³⁾ *H. Wieland, K. Bähr & B. Witkop*, A. 547, 156 (1941).

⁴⁾ *H. King*, Soc. 1949, 3263.

Experimenteller Teil.

Kristallisierte C-Curarin-Norbase.

Man löste kristallisiertes Hydrochlorid in Wasser auf und fällte unter Kühlung mit verdünntem Ammoniak die amorphe Base aus. Beim Lösen in Aceton trat nach Zusatz von Wasser alsbald Kristallisation in schönen farblosen Nadeln ein. Die dreimal umgelöste Base gab mit Säuren dieselben Farbreaktionen wie C-Curarin-I-chlorid; sie besass keinen Schmelzpunkt.

Eine Probe wurde im Hochvakuum destilliert:

$C_{19}H_{18}N_2$	Ber. 1 aktives H 0,376	$CH_3(N)$ 5,49%
(274,16)	Gef. 1 aktives H 0,018 (kalt); 0,024 (warm)	„ 1,57%

Zur Drehungsbestimmung hat man das Hydrochlorid 3 Stunden bei 20° über P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +17^\circ (\pm 2^\circ) (c = 1,23; H_2O)$$

Aus den nicht kristallisierenden Hydrochlorid-Mutterlaugen gelang es, durch Chromatographie weitere Mengen von kristallisierter Norbase zu gewinnen. Die freie, dunkelgefärbte Base (~ 300 mg) wurde in 3 cm³ Benzol + 5 cm³ Leichtbenzin (Sdp. < 40°) gelöst und auf eine Säule 5 × 1,3 cm Aluminiumoxyd (*Brockmann*) gegossen. Mit Benzol-Petroläthergemischen wurde nichts eluiert.

Fraktion	Lösungsmittel	
1—3	Benzol	wenig Öl
4—5	Benzol	Öl
6—10	Benzol + 10% Äther	Öl Hauptmenge
11—13	Benzol + 10% Äther	sehr wenig gelbes Öl

Benzol + 30% Äther, sowie Äther eluierten nur noch Spuren eines gelben Öles. Die Fraktionen 4—10 kristallisierten beim Animpfen aus Aceton-Wasser. Man erhielt auf diese Weise noch etwa 200 mg reine C-Curarin-I-Norbase.

Zinkstaubdestillation von C-Curarin-I-Norbase.

Die Destillation wurde in einem schwer schmelzbaren Glasrohr von 7 mm Durchmesser, das an einem Ende in ein U-Rohr ausmündete, ausgeführt. Das Rohr füllte man mit einer 6 cm langen Schicht von frisch durch Elektrolyse hergestelltem Zinkstaub, dann folgte eine Schicht von 800 mg Zinkstaub, der vorher sorgfältig mit 20 mg (rohe) Norbase verrieben worden war. Anschliessend kam eine 1 cm lange reine Zinkstaubschicht. Die Destillationen hat man in einem elektrisch geheizten Aluminiumblock im Wasserstoffstrom vorgenommen bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 30—40 Blasen pro Minute. Zuerst erhitze man die erste, 6 cm lange Zinkstaubschicht auf 370°, dann wurde die substanzhaltige Schicht langsam in den Ofen geschoben. Während des Hineinschiebens der Substanz-Schicht beobachtete man einen Druckanstieg (vor dem Ofen). Der Druck sollte 10—15 cm Schwefelsäure nicht übersteigen. Nach etwa 20 Minuten liess man die Blocktemperatur kurz auf 450° steigen. Das gelbbraune Destillat hat man in einem auf – 80° gekühlten U-Rohr aufgefangen. Insgesamt hat man 18 derartige Destillationen mit zusammen 360 mg Norbase ausgeführt.

Die ätherische Lösung der vereinigten Destillate wurde vorgekühlt und 5 mal mit je 2 cm³ eiskalter 1-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Dann hat man mit 2,5 cm³ Wasser ausgeschüttelt und die vereinigten wässrigen Phasen 2 mal mit Äther zurückgeschüttelt.

Die salzsaure Lösung, welche die stärker basischen Anteile enthielt, wurde mit Kalilauge unter Kühlung auf stark alkalische Reaktion gestellt und mit Äther extrahiert. Der Äther wurde über eine Fraktionierkolonne entfernt und der braune, ölige Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das farblose Destillat hat man mit Kaliumchlorid gesättigt und mit wenig Äther erschöpfend extrahiert. Mit ätherischer Pikrinsäurelösung fällte man aus dem Extrakt das Pikrat, welches 2mal mit Äther ausgekocht und 3mal aus Methanol umgelöst wurde. Smp. 124—126°. Mischschmelzpunkt mit reinem β -Äthylpyridin-pikrat 126—128°.

$C_{13}H_{12}O_7N_4$	Ber. C 46,41	H 3,60	N 16,67%
(336,10)	Gef. „ 46,96; 47,14	„ 3,94; 3,81	„ 16,65%

Die ursprüngliche ätherische Lösung, welche die schwach basischen Anteile enthielt, hat man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über fester Soda getrocknet und über eine Kolonne eingedampft. Den dunklen, öligen Rückstand hat man mittels einer geeignet umgebauten, stark verkleinerten *Craig*'schen Mikrofraktionierkolonne bei 0,01 mm destilliert. Bei 120—125° Ölbadtemperatur destillierte ein farbloses Öl, das sich an der Luft rasch braun färbte, stark nach Indolbasen roch und eine karminrote *Ehrlich*'sche Reaktion gab. Man erhielt insgesamt 3 Fraktionen zu ungefähr 10 mg. Die mittlere Fraktion gab die folgenden Analysenwerte, welche für β -Äthylindol sprechen:

$C_{10}H_{11}N$ (145,09)	Ber. C 82,71	H 7,64%	Gef. C 82,66	H 8,13%
--------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die Fraktionen 1 und 3 hat man in wenig Petroläther (Siedepunkt < 40) aufgenommen und solange mit einer gesättigten, benzolischen Pikrinsäurelösung versetzt, bis sich gerade kein Niederschlag mehr bildete. Nach kurzem Stehen saugte man die roten Kristalle ab und löste aus Benzol-Petroläther um. Das Pikrat beginnt bei 120° zu schmelzen. Bei 148° ist alles durchgeschmolzen.

Analyse: Gef. C 50,77 H 3,56 N 15,43%.

Für ein Gemisch aus 30% Skatolpikrat und 70% β -Äthylindolpikrat berechnet sich

C 50,92	H 3,65	N 15,14%.
---------	--------	-----------

Ein Gemisch aus 30% reinem Skatolpikrat und 70% reinem β -Äthylindolpikrat begann bei 120° zu schmelzen und war bei 146° durchgeschmolzen. Der „Mischschmelzpunkt“ von diesem Gemisch mit dem aus den Fraktionen 1 und 3 erhaltenen Pikrat lag bei 120—140°. Das Präparat entspricht dem Pikratgemisch, wie es bei der Dehydrierung von C-Dihydrotoxiferin I von *H. Wieland & B. Witkop* erhalten wurde.

Das nach der fraktionierten Destillation zurückbleibende dunkle, zähe Öl wurde bei 0,001 mm aus einem Kugelrohr destilliert und dabei 3 Fraktionen aufgefangen.

Fraktion 1	85—95°	(Luftbadtemperatur)	wenig gelbes Öl
„ 2	120—130°	„	zähes, gelbes Öl mit einigen Kristallen
„ 3	150—170°	„	wenig braunes Öl

Die Fraktion 2 hat man 3mal aus tiefsiedendem Petroläther unter Druck umkristallisiert. Man erhielt schliesslich ~ 0,5 mg farblose Kristalle, die einen positiven Stickstofftest nach *Emick* gaben und im UV. eine starke blaue Fluoreszenz zeigten. Die Lösung in konz. Schwefelsäure wird mit Salpetersäure intensiv grün (wie Carbazol). Schmelzpunkt (im zugeschmolzenen Röhrchen) 220—225°. Mischprobe mit Carbazol 233—235° (Carbazol 244°). Auch das Absorptionsspektrum (Fig. 4) spricht für Identität beider Stoffe.

Die öligen Mutterlaugen aus Fraktion 2 hat man nochmals bei 110—125° (Luftbadtemperatur) unter 0,001 mm Druck destilliert. Das in Petroläther gelöste Öl wurde wie oben beschrieben mit benzolischer Pikrinsäurelösung ins Pikrat übergeführt. Das rote Pikrat schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 142—145° (Ausbeute ~ 5 mg) und besteht aus 1-Methylcarbazol-pikrat.

$C_{19}H_{14}O_7N_4$ (410,11)	Ber. C 55,59	H 3,44%	Gef. C 55,90	H 3,81%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die Mischprobe mit reinstem, bei 155°¹⁾ schmelzendem 1-Methylcarbazol-pikrat schmolz bei 143–150°²⁾. Das Aussehen und das Verhalten der Kristalle beider Präparate auf dem *Kofler*-Block sind gleich. Die Mischschmelze erstarrt von 145° an; bei 138–139° ist alles fest. Das Abbaupikrat erstarrt sofort beim Animpfen mit dem synthetischen Pikrat. Zur Aufnahme der Spektren von synthetischem und von durch Abbau erhaltenem 1-Methylcarbazol wurden eingewogene Mengen beider Pikrate in alkoholischer Lösung durch eine kleine Säule von neutralem Aluminiumoxyd filtriert und quantitativ mit Alkohol nachgewaschen. Die Pikrinsäure blieb an der Säule haften. Die beiden Spektren (Fig. 5) sind innerhalb der Fehlergrenze miteinander identisch, unterscheiden sich aber praktisch nicht vom Carbazol-Spektrum.

Papierchromatogramme von Toxiferin I.

1. In 15,5 Stunden wanderten mit dem Lösungsmittelgemisch A³⁾

C-Toxiferin-I-chlorid aus Calebassencurare	18,5 cm
Toxiferin-I-chlorid aus <i>Strychnos toxifera</i>	18,5 cm
2. In 15,5 Stunden wanderten mit dem Lösungsmittelgemisch B³⁾

C-Toxiferin-I-chlorid (Calebasse)	19,4 cm
Toxiferin-I-chlorid (<i>Strychnos toxifera</i>)	19,4 cm

Nach der Durchführung eines zweidimensionalen Chromatogramms (mit A und B) bei dem C-Toxiferin-I- und Toxiferin-I-chlorid gemeinsam aufgetragen wurden, beobachtete man nur einen einzigen Fleck.

Zusammenfassung.

Bei der Zinkstaubdestillation von C-Norcurarin I entstanden β -Äthylpyridin, β -Äthylindol, Carbazol und 1-Methyl-carbazol, womit eine enge Verwandtschaft von C-Curarin I mit den *Strychnos*-Alkaloiden aufgezeigt wird.

Die Identität von Toxiferin I aus *Strychnos toxifera* und C-Toxiferin I aus Calebassencurare wurde papierchromatographisch sichergestellt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Die in der Literatur bisher angegebenen Smp. sind 143,5° (A. **332**, 87 (1904)) und 144° (Soc. **1927**, 486).

²⁾ Im Gemisch mit N-Methylcarbazolpikrat (Smp. 144–146°) trat deutliche Schmelzpunktserniedrigung ein (125–130°).

³⁾ Helv. **33**, 512 (1950).

195. Darstellung einer neuen 9,11-Oktadekadiensäure und der 13,15-Dokosadiensäure aus den einfach ungesättigten Fettsäuren

von H. Schmid und A. Lehmann.

(15. VII. 50.)

Im folgenden berichten wir über einige Versuche, höhere einfach ungesättigte Fettsäuren über die in Allylstellung bromierten Ester in konjugierte, zweifach ungesättigte Säuren überzuführen, die u. a. auch physiologisches Interesse besitzen¹⁾. Schon K. Ziegler²⁾ beobachtete, dass sich Ölsäureester glatt mit ein und mehr Mol. N-Bromsuccinimid umsetzen lässt. Versuche, aus den Bromierungsprodukten durch Bromwasserstoffabspaltung eine Diencarbonsäure herzustellen, verliefen wenig befriedigend und wurden daher nicht beschrieben.

Wir wählten für unsere Versuche aus folgenden Gründen die Elaidinsäure (trans-Form) aus: 1. War zu erwarten, dass hier die HBr-Abspaltung aus dem in Allylstellung bromierten Ester weniger Anlass zu Komplikationen geben würde. 2. Wir haben früher gezeigt³⁾, dass Peroxyde die Ziegler-Bromierung derart katalysieren, dass die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird und damit Bromierungen stattfinden, die ohne Peroxydzusatz ausbleiben. Um in unserem Fall einen möglichst einheitlichen Reaktionsverlauf zu gewährleisten, müssen die zu bromierenden Fettsäureester frei von Peroxyden sein. Ein solchen Ansprüchen genügendes Präparat lässt sich aus der gut zu reinigenden Elaidinsäure (Smp. 44,5°) mit grösserer Sicherheit gewinnen, als aus der empfindlicheren Ölsäure.

Die Bromierung von Elaidinsäure-methylester haben wir mit 1 Mol. Bromsuccinimid in siedendem Tetrachlorkohlenstoff unter Licht⁴⁾ und Sauerstoffausschluss ausgeführt. Der bromierte Ester III, ein nicht ohne Zersetzung destillierbares Öl, lieferte beim Erwärmen mit Collidin auf 130° ein farbloses Öl C₁₉H₃₄O₂, das bei der Hydrierung 1,83 Mol. H₂ aufnahm, eine Exaltation der Molekularrefraktion von 1,64 und im Spektrum ein Maximum bei 230 mμ (lg ε = 4,19) (Fig. 1) zeigte.

Durch Verseifung entstand daraus ein Gemisch von festen und flüssigen Säuren. Die ersteren vom Smp. 32–48° stellen hochwertige konjugierte Oktadekadiensäuren dar: Mit Maleinsäureanhydrid entstand bei 85° ein kristallines Addukt⁵⁾ und bei der Hydrierung wurden

¹⁾ Vgl. z. B. P. Karrer & H. Koenig, *Helv.* **26**, 619 (1943).

²⁾ K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann & E. Winkelmann, *A* **551**, 80 (1942).

³⁾ *Helv.* **29**, 573 (1946).

⁴⁾ Vgl. Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher & K. Miescher, *Helv.* **28**, 1252 (1945).

⁵⁾ Vgl. J. Boeseken & R. Hoovers, *R.* **49**, 1165 (1930).

1,95 Mol. H_2 aufgenommen. Ferner besteht gute Übereinstimmung hinsichtlich der Lage und der Höhe des Absorptionsmaximums (Fig. 1) mit demjenigen von 9,11-Oktadekadiensäure (Smp. 54^0)¹⁾ und von 10,12-Oktadekadiensäure²⁾. Das Isomerengemisch enthält, wie aus Fig. 1 hervorgeht, noch etwa 4% Triencarbonsäuren.

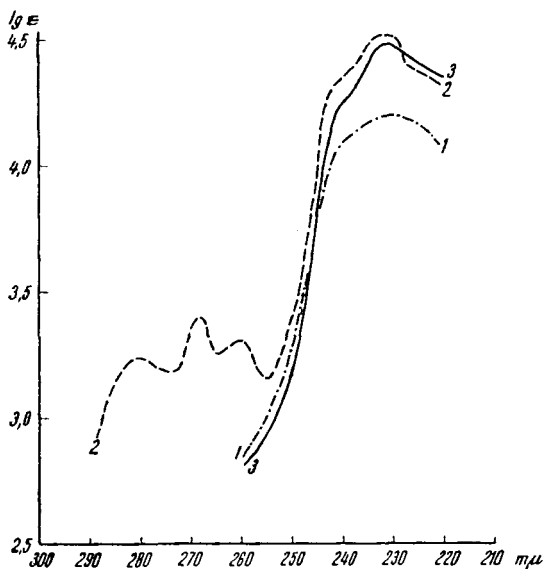


Fig. 1.

1 = Oktadekadiensäure-methylester.

2 = Oktadekadiensäure Smp. $32-48^0$.

3 = 9,11-Oktadekadiensäure Smp. $32-33^0$.

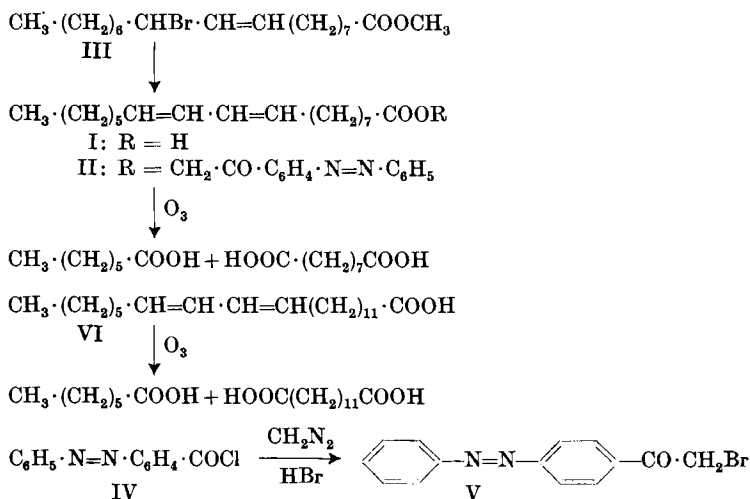
Von der Elaidinsäure leiten sich zwei isomere Monobromester, mit Brom in Stellung 8 oder 11, ab. Bei der HBr-Abspaltung entsteht daraus 7,9 bzw. 9,11-Oktadekadiensäure. Erfolgt die Halogenwasserstoffabspaltung unter gleichzeitiger Allylumlagerung, so könnte sich noch die 8,10-Oktadekadiensäure bilden. Jedes dieser Strukturisomeren kann ferner in stereoisomeren Formen auftreten. Es ist daher verständlich, dass die erhaltene Diensäure ein Isomerengemisch darstellt.

Durch fraktionierte Kristallisation aus Petroläther bei 0^0 und -15^0 konnte daraus in einer Ausbeute von höchstens 40–50% eine Diensäure vom konstanten Schmelzpunkt $32-33^0$ abgetrennt werden, die auf Grund des Spektrums (Fig. 1) und der Hydrierung eine praktisch reine konjugierte Oktadekadiensäure I darstellt. Bei der Ozonisierung bildeten sich Azelainsäure und (nicht ganz reine) Önanth-

¹⁾ L. J. N. van der Hulst, R. **54**, 639 (1935).

²⁾ I. I. Rusoff und Mitarbeiter, Am. Soc. **67**, 673 (1945).

säure. Zur Überprüfung der Einheitlichkeit der Säure vom Smp. 32–33° haben wir ihr Natriumsalz mit p-Phenylazophenacylbromid (V)¹⁾, hergestellt aus IV mit CH_2N_2 und HBr, in den orange gefärbten Ester II (Smp. 76°) umgewandelt, letzteren an neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert und anschliessend wieder verseift. Die Konstanten der Säure erfuhren keine wesentliche Änderung (Smp. 32–33°; $\lg \epsilon_{232} = 4,48$). Durch oxydativen Abbau konnte auch dieses Mal Azelainsäure und Önanthsäure (als p-Bromphenacylester) isoliert werden. Es handelt sich demnach bei der Säure vom Smp. 32–33° um eine neue 9,11-Oktadekadiensäure (I), die aus 11-Bromelaidinsäureester entstanden ist. Von den vier möglichen Stereoisomeren ist bisher nur die *Mangold'sche*²⁾ 9,11-Oktadekadiensäure vom Smp. 54° in reiner Form erhalten worden. Schliesslich schreibt *Smit*³⁾ einer Säure vom Smp. 56°, die er durch Entbromieren einer Tetrabromstearinsäure vom Smp. 124° erhielt, die Struktur einer 9,11-Oktadekadiensäure zu. Abbauprobieren fehlen, so dass die Lage der Doppelbindungen gänzlich unbewiesen ist. Es scheint uns möglich, dass die *Smit'sche* Säure mit der 10,12-Oktadekadiensäure (Smp. 55–57°), die *J. D. v. Mikusch*⁴⁾ durch Alkaliisomerisation von dehydratisierter Ricinolsäure dargestellt hat, identisch ist.



Bis heute sind noch keine Diensäuren mit konjugierter Lage der Doppelbindungen aus der C_{22} -Fettsäurereihe bekannt geworden. Wir wandten daher die vorher beschriebenen Reaktionen auf Brassidinsäure-methylester (trans-Form) an. Aus dem Dienester liess sich durch

¹⁾ Über andere Versuche zur chromatographischen Trennung von p-Phenylazophenacylestern soll später berichtet werden.

²⁾ *C. Mangold*, M. 15, 307 (1894).

³⁾ *W. C. Smit*, R. 49, 547 (1930).

⁴⁾ *Am. Soc.* 64, 1580 (1942).

Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd eine Fraktion mit einem $\lg \varepsilon_{232} = 4,41$ abtrennen (Fig. 2), welche nach der Verseifung 13,15-Dokosadiensäure (VI) vom konst. Smp. 53–54° lieferte. Die Säure mit $\lg \varepsilon_{232} = 4,46$ (Fig. 2) gab nämlich mit Maleinsäureanhydrid ein Addukt vom Smp. 78–79°, nahm bei der Hydrierung 2 Mol Wasserstoff unter Bildung von Behensäure auf und lieferte bei der Ozonisierung Önanthsäure und Brassylsäure. Das Präparat enthält noch 1% Triensäure.

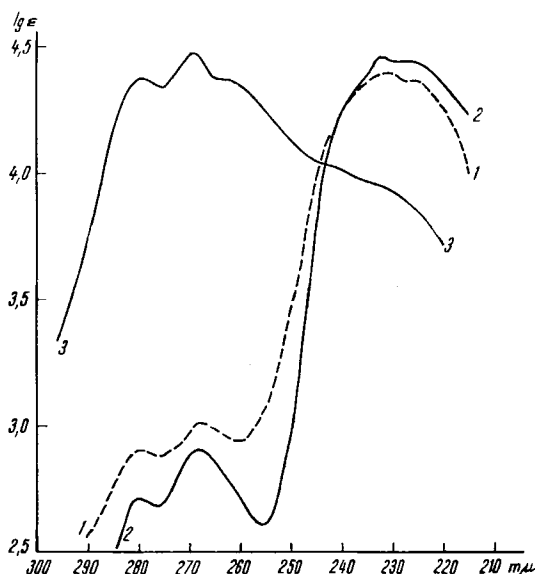


Fig. 2.

- 1 = Dokosadiensäure-methylester.
- 2 = 13,15-Dokosadiensäure Smp. 53–54°.
- 3 = Dokosatriensäure-methylester.

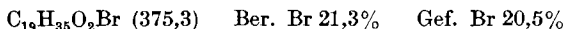
Neben der 13,15-Dokosadiensäure liessen sich in geringerer Menge noch andere konjugierte Diensäuren isolieren, die aber noch nicht näher untersucht wurden. Schliesslich möchten wir noch erwähnen, dass es gelingt, Elaidin- und Brassidinsäuremethylester auch mit 2 Mol. N-Bromsuccinimid umzusetzen. Aus letzterer entstand nach der HBr-Abspaltung ein Öl, das, wie aus Fig. 2 hervorgeht, zu etwa 48% aus einem konjugierten Triensäureester besteht. Das Spektrum stimmt in der Lage der Maxima praktisch mit demjenigen von α - und β -Eläostearinsäure¹⁾ überein. Diese Reaktion wird von uns noch näher bearbeitet.

¹⁾ L. J. N. van der Hulst, R. 54, 639 (1935).

Experimenteller Teil.

9, 11-Oktadekadiensäure (I).

Bromelaidinsäure-methylester (III). Man erhitzte eine Lösung von 10 g frisch unter Stickstoff destilliertem Elaidinsäure-methylester vom Sdp. 164—165°/0,5 mm in 40 cm³ trockenem Tetrachlorkohlenstoff mit 6 g (1 Mol.) fein zerriebenem reinstem N-Bromsuccinimid unter Durchleiten von getrocknetem Stickstoff und unter Lichtausschluss vier Stunden zum Sieden. Nach dieser Zeit war die Bromierung beendet. Nach dem Erkalten nutschte man vom Succinimid ab und dampfte bei 40° im Vakuum ein. Es hinterblieben 12,6 g roher Bromelaidinsäure-methylester. Die Substanz liess sich im Hochvakuum nicht ohne Zersetzung destillieren. Beim Abkühlen auf -30° blieb sie flüssig; mit methanolischer Silbernitratlösung entstand in der Wärme sofort Silberbromid:



Auf eine weitere Reinigung des Bromesters wurde seiner grossen Zersetzlichkeit wegen verzichtet.

Oktadekadiensäure-methylester. Man erhitzte eine Mischung von 10 g Bromelaidinsäure-methylester mit 15 g Collidin unter Rühren mit trockenem Stickstoff langsam auf 130° (Badtemperatur). Innert kurzer Zeit trat Verfestigung der Reaktionsmasse ein. Man setzte noch 10 g Collidin zu und hielt 1 Stunde bei 130°. Nach dem Abkühlen wurde mit Eiswasser und Äther behandelt, die zur Neutralisation des Collidins benötigte Menge eiskalter 5-proz. Salzsäure zugesetzt und die Ätherschicht abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Äther nachextrahiert und die vereinigten Ätherlösungen mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man durch Destillation bei 120—135° (Luftbadtemperatur) unter 0,02 mm Druck 6,4 g eines trüben Öles, das noch nicht ganz frei von Brom war. Man behandelte daher nochmals wie oben beschrieben mit 10 g Collidin, während einer halben Stunde bei 130°. Nach der Aufarbeitung fiel ein farbloses, bromfreies Öl an, das bei 120—125° (Luftbadtemperatur), 0,02 mm destillierte (5,2 g). Bei einem anderen Versuch gewann man aus 23,1 g Elaidinsäure-methylester 16 g Oktadekadiensäure-methylester vom Sdp. 137—143°/0,03 mm.

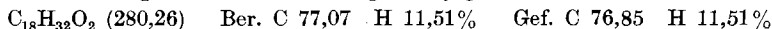


$$n_D^{15} = 1,4695 \quad d_{15} = 0,887 \quad [\text{M}]_D \text{ ter. } 90,54 \quad \text{gef. } 92,18$$

Die Substanz besass ein Spektrum im UV. Max. bei 231 m μ mit einem lg $\epsilon = 4,18$ (Alkohol).

14,62 mg Substanz verbrauchten mit PtO₂ und Wasserstoff in Eisessiglösung geschüttelt, bei 16,6° und 710 mm Druck 2,30 cm³ Wasserstoff, was 1,83 Mol. H₂ entspricht.

Oktadekadiensäure (I). 3 g Oktadekadiensäure-methylester hat man mit 30 cm³ 1-n. alkoholischer Kalilauge unter Stickstoff eine Stunde zum Sieden erhitzt. Danach wurde im Vakuum vom Alkohol befreit, mit Wasser versetzt und die Fettsäuren mit 20 cm³ eiskalter 10-proz. Schwefelsäure in Freiheit gesetzt. Man schüttelte mit Petroläther aus und wusch diese Lösung gründlich mit verdünnter Säure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden die Rohfettsäuren aus 90-proz. Methanol bei 0° und aus tiefsiedendem Petroläther bei -15° umgelöst. Wir erhielten so 2,5 g farblose, plättchenartige Kristalle, die einen unscharfen Smp. von 32—48° zeigten. Es handelt sich, wie aus den unten angeführten Eigenschaften hervorgeht, um ein Gemenge isomerer, hochwertiger konjugierter Diencarbonsäuren.



10,505 mg Substanz in Eisessig gelöst verbrauchten mit PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt bei 18,2° und 725 mm Druck 1,850 cm³ Wasserstoff, was 1,99 Mol entspricht. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 232 \text{ m}\mu$, lg $\epsilon_{232} = 4,52$ (Alkohol).

Dienaddukt. 0,395 g Oktadekadiensäure wurden mit 0,14 g (1 Mol.) frisch destilliertem Maleinsäureanhydrid im Stickstoffstrom auf 85° erhitzt. Man beobachtete anfängliche Gelbfärbung der Mischung. Nach 30 Minuten hat man im Vakuum unter Stickstoff von nicht umgesetztem Maleinsäureanhydrid befreit. Der feste Rückstand wurde aus Benzol-Petroläther und mehrmals aus Äther umgelöst. Ausbeute (nach Aufarbeitung der Mutterlaugen) 320 mg. Die farblosen Kristalle besaßen einen unscharfen Smp. von 78–96°.

$C_{22}H_{34}O_5$ (378,28) Ber. C 69,79 H 9,06% Gef. C 69,77; 69,95 H 9,12; 9,00%

Oktadekadien-(9, 11)-säure (I). 13,05 g wie oben bereitete rohe Oktadekadiensäure hat man durch fraktionierte Kristallisation aus Petroläther bei 0° und bei –15° in folgende Fraktionen zerlegt:

Fraktion	1	2	3	4
Schmelzpunkt	> 80°	48–65°	32–33°	flüssig
Ausbeute	0,68 g	1,55 g	7,20 g	3,20 g

Die Fraktion 3 hat man noch 2 mal bei –15° aus Petroläther umgelöst. Smp. der schönen, farblosen Plättchen 32–33°. Es handelt sich, wie aus den nachfolgenden Experimenten hervorgeht, um praktisch reine Oktadekadien-(9,11)-säure. Zu den weiteren Untersuchungen wurde stets ein frisch umkristallisiertes Präparat verwendet; die Dien-säure ist an der Luft wenig beständig und nimmt nach einiger Zeit ein körniges Aussehen an.

$C_{18}H_{32}O_2$ (280,26) Ber. C 77,07 H 11,51% Gef. C 77,17 H 11,55%

6,841 mg Substanz verbrauchten in Eisessig mit PtO_2 und Wasserstoff geschüttelt bei 17,7° unter 727,5 mm Druck 1,198 cm³ Wasserstoff, was 1,98 Mol entspricht. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 230,5 \text{ m}\mu$, lg $\epsilon_{230,5} = 4,46$ (Alkohol).

Ozonabbau der Oktadekadiensäure vom Smp. 32–33°. 2,0 g Säure wurden in 18 cm³ trockenem Chloroform gelöst und durch diese Lösung bei –15° 36 Liter eines Ozon-Sauerstoffgemisches (0,038 g Ozon/Liter) durchgeleitet. Man dampfte im Vakuum vom Lösungsmittel ab, versetzte mit Wasser und in Portionen mit 18 cm³ 10-proz. Wasserstoffsuperoxyd und erwärmte die Mischung ½ Stunde zum gelinden Sieden. Nach dem Erkalten versetzte man mit 36 cm³ 1-n. Kalilauge und 4 cm³ H₂O₂-Lösung und liess über Nacht stehen. Überschüssiges Wasserstoffsuperoxyd wurde durch Kochen zerstört, dann wurde mit verdünnter Schwefelsäure auf kongosaure Reaktion eingestellt und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit 13 cm³ 1-n. Lauge neutralisiert, im Vakuum eingengt und nach dem Ansäuern mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man durch Destillation bei 125–135° (Luftbadtemperatur) unter 14 mm Druck 340 mg eines farblosen Öles. 278 mg verbrauchten 2,05 cm³ n. KOH. Äquivalentgewicht gef. = 135; für Önanthensäure berechnet sich ein Wert von 130. Aus dem Kalisalz stellte man in üblicher Weise den p-Bromphenacylester dar, der nach dem Umlösen aus Alkohol und Petroläther bei 53–54° schmolz.

$C_{15}H_{19}O_3Br$ (327,07) Ber. C 55,04 H 5,86% Gef. C 55,61 H 6,13%

Aus der Titration, sowie aus der Analyse und dem zu tiefen Schmelzpunkt des Phenacylesters geht hervor, dass die durch Abbau erhaltene Önanthensäure nicht ganz rein war, sondern noch einen Homologen beigemischt enthält.

Der Destillationsrückstand wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther extrahiert. Durch Destillation bei 170–190° (Luftbadtemperatur) und 0,07 mm erhielt man 650 mg Öl, aus dem durch öfteres Umlösen aus Wasser 250 mg Azelainsäure vom Smp. und Mischmp. 105–106° gewonnen werden konnten.

$C_9H_{16}O_4$ (188,13) Ber. C 57,41 H 8,57% Gef. C 57,51 H 8,27%

p-Phenylazophenacylbromid (V). 9,16 g p-Phenylazobenzoylchlorid (IV) wurden in 75 cm³ Äther aufgeschlemmt und unter Wasserausschluss und Kühlung mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach kurzer Zeit begann sich das Diazoketon kristallin abzuscheiden; man liess zur Beendigung der Reaktion über

Nacht im Kälteschrank stehen. Unter gutem Rühren und Kühlen auf 0° wurden langsam 14 cm³ 66-proz. wässrige Bromwasserstoffsäure gelöst in 30 cm³ absolutem Äther zutropfen gelassen. Nach einer Stunde weiteren Rührens wurde vom ausgeschiedenen rohen p-Phenylazophenacylbromid abgesaugt (7 g). Die Mutterlauge wurde mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat gründlich ausgeschüttelt, getrocknet, eingedampft und aus Chloroform-Äther umkristallisiert. Man erhielt 4,1 g rotorange Kristalle vom Smp. 102—104°. Aus der ersten Fraktion liessen sich durch Umlösen aus Chloroform-Äther 4,25 g p-Phenylazophenacylbromid vom Smp. 103—105° isolieren. Aus der eingeeengten Mutterlauge stammten noch 0,5 g. Gesamtausbeute 8,8 g. Smp. nach dem zweimaligen Umlösen aus Benzol 104—105°.

$C_{14}H_{11}ON_2Br$ Ber. C 55,44 H 3,66 Br 26,37%
Gef. „ 55,14 „ 3,76 „ 26,00%

p-Phenylazophenacyl ester aus 9,11-Oktadekadiensäure. 2,2 g Oktadekadiensäure (Smp. 32—33°) wurden in 50 cm³ Alkohol gelöst und mit 7,85 cm³ 1-n. KOH neutralisiert. Die Seifenlösung hat man im Vakuum sorgfältig eingedampft und mit absolutem Alkohol nachverdampft. Man löste in wenig absolutem Alkohol auf, fügte 1,95 g p-Phenylazophenacylbromid zu und erhitzte unter Stickstoff zwei Stunden zum Sieden. Nach dem Erkalten wurde wenig Wasser zugesetzt und die ausgeschiedenen Kristalle abgetrennt. Smp. nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol 75—76,5°. Ausbeute 2,7 g.

2 g des Esters wurden in 10 cm³ Benzol und 20 cm³ tiefsiedendem Petroläther gelöst und über 200 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Entwickelt wurde mit 1 Liter eines Gemisches von Benzol-Petroläther 1 : 2. Die Säule zeigte keine ausgeprägten Zonen und wurde daher in 5 etwa gleich grosse Teile zerlegt. Eluiert wurde mit methanolhaltigem Petroläther.

Fraktion	Lage	Menge	Schmelzpunkt (nach dem Umlösen aus Alkohol)
1	unten	300 mg	79—80,5°
2		400 mg	75,5—76,5°
3		350 mg	75,5—76,5°
4		220 mg	76—77°
5	oben	150 mg	74,5—76,5°

Die Fraktionen 2 und 3 wurden vereinigt und nochmals aus Alkohol umkristallisiert. Orangerote Plättchen vom Smp. 75,5—76,5°. Ausbeute 625 mg.

$C_{32}H_{42}O_3N_2$ (502,36) Ber. C 76,44 H 8,43% Gef. C 76,32 H 8,45%

Verseifung des Esters. 625 mg des obigen Esters wurden mit 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nachher wurde im Vakuum eingeeengt, mit Wasser versetzt, mit verdünnter Schwefelsäure auf kongosaure Reaktion gebracht und mit Petroläther ausgeschüttelt. Die Petrolätherlösung wurde so lange mit 85-proz. Methanol ausgeschüttelt, bis sie nur noch schwach gelb gefärbt war. Die Methanolauszüge hat man mit wenig Petroläther zurückgeschüttelt, die vereinigten Petrolätherauszüge mit wenig Aktivkohle entfärbt, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt schliesslich bei -10° die 9,11-Oktadekadiensäure in Form farbloser Kristalle, die nach nochmaligem Umlösen aus Petroläther bei 32—33° schmolzen. Ausbeute 250 mg.

$C_{18}H_{32}O_2$ (280,26) Ber. C 77,07 H 11,51% Gef. C 77,01 H 11,58%

11,206 mg Substanz verbrauchten in Eisessig mit PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt bei 22° und 720 mm Druck 2,02 cm³ Wasserstoff, 1,98 Mol entsprechend. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 230,5 \text{ m}\mu$ lg $\epsilon_{230,5} = 4,48$ (Alkohol).

Ozonabbau. 200 mg der über den p-Phenylazophenacyl-ester gereinigten Säure haben wir, wie früher beschrieben, ozonisiert. Man isolierte wiederum Azelainsäure vom Smp. und Mischsmp. 105°. Die Monocarbonsäuren lieferten einen, nach öfterem Umlösen aus Alkohol bei 68° schmelzenden p-Bromphenacyl-ester (20 mg). Im Gemisch mit dem entsprechenden Önanthsäurederivat konnte keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet werden.

13,15-Dokosadiensäure (VI).

Brombrassidinsäure-methylester. 20 g Brassidinsäure-methylester vom Smp. 31,5° wurden in 80 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Licht- und Sauerstoffausschluss mit 10,7 g (1 Mol.) fein zerriebenem N-Bromsuccinimid umgesetzt. Nach zwei Stunden war die Reaktion beendet und der Ansatz wurde wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 24 g eines schwach gelben Öles, das bei –20° teilweise fest wurde. Beim Kochen mit methanolischer Silbernitratlösung sofortige AgBr-Ausscheidung. Der Bromester ist nicht ohne Zersetzung destillierbar.

Dokosadiensäure-methylester. 18 g Brombrassidinsäure-methylester und 28 g Collidin wurden unter Stickstoff zwei Stunden auf 130° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man den rohen Dienester nochmals mit 20 g Collidin bei 130–140° behandelt. Der Dienester destillierte bei 175–185° (Luftbadtemperatur) unter 0,07 mm Druck als schwach gelblich gefärbtes Öl, das teilweise erstarrte. Ausbeute 8,5 g.

3 g Ester wurden in 30 cm³ Hexan gelöst und über 180 g neutralem Aluminiumoxyd der Aktivität IV chromatographiert. Entwickelt wurde mit einem Gemisch aus Benzol: Hexan 1:9. Im Durchlauf hat man folgende Fraktionen aufgefangan:

Fraktion	Menge	lg ϵ_{231}	Aussehen
1	520 mg	3,87	fest; farblos
2	460 mg	4,37	teilweise fest
3	970 mg	4,39	fest; farblos
4	865 mg	4,38	flüssig mit festen Anteilen

Fraktion 3 wurde zur Mikrohydrierung nochmals im Hochvakuum destilliert. 5,40 mg Substanz verbrauchten mit PtO₂ und Wasserstoff in Eisessig geschüttelt bei 23,4° und 730 mm Druck 0,80 cm³ Wasserstoff, was 2,05 Mol. entspricht.

UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$ lg $\epsilon_{232} = 4,41$ (Alkohol).

Dokosadien-(13,15)-säure. 0,7 g des oben erhaltenen Esters hat man zwei Stunden mit 15 cm³ 0,5-n. methanolischer Kalilauge unter Stickstoff zum Sieden erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man die Fettsäuren in Petroläther aufgenommen und diese Lösung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die Dokosadien-(13,15)-säure schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Petroläther von –10° bei 53–54°.

C₂₂H₄₀O₂ (336,32) Ber. C 78,50 H 11,99% Gef. C 78,76 H 12,01%

UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$ lg $\epsilon_{232} = 4,46$ (Alkohol).

7,610 mg Substanz verbrauchten in Eisessig mit PtO₂ als Katalysator bei 27° und 722,6 mm Druck 1,160 cm³ Wasserstoff, was 1,98 Mol entspricht. Das Hydrierungsprodukt erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit Behensäure.

Dienaddukt. 100 mg Dokosadien-(13,15)-säure wurden, wie früher beschrieben, mit Maleinsäureanhydrid unter Stickstoff eine Stunde auf 85° erwärmt. Das von überschüssigem Anhydrid im Vakuum befreite Reaktionsprodukt schmolz nach öfterem Umlösen aus Äther-Pentan bei 78–79°. Ausbeute 90 mg.

C₂₆H₄₂O₅ (434,34) Ber. C 71,83 H 9,74% Gef. C 71,63 H 9,47%

Ozonabbau. 200 mg Dokosadiensäure hat man in 20 cm³ Äthylchlorid gelöst und bei –15° mit überschüssigem Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt (100% Überschuss).

Aufgearbeitet wurde wie früher am Beispiel der Oktadekadiensäure beschrieben. Die wasserdampfgefährlichen Säuren verbrauchten zur Neutralisation 4,5 cm³ 0,1-n. Kalilauge. Der daraus bereitete p-Bromphenacyl-ester schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol konstant bei 69°. Keine Schmelzpunktniedrigung im Gemisch mit dem p-Bromphenacyl-ester der Önanthsäure.

Der Rückstand aus der Wasserdampfdestillation wurde mit Äther extrahiert. Der teilweise feste Abdampfückstand lieferte nach dem Waschen mit etwas Petroläther und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser farblose Kristalle vom Smp. 111°, die sich auf Grund der Mischprobe als identisch mit Brassylsäure erwiesen.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung einer neuen, bei 32–33° schmelzenden 9,11-Oktadekadiensäure aus Elaidinsäure und der 13,15-Dokosadiensäure vom Schmelzpunkt 53–54° aus Brassidinsäure beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

196. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques IV¹⁾. Epoxy-3,4-tétrahydro-ionone et ses produits de transformation²⁾

par M. Stoll, P. Bolle et L. Ruzicka.

(9 VIII 48)³⁾

La réduction catalytique de l'époxy-3,4-tétrahydro-ionone (I) permet de préparer et d'étudier différentes hydroxy-tétrahydro-ionones.

Si on réduit l'époxyde I avec une seule molécule d'hydrogène, on obtient un mélange composé de l'époxy-tétrahydro-ionol (II) et des deux hydroxy-tétrahydro-ionones III et IV. La dernière de celles-ci s'anhydrise en V qui est immédiatement réduit⁴⁾ en époxyde saturé VIII.

Si on réduit l'époxyde I avec 2 molécules d'hydrogène, on obtient un mélange de deux glycols VI et VII et d'époxyde saturé VIII dans lequel le glycol VI prédomine⁵⁾.

¹⁾ Voir communication précédente, Helv. **33**, 1245 (1950).

²⁾ Ce travail a été exécuté en 1938.

³⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 10 juillet 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Success de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

⁴⁾ V est par conséquent inaccessible par cette méthode.

⁵⁾ D'après *Kötz & Hoffmann*, J. pr. **110**, 101 (1935), l'hydroxyle secondaire devrait être largement prédominant et partiellement acétylé. Il est toutefois impossible de préciser si cette prédominance est due à la réduction ou à l'action du dissolvant, l'hydroxyle tertiaire produit par ce dernier pouvant disparaître par suite de déshydratation suivie d'hydrogénation.

Aufgearbeitet wurde wie früher am Beispiel der Oktadekadiensäure beschrieben. Die wasserdampfgefährlichen Säuren verbrauchten zur Neutralisation 4,5 cm³ 0,1-n. Kalilauge. Der daraus bereitete p-Bromphenacyl-ester schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol konstant bei 69°. Keine Schmelzpunktniedrigung im Gemisch mit dem p-Bromphenacyl-ester der Önanthsäure.

Der Rückstand aus der Wasserdampfdestillation wurde mit Äther extrahiert. Der teilweise feste Abdampfückstand lieferte nach dem Waschen mit etwas Petroläther und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser farblose Kristalle vom Smp. 111°, die sich auf Grund der Mischprobe als identisch mit Brassylsäure erwiesen.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung einer neuen, bei 32–33° schmelzenden 9,11-Oktadekadiensäure aus Elaidinsäure und der 13,15-Dokosadiensäure vom Schmelzpunkt 53–54° aus Brassidinsäure beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

196. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques IV¹⁾. Epoxy-3,4-tétrahydro-ionone et ses produits de transformation²⁾

par M. Stoll, P. Bolle et L. Ruzicka.

(9 VIII 48)³⁾

La réduction catalytique de l'époxy-3,4-tétrahydro-ionone (I) permet de préparer et d'étudier différentes hydroxy-tétrahydro-ionones.

Si on réduit l'époxyde I avec une seule molécule d'hydrogène, on obtient un mélange composé de l'époxy-tétrahydro-ionol (II) et des deux hydroxy-tétrahydro-ionones III et IV. La dernière de celles-ci s'anhydrise en V qui est immédiatement réduit⁴⁾ en époxyde saturé VIII.

Si on réduit l'époxyde I avec 2 molécules d'hydrogène, on obtient un mélange de deux glycols VI et VII et d'époxyde saturé VIII dans lequel le glycol VI prédomine⁵⁾.

¹⁾ Voir communication précédente, Helv. **33**, 1245 (1950).

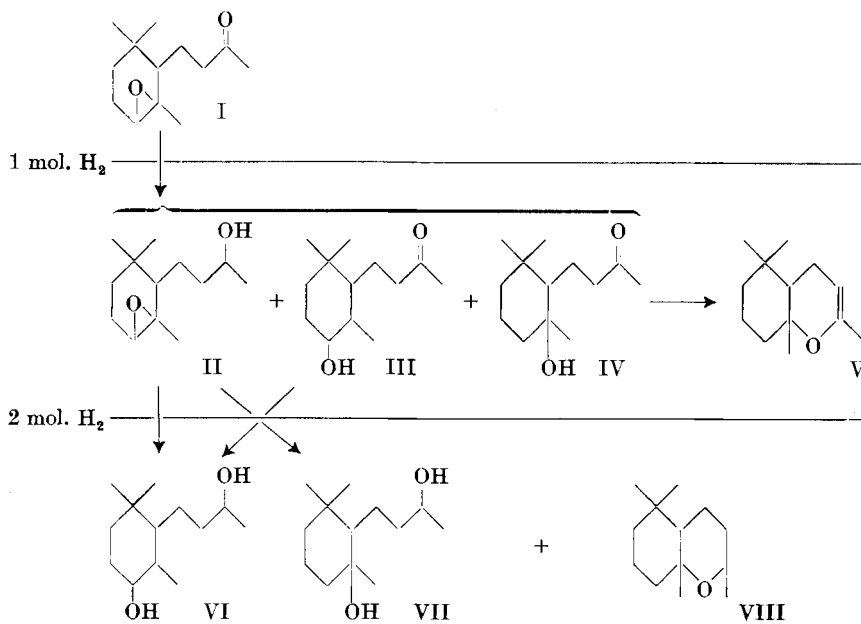
²⁾ Ce travail a été exécuté en 1938.

³⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 10 juillet 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Success de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

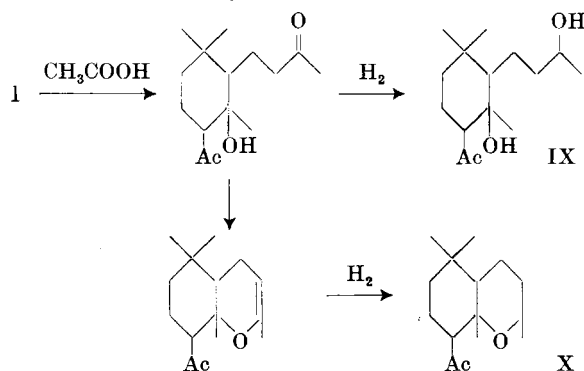
⁴⁾ V est par conséquent inaccessible par cette méthode.

⁵⁾ D'après *Kötz & Hoffmann*, J. pr. **110**, 101 (1935), l'hydroxyle secondaire devrait être largement prédominant et partiellement acétylé. Il est toutefois impossible de préciser si cette prédominance est due à la réduction ou à l'action du dissolvant, l'hydroxyle tertiaire produit par ce dernier pouvant disparaître par suite de déshydratation suivie d'hydrogénation.

Comme toutes les réductions d'époxydes, celle-ci est difficile et ne peut être effectuée qu'en utilisant l'acide acétique comme dissolvant. Cette nécessité complique un peu la réduction par suite de



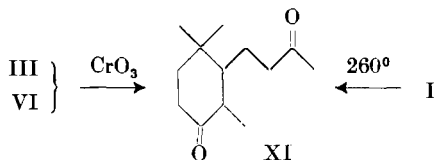
l'action de l'acide acétique sur les groupes époxydique et hydroxylique. On obtient à la place des glycols, d'une part les glycols partiellement acétylés, d'autre part des produits supplémentaires comme le trihydroxy-tétrahydro-ionane IX et l'hydroxy-époxyde X, également partiellement acétylés.



La présence de l'époxyde VIII parmi les produits de la réduction prouve non seulement que la réduction du groupe époxydique mène aussi à un groupe hydroxylique tertiaire, mais encore que cette réduction a lieu en partie avant celle des groupes carbonyles. Comme une

fraction des groupes carbonyles est néanmoins réduite avant le groupe époxydique, la formation d'une petite quantité de glycol VII est à peu près certaine, bien que nous ne l'ayons pas contrôlée.

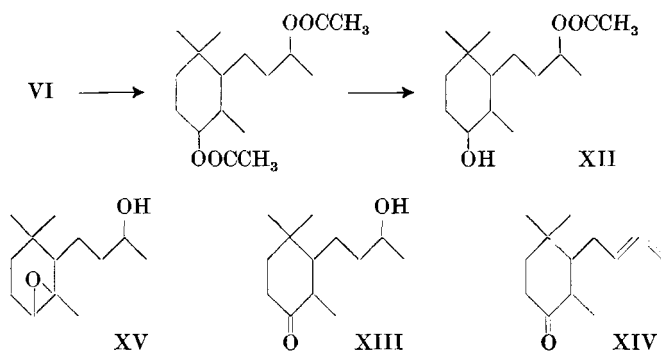
Nous avons par contre vérifié la constitution du cétole III et du glycol VI en les transformant en dicétone XI.



La même dicétone¹⁾ a été obtenue par isomérisation thermique de l'époxyde I.

Comme la réduction catalytique de l'époxyde I ne fournit que de petites quantités de cétole III, nous avons essayé de protéger le groupe carbonyle par une cétalisation et de réduire l'époxyde I cétalisé dans de l'alcool, l'acide acétique étant exclu comme dissolvant. Cette réduction n'a cependant pas réussi. Nous avons alors cherché à utiliser comme matière première le glycol VI, facilement accessible en grandes quantités.

La saponification partielle du diacétate du glycol VI selon *Dimroth*²⁾ donne le monoacétate XII. Oxydé par le mélange chromique, ce dernier donne le cétole XIII, qui se déshydrate facilement en une cétone non saturée XIV, dont la position de la double liaison n'a pas encore été déterminée. Nous avons obtenu cette même cétone non saturée XIV en partant de l'époxyde du dihydro-ionol XV, ce qui nous a permis d'éclaircir le processus de la saponification partielle du diacétate du glycol VI.



¹⁾ Note ajoutée lors de l'ouverture du pli: *V. Prelog & H. Frick* ont entre-temps préparé cette dicétone. Le F. de leur dioxime (F. 149°) se trouve être de 20° inférieur au F. de notre dioxime. *Helv.* **31**, 2135 (1948).

²⁾ *B.* **72**, 2047.

Nous avons également déshydraté le cétoI III en dihydro-ionone- α qui contenait probablement encore un peu de produits isomères.

Aucun des cétoIs-1,6 n'a donc donné d'anhydride, ce qui est conforme aux résultats obtenus par *Franke*¹⁾ en série aliphatique.

Partie expérimentale.

(Les F. ne sont pas corrigés)

Epoxy-3,4-tétrahydro-ionone (I).

L'acide monoperphthalique nécessaire à cette oxydation est préparé selon la méthode de *Böhme*²⁾.

On oxyde 10 g de dihydro-ionone- α avec 248 cm³ d'une solution contenant 0,0472 g C₈H₆O₅ par cm³, soit un excès de 20%. Le mélange est tenu durant 4 jours à 0°. A ce moment, 1 cm³ de la solution contient encore 0,0069 g C₈H₆O₅.

Le produit de réaction est lavé à l'eau, au carbonate, de nouveau à l'eau et distillé: (10,1 g) 0,1 mm 1. 79–83°, 0,3 g; 2. 83–84°, 3,15 g; 3. 84–85°, 5,15 g; résidus: 0,7 g. Rendement: 83%.

Analyse de la fraction 3:

C ₁₃ H ₂₂ O ₂ (I) (PM 210)	Calculé C 74,40	H 10,45%	Trouvé C 74,22	H 10,54%
	d ₄ ¹⁶ = 0,9913	n _D ¹⁸ = 1,4730		

Semicarbazone: F. 167–168°.

C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N ₃	Calculé C 62,88	H 9,43	N 15,71%
	Trouvé „ 62,69	„ 9,52	„ 15,95%

Réduction catalytique avec une molécule d'hydrogène.

Hydroxy-4-tétrahydro-ionone (III).

On réduit 19,7 g de tétrahydro-ionone- α -époxyde (I) en présence de PtO₂ dans de l'acide acétique avec 1,71 d'hydrogène, soit 81% de la quantité correspondant à 1 molécule d'hydrogène. Par un traitement du produit réduit au réactif T de *Girard*, on isole 5 g d'un produit cétonique qu'on sépare en 2 fractions par une distillation fractionnée; 11 mm–0,03 mm: 1. 108–117°–98, 1,5 g; 0,03 mm: 2. 98–102–110°, 2,6 g; résidus: 0,9 g.

La fraction 2 contient le cétoI III cherché. Pour le débarrasser complètement des produits ne possédant pas de groupe hydroxyle, on le chauffe avec 5 cm³ de borate d'éthyle à 150° pendant 1 heure, puis on distille les produits non combinés au borate dans un vide de 0,12 mm jusqu'à 190°. Le borate résiduaire est décomposé par agitation avec un mélange d'éther et de carbonate à 10%. Après le traitement habituel, le produit est purifié par une distillation. E_{0,3} 132–134°, 1,67 g.

C ₁₃ H ₂₄ O ₂ (III)	Calculé C 73,52	H 11,40%	Trouvé C 73,50; 73,55	H 11,22; 11,44%
	d ₄ ^{20,5} = 1,0008	n _D ^{20,5} = 1,4854	RM _D calculé 61,57,	trouvé 60,80.

Semicarbazone: La semicarbazone est très difficile à cristalliser. On y réussit cependant en la laissant reposer brute, liquide, durant 2 mois en présence d'éther de pétrole léger. Elle devient alors solide et peut être cristallisée dans l'alcool dans lequel elle est très soluble. Après 3 cristallisations, le F. est 198–201°, mais le produit ne devient clair qu'à 205°. Le manque de substance ne nous a pas permis de pousser plus loin la purification.

Mélangé à la semicarbazone du cétoI isomère XIII (F. 191–193), le F. subit un fort abaissement: 175–185°.

Oxydation du cétoI III: On dilue 0,17 g de cétoI (P.M. 212) dans 0,2 cm³ de benzène, et on oxyde avec 2,26 cm³ d'une solution aqueuse contenant 2,35% de CrO₃ et 3,5% de H₂SO₄, ajoutés par petites quantités.

¹⁾ M. 69, 167 (1936).

²⁾ B. 70, 382 (1937).

Dioxime: Après un traitement approprié, on chauffe le produit de réaction (0,127 g) à reflux pendant 3 heures avec une solution de 0,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 3 cm³ d'alcool méthylique à 70% additionné de 2 g de carbonate de baryum. Après distillation de l'alcool, on reprend le produit à l'éther, puis on le lave au carbonate et à l'eau. On obtient finalement 0,145 g de dioxime sous forme d'une huile vitreuse. Après cristallisation dans un mélange alcool-eau, on a le produit sous forme de jolis prismes microscopiques qui fondent à 171—172° (corr.). Le F. est 169—170° (corr.) dans le bloc Kofler.

Mélangé à la dioxime obtenue par oxydation du glycol VI, le produit ne subit aucun abaissement du F.

Epoxy-3,2³-tétrahydro-ionane VIII.

On dissout 15 g de tétra-hydro-ionone- α -époxyde (I) dans 150 cm³ d'acide acétique, puis on les réduit à l'aide de 0,3 g de noir de platine comme catalyseur.

Après filtration du platine, l'acide acétique est distillé dans le vide de 16 mm jusqu'à 27,5°. Le résidu est ensuite traité au carbonate, etc. Produit brut: 15,7 g. Distillation sous 0,15 mm: 1. 46,5—52°, 1,05 g; 2. 57,5—76°, 3,05 g; 3. 84—115°, 4,10 g; 4. 115—119°, 4,35 g; résidus: 1,55 g.

Par 2 autres distillations, on retire des fractions 1 et 2 1,0 g de produit passant entre 49—52° sous 0,05 mm de pression. Après la distillation sur le sodium, le produit donne l'analyse suivante:

C₁₃H₂₄O (VIII) Calculé C 79,53 H 12,25% Trouvé C 79,47 H 12,27%
 $d_4^{19,8} = 0,9219$

Après avoir laissé reposer le produit pendant une année, on l'a redistillé sur du sodium et constaté une réaction très nette entre le produit et le métal.

C₁₃H₂₄O (VIII) Calculé C 79,53 H 12,25% Trouvé C 79,63; 79,41 H 12,16; 12,23%
 E_9 92—94° $d_4^{17,6} = 0,9303$ $n_D^{19,3} = 1,4717$

On constate donc une augmentation très marquée de la densité. Par contre, celle-ci n'augmente pas si on oxyde le produit frais au permanganate à froid. $d_4^{18,5} = 0,9226$.

Réduction catalytique avec 2 molécules d'hydrogène.

(Glycol VI.)

On dissout 8,3 g du produit I dans 83 g d'acide acétique pur et on le réduit en présence de 0,15 + 0,2 g de noir de platine ajouté en deux fois. Dans un autre essai, on a simplement activé le platine par agitation à l'air au lieu d'en rajouter. Pression 730 + 144 mm.

La réduction est arrêtée au bout de 72 h. 50'. Après distillation du dissolvant dans le vide il reste 10,15 g de produit.

E. 0,03 mm: 1. 47—77°, 1,0 g; 2. 78—107°, 2,2 g, I. S. 78; 3. 107—121°, 6,7 g, I. S. 123; résidus: 0,2 g.

Acétylation: La fraction 3, soit 6,7 g, est ajoutée à froid à un mélange de 8,7 g de diméthylaniline et 5,52 g de chlorure d'acétyle. On maintient à 0° avec de la glace, la réaction étant exothermique. Le produit se prend peu à peu en une masse cristalline bleue. Il est traité comme d'habitude après avoir séjourné 2 jours à température ordinaire. E_{0,03}: 1. 98—107°, 0,87 g; 2. 107—109°, 6,82 g; 3. (109)—120—130°, 0,3 g; résidus: 0,1 g. *Fraction 2.*

C₁₇H₃₀O₄ (VI acétylé) Calculé C 68,41 H 10,12% I. S. 376
 Trouvé „ 68,50 „ 10,21% „ 355
 $d_4^{19} = 1,005$ $n_D^{19} = 1,4628$

RM_D calculé pour C₁₇H₃₀O₄ 81,57, trouvé 81,69

L'indice d'éther, trop faible, peut provenir de restes de substances du genre X.

La fraction 3 a un indice d'éther trop élevé: 392; elle contient probablement du triacétate du produit trihydroxylé IX.

Purification du glycol: La plupart des produits accompagnant le glycol sont solubles dans un excès d'éther de pétrole léger. On agite pendant une semaine 10,3 g de glycol récupéré par saponification de son diacétate, avec 100 cm³ d'éther de pétrole (30–50°). Après décantation, on trouve 9 g de produit insoluble et 1,3 g de produit soluble. E_{0,08}: 1. 126–130°, 1,2 g; 2. 130–132°, 7,1 g; résidus 0,7 g.

La fraction 2 est un produit vitreux, transparent, sans odeur et sans couleur. A température ordinaire, il ne coule pas ou très peu.

C₁₃H₂₆O₂ (VI) Calculé C 72,83 H 12,23% Trouvé C 72,63 H 11,96%

Oxydation du glycol VI et formation de la dicétone (XI).

On traite 7 g de glycol VI purifiés à l'éther de pétrole léger avec 5,6 g de CrO₃ et 5,2 g d'acide sulfurique concentré dissous dans 120 cm³ d'eau. Pour liquéfier un peu la substance, on la mélange avec 4 cm³ de benzène. L'opération se fait à froid et en introduisant l'anhydride chromique par petites quantités.

Après 18 heures, 75% de l'acide chromique sont employés. On agite encore le produit pendant 2 jours, sans réduire complètement l'acide chromique puis, après le traitement ordinaire, on distille le produit de réaction neutre: brut, 5,5 g. 1. 0,02 mm 99–106°, 2,2 g; 2. 0,03 mm 106–107°, 2,5 g; résidus: 0,8 g; total 4,7 g soit 65%.

Fraction 2.

C₁₃H₂₂O₂ (XI) (210,2) Calculé C 74,23 H 10,55% Trouvé C 73,84 H 10,57%
 $d_4^{17} = 0,9988$ $n_D^{17,5} = 1,4802$

Les parties acides pèsent 0,5 g (liquide).

Semicarbazone: Elle se forme assez rapidement dans une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide à 10%. Après 2 cristallisations dans l'alcool méthylique, F. à 205–206°. Mélangée à la semicarbazone de la dicétone obtenue par isomérisation du tétrahydro-ionone-oxyde (I), son F. ne subit aucun abaissement. 2,2 g de la fraction 1 donnent 2,8 g de semicarbazone brute (F. 200–203°), soit env. 80% de la théorie.

Dioxime: La semicarbazone contient un peu de mono-semicarbazone et donne, de ce fait, à l'analyse, des valeurs inexactes. Elle est hydrolysée avec de l'acide oxalique. On chauffe au reflux pendant 3 heures 0,4 g de la dicétone ainsi récupérée avec 1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et du carbonate de baryum en solution d'alcool méthylique à 70% (solution claire à chaud). Le produit est repris dans de l'éther, lavé à l'eau, au carbonate et de nouveau à l'eau. Une fois l'éther séché et distillé, la dioxime reste sous forme d'un résidu vitreux.

Pour la cristalliser, on la dissout dans un peu de benzène et on la précipite par un peu d'éther de pétrole (50–70°). Elle s'obtient sous forme de petites verrues. F. 165–167°. Après 2 cristallisations dans l'alcool, la dioxime fond à 171–172° (corr.). Elle forme de très jolis cristaux prismatiques.

C₁₃H₂₄O₂N₂ Calculé C 65,00 H 10,0 N 11,7 %
 Trouvé „ 65,06 „ 10,0 „ 11,83%

Isomérisation de l'époxyde I en dicétone XI.

On chauffe dans un bain d'huile à 253° pendant 1 heure, 5 g d'époxyde I (E_{0,45} mm 93–95°, $d_4^{16} = 0,9913$), dans une atmosphère d'azote.

Il se dégage quelques gouttes d'eau (0,05 g) provenant probablement d'une condensation de la cétone sur elle-même ou d'une déshydratation. Après lavage au carbonate, à l'eau, etc., on distille le produit de réaction dans un ballon *Widmer-Claisen*. E₁₃: 1. 125–133°, 0,8 g; 2. 133–142°, 0,7 g; 3. 147–160–(175°), 1,75 g; résidus: 1,15 g. Les 3 fractions sont redistillées successivement dans un ballon *Claisen*: E₁₃: 1. 127–135°, 1,1 g,

$d_4^{25,8}$, 0,9629; $E_{13-0,12}$: 2. 135—150—113°, 0,7 g, $d_4^{25,8}$ 0,9804; $E_{0,12}$: 3. 113—114°, 1,3 g $d_4^{25,8}$ 0,9984; résidus: 0,2 g.

$C_{13}H_{22}O_2$ (XI) Calculé C 74,40 H 10,45% Trouvé C 74,46 H 10,46%

Semicarbazone: Elle se forme rapidement, mais avec passablement de semicarbazone collante. On isole le bon produit en le traitant à l'éther sulfurique. Après cristallisation dans l'alcool, il fond à 201—203°.

Saponification partielle du diacétate du glycol VI.

Détermination du groupe hydroxy le plus facilement saponifiable. On dissout 15,35 g d'acétate dans 60 cm³ d'alcool absolu additionné de 6 cm³ d'une solution d'éthylate de sodium à 2%. Pendant 30 minutes exactement, la solution est maintenue à 35°. On neutralise ensuite le produit avec 1,2 cm³ d'acide sulfurique à 20% et on sépare le sulfate de sodium du liquide par sédimentation à la centrifugeuse.

On distille l'alcool et l'acétate d'éthyle en dosant ce dernier dans le distillat par l'indice de saponification. Ether acétique formé: 4,25 g.

Pour séparer le diacétate non consommé, on traite le produit pendant 1 heure à 150—155° avec du borate d'éthyle. On élimine le produit qui n'a pas réagi en distillant la combinaison dans un vide de 0,15 mm. On parvient ainsi à séparer 2,3 g qui distillent entre 135—165°. Le résidu vitreux est décomposé à froid par un mélange d'éther et de carbonate de sodium à 10%.

Pour séparer la majeure partie du glycol, on dissout le monoacétate dans de l'éther de pétrole léger. Il reste 8,8 g qui sont solubles et 1,7 g insolubles. Le produit soluble a un I. E. 163. Calculé pour $C_{15}H_{28}O_3$ (256) (XII), I. E. 218.

Oxydation: On dissout 8,2 g de monoacétate impur dans 20 cm³ de benzène qu'on oxyde à chaud avec un mélange de 4 g CrO_3 dissous dans 6 cm³ d'eau et 6 g d'acide acétique. Pendant toute la durée d'introduction de ce mélange (1 heure), on l'agite fortement. Après le traitement habituel, on obtient 5,8 g d'un produit qui distille dans un vide de 12 mm à 126—128°. Pour le purifier, on le combine avec le réactif T de Girard.

On dissout les 5,8 g de produit dans un mélange de 6 g de réactif T et de 50 cm³ d'alcool méthylique contenant 10 g d'acide acétique sur 90 g d'alcool. Le mélange est maintenu à 25° pendant 2 heures et chauffé à 67° pendant 1/4 d'heure. On le verse ensuite sur 500 cm³ d'eau glacée contenant 34 cm³ de carbonate à 10%. pH entre 6,5—7. Ce traitement est répété une seconde fois sur les produits non combinés. 1re extraction 3,1 g; 2e extraction 0,9 g; total 4,0 g.

Après saponification et purification par le borate d'éthyle comme indiqué plus haut, on arrive finalement à isoler une fraction de cœur XIII: $E_{0,1}$ 125—126°, 1,0 g.

Déshydratation: On distille 1 g de produit dans le vide de 0,12 mm, de telle sorte que les vapeurs passent à travers un petit tube contenant de l'oxyde d'aluminium sur de l'amiante chauffé à 290—310. Le distillat pèse 0,55 g. Par un fractionnement soigneux, on en a pu isoler 0,28 g d'un produit distillant sous 0,2 mm à 83—87°. La densité était $d_4^{20,8} = 0,95$. L'odeur rappelait un peu celle de la violette (XIV).

Semicarbazone: Elle se forme très lentement. Une partie reste collante et une petite partie peut être cristallisée. F. 200—202°.

$C_{14}H_{26}ON_3$ Calculé C 66,89 H 10,03 N 16,72%
(Semicarb. de XIV) Trouvé „ 66,36 „ 9,84 „ 16,60%

Si on mélange cette semicarbazone avec celle obtenue à partir du produit de déshydratation de l'oxo-4-tétrahydro-ionol XIII, le F. ne subit aucun abaissement.

Oxo-4-tétrahydro-ionol (XIII).

Acétate du tétra-hydro-ionol-époxyde- α (XV). On oxyde 18,1 g de dihydro-ionol-acétate- α , $E_{0,11}$ 84—86°, avec une solution de 18 g d'acide perphtalique dans 470 cm³

d'éther à 0° (excès 30%; théorie 13,85 g). Après le traitement habituel, on obtient la fraction de cœur suivante: $E_{0,02}$ 87,5–91°, 14,82 g.

$C_{15}H_{26}O_3$ (XV) Calculé I. E. 238,2 Trouvé I. E. 239

Isomérisation de l'ionol-époxyde XV en cétol XIII: On chauffe 14 g d'ionol-époxyde au reflux pendant 48 heures avec une solution de 42 cm³ d'acide sulfurique concentré dans 420 cm³ d'alcool méthylique absolu. Après la réaction, la moitié de l'alcool est distillé à basse température dans le vide, le reste dilué avec 2 litres d'eau, neutralisé avec le carbonate et extrait à l'éther. Cette extraction ne donnant que 10 g de produit, on extrait encore les eaux de façon continue, mais sans obtenir plus que des traces de ce produit.

Par le réactif T de Girard, on sépare ensuite 4,9 g de parties cétoniques devant contenir le cétole cherché. Elles sont distillées 2 fois dans un bon vide.

La fraction distillant sous 0,15 mm entre 120–128°, 1,8 g (I. E. 10,9), est redistillée pour l'analyse:¹⁾ $E_{0,12}$ 128–132° = 1,2 g.

$C_{13}H_{24}O_2$ (XIII) Calculé C 73,53 H 11,39% Trouvé C 72,96; 72,98 H 11,51; 11,53%

$d_4^{20} = 0,9868$ $n_D^{24} = 1,4783$ $d_4^{24} = 0,9836$

RM_D calculé pour $C_{13}H_{24}O_2$ 61,57, trouvé 61,08

Semicarbazone du cétole XIII: On traite 0,3 g de produit avec 1 g d'une solution à 20% d'acétate de semicarbazide dans de l'alcool méthylique. Le mélange s'échauffe tout seul de 26° à 35°. On ajoute encore 2 g de la même solution qu'on laisse évaporer à l'air libre. La semicarbazone cristallise après 24 heures, entourée de passablement de semicarbazone gélatineuse. Après traitement au benzène et cristallisation dans l'alcool, elle a un F. de 191–193°.

$C_{14}H_{27}O_2N_3$ Calculé C 62,42 H 10,10 N 15,60%

Trouvé „ 62,55 „ 10,07 „ 15,13%

Déshydratation: On opère la déshydratation sur l'oxyde d'aluminium comme précédemment indiqué. 0,6 g de produit donnent 0,4 g de produit déshydraté. 0,025 cm³ d'eau; 0,2 g, $E_{0,12}$ 88–94°.

La semicarbazone de la cétole non saturée XIV se forme facilement. F. 192–195°. En mélangeant ce produit à la semicarbazone du cétole XIII, le F. subit une forte dépression: 175–186°. Si, par contre, on le mélange avec la semicarbazone obtenue à partir de la cétole XIII dérivée du monoacétate du glycol XII, et qui fond à 200–202°, on ne constate aucun abaissement du F. (195–198°). Sous le microscope, les 2 substances se comportent de la même façon. A 150° environ, la semicarbazone sublime et se dépose sur le couvre-objet.

Déshydratation du cétole III.

On distille 0,7 g de cétole III pur dans un vide de 1–1,2 mm en faisant passer les vapeurs à travers une couche d'amianté de 5 cm, saupoudrée d'oxyde d'aluminium et chauffée à 305–310°. Le distillat a été refractionné; E_{15} : 1. 68–72–85°, 0,3 g; 2. 140–145°, 0,2 g; résidu 0,1 g.

La fraction 1 ne se dissout pas tout d'abord dans la solution alcoolique d'acétate de semicarbazide. Cependant, après une nuit, elle est complètement dissoute et la semicarbazone commence à cristalliser.

Recristallisée dans de l'alcool, celle-ci fond à 153–155° sous le microscope. F. macroscopique: 148–150°.

Mélangé à la semicarbazone de la dihydroionone- α , le produit donne les F. suivants:

produit: F. 153–155°

mélange: F. 153–155°

dihydro-ionone- α : F. 162–163°.

¹⁾ On a malheureusement omis de saponifier le dernier reste de l'acétate, de sorte que l'analyse montre un peu trop d'oxygène.

RÉSUMÉ.

On a réduit catalytiquement le tétrahydro-ionone-époxyde- α en hydroxy-3-tétrahydro-ionone qui s'anhydrise déjà pendant la réduction, et en hydroxy-4-tétrahydro-ionone qui ne s'anhydrise pas du tout.

On a également préparé l'oxo-4-tétrahydro-ionol qui ne s'anhydrise pas non plus.

Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*)
Genève.

197. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques V¹⁾.

Essais en vue de la préparation de l'anhydride du
triméthyl-1,1,3-butanonyl-2²-cyclohexanol-4.

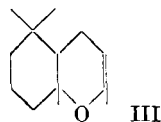
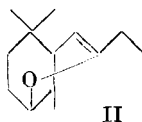
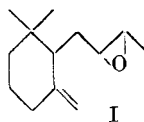
Lactone de l'acide dihydroxy-3,4-dihydro-homocyclogéranique

par M. Stoll, P. Bolle et L. Ruzicka.

(10 VII 50)

L. Ruzicka & C. F. Seidel²⁾ ont montré que les parties volatiles non cétoniques de l'ambre gris contenaient, entre autres, un oxyde de formule brute $C_{13}H_{20}O$. Celui-ci fournit par oxydation permanganique un cétoacide $C_{10}H_{16}O_3$ qui s'est avéré être l'acide diméthyl-1,1-cyclohexanone-3-acétique-2. Tenant compte de ce produit de dégradation et de la courbe d'absorption dans l'infrarouge qui indiquait la présence d'un groupe méthénique, ces auteurs proposèrent pour l'oxyde $C_{13}H_{20}O$ la constitution hypothétique I.

Le présent travail, qui fut exécuté à une date antérieure, envisage deux autres formules, représentant des anhydrides de cétoles (II et III).



Stoll, Ruzicka & Seidel ont montré dans un travail précédent³⁾ que le produit III n'avait pas d'odeur ambrée.

¹⁾ IV. Communication, voir *Helv.* **33**, 1502 (1950).

²⁾ L. Ruzicka & C. F. Seidel, *Helv.* **33**, 1285 (1950).

³⁾ *Helv.* **33**, 1245 (1950). Voir aussi une prochaine publication sur ce sujet.

RÉSUMÉ.

On a réduit catalytiquement le tétrahydro-ionone-époxyde- α en hydroxy-3-tétrahydro-ionone qui s'anhydrise déjà pendant la réduction, et en hydroxy-4-tétrahydro-ionone qui ne s'anhydrise pas du tout.

On a également préparé l'oxo-4-tétrahydro-ionol qui ne s'anhydrise pas non plus.

Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*)
Genève.

197. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques V¹⁾.

Essais en vue de la préparation de l'anhydride du
triméthyl-1,1,3-butanonyl-2²-cyclohexanol-4.

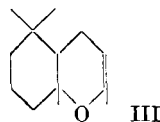
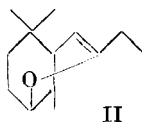
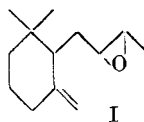
Lactone de l'acide dihydroxy-3,4-dihydro-homocyclogéranique

par M. Stoll, P. Bolle et L. Ruzicka.

(10 VII 50)

L. Ruzicka & C. F. Seidel²⁾ ont montré que les parties volatiles non cétoniques de l'ambre gris contenaient, entre autres, un oxyde de formule brute $C_{13}H_{20}O$. Celui-ci fournit par oxydation permanganique un cétoacide $C_{10}H_{16}O_3$ qui s'est avéré être l'acide diméthyl-1,1-cyclohexanone-3-acétique-2. Tenant compte de ce produit de dégradation et de la courbe d'absorption dans l'infrarouge qui indiquait la présence d'un groupe méthénique, ces auteurs proposèrent pour l'oxyde $C_{13}H_{20}O$ la constitution hypothétique I.

Le présent travail, qui fut exécuté à une date antérieure, envisage deux autres formules, représentant des anhydrides de cétoles (II et III).



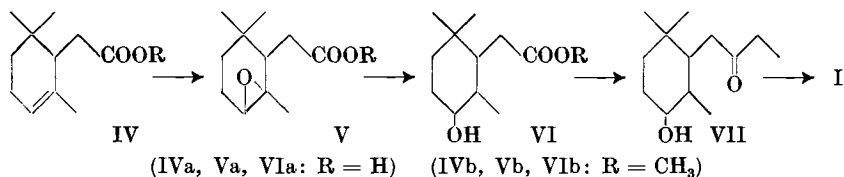
Stoll, Ruzicka & Seidel ont montré dans un travail précédent³⁾ que le produit III n'avait pas d'odeur ambrée.

¹⁾ IV. Communication, voir *Helv.* **33**, 1502 (1950).

²⁾ L. Ruzicka & C. F. Seidel, *Helv.* **33**, 1285 (1950).

³⁾ *Helv.* **33**, 1245 (1950). Voir aussi une prochaine publication sur ce sujet.

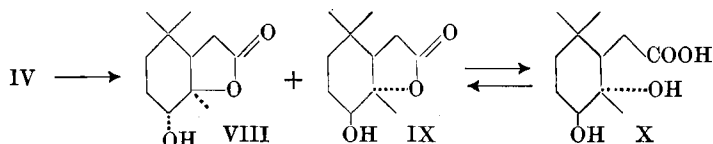
Pour tenter la synthèse du produit II¹⁾, nous sommes partis tout d'abord de l'acide homocyclogéranique (IVa).



En oxydant ce dernier en époxyacide Va, ou époxyester Vb, nous espérons obtenir par réduction catalytique l'hydroxyacide (ester) VI que nous aurions transformé en cétole VII par la réaction de *Blaise*, pour arriver à l'anhydride II.

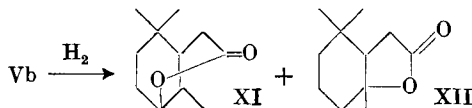
Mais l'obligation d'effectuer la réduction de l'époxyacide Va en solution d'acide acétique complique la réaction à tel point que l'hydroxyacide VIa n'a pas pu être obtenu à l'état pur.

Nous avons par contre isolé un certain nombre d'autres substances. Sous l'action de l'acide perphtalique, une petite quantité de l'époxyde Va s'isomérise en une hydroxylactone VIII F. 118—119°.



Cette même lactone VIII (cis) se forme pendant la réduction de l'époxyacide V en solution d'acide acétique. Il se forme en même temps une autre hydroxylactone IX F. 125—126,5°. Par saponification et acidulation, la lactone VIII redonne la même lactone, mais la lactone IX forme un dihydroxyacide X (F. 123—124°), qui ne redonne la lactone IX que si l'on chauffe. On peut donc attribuer à la lactone IX la forme trans et à la lactone VIII la forme cis. La première se forme naturellement aussi par action directe de l'acide acétique sur l'époxyacide V à chaud. Mais dans ce cas, on obtient encore passablement de lactone avec le groupe hydroxyle acétylé (IXa).

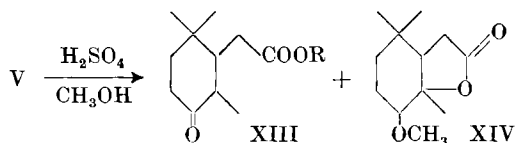
Si l'on réduit, au lieu de l'époxyacide Va, son ester méthylique Vb, on obtient très peu d'un mélange de deux lactones XI et XII dont une, probablement XII, est insaponifiable.



En voulant isomériser l'époxyacide Va ou son ester méthylique Vb en cétoester XIII selon la méthode de *Böhme & Pietsch*¹⁾, nous

¹⁾ *Ruzicka & Seidel* (l. c.) viennent de montrer que l'acide en question ne peut pas provenir du produit II. ²⁾ B. 72, 773 (1939).

avons obtenu dans les deux cas, à la place du produit cétonique, l'hydroxylactone VIII (F. 118°).



Si on effectue l'isomérisation en solution méthylalcoolique en présence de 10 % H_2SO_4 conc., on obtient très peu de cétoester XIII (semicarbazone F. 156—157°) et beaucoup de méthoxylactone XIV (F. 81—82°), l'éther méthylique de l'hydroxylactone VIII; le sel d'argent de l'acide correspondant à cette dernière régénère la lactone.

Nous avons essayé aussi d'isomériser l'époxyester Vb par de l'acide benzènesulfonique en solution benzénique. Mais le rendement en produit cétonique n'a pas été meilleur, car l'acide benzène-sulfonique s'additionnait à l'époxyde et donnait le benzène-sulfonate de l'hydroxylactone VIII (F. 141—142°).

Partie expérimentale.

(Les F. ne sont pas corrigés.)

Chlorure de cyclogéranyle.

On introduit 38,6 g de chlorure de thionyle pur dissous dans 50 cm³ de chloroforme à -10—15°, dans un mélange de 50 g de cyclogéraniol, 25,65 g de pyridine et 62,5 cm³ de chloroforme absolu. Puis on chauffe pendant 2 heures à faible ébullition sur le bain-marie. On obtient après le traitement habituel 37,6 g d'une fraction distillant sous 8,5 mm entre 70—79°. Après un traitement à l'anhydride phthalique, on obtient 30 g d'un produit contenant 97—98% de chlorure de cyclogéranyle. Eb. 8 mm 75—77° $d_4^{19,4} = 0,975$. Rendement 60%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Cl}$ Calculé Cl 20,5% Trouvé Cl 19,9%

Bromure de cyclogéranyle.

Dans 108 g de PBr_3 bien agité et refroidi à +4° on introduit en 7 heures un mélange de 154 g de cyclogéraniol et 17,6 g de pyridine anhydre. Puis on chauffe encore pendant ½ heure sur le bain-marie.

1. Eb. 0,15 mm 71—47°, 30,2 g;
2. Eb. 0,1 mm 49—53°, 16,3 g;
3. Eb. 0,15 mm 56—58°, 50,75 g; Rendement: 30%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}$ Calculé Br 36,9%

Fraction 2. Trouvé „ 34,7% $d_4^{15,4} = 1,196$

Fraction 3. Trouvé „ 36,9% $d_4^{10,6} = 1,203$

Acide triméthyl-1,1,3-cyclohexène-3-acétique-2 (IVa).

Le magnésien préparé avec 36,6 g de Mg et 54,26 g de bromure de cyclogéranyle, titrant 71%¹⁾, est refroidi à -10°. On ajoute alors aussi vite que possible et en agitant fortement un gros excès de CO_2 solide et anhydre. Après décomposition du magnésien, on obtient 11 g de partie neutre et 24,25 g de partie acide. L'acide est recristallisé dans l'éther de pétrole 30—50°. F. 90—90,5°.

¹⁾ Job & Reich, Bl. (4) 33, 1414 (1923).

$C_{11}H_{18}O_2$ (IVa)	Calculé C 72,47	H 9,96%	I.A. 308
	Trouvé „ 72,69	„ 9,88%	„ 307,5

Les liqueurs-mères sont distillées, Eb.^{0,01 mm} 94–95°.

Trouvé C 72,49 H 9,84% I.A. 299

$d_4^{20,5} = 1,000$ $n_D^{21} = 1,4848$

Ether méthylique: Préparé par le CH_3N_2 . Eb.^{12 mm} 110–111°.

$C_{12}H_{20}O_2$ (IVb)	Calculé C 73,41	H 10,28%	I.E. 285
	Trouvé „ 73,50	„ 10,26%	„ 253

$d_4^{20} = 0,9685$ $n_D^{20} = 1,4689$

Ester et acide triméthyl-1,1,3-époxy-3,4-cyclohexane-2-acétique (Vb et Va).

Lactone de l'acide triméthyl-1,1,3-dihydroxy-3,4-cyclohexane-2-acétique cis (VIII).

Ester méthylique Vb: On ajoute 7,3 g d'ester méthylique IVb à 210 cm³ d'une solution d'acide perphtalique¹⁾ contenant 0,042 g par cm³ et on laisse reposer ce mélange pendant 62 heures à 0°. On obtient 5 g d'époxyde Vb. Eb.^{13 mm} 128,5–130°.

$C_{12}H_{20}O_3$ Calculé C 67,87 H 9,50% Trouvé C 67,47 H 9,40%

Acide Va: On oxyde 15 g d'acide IVa de la même manière et on obtient 15,8 g de parties acides et 0,9 g de parties neutres. Les parties acides sont recristallisées dans de l'éther de pétrole léger. F. 97,5–98,5°.

$C_{11}H_{18}O_3$ Calculé C 66,62 H 9,15% Trouvé C 66,89 H 9,04%

Lactone VIII. Les parties neutres ci-devant sont distillées, Eb.^{0,005 mm} 130–132°, puis cristallisées dans de l'éther de pétrole. Jolies aiguilles. F. 115°. (Pas encore tout à fait pur.)

$C_{11}H_{18}O_3$	Calculé C 66,62	H 9,15%	I.E. 283,2
	Trouvé „ 66,70	„ 9,31%	„ 301,1

Réduction de l'époxyacide (Va).

Acide triméthyl-1,1,3-dihydroxy-3,4-cyclohexane-2-acétique trans (X) et sa lactone IX.

On dissout 7,3 g d'époxyacide Va cristallisé dans 50 cm³ d'acide acétique glacia et on ajoute 0,1 g de Pt suspendu dans 100 cm³ d'acide acétique. La réduction est très lente et incomplète malgré l'adjonction ultérieure de 0,3 g de Pt en 3 portions. Après le traitement habituel, on obtient 4,2 g de parties neutres et 3,23 g de parties acides. Les 4,2 g de parties neutres sont saponifiés, puis acidulés à 0,1 N. Les acides sont extraits à l'éther, lavés à l'eau, séchés, et l'éther, évaporé sans chauffer. Par cristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 0,5 g de cristaux peu solubles, fondant à 123–125°.

$C_{11}H_{20}O_4$ (X)	Calculé C 61,1	H 9,2 %	I.A. 259
trans	Trouvé „ 61,55	„ 9,17%	„ 209 ²⁾

Par concentration des liqueurs-mères, il se forme encore 0,4 g du même acide, puis c'est la lactone trans correspondante qui se met à cristalliser. F. 126–127°.

$C_{11}H_{18}O_3$ (IX)	Calculé C 66,7	H 9,1 %	I.E. 283
	Trouvé „ 66,69	„ 9,29%	„ 285,7

Par saponification, on obtient de nouveau l'acide X fondant net à 123,5–124°, qui redonne par chauffage la lactone trans IX. F. 125–126,5°.

Dans les eaux de la première saponification des parties neutres, on trouve par extraction en continu 0,35 g de l'hydroxylactone cis VIII, cristallisant en jolies petites aiguilles.

F. 118–119°. En mélange avec le produit obtenu lors de l'oxydation de l'acide IVa (F. 116–118°), on observe F. 116–118°.

$C_{11}H_{18}O_3$ (VIII)	Calculé C 66,62	H 9,15%	I.E. 283,2
	Trouvé „ 66,54	„ 9,17%	„ 285,1

¹⁾ Böhme, B. 70, 382 (1937).

²⁾ L'acide semble déjà un peu lactonisé.

En mélange avec la lactone IX trans (F. 125—126,5°), on observe F. 116—119°. Si on saponifie la lactone VIII et qu'on acidule ensuite à froid, on obtient tout de suite la lactone et non pas l'acide comme avec la lactone IX.

Les 3,23 g de parties acides donnent après plusieurs cristallisations dans l'éther et l'éther de pétrole un produit F. 143—147°.

$C_{11}H_{20}O_3$ (VIa)	Calculé C 66,00	H 10,00%	I.A. 278,2
	Trouvé „ 65,99	„ 9,99%	„ 199,2

Il nous semble que malgré l'exactitude de l'analyse élémentaire ce produit doit encore être un mélange contenant toujours de la lactone IX.

Réduction de l'époxyester Vb.

On réduit 4,41 g d'époxyester Vb de la même manière que l'acide correspondant Va. La réduction est très lente, mais plus complète. Par 2 distillations fractionnées, le produit est séparé en 5 fractions; Eb._{0,05} mm: 1. 46—49°, 0,9 g; 2. 49—53°, 0,3 g; 3. 55—63°, 0,07 g; 4. 75—82°, 1,17 g; 5. 82—125°, 0,93 g; résidu: 0,12 g.

Fraction 1. $d_4^{19,3} = 1,006$.

$C_{11}H_{18}O_2$ (XI et XII)	Calculé C 72,47	H 9,95%	I.E. 308
	Trouvé „ 72,42; 72,47	„ 10,35; 10,22%	„ 152

Tout le produit de cette fraction est saponifié; la partie non saponifiable est extraite à l'éther, puis distillée: Eb. 8,5 mm 112°, 0,40 g $d_4^{22} = 1,028$.

$C_{11}H_{18}O_2$ (XII)	Calculé C 72,47	H 9,95%	Trouvé C 72,44	H 10,25%
-------------------------	-----------------	---------	----------------	----------

La partie saponifiable est transformée par l'intermédiaire de son sel d'argent et du ICH_3 en ester méthylique. Mais l'analyse montre que le produit est déjà fortement lactonisé.

$C_{12}H_{22}O_3$	Calculé C 67,25	H 10,28%	Trouvé C 71,85	H 10,56% ¹⁾
-------------------	-----------------	----------	----------------	------------------------

Les fractions supérieures sont un mélange d'esters, de lactones et d'hydroxylactones.

Isomérisation de l'époxyacide Va.

a) *Par H_2SO_4 aqueux*: On chauffe 0,5 g d'époxyacide Va avec 45 cm³ H_2SO_4 (20%) à 115° pendant 3 heures. On obtient 0,45 g de produit de réaction. Après cristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient de fines aiguilles fondant à 114—115,5°, identiques à l'hydroxylactone cis VIII. Le même résultat est enregistré quand on remplace l'acide libre par l'ester méthylique.

b) *Par l' H_2SO_4 méthylalcoolique*: On chauffe au reflux pendant 120 heures 1 g d'ester Vb, 30 cm³ de méthanol et 3 g H_2SO_4 conc. On obtient 0,55 g de produit neutre distillant sous 9 mm entre 129 et 139°. $d_4^{20} = 1,039$.

$C_{12}H_{20}O_3$ (XIII)	Calculé I.E. 264	Trouvé I.E. 265
--------------------------	------------------	-----------------

Semicarbazone: F. 156—157°.

$C_{13}H_{23}O_3N_3$	Calculé C 58,0	H 8,5	N 15,6%
	Trouvé „ 58,12	„ 8,56	„ 15,60%

Un essai fait avec 10 g d'ester Vb permet de séparer au moyen du réactif T de Girard 1 g de partie cétonique.

Les parties non cétoniques cristallisent en partie en longues aiguilles fondant net à 81—81,5°.

$C_{12}H_{20}O_3$ (XIV)	Calculé C 67,90	H 9,4	OCH ₃ 14,6%
	Trouvé „ 67,78; 67,68	„ 9,40; 9,43	„ 12,3%

c) *Par l'acide acétique*: On chauffe 9,15 g d'époxyacide IVa avec 70 cm³ d'acide acétique glacial sur le bain-marie pendant 10 heures. On obtient 8,5 g de produit neutre et 1,25 g de produit acide.

¹⁾ $C_{11}H_{18}O_2$ (XI) Calculé C 72,47 H 9,95%.

22,5% des produits neutres sont cristallisés. F. 127—127,5°. C'est l'hydroxylactone trans IX. Le reste distille sous 0,03 mm entre 131—132°.

$C_{13}H_{20}O_4$ (IXa)	Calculé C 65,0	H 8,3%	I.E. 467
	Trouvé „ 64,7	„ 8,4%	„ 425

d) *Par l'acide benzène-sulfonique*: On chauffe à reflux pendant 24 heures 1 g d'époxyester Vb dans une solution de 0,2 g d'acide benzène-sulfonique anhydre dans 100 cm³ de benzène. Après le traitement habituel, on sépare des parties neutres à l'aide du réactif T de Girard 0, 1 g de partie cétonique. Les parties non cétoniques cristallisent et donnent après cristallisation dans de l'éther et de l'éther de pétrole léger des cristaux fondant à 141—142°.

$C_{13}H_{20}O_5S$	Calculé C 60,33	H 6,55	S 9,47%	I.E. 330
	Trouvé „ 60,40	„ 6,63	„ 9,24%	„ 331,8

Ce benzènesulfonate est saponifié, et l'hydroxylactone cis VIII cristallisée dans l'éther de pétrole. F. 115—116°. En mélange avec la lactone VIII F. 115°, le F. reste inchangé.

RÉSUMÉ.

On a essayé de réduire l'acide et l'ester méthylique de l'acide époxy-cyclohomogéranique en acide ou ester de l'acide hydroxy-4-dihydro-cyclohomogéranique. A la place de ceux-ci, on a obtenu les lactones des acides dihydroxy-3,4-dihydro-cyclo-homogéraniques cis et trans.

Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*),
Genève.

198. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques VI¹). Anhydride de l'hydroxy-4-triméthyl-1,1,3-butanonyl-2²-cyclohexane par M. Stoll, P. Bolle et L. Ruzicka.

(1 IX 48)²)

La synthèse de l'anhydride de l'hydroxy-4-triméthyl-1,1,3-butanonyl -2²-cyclohexane(I) a été réalisée de la façon suivante:

Par la méthode de *Grignard*, nous avons transformé la dihydro- α -ionone II en méthyl-dihydro- α -ionol (III). Ce dernier fut oxydé par l'acide perphtalique et l'époxy-méthyl-tétrahydro-ionol (IV) ainsi obtenu, réduit catalytiquement. La réduction du groupe époxydique fut facile, contrairement à ce que nous avons observé précédemment¹).

Le produit de réduction était un mélange de deux glycols V et VI, et d'un alcool VII. Ce dernier provenait probablement d'une réaction secondaire, c'est-à-dire d'une déshydratation partielle du glycol bitertiaire VI pendant la réduction. Par un traitement à l'anhydride

¹) Communication V, voir *Helv.* **33**, 1510 (1950).

²) Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 10 juillet 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succrs de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

22,5% des produits neutres sont cristallisés. F. 127—127,5°. C'est l'hydroxylactone trans IX. Le reste distille sous 0,03 mm entre 131—132°.

$C_{13}H_{20}O_4$ (IXa)	Calculé C 65,0	H 8,3%	I.E. 467
	Trouvé „ 64,7	„ 8,4%	„ 425

d) *Par l'acide benzène-sulfonique*: On chauffe à reflux pendant 24 heures 1 g d'époxyester Vb dans une solution de 0,2 g d'acide benzène-sulfonique anhydre dans 100 cm³ de benzène. Après le traitement habituel, on sépare des parties neutres à l'aide du réactif T de Girard 0, 1 g de partie cétonique. Les parties non cétoniques cristallisent et donnent après cristallisation dans de l'éther et de l'éther de pétrole léger des cristaux fondant à 141—142°.

$C_{13}H_{20}O_5S$	Calculé C 60,33	H 6,55	S 9,47%	I.E. 330
	Trouvé „ 60,40	„ 6,63	„ 9,24%	„ 331,8

Ce benzènesulfonate est saponifié, et l'hydroxylactone cis VIII cristallisée dans l'éther de pétrole. F. 115—116°. En mélange avec la lactone VIII F. 115°, le F. reste inchangé.

RÉSUMÉ.

On a essayé de réduire l'acide et l'ester méthylique de l'acide époxy-cyclohomogéranique en acide ou ester de l'acide hydroxy-4-dihydro-cyclohomogéranique. A la place de ceux-ci, on a obtenu les lactones des acides dihydroxy-3,4-dihydro-cyclo-homogéraniques cis et trans.

Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*),
Genève.

198. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques VI¹). Anhydride de l'hydroxy-4-triméthyl-1,1,3-butanonyl-2²-cyclohexane par M. Stoll, P. Bolle et L. Ruzicka.

(1 IX 48)²)

La synthèse de l'anhydride de l'hydroxy-4-triméthyl-1,1,3-butanonyl -2²-cyclohexane(I) a été réalisée de la façon suivante:

Par la méthode de *Grignard*, nous avons transformé la dihydro- α -ionone II en méthyl-dihydro- α -ionol (III). Ce dernier fut oxydé par l'acide perphtalique et l'époxy-méthyl-tétrahydro-ionol (IV) ainsi obtenu, réduit catalytiquement. La réduction du groupe époxydique fut facile, contrairement à ce que nous avons observé précédemment¹).

Le produit de réduction était un mélange de deux glycols V et VI, et d'un alcool VII. Ce dernier provenait probablement d'une réaction secondaire, c'est-à-dire d'une déshydratation partielle du glycol bitertiaire VI pendant la réduction. Par un traitement à l'anhydride

¹) Communication V, voir *Helv.* **33**, 1510 (1950).

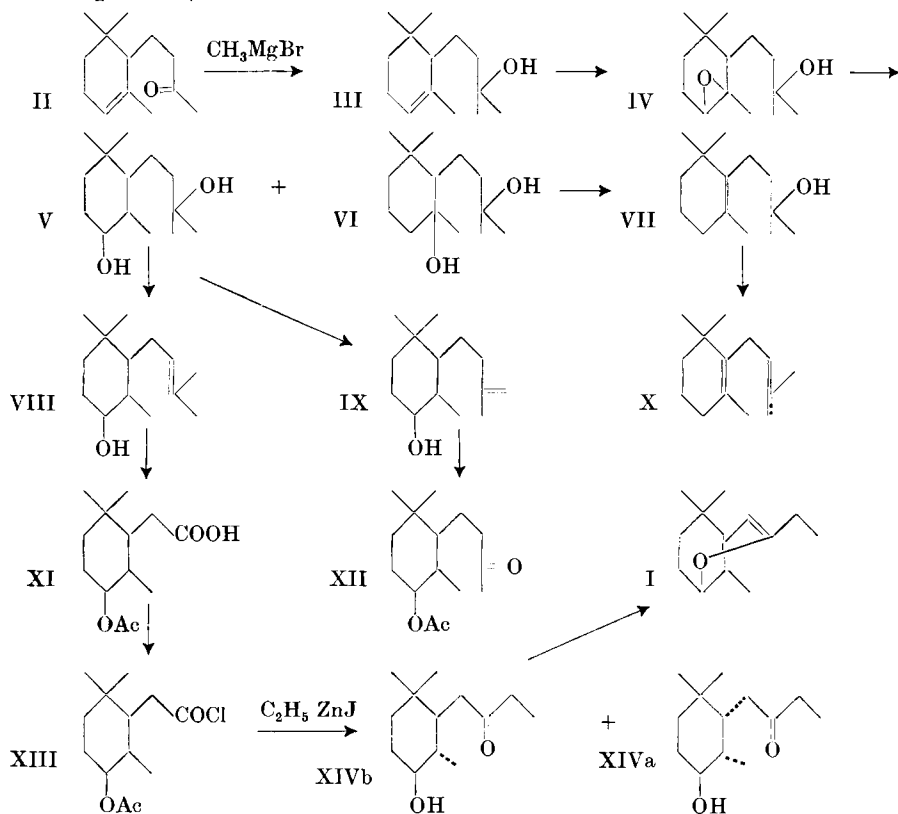
²) Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 10 juillet 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succrs de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

phthalique, le glycol secondaire-tertiaire V perdit une molécule d'eau et forma les deux alcools secondaires non saturés VIII et IX, tandis que l'alcool tertiaire VII formé pendant la réduction perdit son dernier hydroxyle durant le même traitement et se transforma finalement en un hydrocarbure non saturé X.

Sous l'action de l'ozone, le mélange des deux alcools secondaires acétylés VIII et IX se transforma en acide *hydroxy-4-dihydro-cyclo-homogéranique acétylé* (XI) et en *hydroxy-4-tétrahydro-ionone acétylée* (XII). Ce dernier produit a déjà été obtenu et décrit dans le quatrième mémoire de cette série¹⁾.

L'hydroxyacide acétylé XI a été transformé en chlorure d'acide XIII. Ce dernier fut finalement condensé selon la méthode de *Blaise* avec de l'iodure d'éthyle et donna le cétole acétylé XIV. Cette substance possède 3 atomes de carbone asymétriques et existe donc théoriquement sous 4 formes stéréoisomères racémiques.

D'après *Kötz & Hoffmann*²⁾, la réduction catalytique d'un époxyde- α méthylé donnerait toujours l'isomère trans, c'est-à-dire, dans le cas présent, les formes XIVa et b.



¹⁾ Helv. **33**, 1502 (1950) (note ajoutée).

²⁾ J. pr. **110**, 101 (1925).

Nous avons effectivement décelé deux cétones au moyen de leurs semicarbazones. Le cétol dont l'acétate donne une semicarbazone fondant à 196—198° ne semble pas pouvoir donner d'anhydride et correspondrait donc à la forme XIVa, tandis que le cétol acétylé fournissant une semicarbazone qui fond à 172—173° donne un anhydride et doit par conséquent correspondre à la forme XIVb. Les liqueurs-mères des deux semicarbazones restent pâteuses. Une partie seulement du cétol régénéré de ces semicarbazones donne l'anhydride cherché. L'hydrolyse de ce dernier est lente et nous ne sommes pas parvenus à obtenir à nouveau du cétol régénéré une semicarbazone cristallisée. Ceci semble indiquer que, malgré la concordance de l'analyse élémentaire avec les valeurs théoriques, le produit n'était pas encore tout à fait pur.

L'odeur de l'anhydride I est plutôt désagréable et ne ressemble en rien ni à celle de l'ambre, ni même à celle du camphre.

Les constantes physiques diffèrent passablement des constantes de l'«oxyde» d'ambre et de l'anhydro-hydroxy-3-tétrahydro-ionone.

Tableau I.

	« Oxyde » d'ambre	Anhydro-hydroxy-3- tétrahydro-ionone	Anhydride I
E _{T0}	110—115°	103—104°	90—91°
d ₄ ²⁰	0,9319	0,9491	0,9244
n _D ²⁰	1,4872	1,4817	1,4738
Copeau de pin	rouge	rouge	rouge
C(NO ₂) ₄	jaune brun	brun	brun

Partie expérimentale.

(Les F. ne sont pas corrigés.)

1. Préparation du méthyl-dihydro- α -ionol (III).

Nous avons tout d'abord préparé une solution du magnésien du bromure de méthyle dans 100 cm³ d'éther anhydre (53 g de bromure et 15 g de Mg).

Sitôt l'introduction du bromure de méthyle terminée, on verse goutte à goutte 100 g de dihydro- α -ionone (II) fraîchement distillée et diluée dans 100 cm³ d'éther anhydre.

La solution est versée sur de la glace et traitée comme d'habitude. On obtient 9,55 g de têtes distillant de 77—83° sous 0,15 mm; 85,8 g de bon produit d'un E. de 83° sous 0,1 mm et 17,6 g de résidus résinifiés. Le cœur donne les constantes suivantes: D₄^{20,6} = 0,9147, n_D^{20,6} = 1,4810. Rendement: 73,5% de la théorie.

C₁₄H₂₆O (III) Calculé C 79,92 H 12,46% Trouvé C 80,02 H 12,37%

2. Epoxy-3,4-méthyl-2³-tétrahydro-ionol (IV).

L'oxydation a été faite à froid par une solution d'acide perphtalique dans l'éther sulfurique.

L'acide perphtalique est préparé selon la méthode de Böhme¹⁾ et titrée par iodométrie.

¹⁾ B. 70, 382 (1937).

47,3 g d'acide dans 816 cm³ d'éther sont ajoutées à 42 g de méthyl-dihydro-ionol- α . On agite un instant pour que la dissolution soit complète et on laisse reposer environ 60 heures à 0°.

L'oxyde brut est distillé catalytiquement dans le vide absolu. On sépare ainsi 2 g de têtes contenant encore des traces d'anhydride phtalique, 37,7 g de produit pur distillant à 88° sous 0,03 mm, et enfin 2,2 g de résidus. $D_4^{18,8} = 0,9716$, $n_D^{20} = 1,4730$. Rendement: 85% de la théorie.

$C_{14}H_{26}O_2$ (IV) Calculé C 74,30 H 11,57% Trouvé C 74,67 H 11,52%

3. Hydroxy-4-méthyl-tétrahydro-ionol (V).

Hydroxy-3-méthyl-tétrahydro-ionol (VI) et dihydro-méthylionol (VII).

22,6 g de produit IV, distillés catalytiquement, sont mis en solution dans 223 cm³ d'acide acétique glacial contenant en suspension 0,5 g de platine comme catalyseur.

L'absorption d'hydrogène est rapide au début, puis elle se ralentit. Au bout de 160 heures, 78% environ de la quantité théorique d'hydrogène sont absorbés; on rajoute 0,5 g de catalyseur pour achever la réduction, qui est complète après 183 heures.

Le catalyseur est filtré et lavé deux ou trois fois par de l'acide acétique. Le filtrat est concentré dans le vide à basse température.

Le résidu brut a un I. S. de 61, correspondant à 30% de monoacétate. Il est saponifié à froid par de la potasse alcoolique. L'alcool est ensuite éliminé par le vide, le résidu repris à l'éther puis lavé et séché. On obtient ainsi 22,9 g de produit, I. S. 27,6.

Par distillation sous 0,1 mm, nous séparons trois fractions:

1. 80—83,5°, 4,12 g. C'est un produit huileux. Une réaction avec le tétranitrométhane prouve sa non-saturation. I.A. = 0; I.S. = 0. L'analyse montre que cette fraction est un mélange.

$C_{14}H_{26}O$ (VII)	Calculé C 80,00	H 12,4 %
$C_{14}H_{28}O_2$ (VI)	Calculé „ 73,70	„ 12,3 %
	Trouvé „ 78,38	„ 12,68%

3,1 g traités à l'anhydride phtalique (6,5 g) donnent 0,18 g de produit combiné et 2,62 g de produit non combiné. La diminution de poids de 0,3 g correspond à la perte d'une molécule d'eau. Le produit non combiné est distillé et donne 4 fractions: 1. E.₁₂ 100—103°, 0,46 g, $d_4^{15} = 0,8706$; 2. 103,5—105°, 0,9 g, $d_4^{15,4} = 0,8758$; 3. 118°, 0,25 g, $d_4^{15,6} = 0,8993$; 4. E._{0,35} 70—80—82°, 0,7 g.

Les densités des 3 premières fractions montrent que nous sommes en présence d'hydrocarbures X provenant de la déshydratation, soit par l'acide acétique, soit par le traitement à l'anhydride phtalique, de l'époxy-méthyl-tétrahydro-ionol ou de son produit de réduction.

2. 95—116°, 6,6 g; redistillés, ils fournissent 1,6 g de têtes, E._{0,25} 80—100°, identiques à la fraction 1. Le cœur distille entre 108—112°, 3,7 g. Il est incolore et vitreux, I.S. 30,6. La combinaison phtalique faite en chauffant à 130° pendant 6 heures, 7 g d'anhydride phtalique ajoutés à 3,45 g de produit ne donne que 0,9 g de parties non combinées et 2,15 g de produit combiné qui, après saponification, distille sous 0,03 mm à 84—86°, $d_4^{18,8} = 0,9255$ (VIII ou IX).

3. 122°, 9,46 g; I.S. 39,2. Peu soluble dans l'éther de pétrole (0,7%).

$C_{14}H_{28}O_2$ (V) Calculé C 73,7 H 12,35% Trouvé C 74,06 H 12,35%

7 g de cette fraction combinés à l'anhydride phtalique ont donné 0,9 g de produit non entré en réaction et 5,9 g de parties combinées. Celles-ci distillent, après saponification, entre 86,5—88° sous 0,005 mm. La réaction au tétranitrométhane confirme la non-saturation du produit (VIII ou IX). $d_4^{17,4} = 0,9251$, $n_D^{18} = 1,4880$.

$C_{14}H_{26}O$ (VIII ou IX) Calculé C 79,92 H 12,4% Trouvé C 79,69 H 12,46%

Acétate: En suivant la méthode appliquée par G. Firmenich¹), on dissout 5,42 g d'hydroxy-méthylionène (VIII) dans 25 cm³ de pyridine anhydre. On ajoute à cette solution 25 cm³ d'anhydride acétique et on laisse reposer 24 heures à température ordinaire. Les parties volatiles sont éliminées par le vide en chauffant au bain-marie. Le résidu est repris par de l'éther de pétrole et lavé à l'acide chlorhydrique dilué, puis avec une solution à 10% d'hydrogénocarbonate et enfin à l'eau. L'éther de pétrole est ensuite séché, filtré et évaporé. On obtient ainsi un résidu de 6,1 g que l'on distille dans le vide absolu. E._{0,003} 83—83,5°. d₄¹⁸ = 0,9396, n_D¹⁹ = 1,4710. Rendement: 89% de la théorie.

$C_{16}H_{28}O_2$ (acétate de VIII, IX)	Calculé C 76,12	H 11,19%
	Trouvé „ 75,75	„ 11,14%

4. *Acide hydroxy-4-dihydro-cyclohomogéranique acétylé (XI) et hydroxy-4-tétrahydro-ionone acétylée (XII).*

5,2 g du produit à oxyder VIII sont dissous dans 52 cm³ d'acide acétique glacial préalablement traité par de l'anhydride chromique. La solution est versée dans une éprouvette à ozonation à laquelle on relie 2 éprouvettes semblables. La première est refroidie à la glace et la seconde par de la neige carbonique afin de retenir les parties entraînées.

Un courant d'oxygène ozonisé passe au travers de la solution, que l'on maintient à température ordinaire. On contrôle la marche de la réaction en prélevant un échantillon que l'on fait réagir sur le tétranitrométhane. Le courant d'ozone est maintenu tant que la coloration jaune prouve la non-saturation du produit à oxyder.

L'oxydation dure 2 heures. La solution est versée dans un ballon, les éprouvettes sont rincées avec le moins d'acide acétique possible. L'acide de rinçage est ajouté à la solution oxydée, et le tout refroidi à 0°. Une solution de 25 g d'anhydride chromique dans 100 cm³ d'acide acétique est coulée goutte à goutte dans le produit ozonisé. Dès la première goutte, la solution se colore en bleu intense qui se transforme peu à peu en vert brun. L'oxydation semble terminée après addition de 2,5 cm³ de solution chromique.

L'acide acétique est chassé au vide à basse température. Au résidu encore pâteux, on ajoute de l'acide chlorhydrique, puis on l'extrait à l'éther et on le sépare en 2,55 g de parties acides et 2,3 g de parties neutres.

a) *Parties neutres*: 2,3 g de produit sont distillés dans le vide absolu et donnent 2 fractions: 1. E._{0,08} 73—79°, 0,2 g; 2. E._{0,03} 102—105°, 1,2 g. La fraction 2 est analysée brute et donne: d₄^{14,1} = 1,017.

$C_{15}H_{28}O_3$ (XII) Calculé C 70,81 H 10,31% Trouvé C 69,99 H 9,88%

Le produit est enfin traité par une solution d'acétate de semicarbazide. Une semicarbazone cristallise facilement après 2 à 3 heures. Elle est filtrée et recristallisée dans l'alcool. F. 204—205.

$C_{16}H_{29}O_3N_3$) Calculé C 61,69 H 9,39% Trouvé C 61,47 H 9,18%

b) *Les parties acides XI* sont utilisées pour la suite de la synthèse sans purification préalable.

5. Chlorure de l'acide hydroxy-4-dihydro-homo-cyclogéranique acétylé (XIII).

Ce chlorure d'acide se prépare aisément en dissolvant 2,5 g de produit XI dans 5 cm³ d'éther de pétrole 50—70°, puis en ajoutant 2,65 g de chlorure de thionyle et en chauffant doucement sur le bain-marie. A la fin de l'introduction, la solution peut être chauffée à reflux puis laissée une nuit à température ordinaire. Le chlorure de thionyle en excès et l'éther de pétrole sont chassés au vide. Le résidu pèse 2,5 g.

¹) Thèse E.P.F. 1940, p. 34.

²⁾ Déjà décrite dans une précédente communication, *Helv.* **33**, 1502 (1950).

6. Cétol XIV.

1,36 g de zinc (le double de la théorie) est mélangé avec 0,15 g de poudre de cuivre (1/9 du poids du zinc). Le mélange est ensuite activé par l'iode, suivant la méthode classique.

On ajoute 1 cm³ environ d'éther acétique et 2 cm³ de toluène anhydre contenant 2,14 g d'iodure de méthyle. La température s'élève spontanément. On chauffe ensuite lentement au bain-marie. La réaction s'amorce vers 80—90°. Il se forme des vapeurs blanches. La solution de zinc-éthyle est alors chauffée à reflux pendant 2 heures. Les boues sont décantées, et la solution versée dans un autre ballon muni d'une ampoule à brome contenant le chlorure d'acide en solution dans 2,5 cm³ de toluène anhydre.

Le ballon est refroidi à -5°—10° au moyen d'un mélange réfrigérant glace-sel et l'on introduit goutte à goutte le chlorure d'acide en agitant constamment. On laisse reposer une nuit, puis le produit de condensation est versé sur de la glace, extrait à l'éther, lavé à fond à l'acide sulfurique à 10%, au carbonate et enfin à l'eau.

On sépare ainsi 2,15 g de parties neutres et 0,25 g de parties acides. Les parties neutres sont distillées 2 fois dans le vide absolu. On obtient finalement 1,8 g de produit distillant à 92—94° sous 0,03 mm. $d_4^{16,3} = 1,008$.

C₁₅H₂₆O₃ (XIV acétylé) Calculé C 70,81 H 10,31% Trouvé C 70,63 H 10,13%

Cette cétone a beaucoup de peine à former une semicarbazone, celle-ci se sépare par cristallisation fractionnée d'abord en 2 parties. La première est constituée par une semicarbazone fondant à 172—173° et dont l'analyse correspond à celle du produit cherché.

C₁₆H₂₉O₃N₃ Calculé C 61,71 H 9,39 N 13,49%
 Trouvé „ 61,85 „ 9,44 „ 13,36%

La seconde est constituée par une semicarbazone dont la séparation est longue et difficile. F. 196—198°.

C₁₆H₂₉O₃N₃ Calculé C 61,71 H 9,39 N 13,49%
 Trouvé „ 61,44 „ 9,28 „ 13,73%

Par concentration des liqueurs-mères, on obtient encore une semicarbazone, F. 164—166°.

La semicarbazone liquide (2,2 g) est débarrassée des huiles non combinées par distillation à la vapeur d'eau. On sépare ainsi 0,5 g d'huile non combinée. Les parties non volatiles à la vapeur d'eau sont ensuite saponifiées par 10 cm³ de potasse alcoolique, puis additionnées d'acide oxalique concentré et soumises à un nouvel entraînement à la vapeur d'eau.

On récupère par ce procédé 0,75 g d'huile que l'on distille dans le vide ordinaire. Une première fraction de 0,3 g distille à 86,5—87,5° sous 8 mm. La seconde passe de 86° à 120° sous le même vide (0,2 g). La fraction de tête a comme densité $d_4^{18} = 0,9262$.

Sa réaction au copeau de pin est positive. Une coloration rouge cinabre apparaît en moins de 5 sec. $d_4^{17,5} = 0,9266$, $n_D^{17,5} = 1,4740$.

C₁₃H₂₂O Calculé C 80,35 H 11,41% RM_D |⁻ 59,00
 (I) Trouvé „ 80,31 „ 11,42% „ 58,78

Chacune des trois semicarbazones cristallisées est saponifiée; la semicarbazone est décomposée par l'acide oxalique et les cétones mises en liberté sont distillées à la vapeur d'eau. La semicarbazone F. 164—166° donne 0,3 g de cétone; celle F. 172—173°, 0,1 g et celle F. 196—198°, 0,05—0,1 g de cétone.

Chaque fraction est distillée séparément dans un appareil construit spécialement pour d'aussi petites quantités, ce qui nous a permis de séparer assez nettement l'anhydride du cétol.

La cétone régénérée de la semicarbazone F. 164—166° fournit 42 mg d'anhydride distillant vers 40° sous 0,03 mm, et 200 mg de cétol, laissant 50 à 60 mg de résidu.

La cétone régénérée de la semicarbazone F. 172—173° fournit 18 mg d'anhydride distillant à la même température, mais ne donne pas de cétol.

La cétone régénérée de la semicarbazone F. 196—198° ne donne que le cétol non déshydraté (6,6 mg).

Hydrolyse: Les différentes fractions d'anhydride sont réunies (60 mg) et traitées par 0,5 cm³ d'une solution d'acétate de semicarbazide à laquelle on ajoute une goutte d'acide acétique, une goutte d'eau et 0,5 cm³ d'alcool ordinaire. L'huile passe lentement en solution, ce qui prouve que l'hydrolyse a lieu. La semicarbazone ne cristallise qu'après une semaine en très petite quantité. Les cristaux sont recristallisés dans très peu d'alcool, car la solubilité est très grande. F. du produit cristallisé 1 fois, par conséquent encore impur: 148—149°. $C_{14}H_{25}ON_3$ Calculé N 16,72%, Trouvé N 17,46%. (Un microdosage d'azote des liqueurs-mères donne: $C_{14}H_{27}O_2N_3$: N = 15,6%.)

RÉSUMÉ.

On a fait la synthèse de l'anhydride de l'hydroxy-4-triméthyl-1,1,3-butanonyl-2²-cyclohexane cis dont l'odeur et les constantes physiques se sont révélées différentes de celles de «l'oxyde» d'ambre. Il est probable que le cétol stéréoisomère trans ne peut pas donner d'anhydride.

Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

199. Darstellung von hochmolekularem Natrium-thymonucleinat aus Kalbsthymus

von H. Schwander und R. Signer.

(17. VII. 50.)

Zur Darstellung hochmolekularen Thymonucleinats standen bisher im wesentlichen die Verfahren von *Hammarsten-Bang*¹⁾ und *Mirsky-Pollister*²⁾ zur Verfügung. Die zweite Methode trennt das Eiweiss aus dem Nucleoprotein nach *Sevag, Lackman & Smolens*³⁾ ab. Eine Modifikation des Verfahrens von *Mirsky-Pollister* wurde von *Gulland* und Mitarbeitern⁴⁾ beschrieben.

Wie elektrometrische Titrationsen von *Gulland* und Mitarbeitern⁵⁾ zeigten, haben die Präparate nach Hammarsten im Laufe der Darstellung irreversible Veränderungen erlitten. Alle oben erwähnten Methoden führen zu abgebauten Präparaten, wenn nicht schon zu Beginn mit Desoxyribonuclease-hemmenden Fermentgiften gearbeitet wird.

¹⁾ Bioch. Z. **144**, 386 (1923).

²⁾ Journ. Gen. Physiol. **30**, 101, 117 (1946).

³⁾ J. Biol. Chem. **124**, 425 (1938).

⁴⁾ J. M. Gulland, D. O. Jordan & C. J. Threlfall, Soc. **1947**, 1129.

⁵⁾ J. M. Gulland, D. O. Jordan & H. F. W. Taylor, Soc. **1947**, 1131.

La cétone régénérée de la semicarbazone F. 196—198° ne donne que le cétol non déshydraté (6,6 mg).

Hydrolyse: Les différentes fractions d'anhydride sont réunies (60 mg) et traitées par 0,5 cm³ d'une solution d'acétate de semicarbazide à laquelle on ajoute une goutte d'acide acétique, une goutte d'eau et 0,5 cm³ d'alcool ordinaire. L'huile passe lentement en solution, ce qui prouve que l'hydrolyse a lieu. La semicarbazone ne cristallise qu'après une semaine en très petite quantité. Les cristaux sont recristallisés dans très peu d'alcool, car la solubilité est très grande. F. du produit cristallisé 1 fois, par conséquent encore impur: 148—149°. $C_{14}H_{25}ON_3$ Calculé N 16,72%, Trouvé N 17,46%. (Un microdosage d'azote des liqueurs-mères donne: $C_{14}H_{27}O_2N_3$: N = 15,6%.)

RÉSUMÉ.

On a fait la synthèse de l'anhydride de l'hydroxy-4-triméthyl-1,1,3-butanonyl-2²-cyclohexane cis dont l'odeur et les constantes physiques se sont révélées différentes de celles de «l'oxyde» d'ambre. Il est probable que le cétol stéréoisomère trans ne peut pas donner d'anhydride.

Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(*Succrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

199. Darstellung von hochmolekularem Natrium-thymonucleinat aus Kalbsthymus

von H. Schwander und R. Signer.

(17. VII. 50.)

Zur Darstellung hochmolekularen Thymonucleinats standen bisher im wesentlichen die Verfahren von *Hammarsten-Bang*¹⁾ und *Mirsky-Pollister*²⁾ zur Verfügung. Die zweite Methode trennt das Eiweiss aus dem Nucleoprotein nach *Sevag, Lackman & Smolens*³⁾ ab. Eine Modifikation des Verfahrens von *Mirsky-Pollister* wurde von *Gulland* und Mitarbeitern⁴⁾ beschrieben.

Wie elektrometrische Titrations von *Gulland* und Mitarbeitern⁵⁾ zeigten, haben die Präparate nach Hammarsten im Laufe der Darstellung irreversible Veränderungen erlitten. Alle oben erwähnten Methoden führen zu abgebauten Präparaten, wenn nicht schon zu Beginn mit Desoxyribonuclease-hemmenden Fermentgiften gearbeitet wird.

¹⁾ Bioch. Z. **144**, 386 (1923).

²⁾ Journ. Gen. Physiol. **30**, 101, 117 (1946).

³⁾ J. Biol. Chem. **124**, 425 (1938).

⁴⁾ J. M. Gulland, D. O. Jordan & C. J. Threlfall, Soc. **1947**, 1129.

⁵⁾ J. M. Gulland, D. O. Jordan & H. F. W. Taylor, Soc. **1947**, 1131.

Die Verfahren nach *Mirsky-Pollister* sind sehr elegant, wenn man sich auf kleine Ansätze beschränkt. Die Eiweiss-Abtrennung nach *Sevag* ist bei grösseren Ansätzen sehr mühsam.

Ein Verfahren, das die Methoden von *Mirsky* und *Hammarsten* kombiniert und einige Nachteile beider Verfahren umgeht, wurde vor einiger Zeit beschrieben¹⁾. Dabei war aber das Problem der Filtration der schleimigen Eiweissfällung noch nicht befriedigend gelöst. Inzwischen ist es gelungen, das Verfahren weitgehend zu verbessern, insbesondere durch Anwendung von Filterhilfsmitteln.

Da in neuerer Zeit der Darstellung von möglichst nativen Nucleinsäuren und Nucleoproteinen in Anbetracht ihrer biologischen Bedeutung grosse Aufmerksamkeit geschenkt wird²⁾, halten wir eine ausführliche Mitteilung der verbesserten Methode für angebracht.

Darstellung von Thymonucleinat.

Zerkleinerung des Gewebes. 450 g Thymusdrüse (Milken) werden unmittelbar nach dem Schlachten des Tieres in kleine Stücke zerschnitten und mit feingestossener fester Kohlensäure vermischt. Im tiefgekühlten Zustand ist der fermentative Abbau der Thymonucleinsäure gering³⁾.

Extraktion des Nucleoproteins. Zur Extraktion wurden 4 Liter molarer NaCl-Lösung benötigt, die als Fermentgift Natriumcitrat⁴⁾ in der Konzentration von 0,01-m. enthält.

Das Drüsenmaterial wird noch im gefrorenen Zustand in einer Fleischhackmaschine zerkleinert und portionenweise in einem Turmix mit entsprechenden Anteilen der oben beschriebenen Salzlösung, die auf 0° gekühlt wurde, kurz durchgearbeitet. Infolge starken Schäumens nimmt das Gesamtvolumen der breiigen Masse auf fast das Doppelte zu.

Zur Vervollständigung der Extraktion wird bei 0° mit einem langsam laufenden kräftigen Rührwerk ein bis mehrere Tage weitergerührt. Anfänglich ist die Masse gallertig und verändert sich laufend in eine sehr hochviskose, rötlich gefärbte, trübe Lösung. Die Extraktion soll so lange fortgesetzt werden, als noch eine Änderung der Konsistenz beobachtbar ist. Alle folgenden Operationen bis zur Trocknung werden bei 0° ausgeführt.

Fällung des Nucleoproteins. Durch Verdünnen der oben beschriebenen trüben, hochviskosen Lösung mit Wasser auf das 6fache Volumen fällt das Nucleoprotein in faseriger Form aus. Die Ausfällung wurde portionenweise vorgenommen. Je 830 cm³ des Extraktes wurden in dünnem Strahl unter Rühren in 4,2 l Wasser eingegossen. Die einzelnen Fällungen wurden in einem eisgekühlten Gefäss in 0,01-m. Citratlösung gesammelt.

Die gesamte Nucleoproteinfällung wurde darauf mehrmals bei 0° mit einer Lösung, enthaltend 0,01 Mol Citrat und 10 g Natriumchlorid im Liter, gewaschen, wobei man die Waschflüssigkeit abdekantierte. So wurde insgesamt mit 8 l Waschlösung gearbeitet.

Erste Umfällung des Nucleoproteins. Die gewaschene Nucleoproteinfällung wird mit 4 l m. NaCl-Lösung, 0,01-m. an Citrat, versetzt und mit einer Holzkeule von Hand kräftig durchgearbeitet, wobei der grösste Teil in Lösung geht. Dann wird etwa 12 h. mit einem kräftigen Rührwerk gerührt. Die Ausfällung erfolgte wieder wie oben beschrieben durch Verdünnen der Lösung mit Wasser auf das 6fache Volumen. Das gefällte

¹⁾ R. Signer & H. Schwander, *Helv.* **32**, 853 (1949).

²⁾ Zusammenfassende Darstellungen: Nucleic Acid, Symposia of the Society for Experimental Biology, Cambridge, at the University Press 1947. Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology, Vol. XII, 1947.

³⁾ Mary L. Petermann & Catherine Lamb, *J. Biol. Chem.* **136**, 685 (1948).

⁴⁾ M. McCarty, *J. Gen. Physiol.* **29**, 123 (1946).

Nucleoprotein wird wie oben beschrieben mit 8 l verdünnter Natriumchlorid-Natriumcitrat-Lösung gewaschen.

Zweite Umfällung des Nucleoproteins. Auflösen und Fällern erfolgten wie bei der ersten Umfällung. Auf das Auswaschen der Fällung wurde verzichtet.

Das Umfällern hat vor allem die Entfernung der Ribo-nucleoproteine (aus dem Zellplasma) zum Ziel.

Eiweiss-Abtrennung durch Kochsalz-Sättigung. Das Nucleoprotein wird wie oben beschrieben mit 5 l einer 10-prozentigen NaCl-Lösung gelöst, die an Citrat 0,01-m. ist. Nach vollständiger Lösung wird unter dauerndem Weiterrühren mit gesättigter Kochsalzlösung auf 6 Liter aufgefüllt und festes Kochsalz bis zur Sättigung eingetragen. Der Citratgehalt wird auf 0,01-m. gebracht. Das Rühren wird über 4 Tage fortgesetzt. Hierauf lässt man zur Vervollständigung der Eiweissausfällung 14 Tage stehen.

Abtrennung des Eiweisses durch Filtration. Die Abtrennung der Eiweissfällung erfolgte durch Filtration unter Zusatz von Celite-Filterhilfsmitteln¹⁾.

Eine Aufschwemmung von 480 g „Celite 545“ (größte Sorte) in 1,5 l gesättigter NaCl-Lösung wurde unter Rühren zugefügt und das intensive Rühren 24 h fortgesetzt. Feine Verteilung des Celits in der Lösung ist wesentlich zur Erreichung einer hohen Filtrationsgeschwindigkeit.

Zwei Porzellannutschen von 25 cm Durchmesser wurden mit zwei Schichten Filterpapier belegt und durch Absaugen einer Aufschwemmung des Celits 545 ein Vorbelag hergestellt. Anschliessend wurde die Lösung aufgegeben und unter Ansatz eines Vakuums von ca. 40–50 mm Hg filtriert.

Das Material der Filterkuchen, die noch Thymonucleinat enthalten, wurde mit 1,5 l gesättigter NaCl-Lösung 24 h lang gerührt und die Thymonucleinatlösung abfiltriert. Die Filtrate werden vereinigt.

Das so erhaltene Rohfiltrat stellt eine hochviskose, etwas trübe Lösung dar, die durch eine zweite Filtration geklärt wird.

Es wurde hiezu eine Aufschwemmung des Celites „Hyflo-Super-Cel“ in ges. NaCl-Lösung in das Rohfiltrat eingerührt, entsprechend einem Gehalt von 10 g Celite/Liter Lösung. Rührdauer 24 h. Filtration wie oben mit Vorbelag aus Hyflo-Super-Cel. Man erhält ein klares Filtrat. Auf ein Extrahieren des Filterkuchenmaterials wurde verzichtet.

Erste Fällung des Natrium-Thymonucleinats. Je 300 cm³ der oben beschriebenen, zweifach filtrierten Lösung wurden in dünnem Strahl unter Rühren in 450 cm³ Alkohol eingegossen, die faserigen Fällungen schwach abgepresst und unter 70 volumprozentigem Alkohol gesammelt. Das Thymonucleinat wurde mehrmals mit 70-proz. Alkohol gewaschen, zuletzt vom Alkohol gründlich abgepresst und in total 4,5 l Wasser aufgelöst. Das Auflösen erfordert mehrtägiges Rühren.

Zweite Fällung und Trocknung. Es wurden je 300 cm³ Lösung in 600 cm³ Alkohol eingerührt. Das Thymonucleinat scheidet sich faserig am Rührer ab.

Um das Auswaschen und Trocknen zu erleichtern, wurden die einzelnen Faser-spulen unter 80-proz. Alkohol fein zerrissen.

Das gesamte Material wurde mehrmals mit total 2 l 80-proz., dann mit 96-proz. Alkohol ausgewaschen.

Zur Trocknung wurde darauf einige Male mit absolutem Alkohol, dann mit absolutem Äther behandelt und der Äther im Vakuumexsikkator über konzentrierter Schwefelsäure entfernt.

Nach 24 Stunden wurde gewogen. Es fielen 8 g an, das sind 1,8% des Drüsen-gewichtes. Das Thymonucleinat wurde nach der Wägung über gesättigter Kochsalzlösung aufbewahrt²⁾.

¹⁾ Diatomeenpräparat aus dem *Johns-Manville-Lager* (Kalifornien), in der Schweiz käuflich bei *Schneider & Co.*, Winterthur.

²⁾ *R. Signer & H. Schwander, Helv. 32, 853 (1949).*

Das Präparat hatte das Aussehen von reinweissen, asbestartigen Fasern.

Die Präparation erstreckte sich insgesamt über einen Monat. Das Präparat wird im folgenden mit Nr. VIII bezeichnet.

Vergleich verschiedener Thymonucleinate.

Im folgenden wird der Proteingehalt und die Viskosität verschieden hergestellter Thymonucleinate verglichen. Präparat VII wurde nach der oben gegebenen Vorschrift in einem grösseren Ansatz gewonnen. Präparat VII-S stammte aus dem gleichen Ansatz wie VII. Es wurde ein Teil der Nucleoproteinlösung vor der NaCl-Sättigung abgezweigt und die Eiweissabtrennung nach *Sevag-Lackman-Smolens* vorgenommen, wobei insgesamt 12mal mit Chloroform-Amylalkohol emulgiert wurde. Die Herstellung von Präparat V wurde früher beschrieben¹⁾. Das Präparat C wurde von *Caspersson* 1937 nach dem Verfahren von *Hammarsten* hergestellt. Es ist das Produkt, mit dem die ersten Strömungsdoppelbrechungsmessungen ausgeführt wurden²⁾.

I. Proteingehalt.

Alle bisher beschriebenen Thymonucleinat-Präparate enthalten nach unsern Erfahrungen noch etwas Protein. Der Eiweissgehalt ist aber zu gering, um mit der Biuret-Reaktion nachgewiesen werden zu können.

*Caspersson*³⁾ schlug Trübungsmessungen zur Abschätzung des Proteingehaltes vor. Die Trübung dürfte aber nicht nur von der Proteinmenge, sondern auch von dem Dispersitätsgrad abhängig sein.

Die *Sakaguchi*-Reaktion (Arginin-Nachweis) scheint infolge ihrer grossen Empfindlichkeit zur Abschätzung des Proteingehaltes von Thymonucleinat-Präparaten brauchbar zu sein.

Wir wendeten sie in der von *Weber*⁴⁾ modifizierten Form an⁵⁾. Mit bekannten Argininmengen wurde eine Serie von Farbenvergleichslösungen hergestellt; hiezu wurden 5, 10, 15, 20 und 30 γ Arginin in je 1 cm³ Wasser mit 0,2 cm³ Hypobromitlösung versetzt (enthaltend 0,5 g NaOH und 0,2 g Br₂ in 100 cm³ Wasser).

Bei den Thymonucleinaten wurden je 30 mg⁶⁾ in 1 cm³ H₂O gelöst und je 0,2 cm³ der Hypobromitlösung⁷⁾ zugesetzt. Durch Farbvergleich mit den Argininlösungen kann die in den Thymonucleinaten vorhandene Argininmenge abgeschätzt werden.

Die Farbintensität der Thymonucleinatlösungen ist in der folgenden Tabelle in Äquivalenten Arginin angegeben.

²⁾ *R. Signer, T. Caspersson & E. Hammarsten*, Nature **141**, 122 (1938).

³⁾ *Caspersson*, Biochem. Z. **270**, 161 (1934).

⁴⁾ *C. J. Weber*, J. Biol. Chem. **86**, 217 (1930).

⁵⁾ *R. J. Block*, The Amino Acid Composition of Proteins and Foods, *Charles C. Thomas*, Springfield 1945.

⁶⁾ Alle Gewichtsangaben bedeuten wasserfreies Thymonucleinat.

⁷⁾ Bei den Thymonucleinaten muss die Hypobromitlösung zur Entwicklung der maximalen Farbstoffmenge konzentrierter sein als bei den Argininlösungen (3 g NaOH und 1,2 g Br₂ in 100 cm³).

Tabelle 1.Proteingehalte verschiedener Präparate nach der *Sakaguchi*-Reaktion.

Präparat	Abgeschätzte Menge Arginin (γ) in 30 mg Nucleinat	Abgeschätzter Proteingehalt in %
V	17	0,3
VII-S	10	0,2
C	20	0,4

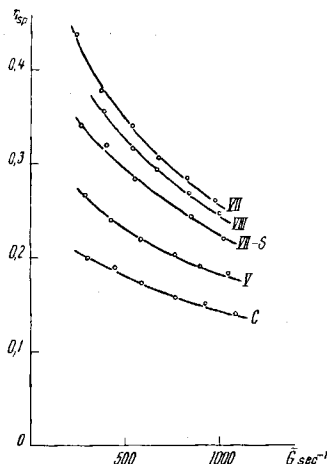
Nimmt man bei allen Präparaten das gleiche begleitende Protein mit etwa 20% Arginin an, so lässt sich auch der Proteinanteil abschätzen (vgl. Kolonne 3 der Tabelle 1).

Wie die Tabelle erkennen lässt, hat das *Hammarsten*'sche Präparat C den grössten und das nach *Sevag* behandelte Präparat VII-S den kleinsten Proteingehalt. Die Angabe von *Gulland* und Mitarbeitern¹⁾, wonach die Proteinabtrennung nach *Sevag-Lackman-Smolens* ganz proteinfreie Präparate ergibt, konnte nicht bestätigt werden.

Präparat VIII fällt aus der Reihe, indem statt der Rotfärbung nur eine leichte Gelbfärbung auftritt. Hier dürfte die oben gemachte Annahme nicht erfüllt sein. Möglicherweise werden argininhaltige Proteine durch Adsorption an den Celiten entfernt. Präparat VIII gibt aber beim Schütteln mit Chloroform-Amylalkohol nur eine sehr geringe Trübung und dürfte somit im Proteingehalt den nach *Sevag* behandelten Präparaten entsprechen.

II. Viskositätsmessungen.

Um Aufschluss über den Abbaugrad zu erhalten, wurden Viskositäten bei gleicher Thymonucleinat-Konzentration in Abhängigkeit

**Fig. 1.**

Spezifische Viskositäten einiger Thymonucleinat-Präparate.

¹⁾ J. M. Gulland und Mitarbeiter, Soc. 1947, 1129.

des mittleren Gradienten im *Ubbelohde*-Viskosimeter gemessen¹⁾. Es wurden Lösungen mit 14,9 mg Thymonucleinat und 10 g NaCl in 100 cm³ untersucht. Vgl. Fig. 1.

Wie die Figur erkennen lässt, ergibt das oben beschriebene Verfahren höher viskose Lösungen als die früher beschriebenen. Der geringere Abbau dürfte wohl hauptsächlich durch die grössere Wirksamkeit des Citrats als Fermentgift bedingt sein. Die gleich hergestellten Präparate VII und VIII geben Lösungen fast gleicher Viskosität.

Zusammenfassung.

Es wird ein Verfahren beschrieben, das die Darstellung hochmolekularen Natrium-thymonucleinats in grösseren Mengen mit guter Ausbeute gestattet. Nach verschiedenen Methoden hergestellte Präparate werden auf Proteingehalt und Viskositäten ihrer verdünnten Lösungen untersucht.

Institut für organische Chemie der Universität Bern.

200. Über die Emanationsmessung als analytische Untersuchungsmethode

von O. Gübeli und W. Kolb.

(22. VII. 50.)

Bei quellenanalytischen Untersuchungen auf dem Gebiete der Radioaktivität ist wohl am häufigsten das Schüttelverfahren von *C. Engler & E. Sieveking*²⁾ in Verbindung mit emanometrischer Messung angewandt worden.

Während beim klassischen *Engler-Sieveking*'schen Verfahren eine gelöste Emanation durch Schütteln mit einem bestimmten Luftvolumen bis zur Erreichung des Verteilungskoeffizienten ausgetrieben wird, kann zweckmässiger nach einem Zirkulationsprinzip von *J. Elster, H. Mache & H. Geitel*³⁾ die gelöste Emanation ausgeperlt werden. Dadurch wird der Messraum, die Ionisationskammer von der wässrigen Lösung getrennt und eine Beeinflussung durch radioaktive Muttersubstanzen und Wasserfallionen ausgeschaltet. Für die Mes-

¹⁾ Ausführung der Messungen wie bei *G. Vallet & H. Schwander*, *Helv.* **32**, 2508 (1949).

²⁾ *C. Engler & E. Sieveking*, *Z. Elektrochem.* **11**, 714 (1905) und *Phys. Z.* **17**, 73 (1916); Zusammenfassende Darstellung: *G. Berndt*, *Ann. d. Physik* **38**, 958 (1912).

³⁾ *J. Elster, H. Mache & H. Geitel*, *Phys. Z.* **5**, 11, 321 (1904).

des mittleren Gradienten im *Ubbelohde*-Viskosimeter gemessen¹⁾. Es wurden Lösungen mit 14,9 mg Thymonucleinat und 10 g NaCl in 100 cm³ untersucht. Vgl. Fig. 1.

Wie die Figur erkennen lässt, ergibt das oben beschriebene Verfahren höher viskose Lösungen als die früher beschriebenen. Der geringere Abbau dürfte wohl hauptsächlich durch die grössere Wirksamkeit des Citrats als Fermentgift bedingt sein. Die gleich hergestellten Präparate VII und VIII geben Lösungen fast gleicher Viskosität.

Zusammenfassung.

Es wird ein Verfahren beschrieben, das die Darstellung hochmolekularen Natrium-thymonucleinats in grösseren Mengen mit guter Ausbeute gestattet. Nach verschiedenen Methoden hergestellte Präparate werden auf Proteingehalt und Viskositäten ihrer verdünnten Lösungen untersucht.

Institut für organische Chemie der Universität Bern.

200. Über die Emanationsmessung als analytische Untersuchungsmethode

von O. Gübeli und W. Kolb.

(22. VII. 50.)

Bei quellenanalytischen Untersuchungen auf dem Gebiete der Radioaktivität ist wohl am häufigsten das Schüttelverfahren von *C. Engler & E. Sieveking*²⁾ in Verbindung mit emanometrischer Messung angewandt worden.

Während beim klassischen *Engler-Sieveking*'schen Verfahren eine gelöste Emanation durch Schütteln mit einem bestimmten Luftvolumen bis zur Erreichung des Verteilungskoeffizienten ausgetrieben wird, kann zweckmässiger nach einem Zirkulationsprinzip von *J. Elster, H. Mache & H. Geitel*³⁾ die gelöste Emanation ausgeperlt werden. Dadurch wird der Messraum, die Ionisationskammer von der wässrigen Lösung getrennt und eine Beeinflussung durch radioaktive Muttersubstanzen und Wasserfallionen ausgeschaltet. Für die Mes-

¹⁾ Ausführung der Messungen wie bei *G. Vallet & H. Schwander*, *Helv.* **32**, 2508 (1949).

²⁾ *C. Engler & E. Sieveking*, *Z. Elektrochem.* **11**, 714 (1905) und *Phys. Z.* **17**, 73 (1916); Zusammenfassende Darstellung: *G. Berndt*, *Ann. d. Physik* **38**, 958 (1912).

³⁾ *J. Elster, H. Mache & H. Geitel*, *Phys. Z.* **5**, 11, 321 (1904).

sung von ThEm und Trennung von RaEm ist schliesslich von *J. Satterly & J. C. Sanderson*¹⁾ ein offenes Durchströmverfahren erstmals angewandt worden.

Da eine gelöste Menge Emanation am besten bestimmbar wird, wenn die Gleichgewichtseinstellung mit der Gasphase nach einem Zirkulationsverfahren erfolgt, haben wir im Anschluss an gasanalytische Arbeitsmethoden unseres Laboratoriums eine Kreislaufapparatur entwickelt.

In der Messkammer werden die Ionisationseffekte der α -Partikel der gasförmigen Emanation gemessen, wobei ein zentraler Zerstreuungsstift gegenüber der geerdeten Wandung positiv aufgeladen werden kann. Die α -Strahlung der Emanation wird in einem Zylindergefäss dessen Kammerradius grösser als die Reichweite der α -Partikel, also grösser als 4,02 cm ist, weitgehend zur Ionisation ausgenützt und ihre Wirkung nur durch den endlichen Raum begrenzt.

Ausserdem gelangt die α -Strahlung der festen, an der Wandung niedergeschlagenen Em-Folgeprodukte Ra A und Ra C zu maximal 50% zur Auswirkung. Ra B hat als β -Strahler auf die Ionisation praktisch keinen Einfluss und spätere Folgeprodukte sind nicht in messbarer Grössenordnung vorhanden. Die von der Emanationsmenge 1 Curie allein ausgestrahlten α -Partikel N_α berechnen sich wie folgt aus Zerfallskonstante λ_{Em} und Gleichgewichtsmenge N_{Em} :

$$N_\alpha = \lambda_{Em} \cdot N_{Em} = 3,725 \cdot 10^{10} \text{ Teilchen.}$$

Berücksichtigt man, dass jeder α -Strahl $1,55 \cdot 10^5$ Ionenpaare bei der Ladung eines Ions von $4,774 \cdot 10^{-10}$ Aes erzeugt, so erhält man den äquivalenten Strom

$$J_{Em} = 1,55 \cdot 10^5 \times 4,774 \cdot 10^{-10} \times 3,725 \cdot 10^{10} = 2,75 \cdot 10^6 \text{ Aes oder } 9,16 \cdot 10^{-4} \text{ Amp.}$$

Im Gleichgewichtszustand einer Em von 1 Curie mit RaA und RaC wird der entsprechende Strom

$$J_{\text{Gleichgewicht}} = 6,21 \cdot 10^6 \text{ Aes}^2)$$

Für die Thorium-Em gelten analoge physikalische Gesetzmässigkeiten bei der α -Strahlungsmessung. Entsprechend der Definition steht die RaEm von 1 Curie im Gleichgewicht mit 1 g Ra. Für die Thoriumemanation gilt 1 OR³⁾ (*Owens-Rutherford*-Einheit) im Gleichgewicht mit 1 g Th. Der Stromwert einer OR ist wegen der Kurzlebigkeit dieses radioaktiven Edelgases sofort im Gleichgewicht mit ThA. Infolge der sehr kurzen Zerfallszeit des ThA darf zudem angenommen werden, dass es vor Erreichung der Wandung zerfallen ist und daher mit dem ganzen Betrage an der α -Ionisation beteiligt ist. Aus Zerfallskonstante $\lambda_{Em} = 1,27 \cdot 10^{-2}$ für Thorium-Em und Gleichgewichts-

¹⁾ *J. Satterly*, Proc. Cambridge Soc. **16**, 512 (1912); *J. C. Sanderson*, Am. Journ. Science **32**, 189 (1911).

²⁾ *H. Israel*, Grundlagen der Radioaktivität, 1940.

³⁾ *H. Israel-Köhler & F. Becker*, Gerl. Beitr. **48**, 15 (1936).

menge $N_{\text{Em}} = 26,7 \cdot 10^4$ Atome ThEm, die 1 g Th entsprechen, berechnen sich

$$N_{\alpha} = \lambda_{\text{Em}} \cdot N_{\text{Em}} = 3,38 \cdot 10^8 \text{ Teilchen/sek.}$$

Der Stromwert beträgt dann

$$J_{\text{ThEm Gleichgewicht}} = 3,38 \cdot 10^3 \times 4,774 \cdot 10^{-10} (1,78 + 1,92) 10^5 = 0,598 \text{ Aes.}$$

Zirkulationsmethode und Durchströmungsmethode.

Die Bedeutung der neuen Zirkulationsmethode zur Bestimmung gelöster Emanationen soll am Beispiel der Messung einer Th-Lösung rechnerisch mit der Durchströmmethode verglichen werden. 10 mg Thorium vermögen pro Sekunde Z_{Em} -Atome abzugeben. Zu diesem Zwecke wird vorerst die Durchströmungsmethode diskutiert. Eine charakteristische Grösse ist die Menge ThEm, welche pro Sekunde die Flüssigkeitsoberfläche einer 10 mg Th enthaltenden Lösung verlässt. Der sich einstellende Gleichgewichtszustand zwischen Nachbildung und Wegführung von Emanation in der Lösung bedingt, dass stets gleich viel Em-Atome nachgebildet wie weggeführt werden. Dies erfolgt praktisch unabhängig von der Strömungsgeschwindigkeit. Die von 10 mg Th gelieferte Em-Menge berechnet sich zu

$$\lambda_{\text{Em}} \cdot Z_{\text{Em}} = \frac{\lambda_{\text{Th}} \cdot N \cdot L}{100 \cdot M},$$

wobei die Zerfallskonstante $\lambda_{\text{Em}} = 1,27 \cdot 10^{-2}$ und $\lambda_{\text{Th}} = 1,3 \cdot 10^{-18}$,

$\frac{N}{100}$ = Zahl der Mole in 10 mg,

L = Loschmidt'sche Zahl $6,03 \cdot 10^{23}$,

M = Molekulargewicht Th 232

und beträgt $\lambda_{\text{Em}} \cdot Z_{\text{Em}} = 33,9$ Atome/sek, ThEm, die austreten.

Wird das Gas zirkuliert, so ist bereits ein teilweiser Zerfall eingetreten bis das immer noch stark emanationshaltige Gas in die Lösung zurückkehrt. Die zerfallene Menge ist proportional der verstrichenen Zeit, die z. B. mit 10 Sek. eingesetzt werden kann. Für $V_{\text{W}} = 1000 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O}$ und $V_{\text{L}} = 2000 \text{ cm}^3 \text{ Luft}$ wird beim Verteilungskoeffizienten $\alpha_{\text{Wasser/Luft}} = 1$ für angenommene homogene Verteilung die Em-Konzentration in der Luft $100 - 100 \alpha V_{\text{W}}/V_{\text{L}} = 67\%$ der Gleichgewichtsmenge.

Die Gleichgewichtsmenge ThEm für 10 mg Th beträgt

$$\frac{33,9}{\lambda_{\text{Em}}} = 2,665 \cdot 10^3 \text{ Atome.}$$

In der Luft sind $2,665 \cdot 10^3 \cdot 0,67$ Atome vorhanden.

Diese Menge ist gleich gross wie

$$\int N_0 \cdot e^{-\lambda t} \cdot dt,$$

wobei N_0 die pro Sek. austretenden Atome und λ die Zerfallskonstante der ThEm angibt.

Daraus ergibt sich $N_0 = 198$ Atome/sek.

Das Verhältnis zwischen Zirkulation und Durchströmung liegt in diesem Fall um das 6fache zugunsten der Zirkulation.

Rechnerische Gehaltsermittlung für Zirkulationsverfahren

Das geschlossene Zirkulationssystem ermöglicht eine rein rechnerische Gehaltsermittlung ohne Verwendung von Normallösungen. Von einem bestimmten Spannungsbetrage an werden in einem Zylinderkondensator sämtliche durch α -Strahlung erzeugten Ionen zum Stromtransporte benutzt, ohne dass durch Wiedervereinigung Verluste entstehen. Die Messspannung wird so gewählt, dass sie oberhalb dieses sog. Sättigungswertes liegt. Der Sättigungswert in den verwendeten Ionisationskammern mit 9 cm Durchmesser ist in Übereinstimmung mit Beobachtungen von *H. Israel*¹⁾ bei 400 V praktisch erreicht. Wird am Elektrometer ein Voltabfall von V Volt/h festgestellt, so beträgt der Sättigungsstrom unter Verwendung von c in pF

$$J = \frac{c \cdot V}{3600} \cdot 3 \cdot 10^9 \cdot 10^{-12}$$

Zur Berechnung des Em-Gehaltes aus diesem Stromwert muss zunächst der Leerabfall des Elektrometers berücksichtigt werden. Wegen der endlichen Grösse der Ionisationskammern ist die Ionisationswirkung der α -Strahlen unvollständig und bedingt einen Korrekturfaktor. Dieser beträgt für Zylinderkondensatoren nach *A. Duane & A. Laborde*²⁾ für RaEm allein

$$J = \text{Em} \left(1 - 0,517 \cdot \frac{F}{V} \right)$$

und für RaEm im Gleichgewichte mit RaA und RaC, d. h. nach $3 \frac{1}{2}$ Stunden Zerfallszeit reiner RaEm

$$J' = \text{Em} \left(1 - 0,572 \cdot \frac{F}{V} \right),$$

wobei F die Kammeroberfläche und V deren Volumen bedeuten.

Die RaEm entsprechend 1 Curie vermag einen Strom von $2,75 \cdot 10^6$ Aes zu unterhalten. Nun zerfällt aber die Emanation unter Bildung von festen α -Strahler RaA und RaC. Mit diesen festen Folgeprodukten resultiert ein theoretischer Maximalstrom nach 3,5 Stunden von $6,21 \cdot 10^6$ Aes, der zufolge des gleichzeitigen Zerfalles der RaEm effektiv nur $6,12 \cdot 10^6$ Aes beträgt.

45% dieses Stromwertes beim Gleichgewichtszustande nach $3 \frac{1}{2}$ Stunden entsprechen der vorgelegten Menge RaEm. Wird zur Abkürzung der Untersuchungszeit zwischen der 10. und 15. Minute

¹⁾ *H. Israel*, Grundlagen der Radioaktivität, 1940; *H. Mache*, Wiener S. ber. **144** (1935).

²⁾ *A. Duane & A. Laborde*, C. r. **150**, 1421 (1910).

gemessen, so beträgt der Stromwert nach eigenen Messungen 75 %¹⁾ des Sättigungswertes. Durch Ergänzung auf 100 % und Berücksichtigung, dass 45 % des Stromwertes der vorgelegten RaEm entsprechen, erhält man den Anfangsgehalt der RaEm, der somit 60 % des gemessenen Stromwertes ausmacht.

Da im Zirkulationssystem nur der Anteil zur Messung gelangen kann, der sich in der Ionisationskammer befindet, muss der gemessene Stromwert auf das gesamte Luftvolumen umgerechnet werden:

$$J_L = \frac{c \cdot V_h}{3600} \cdot \frac{V_L}{V_k} \cdot 3 \cdot 10^9 \cdot 10^{-12},$$

wobei V_L das gesamte Luftvolumen der Zirkulationsapparatur und V_k der Anteil, der in der Ionisationskammer gemessen wird, bedeuten.

Für die Messung freier Emanationen genügen diese Berechnungen. Bei der Bestimmung gelöster Emanationen bleibt ein Teil in der ausgeperlten Lösung. Für gleiche Mengen Wasser und Luft gibt bei der Temperatur t der Verteilungskoeffizient α_t ein Mass für den Gleichgewichtszustand. Für andere Volumverhältnisse wird α_t effektiv unter Berücksichtigung des Wasservolumens V_W

$$\alpha_{t \text{ effekt.}} = \frac{\alpha_t \cdot V_W}{V_L}.$$

Der Stromanteil der im Wasser gelöst gebliebenen Em bei der Temperatur t beträgt dann

$$J_W = \frac{c \cdot V_h}{3600} \cdot \frac{V_L}{V_k} \cdot \alpha_{t \text{ effekt.}} \cdot 3 \cdot 10^9 \cdot 10^{-12},$$

und der Gesamtstrom J_G für sämtliche Emanation addiert sich

$$J_G = J_L + J_W = \frac{c \cdot V_h}{3600} \cdot \frac{V_L \cdot 3 \cdot 10^9 \cdot 10^{-12}}{V_k} (1 + \alpha_{t \text{ effekt.}}).$$

Unter Berücksichtigung des *Duane'schen* Faktors wird aus dem nach der 10. bis 15. Minute gemessenen Stromwert das Stromäquivalent für die Gesamtmenge an RaEm

$$J = \frac{c \cdot V_h}{3600} \cdot 3 \cdot 10^9 \cdot 10^{-12} (1 + \alpha_{t \text{ effekt.}}) \frac{1}{1 - 0,517 \frac{F}{V}} \cdot 0,6.$$

Wird die Messung beim Gleichgewichtszustande nach 3,5 Stunden ausgeführt, so beträgt das Stromäquivalent für die Gesamtmenge an RaEm

$$J = \frac{c \cdot V_h}{3600} \cdot 3 \cdot 10^9 \cdot 10^{-12} (1 + \alpha_{t \text{ effekt.}}) \frac{1}{1 - 0,572 \frac{F}{V}} \cdot 0,45.$$

¹⁾ Wegen anderer Wahl des zeitlichen Nullpunktes beim Arbeiten ohne Zirkulation sind in der Literatur z. B. bei *H. Israel* andere Zahlenwerte angeführt.

Die Gehaltsermittlung mit Hilfe radioaktiver Eichsubstanzen.

Steht eine bekannte Menge eines Radiumsalzes zur Verfügung, so lässt sich die Messanordnung für Emanation in der Weise eichen, dass die zu einem bestimmten Radiumgehalt gehörende Emanation, bzw. in einer bestimmten Zeiteinheit nachgebildete Emanation in die Zirkulationsapparatur gebracht und gemessen wird.

Wird ein Stück alter, möglichst reiner Pechblende mit Königswasser aufgeschossen, abgeraucht und in Salzsäure aufgenommen und entemanirt, so sind vom Radiumsalz nach 3 Tagen, 16 Stunden und 45 Minuten 48,76% der Gleichgewichtsmenge an Emanation vorhanden. Damit die Emanation vollständig zur Messung gelangen kann, muss die Ausfällung von RaSO_4 vermieden werden. Dies geschieht durch einen geringen Zusatz von Ba Cl_2 und HCl . Auch die Gefässe müssen mit Bariumchloridlösung ausgekocht werden und dürfen keine Glassplitter enthalten. Trotzdem zeigt sich in Glasgefässen mit der Zeit eine deutliche Abnahme der Emanierfähigkeit, da sich das Ra spurenweise in unlöslicher, schwächer emanierender Form abscheidet.

Zur Ermittlung des Radiumgehaltes verwendet man die bekannte Beziehung, wonach im Gleichgewicht mit einem Gramm Uran $3,4 \cdot 10^{-7}$ g Radium vorliegen.

In einer aufgeschlossenen Probe von Pechblende bestimmt man deshalb den Urangehalt. Nach *W. D. Treadwell* neutralisiert man den Königswasser-Aufschluss, fällt unter Einleiten von CO_2 mit 0,1-n. Ammoniak und trennt das Uran von der Ammonkarbonat-Fällung im Überschuss von $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. Damit der Rückstand kein Uran zurückhält, wird er gelöst, nochmals gefällt und gründlich ausgewaschen. Die Lösung enthält alles Uran, das in der Hitze als Ammonuranat quantitativ gefällt und in Schwefelsäure gelöst wird. Die 4-n. schwefelsaure Lösung wird im Cd-Filter (elektrolyt. gefälltes Cd) reduziert und mit KMnO_4 elektrometrisch titriert, wobei ein grosser Potentialsprung den Übergang von UIV in UVI anzeigt und eventuelle Spuren UIII in UVI durch eine weitere Potentialdifferenz gut erfasst werden. Die elektrometrische Titration liefert sehr genaue Werte.

Die praktische Durchführung der Messungen.

Die vorgelegten Lösungen mit den Emanationsgehalten befanden sich in Glasrundkolben mit geeigneter Ausperlvorrichtung, um eine massive Gasverteilung zu erreichen. Nun strömte das Gas über ein Trockenmittel, das sich als unerlässlich erwies. Beim spezifischen Widerstand des Isolationsmittels Bernstein von $10^{18} \Omega$ macht sich eine Wasserdampfkondensation mit einem spezifischen Widerstand des Wassers von $10^6 \Omega$ durch die Vortäuschung eines stark erhöhten Ionisationsstromes bemerkbar. Bedenken wegen Adsorption von Em wie sie *H. Israel*¹⁾ gegenüber der Verwendung von Trocknungsmitteln äussert, wurden durch genaueste Messungen widerlegt. Wird nämlich die Wasserdampftension durch beträchtliche Kühlung der auszuperlenden Lösung herabgesetzt und mit und ohne Trocknungsmittel gemessen, so gelangen die Resultate mit zunehmender Kühlung zur Übereinstimmung.

Bei der analytischen Bestimmung kleinster Aktivitäten in der Grössenordnung von $1 \cdot 10^{-10}$ Curie bzw. 1 Eman oder 0,275 Mache-Einheiten RaEm , die gemäss Definition dem Gleichgewichtszustande mit $1 \cdot 10^{-10}$ g Radium entsprechen, bewirkt die geringste Verseuchung der Ionisationskammer schon erhebliche Fehler.

Als sehr zweckmässig erwies sich deshalb eine auf nassem Wege vorgenommene Versilberung²⁾ der inneren Glaswandung der zylindrischen Ionisationskammer, die nach jeder Messung abgelöst werden kann.

¹⁾ *H. Israel*, *Gerl. Beiträge* **42**, 385 (1934).

²⁾ Nach Reinigung der Glasgefässe mit Schmierseife, Versetzen mit Seignettesalzlösung + ammoniakalischer Silbernitratlösung.

Die Messung von ThEm neben RaEm.

Wegen der kurzen Zerfallszeit der ThEm besitzt die Methode der Messung des Voltabfalles mit Elektrometer den empfindlichen Nachteil, dass nur ein, im besten Falle zwei Messpunkte aufgenommen werden können. Dieser Nachteil fällt bei einer galvanometrischen Strommessung weg, weil während der maximalen Messzeit von 5 Minuten die Zerfallskurve kontinuierlich aufgenommen wird.

Mit einer Zirkulationspumpe, welche 140 cm³/sek zu fördern vermag werden bei konstanter gemessener Strömungsgeschwindigkeit die Emanationen aus der wässrigen Lösung von ca. 1 l während 10 Minuten ausgeblasen und von den Muttersubstanzen getrennt. Wenn nur ThEm neben RaEm ohne Muttersubstanzen auftritt, wird die Zirkulationszeit verkürzt und während der Zirkulation der Maximalstrom bestimmt.

Nach dem Abstellen der Zirkulation zeigt das Galvanometer für die Ionisationskammer folgenden Stromverlauf:

Messung nach	Aus Galvanometerausschlägen abgeleitete Gesamtstromwerte	Extrapolierte Stromwerte für RaEm
10. Minute	14,9 · 10 ⁻³ ESE	8,88 · 10 ⁻³ ESE
11. Minute	11,8 · 10 ⁻³ ESE	8,94 · 10 ⁻³ ESE
12. Minute	10,3 · 10 ⁻³ ESE	9,00 · 10 ⁻³ ESE
15. Minute	9,15 · 10 ⁻³ ESE	
17. Minute	9,20 · 10 ⁻³ ESE	

Stromwert für RaEm zwischen 10. u. 15. Minute	ME	Stromwert für ThEm in der 10. Minute	OR
9,02 · 10 ⁻³ ESE	5,70	6,02 · 10 ⁻³ ESE	10,0

Aus dem Stromverlauf lässt sich durch Extrapolation ermitteln, wie der zahlenmässige Anstieg für die zerfallende RaEm erfolgt und daraus der Stromwert zwischen der 10. und 15. Minute berechnen. Die Differenz zwischen dem gemessenen und extrapolierten Stromwert in der 10. Minute ergibt den Stromanteil für die ThEm.

Die Ausführung gestaltete sich folgendermassen: An einem Gitterableitwiderstand von 10¹² Ohm erzeugt ein Strom der Grössenordnung 10⁻¹⁴ Amp. einen Spannungsabfall von 10⁻² Volt. Die Elektrometerröhre FP 54 besitzt einen Gitterableitwiderstand von ca. 10¹⁵ Ohm. Sie wurde in analoger Weise geschaltet wie *L. A. Dubridge & H. A. Brown*¹⁾ für photometrische Messungen in einer Kompensationsschaltung vorschlugen. Zur Emanationsmessung wird der Ionisationsstift durch eine Bernsteinisolation mit dem Gitter der Röhre verbunden. Nun wird die Kammerwandung geerdet und zwischen Wandung und Zerstreuungsstift einem zylindrischen Drahtgitter eine negative Vorspannung von 120 V gegeben. Verwendet man nun einen Widerstand von 10¹² Ohm im Gitterkreise, so wird bei einer Galvanometerempfindlichkeit von 10⁻⁸ Amp./mm eine Verstärkung um das 10 Millionenfache erreicht.

¹⁾ *L. A. Dubridge & H. A. Brown*, Rev. Sci. Instr. IV **10**, 532 (1933).

Als letzte Menge ThEm, die neben RaEm in der untersuchten Größenordnung noch genau angegeben werden konnte, wurde der Betrag von 2 OR-Einheiten bestimmt.

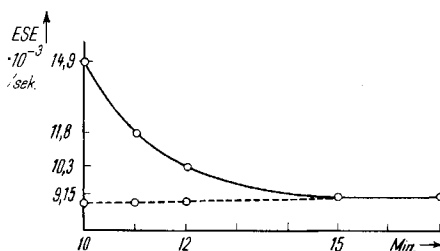


Fig. 1.

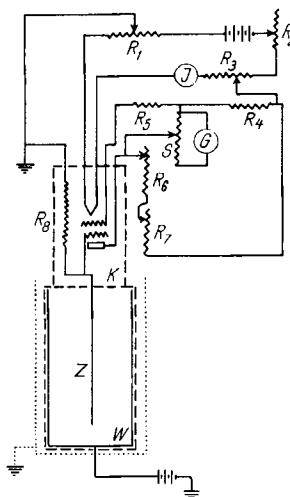


Fig. 2.

K Röhrenkammer evakuiert auf 0,1 mm; Z Zerstreustift; W Ionisationskammer mit versilberter Wandung; R_1, R_2, R_3 Widerstände 50 Ohm; R_4 2000 Ohm; R_5 6000 Ohm; R_6 10000 Ohm; R_7 50 Ohm; R_8 10^{10} Ohm bzw. 10^8 Ohm; S Shunt zu Galvanometer 1000 Ohm; G Galvanometer, 1 mm = 10^{-8} Amp.; J Milliampereometer 0–100 mAmp.; Anodenbatterie 12 V; Batterie für Kammerwandung –120 V.

Die erreichte hochempfindliche Emanationsmessung erlaubte uns, 1/10 ME noch genau anzugeben. Besonders geeignet ist die ausgearbeitete Messmethodik zur Bestimmung von Thoriumemanation neben Radiumemanation.

Liegen die beiden Emanationen in Verbindung mit ihren Muttersubstanzen vor, so lässt sich die Thoriummessung wesentlich vereinfachen. Durch Verwendung des bekannten Verfahrens des Ausblasens der RaEm lässt sich die rasch nachgebildete ThEm messen. So kann bereits nach 15 Minuten Zirkulation die wieder im Gleichgewichtszustande vorhandene Thoriumemanation bestimmt werden, ohne

dass in der Regel die nachgebildete RaEm bereits berücksichtigt werden muss.

Herrn Prof. Dr. W. D. Treadwell möchten wir an dieser Stelle für das rege Interesse und die wohlwollende Unterstützung der Arbeit im Rahmen der Neuuntersuchung schweizerischer Heilquellen bestens danken.

Zusammenfassung.

Auf dem Prinzip der geschlossenen Zirkulation wurde die getrennte Bestimmung von Radium- und Thoriumemanation für quellenanalytische Untersuchungen ausgearbeitet.

Die rein rechnerische Gehaltsermittlung wurde mit der Verwendung von Eichsubstanzen verglichen. Dabei wurde mit Quarzfaden-elektrometern eigener Bauart mit Kapazitäten von 9,7 und 10,0 pF gemessen. Mit einer hochempfindlichen Verstärkeranordnung konnte eine genaue Angabe von 1/10 ME erreicht werden.

Für die empfindliche Bestimmung von ThEm neben RaEm erwies sich die Verstärkeranordnung als besonders geeignet.

Laboratorium für anorg. Chemie, Eidg. Techn. Hochschule,
Zürich.

201. Beiträge zur quantitativen Analyse anorganischer radioaktiver Salzgemische durch Aktivitätsmessung

von O. Gübeli und W. Kolb.

(24. VII. 50.)

Zur Bestimmung von festen Radium- und Thoriumpräparaten ist meist die Emanationsmessung verwendet worden. Die radioaktiven Substanzen werden zur Entemanierung in Lösung gebracht. Eine direkte quantitative Abtrennung der Emanationen aus den festen Substanzen bietet infolge schlechter Emanierfähigkeit grosse Schwierigkeiten. Der Nachteil, dass beim Aufschluss grössere Verluste z. B. durch Fällung von Spuren Radium entstehen können, muss bei dieser Arbeitsweise in Kauf genommen werden.

Aus diesen Gründen erschien uns die direkte β - und γ -Strahlen-Messung fester Substanzen mit Hilfe des *Geiger-Müller*-Zählers einfacher und genauer.

Methode zur Bestimmung fester Uran- oder Thoriumpräparate.

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Messung fester Präparate liegt in der Bestimmbarkeit von Schichtdicke und Selbstabsorption.

dass in der Regel die nachgebildete RaEm bereits berücksichtigt werden muss.

Herrn Prof. Dr. W. D. Treadwell möchten wir an dieser Stelle für das rege Interesse und die wohlwollende Unterstützung der Arbeit im Rahmen der Neuuntersuchung schweizerischer Heilquellen bestens danken.

Zusammenfassung.

Auf dem Prinzip der geschlossenen Zirkulation wurde die getrennte Bestimmung von Radium- und Thoriumemanation für quellenanalytische Untersuchungen ausgearbeitet.

Die rein rechnerische Gehaltsermittlung wurde mit der Verwendung von Eichsubstanzen verglichen. Dabei wurde mit Quarzfaden-elektrometern eigener Bauart mit Kapazitäten von 9,7 und 10,0 pF gemessen. Mit einer hochempfindlichen Verstärkeranordnung konnte eine genaue Angabe von 1/10 ME erreicht werden.

Für die empfindliche Bestimmung von ThEm neben RaEm erwies sich die Verstärkeranordnung als besonders geeignet.

Laboratorium für anorg. Chemie, Eidg. Techn. Hochschule,
Zürich.

201. Beiträge zur quantitativen Analyse anorganischer radioaktiver Salzgemische durch Aktivitätsmessung

von O. Gübeli und W. Kolb.

(24. VII. 50.)

Zur Bestimmung von festen Radium- und Thoriumpräparaten ist meist die Emanationsmessung verwendet worden. Die radioaktiven Substanzen werden zur Entemanierung in Lösung gebracht. Eine direkte quantitative Abtrennung der Emanationen aus den festen Substanzen bietet infolge schlechter Emanierfähigkeit grosse Schwierigkeiten. Der Nachteil, dass beim Aufschluss grössere Verluste z. B. durch Fällung von Spuren Radium entstehen können, muss bei dieser Arbeitsweise in Kauf genommen werden.

Aus diesen Gründen erschien uns die direkte β - und γ -Strahlen-Messung fester Substanzen mit Hilfe des *Geiger-Müller*-Zählers einfacher und genauer.

Methode zur Bestimmung fester Uran- oder Thoriumpräparate.

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Messung fester Präparate liegt in der Bestimmbarkeit von Schichtdicke und Selbstabsorption.

Wird eine gegebene radioaktive Substanz mit zunehmender Schichtdicke gemessen, so nähert sich die austretende Strahlung einem Maximalwerte.

In diesem Endzustande ist die Strahlung ausser der Grösse der Oberfläche nur noch substanzbedingt und nicht mehr abhängig von der Schichtdicke. Bei dieser Messmethode benötigt man vor allem bei energiereichen Strahlen erhebliche Substanzmengen um den Maximalwert sicher zu erreichen.

Eine weitere Methode zur Einhaltung konstanter Schichtdicken bedient sich des Verdampfens eines Lösungsmittels. Nachteilig wirkt sich aus, dass die notwendige Homogenität des Verdampfungsrückstandes nur schwer zu erreichen ist.

Beide Methoden sind nur anwendbar, wenn Substanzen mit konstantem Gehalt an radioaktiven Elementen vorliegen. Liegen Verbindungen radioaktiver Substanzen vor, so ändert die Strahlungsintensität bei gleichen Mengen radioaktiver Elemente mit der Grösse der Molekel als Folge der Selbstabsorption. Organische Verbindungen mit radioaktivem Kohlenstoff werden meist zur Aktivitätsmessung in CO_2 übergeführt.

Dass der proportionale Anteil an radioaktivem Element nicht gefordert werden muss, geht aus Untersuchungen hervor.

Experimentelle Untersuchungen an Mischungen von Uran- und Thoriumpräparaten mit inaktiven Salzen, deren Totalgewichte gleich gross gewählt wurden, ergaben einen linearen Anstieg der Stosszahlen mit zunehmenden Gehalten an Thorium bzw. Uran. Unter Einhaltung gleicher Oberfläche kann ohne Kenntnis der Schichtdicke aus einer einmalig aufgenommenen Eichkurve die Menge Th bzw. U angegeben werden.

Dieses experimentelle Ergebnis wird theoretisch bestätigt.

Betrachtet man ein Präparat von variabler Schichtdicke a , in einem prismatischen Schiffchen der Länge l und Breite b , so erhält man für die senkrecht aus der Oberfläche des Schichtelementes dx austretende Strahlung $d\beta_0$

$$d\beta_0 = \frac{TN}{6a \cdot l \cdot b} \cdot b \cdot l \cdot dx.$$

Hierin bedeuten T die Menge radioaktives Element und

N die Strahlungsintensität pro g .

Die Absorption der Strahlung des Schichtelementes dx in der darüber liegenden Schicht x beträgt

$$d\beta = d\beta_0 \cdot e^{-xk}.$$

Dabei entspricht k der Absorptionskonstanten.

Durch Einsetzen von $d\beta_0$ und Integration folgt

$$\beta = \int_0^a \frac{TN}{6a} \cdot e^{-xk} \cdot dx = \frac{1}{k} \cdot \frac{TN}{6a} (1 - e^{-ak}).$$

Die Gleichung entspricht einer ansteigenden Exponentialkurve, der sogenannten Sättigungskurve.

Wird das Produkt $a \cdot k$ konstant gehalten, d. h. mit Substanzen derselben spezifischen Absorptionskoeffizienten (Absorption pro Gramm bei 1 cm² Oberfläche) von konstantem Gewicht gemessen, so besteht lineare Abhängigkeit zwischen Strahlung und Gehalt. Dies bedeutet, dass die Exponentialkurven die Form von Geraden annehmen.

Für die praktische Messung sind ausser bekannten Einflüssen, wie Geometrie der Messanordnung, Nulleffekt und Temperatur noch zu berücksichtigen:

1. Die Emanationsbildung.

Die Messung emanationsbildender, stärkerer radioaktiver Substanzen muss, um reproduzierbare Stosszahlen zu erhalten, in sehr kurzen Zeitabständen vorgenommen werden. Wird die Stosszahl zeitlich verfolgt, so kann ein stetiger Anstieg festgestellt werden. Durch Ausblasen der gebildeten Emanation wird dieser Einfluss ausgeschaltet.

2. Die Schichtdicke.

Während die von der Oberfläche einer radioaktiven Substanz ausgesandte Aktivität mit zunehmender Schichtdicke exponentiell ansteigt, wird eine direkte Proportionalität erhalten, wenn die zu messenden Präparate mit inaktiver Substanz auf konstantes Gewicht gebracht werden.

Wird eine bestimmte Menge Thoriumoxyd im Verhältnis 1:1 mit einer inaktiven Substanz wie Na₂SO₄, MgO und Pb(NO₃)₂ und BaCl₂ vermischt, so ergeben alle Mischungen dieselben Stosszahlen, d. h. alle zugemischten Substanzen zeigen dieselbe Absorption pro Gramm.

Werden steigende Mengen Thoriumoxyd verwendet, so erhält man für alle konstanten Mischungen dieselbe exponentiell ansteigende Sättigungskurve.

Wird in einer zweiten Ausführung stets das Gesamtgewicht, die Summe radioaktiver und inaktiver Substanz, konstant gehalten, so erhält man eine weitere Abhängigkeit der Stosszahl von der Menge an aktiver Substanz. Die Stosszahl wird proportional zur vorhandenen Thorium- bzw. Radiummenge.

Mischungen von Thoriumoxalat mit Bariumchlorid zu konstantem Totalgewicht von 500 mg ergaben folgende lineare Abhängigkeit.

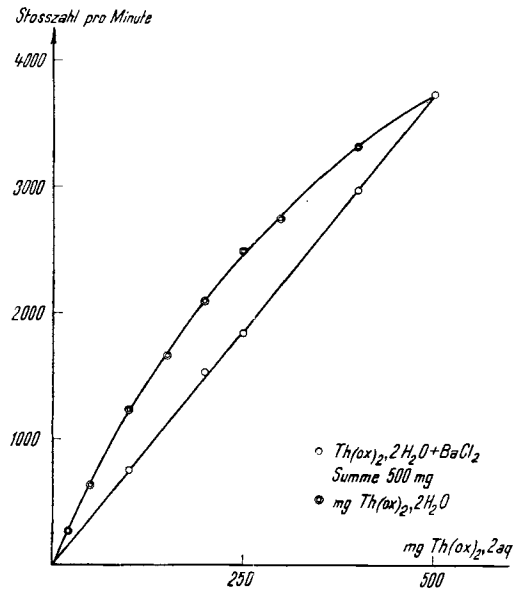


Fig. 1. Thoriumoxalat.

Analoges Verhalten zeigt die Mischung von ThO_2 mit BaCl_2 .

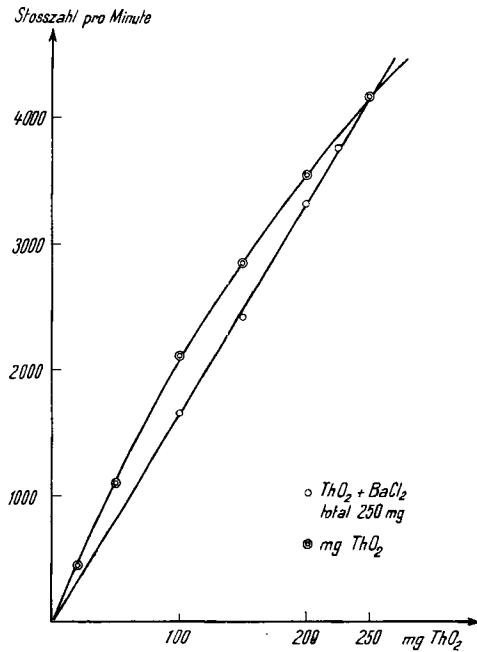


Fig. 2. Thoriumoxyd.

Für die gleichen Versuche konnte irgendein inaktives Salz ohne Änderung der Stosszahl gemessen werden.

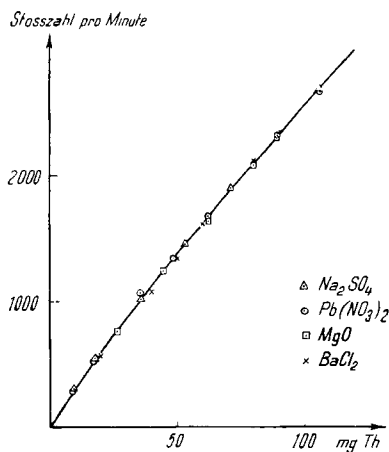


Fig. 3.

Thoriumoxyd mit inaktiven Substanzen.

3. Einfluss des Anions.

Bei der Messung von Thoriumsalzen desselben Alters mit verschiedenen Anionen gilt die Gesetzmässigkeit, dass das Anion denselben Einfluss ausübt wie eine gewichtsmässig gleiche Menge irgend-

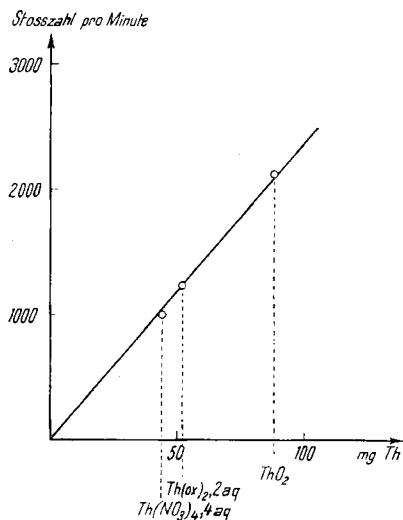


Fig. 4.

Mischungsgerade für Anionen.

einer inaktiven Substanz. Zur Prüfung wurden folgende Versuche ausgeführt:

Gemessen wurden ein $\text{Th}(\text{ox})_2$, 2 aq mit 52,2% Th, ein daraus hergestelltes ThO_2 mit 87,8% Th und schliesslich dieses für die 3. Messreihe in $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$, 4 aq mit 43,7% Th umgewandelt.

Von je 100 mg dieser Salze liegen die Stosszahlen wie erwartet auf einer Geraden. Daraus folgt, dass das Anion denselben Einfluss ausübt wie ein inaktives Salz.

4. Die Kombination der Aktivitätskurven.

In übersichtlicher Weise vermag die Kombination der Aktivitätskurven die festgestellten Zusammenhänge zu veranschaulichen.

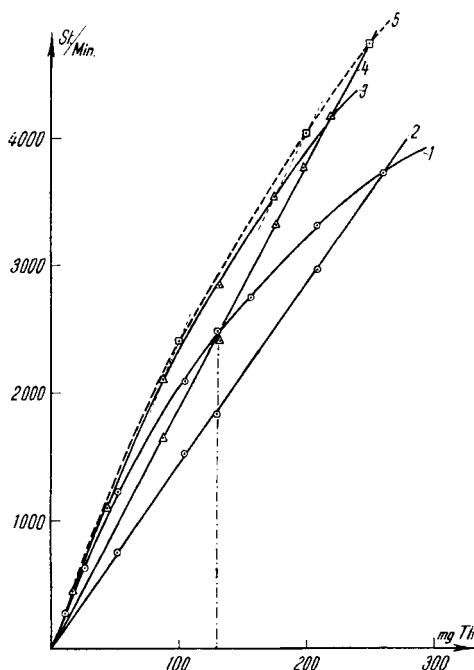


Fig. 5.

Kombination der Aktivitätskurven.

- | | |
|---------------------------|------------------------------------|
| 1 Thoriumoxalat. | 2 Thoriumoxalat mit Bariumchlorid. |
| 3 Thoriumoxyd. | 4 Thoriumoxyd mit Bariumchlorid. |
| 5 Thorium (extrapoliert). | |

Bringt man z. B. die Mischungsgerade Thoriumoxalat/Bariumchlorid mit der Sättigungskurve von Thoriumoxalat zum Schnitt, so muss in diesem Punkte $\text{Th}(\text{ox})_2$, 2 aq in der Menge vorhanden sein, wie sie von der Mischungsgeraden gefordert wird. Alle Mischungen

auf dieser Geraden betragen 250 mg. Also resultiert für $\text{Th}(\text{ox})_2$, 2 aq ebenfalls die Menge von 250 mg. Der abgelesene Thoriumgehalt von 130 mg entspricht 249 mg $\text{Th}(\text{ox})_2$, 2 aq, die auf Grund der genauen Analyse gefunden wurden.

Die gefundenen Zusammenhänge erlauben uns aus irgendeiner gemessenen Kurve die Konstruktion der übrigen Kurven. Die Methode gestattet z. B. aus einer gemessenen Thoriumoxyd-Sättigungskurve die zu erwartende Sättigungskurve für reines, im radioaktiven Gleichgewicht vorliegendes metallisches Thorium anzugeben. Man macht von der Tatsache Gebrauch, dass auch das reine Thorium auf einer Mischungsgeraden von z. B. 250 mg liegen muss. Die Sättigungskurve für reines Thorium schneidet die Mischungsgerade in dem Punkte, wo Kurve und Gerade dieselbe Zusammensetzung haben, d. h. bei 100 % Th (0 % inaktive Substanz), nämlich 250 mg Th.

Zur Ermittlung anderer Punkte dieser Sättigungskurve kann man sich weitere solcher Mischungsgeraden denken. Ähnliche Beobachtungen wurden in neuerer Zeit von *A. J. Mackenzie & L. A. Dean*¹⁾ für Messungen an ^{32}P in Pflanzenmaterial angegeben.

Herrn Prof. Dr. *W. D. Treadwell* möchten wir für die wertvolle Unterstützung und das wohlwollende Interesse an der Arbeit bestens danken.

Zusammenfassung.

Es werden Mischungen fester radioaktiver Substanzen mit inaktiven Salzen nach dem *Geiger-Müller*-Zählverfahren für β - und γ -Strahlen gemessen. Die Strahlung von Thoriumoxalat, Thoriumoxyd und Thoriumnitrat als konstante Totalgewichte im Gemische mit inaktiven Salzen ergibt lineare Abhängigkeit. Die Mischungsgeraden werden im Zusammenhang mit den aufgenommenen Sättigungskurven im Bereiche von 0–250 mg dargestellt.

Für verschiedene Anionen zu konstantem Gesamtgewicht gilt dieselbe Gesetzmässigkeit für die Stosszählung.

Laboratorium für anorg. Chemie, Eidg. Techn. Hochschule,
Zürich.

¹⁾ *A. J. Mackenzie & L. A. Dean*, Ind. Eng. Chem. 488, May 1950.

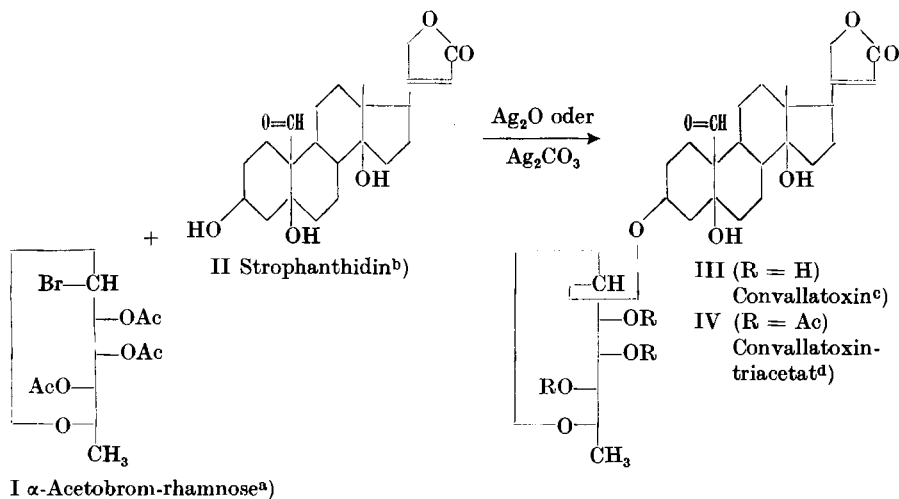
202. Partialsynthese von Convallatoxin.

Glykoside und Aglykone, 61. Mitteilung¹⁾²⁾

von K. Reyle, K. Meyer und T. Reichstein.

(17. VII. 50.)

Teilsynthesen herzaktiver Glykoside sind von Uhle und Elderfield³⁾⁴⁾ durchgeführt worden. Diese Autoren haben Strophanthidin, Digitoxigenin, Digoxigenin und Periplogenin mit einer Reihe von Acetobromzuckern umgesetzt und die so erhaltenen Glykosidacetate anschliessend verseift. — Für diese Umsetzung haben sie die klassische Methode von Königs & Knorr⁵⁾ etwas modifiziert. Die Komponenten wurden in Dioxan mit überschüssigem Silberoxyd oder Silbercarbonat während 20—24 Stunden bei 20° gerührt. Die Ausbeuten an Glykosidacetat schwankten zwischen 7,5 und 31%. Die erhaltenen Glykoside zeigten teilweise sehr starke Wirksamkeit. Ein natürliches Glykosid ist aber bisher auf diesem Wege noch nicht bereitet worden. Im folgenden beschreiben wir die Teilsynthese des Convallatoxins (III)^{c)}.



I α -Acetobrom-rhamnose^{a)}

¹⁾ 60. Mitteilung vgl. A. Katz, Helv. **33**, 1420 (1950).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

³⁾ F. C. Uhle & R. C. Elderfield, J. Org. Chem. **8**, 162 (1943).

⁴⁾ F. C. Uhle, R. C. Elderfield & J. Fried, Am. Soc. **69**, 2235 (1947).

⁵⁾ W. Königs & E. Knorr, Sitzungsbericht Bayr. Akad. Wiss. München, **30**, 103 (1900); B. **34**, 957 (1901).

^{a)} E. Fischer, M. Bergmann & A. Rabe, B. **53**, 2362 (1920).

^{b)} F. Feist, B. **33**, 2069 (1900).

^{c)} W. Karrer, Helv. **12**, 506 (1929).

^{d)} A. Katz, Pharmac. acta Helv. **22**, 244 (1947).

Wir haben zuerst an Hand von Modellversuchen die Umsetzung von Acetobrom-glucose mit Strophanthidin (II) geprüft, um die Ausbeute möglichst zu verbessern. — Am aussichtsreichsten schien die von *Meystre & Miescher*¹⁾ angegebene Methode zur Synthese von Steroid-glykosiden, bei der die Komponenten in Gegenwart von Ag_2CO_3 in Benzollösung gekocht werden, wobei ständig Benzol abdestilliert und das entstehende Wasser dauernd entfernt wird. Diese Methode hat auch in anderen Fällen gute Dienste geleistet^{2) 3)} und ist von *Plattner & Uffer*⁴⁾ noch weiter modifiziert worden, indem sie u. a. das von *Zemplén*⁵⁾ empfohlene Hg^{II} -acetat anwandten.

Obwohl Strophanthidin eine gegen Ag_2O relativ empfindliche Aldehydgruppe enthält, hatte das mehrstündige Kochen keine wesentliche Oxydation zur Folge. Da Strophanthidin in Benzol sehr wenig löslich ist, wurde die Umsetzung in einem Dioxan-Benzol-Gemisch durchgeführt. — Die Ausbeute scheint von kleinen Änderungen der Versuchsbedingungen abhängig zu sein. Wir stiessen aber bei diesen Versuchen auf eine unerwartete Schwierigkeit, indem es uns auch nach Chromatographie bisher nicht gelang, das Strophanthidin-glucosidacetat⁷⁾ kristallisiert zu erhalten. Hingegen erhielten wir einen gut kristallisierten Stoff, dessen Analyse auf ein Anhydrostrophanthidin-glucosid-tetracetat passte. Er gab mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Bei Verwendung von Ag_2O und bei dreistündiger Kochdauer erhielten wir 42% dieses Produkts, während mit Ag_2CO_3 nur 24% davon gewonnen wurden. Auch bei genauer Anwendung der von *Uhle & Elderfield*⁷⁾ beschriebenen Bedingungen konnten wir bisher weder das entstandene Strophanthidin- β -D-glucosid-tetracetat noch das durch Verseifung daraus bereitete freie Glucosid kristallisieren⁸⁾.

Hierauf wurde Strophanthidin mit α -Acetobrom-rhamnose^{a)} in gleicher Weise umgesetzt, wobei ein Versuch mit Ag_2O , ein zweiter mit Ag_2CO_3 durchgeführt wurde. In keinem Fall gelang es, Convallatoxin-acetat (IV) aus dem Reaktionsgemisch direkt abzuscheiden.

1) *Ch. Meystre & K. Miescher*, *Helv.* **27**, 231 (1944).

2) *E. Steinegger & A. Katz*, *Pharmac. acta Helv.* **22**, 1 (1947).

3) *P. Casparis, E. Kühni & E. Leinzinger*, *Pharmac. acta Helv.* **24**, 145 (1949).

4) *Pl. A. Plattner & A. Uffer*, *Helv.* **28**, 1049 (1945).

5) *G. Zemplén & Z. S. Nagy*, *B.* **63**, 368 (1930).

6) *G. Zemplén & A. Gerecs*, *B.* **63**, 2720 (1930).

7) *F. C. Uhle & R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **8**, 162 (1943).

8) Es ist bekannt, dass manche Glykoside oft auch nach langem Stehen nicht kristallisieren, wenn keine Impfkristalle vorliegen. — Schliesslich wurden noch Versuche zur Umsetzung von α -Acetobrom-glucose mit Strophanthidin in Pyridin (24–36 Stunden bei 20°) sowie in Pyridin und Ag_2O (24 Std. bei 20° gerührt) unternommen. Sie gaben ebenfalls kein kristallisiertes Glucosid. Nach dem Ergebnis bei der Chromatographie ist anzunehmen, dass überhaupt nur sehr geringe Glykosidbildung erfolgt ist. Diese Versuche wurden daher hier nicht beschrieben.

Dies dürfte daher kommen, weil dieser Stoff IV ziemlich schwer kristallisiert und die Abtrennung von den relativ grossen Mengen an überschüssigem Zuckeracetat nicht leicht ist. Daher wurde das ganze Rohprodukt mit KHCO_3 in wässrigem Methanol bei 18° verseift. Nach Entfernung des Methanols wurde mit Äther ausgeschüttelt, der nur Spuren von Verunreinigungen aufnahm. Anschliessend wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, das die nicht in Reaktion getretenen Anteile von Strophanthidin entfernte, während Convallatoxin dabei nur spurenweise extrahiert wird. Die verbliebene wässrige Phase wurde dann mit Chloroform-Alkohol (9:1)-Gemisch¹⁾ ausgeschüttelt. Aus diesen Auszügen liess sich leicht reines kristallisiertes Convallatoxin gewinnen. Mit Ag_2O betrug die Ausbeute nur 11%, bei Ag_2CO_3 war sie dagegen 44%.

Das erhaltene Convallatoxin war nach Schmelzpunkt, Mischprobe, spez. Drehung und Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 mit dem Naturprodukt identisch. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Triacetat IV bereitet, das jetzt ebenfalls leicht kristallisierte und das mit dem aus natürlichem Convallatoxin bereiteten Triacetat IV identisch war. — Da die verwendete Methode bei der Rhamnose bisher fast ausschliesslich β -Rhamnoside²⁾ geliefert hat³⁾, wäre man versucht anzunehmen, dass auch Convallatoxin ein β -L-Rhamnosid²⁾ darstellt. Die spez. Drehung des Convallatoxins ist aber mit einer solchen Annahme unverträglich und spricht stark dafür, dass ein α -L-Rhamnosid vorliegt⁴⁾. Dies ist der Grund, warum wir in Formel III für Convallatoxin die α -glykosidische Verknüpfung gewählt haben. Dass gewisse Zucker auch nach dem Verfahren von *Königs & Knorr* vorwiegend α -Glykoside liefern können, ist unseres Wissens zuerst für die D-Lyxose von *Levene & Wolfson*⁵⁾ gezeigt worden⁶⁾.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden

¹⁾ Verhältnis der Volumteile.

²⁾ Unter einer β -L-Form wird hier entsprechend der bis vor kurzem gebräuchlichen Nomenklatur die Form verstanden, die an C-1 die umgekehrte Konfiguration besitzt wie die β -D-Form. ³⁾ *E. Fischer, M. Bergmann & A. Rabe, B. 53, 2362 (1920).*

⁴⁾ Nach Privatmitteilung von Herrn Dr. *W. Klyne* entspricht die molekulare Drehung eines Glykosids annähernd der Summe der molekularen Drehungen des analog gebauten Methylglykosids und des Aglykons.

⁵⁾ *P. A. Levene & M. L. Wolfson, J. Biol. Chem. 78, 525 (1928)*, erhielten aus Acetobrom-D-lyxose und Methanol mit Ag_2CO_3 das α -Methyl-D-lyxosidacetat.

⁶⁾ *R. K. Ness, H. G. Fletcher Jr. & C. S. Hudson, Am. Soc. 72, 2200 (1950)*, zeigten ganz kürzlich, dass α -Benzobrom-D-mannose mit Methanol das α -Methyl-D-mannopyranosid-tetrabenzoat liefert, während aus α -Benzobrom-D-glucose unter Konfigurationswechsel nur das Benzoat des β -Methylglucosids erhalten wurde. Nach *R. Jeanloz, H. G. Fletcher Jr. & C. S. Hudson, Am. Soc. 70, 4055 (1948)*, reagiert auch β -Benzobrom-D-ribose mit Methanol ohne Konfigurationswechsel unter Bildung des β -Methyl-D-ribo-pyranosid-tribenzoats.

1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform, Waschen mit verdünntem HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen.

Apparatur.

Zur Umsetzung wurde ein 50 cm³ fassender Destillierkolben mit kleinem Kühlmantel und eingeschliffenem Tropftrichter verwendet. Zum Rühren diente ein in Glas eingeschmolzenes Eisenstäbchen, das mit einem magnetischen Rührer betrieben wurde. Auf die Fläche des magnetischen Rührwerks wurde ein flaches, kleines Ölbad aus Glas gestellt, das durch eine direkt darin befindliche Heizspirale geheizt wurde. Wenn der Kolben bis auf den Boden des Ölbadts gesenkt wurde, war die Rührung durch die Glasschicht des Ölbadts nicht behindert.

Anhydro-strophanthidin-β-D-glucosid-tetracetat.

In dem Kölbchen wurden 100 mg Strophanthidin (Smp. 134—142°) in wenig Aceton gelöst, mit 3 cm³ absolutem Toluol versetzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde hierauf in 2 cm³ absolutem Dioxan gelöst, mit 100 mg trockenem Ag₂O (über P₂O₅ getrocknet) und mit 3 cm³ absolutem Benzol versetzt, dann wurden unter kräftigem Rühren bei ca. 105° Badtemperatur etwa 2 cm³ Benzol abdestilliert. Nun wurde bei derselben Temperatur innerhalb von 2 Stunden die Lösung von 400 mg reiner trockener α-Acetobrom-glucose¹⁾ in 15 cm³ absolutem Benzol zugetropft, hierauf mit 10 cm³ Benzol nachgespült und dieses während 1 Stunde ungefähr im selben Tempo abdestilliert.

Filtration und übliche Aufarbeitung gaben 444 mg neutrales Rohprodukt. Aus Methanol-Äther 70 mg farblose, verfilzte Nadeln. Die Mutterlauge lieferte nach Chromatographie noch 7 mg desselben Stoffes. Ausbeute total 77 mg = 42%. Das Produkt zeigte nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Chloroform-Methanol den Smp. 270—276° (Zers.); $[\alpha]_D^{16} = +29,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,9379$ in Chloroform), bzw. $+31,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,7723$).

9,390 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,28^\circ \pm 0,02^\circ$

7,732 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,24^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 80° getrocknet. Das Präparat war aschefrei.

4,221 mg Subst. gaben 9,614 mg CO₂ und 2,450 mg H₂O (OAB)

C₃₇H₄₈O₁₄ (716,75) Ber. C 62,00 H 6,75% Gef. C 62,16 H 6,51%

Die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war im ersten Moment karminrot, nach ½ Minute rotbraun und nach 10 Minuten gelb. Der Stoff gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Uhle & Elderfield (loc. cit.) fanden für Strophanthidin-β-D-glucosid-tetracetat den Smp. 240—250° (korr.) und $[\alpha]_D^{27} = +24^\circ$ (in Chloroform).

Weitere Versuche: Ein gleicher Versuch, aber mit nur 200 mg Acetobrom-glucose in 7 cm³ Benzol und 2 Stunden Kochdauer, gab 31% Ausbeute.

Ein weiterer Versuch mit 100 mg Strophanthidin, 275 mg trockenem Ag₂CO₃ und 400 mg Acetobromglucose in 30 cm³ Benzol gab nach 2 Stunden Kochdauer 24% Ausbeute.

Aus den Fraktionen, in denen sich das gesuchte Glucosidacetat befinden sollte, konnten bisher keine Kristalle erhalten werden. Auch das nach Verseifung mit KHCO₃ in wässrigem Methanol erhaltene freie Glucosid kristallisierte bisher nicht.

¹⁾ Bereitet nach Gattermann-Wieland, Praxis des organischen Chemikers, S. 358 (Verlag de Gruyter, 33. Aufl., Berlin 1948), kristallisiert aus Äther, Smp. 87—88°.

Teilsynthese von Convallatoxin (III).

a) Mit Silbercarbonat. 500 mg Strophanthidin, wie oben durch Abdampfen mit Aceton-Toluol im Vakuum getrocknet und in 9 cm³ absolutem Dioxan gelöst, wurden mit 700 mg über P₂O₅ getrocknetem Ag₂CO₃ und 10 cm³ absolutem Benzol versetzt. Unter Rühren wurden bei 105° Badtemperatur ca. 8 cm³ Benzol abdestilliert, dann wurde innerhalb von 3 Stunden die Lösung von 900 mg reiner α -Acetobrom-L-rhamnose¹⁾ in 100 cm³ absolutem Benzol zugetropft und das Benzol dauernd abdestilliert. Zum Schluss wurde noch mit 10 cm³ absolutem Benzol nachgespült und noch 1 Stunde weitergerührt und destilliert. Filtration und übliche Aufarbeitung (mit Chloroform-Äther 1:3) gaben 1,4 g neutrales Rohprodukt, das nicht kristallisierte.

Es wurde in 200 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 1,4 g KHCO₃ in 65 cm³ Wasser versetzt und 9 Tage bei 18° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum auf 60 cm³ eingengt und 3mal mit je 300 cm³ Äther ausgeschüttelt. Diese Auszüge gaben nach Trocknen und Eindampfen 42 mg amorphen Rückstand²⁾. Die wässrige Phase wurde anschliessend 3mal mit je 300 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten zwei weitere Scheidetrichter mit je 50 cm³ Wasser, wo sie nochmals energisch geschüttelt wurden. Sie wurden dann getrocknet und eingedampft und gaben 86 mg Rückstand, der auch nach Impfen mit Strophanthidin nicht kristallisierte³⁾.

Die verbliebene wässrige Phase wurde nun 3mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol (9:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Diese Auszüge passierten dieselben 2 Waschwässer, die zum Waschen der Chloroformauszüge benützt worden waren. Sie wurden dann über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand 430 mg.

Die verbleibende wässrige Phase wurde noch 3mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen Auszüge gaben nach Trocknen und Eindampfen noch 240 mg amorphen Rückstand, der nicht weiter untersucht wurde.

Die 430 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt gaben aus wenig Wasser 320 mg farbloses Kristallpulver. Aus Methanol-Äther 300 mg (= 44%) farblose Nadeln, Smp. 238–241° (Zers.); $[\alpha]_D^{16} = -1,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,6937$ in Äthanol).

6,945 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,007^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet. Das Präparat war aschefrei.

3,806 mg Subst. gaben 0,320 mg Gewichtsverlust = 8,41 %

3,486 mg Subst. gaben 8,04 mg CO₂ und 2,41 mg H₂O (S. W.)

C₂₉H₄₂O₁₀ (550,63) Ber. C 63,25 H 7,69 % Gef. C 62,94 H 7,74 %

Authentisches Convallatoxin sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war gleich: karminrot (im ersten Moment), braungrün (nach 1 Minute), olivgelb (nach 5 Minuten), olivgrün (nach 30–60 Minuten).

Triacetat IV. 100 mg obiger Kristalle in 1,5 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 14 Stunden bei 33° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-

¹⁾ Bereitet nach Fischer und Mitarbeiter^{a)}, kristallisiert aus Äther-Petroläther, Smp. 64–65°.

²⁾ In einem späteren Versuch wurden aus diesem Extrakt wenige Kristalle vom Smp. 224–228° erhalten.

³⁾ In einem späteren Versuch lieferte diese Fraktion etwas Kristalle vom Smp. 239–242° (aus Methanol-Wasser); $[\alpha]_D^{18} = -25,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,966$ in Pyridin), schwer löslich in Methanol, Chloroform und Wasser, leichter in Methanol-Chloroform-Gemisch. Die gesättigte Chloroformlösung gab mit Tetranitromethan trotzdem eine sichtbare Gelbfärbung. Die Substanz enthält Zucker. Wahrscheinlich handelt es sich um Anhydroconvallatoxin. Das Acetat kristallisierte bisher nicht. Convallatoxin zeigte in Pyridin $[\alpha]_D^{19} = -14,6^\circ \pm 2^\circ$.

Äther (1:3) gab 137 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther nach Animpfen mit authentischem Derivat 50 mg farblose Nadeln, Smp. 240—244°; $[\alpha]_D^{16} = -9,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8998$ in Chloroform).

9,009 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,086^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet; das Präparat war aschefrei.

3,396 mg Subst. gaben 7,77 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O (*S. W.*)

C₃₅H₄₈O₁₃ (676,73) Ber. C 62,12 H 7,15%

Gef. „ 62,44 „ 7,18%

Die Mischprobe mit authentischem Material^{d)} gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄ waren gleich: karminrot, gelb (nach 5 Minuten), olivgelb (nach 10 Minuten), olivgrün (nach 30 Minuten), gelbgrün (nach 1 Stunde).

b) Mit Silberoxyd. In einem weiteren Versuch wurden 500 mg Ag₂O an Stelle der 700 mg Ag₂CO₃ verwendet. Dauer des Eintropfens 1 Stunde, weiteres Kochen 1 Stunde, alles andere blieb gleich. Erhalten wurden nur 75 mg = 11% Convallatoxin.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), teils bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *F. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*), ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Teilsynthese von Convallotoxin aus Acetobrom-L-rhamnose und Strophanthidin wird beschrieben.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

203. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hispidus* *P. DC.*

1. Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 62. Mitteilung¹⁾

von *J. v. Euw* und *T. Reichstein*.

(26. VII. 50.)

Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hispidus* *P. DC.* sind vor allem von *Jacobs & Hoffmann*²⁾ eingehend untersucht worden. Sie konnten daraus nach Einwirkung der Strophanthobiase aus *Str. hispidus*-Samen in guter Ausbeute Cymarín erhalten, während nach Vorbehandlung mit dem Enzym aus den Samen von *Str. Courmontii* nur wenig Cymarín resultierte. Die nativen Polyglykoside von *Str. hispidus* und *Str. kombé* waren somit etwas verschieden (die kombé-Glykoside werden auch von *Courmontii*-Enzym rasch und weitgehend zu Cymarín abgebaut), dagegen war der monoglykosidische Anteil in den beiden nahe verwandten Arten derselbe, nämlich Cymarín.

¹⁾ 61. Mitteilung, *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

²⁾ *W. A. Jacobs & A. Hoffmann*, *J. Biol. Chem.* **79**, 531 (1928).

Äther (1:3) gab 137 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther nach Animpfen mit authentischem Derivat 50 mg farblose Nadeln, Smp. 240—244°; $[\alpha]_D^{16} = -9,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8998$ in Chloroform).

9,009 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,086^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet; das Präparat war aschefrei.

3,396 mg Subst. gaben 7,77 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O (*S. W.*)

C₃₅H₄₈O₁₃ (676,73) Ber. C 62,12 H 7,15%

Gef. „ 62,44 „ 7,18%

Die Mischprobe mit authentischem Material^{d)} gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄ waren gleich: karminrot, gelb (nach 5 Minuten), olivgelb (nach 10 Minuten), olivgrün (nach 30 Minuten), gelbgrün (nach 1 Stunde).

b) Mit Silberoxyd. In einem weiteren Versuch wurden 500 mg Ag₂O an Stelle der 700 mg Ag₂CO₃ verwendet. Dauer des Eintropfens 1 Stunde, weiteres Kochen 1 Stunde, alles andere blieb gleich. Erhalten wurden nur 75 mg = 11% Convallatoxin.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), teils bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *F. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*), ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Teilsynthese von Convallotoxin aus Acetobrom-L-rhamnose und Strophanthidin wird beschrieben.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

203. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hispidus* *P. DC.*

1. Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 62. Mitteilung¹⁾

von *J. v. Euw* und *T. Reichstein*.

(26. VII. 50.)

Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hispidus* *P. DC.* sind vor allem von *Jacobs & Hoffmann*²⁾ eingehend untersucht worden. Sie konnten daraus nach Einwirkung der Strophanthobiase aus *Str. hispidus*-Samen in guter Ausbeute Cymarín erhalten, während nach Vorbehandlung mit dem Enzym aus den Samen von *Str. Courmontii* nur wenig Cymarín resultierte. Die nativen Polyglykoside von *Str. hispidus* und *Str. kombé* waren somit etwas verschieden (die kombé-Glykoside werden auch von *Courmontii*-Enzym rasch und weitgehend zu Cymarín abgebaut), dagegen war der monoglykosidische Anteil in den beiden nahe verwandten Arten derselbe, nämlich Cymarín.

¹⁾ 61. Mitteilung, *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

²⁾ *W. A. Jacobs & A. Hoffmann*, *J. Biol. Chem.* **79**, 531 (1928).

Da sich durch Zuhilfenahme von *Girard's* Reagens sowie der Chromatographie in vielen Fällen aus *Strophanthussamen* noch Bestandteile isolieren lassen, die durch direkte Kristallisation nicht oder sehr schwer fassbar sind, haben wir die Untersuchung der genannten Samen durchgeführt. Samen von *Strophanthus hispidus* sind zwar früher im Handel gewesen, waren aber häufig verfälscht und sind heute überhaupt nicht mehr käuflich.

Beschaffung des Ausgangsmaterials.

Für die Untersuchung standen uns 3 Samenproben zur Verfügung, die von den Herren Dr. A. Katz und Dr. J. Schmutz anlässlich einer Expedition ins tropische Westafrika im Juni 1947 von Eingeborenen unter den nötigen Vorsichtsmassnahmen gekauft wurden.

Probe a) Nr. 31). Wurde am 18. Juni 1947 in Chuchiliga (Dorf auf felsigen Anhöhen, etwa 8 Meilen von Navrongo entfernt, Gold Coast, Northern Territories) von Eingeborenen aus Beständen gekauft, die diese für eigenen Gebrauch angelegt hatten. Die Eingeborenen kultivieren die Pflanze dort in der Nähe ihrer Behausungen und sammeln die reifen Schoten zur Pfeilgiftbereitung. *Strophanthus hispidus* wächst in der Natur als hochschlingende Liane. In der genannten Gegend werden die kultivierten Pflanzen jedoch durch Beschneiden zu freistehenden kleinen Bäumchen gezogen, deren Kronen sehr zahlreiche Früchte tragen¹⁾. In der unmittelbaren Umgebung von Chuchiliga kommen keine anderen *Strophanthus*arten vor.

Probe b) (Nr. 36). Dieses Material wurde im Juni 1947 in Demon bei Yendi (Gold Coast) ebenfalls von Eingeborenen aus Beständen gekauft, die diese für eigenen Gebrauch angelegt hatten. Auch in diesem Dorf werden die Samen zur Pfeilgiftbereitung verwendet. Das gesamte Material dieser Probe konnte ausserdem in Form der ganzen, reifen Schoten eingekauft werden, wodurch eine einwandfreie botanische Kontrolle möglich war. 20 Schoten (= 10 ganze Früchte) gaben 67,8 g Samen.

Probe c). Diese Samen wurden in drei kleinen Dörfern in der Gegend von Bassari (Territoire du Togo) aus Beständen der Eingeborenen gekauft. Auch dort wird *Strophanthus hispidus* zur Pfeilgiftbereitung verwendet und kultiviert, und die Eingeborenen kennen die Pflanze somit ganz genau²⁾. In der Gegend von Bassari wächst auch *Strophanthus sarmentosus*. Diese Art wurde dort von den Eingeborenen jedoch nicht zur Pfeilgiftgewinnung verwendet³⁾. In einem der Dörfer (Gona) wurde einigen der Eingeborenen eine *Str. sarmentosus*-Schote gezeigt, worauf sie sagten, dass diese nicht gut sei. Eine *Str. hispidus*-Schote wurde als gut bezeichnet.

Probe d). Ferner ist uns noch eine authentische Probe von *Str. hispidus* Samen durch die Firma N. V. *Organon* in Holland zugekommen⁴⁾, deren genaue Provenienz wir nicht ermitteln konnten, die aber bei der Extraktion praktisch dasselbe Resultat gab. Deshalb wird hier nur die Verarbeitung von Probe a) beschrieben.

¹⁾ Vgl. Abbildung in J. von Euw, A. Katz, J. Schmutz & T. Reichstein, Festschrift Prof. P. Casparis, p. 178 (Zürich 1949).

²⁾ Wie schon früher erwähnt (Helv. 33, 467 Fussn. 3 (1950)), können die Eingeborenen Afrikas im allgemeinen auch nah verwandte Pflanzen sehr genau unterscheiden. Sie interessieren sich aber nur für solche, für die sie eine praktische Verwendung haben. Sie kennen daher im allgemeinen auch nur diese.

³⁾ Wohl aber auf dem Hochplateau im mittleren Teil des Territoire du Togo (Helv. 33, 465 (1950)).

⁴⁾ Wir möchten auch hier der genannten Firma für dieses Material bestens danken.

Strophanthus hispidus scheint nach den uns zugegangenen Berichten eine relativ konstante Art zu sein (ohne viele Varianten) und ist relativ leicht zu erkennen. Die Tafel zeigt Blüten¹⁾.

Verarbeitung der Samen.

Da es uns bei dieser Untersuchung nicht darum zu tun war, die unversehrten, relativ zuckerreichen und teilweise acetylierten Glykoside zu fassen, sondern nur festzustellen, ob diesen verschiedenartig gebaute Monoglykoside zugrunde liegen, haben wir wie in früheren Fällen zunächst den wasserlöslichen Teil der in den Samen enthaltenen Enzyme auf die Glykoside zur Wirkung kommen lassen und anschliessend die Monoglykoside isoliert. Die wie früher²⁾ durchgeführte Aufarbeitung von 642 g Samen der Probe a) gab 196 g (= 30,5 %) Petrolätherextrakt (fettes Öl), 1,95 g (= 0,304 %) Ätherextrakt, 12,5 g (= 1,95 %) Chloroformextrakt und 20,0 g (= 3,12 %) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Der letztgenannte Teil wurde noch nicht untersucht. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die fermentative Spaltung nicht vollständig war und dass dieser Teil somit noch etwas Cymaringlykoside enthielt.

Aus dem Ätherextrakt sowie aus dem Chloroformextrakt liess sich durch direkte Kristallisation leicht Cymarin gewinnen. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther zeigte es alle Eigenschaften des Cymarins aus *Strophanthus kombé*. Die Ausbeute an reinen Kristallen betrug 3,65 g (= 0,57 %). Die vereinigten Mutterlaugen (aus Äther- und Chloroformextrakt) wurden mit *Girard's* Reagens T behandelt, wobei ein Verlust von 5,8 g eintrat. Nimmt man an, dass dieser ausschliesslich dem noch im Gemisch anwesenden Cymarin entspricht, so hätten diese Extrakte insgesamt 9,45 g (= 1,47 % des Samengewichtes) Cymarin enthalten.

Aus den bei der *Girard*-Trennung erhaltenen aldehydfreien Anteilen (4,75 g) liessen sich nach Chromatographie 0,42 g (= 0,065 %) krist. Cymarol isolieren. Andere kristallisierte Glykoside wurden bisher nicht erhalten.

Die untersuchten Samen enthielten nach fermentativer Spaltung somit maximal 1,47 % Cymarin und mindestens 0,065 % Cymarol. Entsprechend den Befunden von *Jacobs & Hoffmann* ist Cymarin das Hauptglykosid.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$; darüber etwa $\pm 3^{\circ}$.

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. A. Katz bestens für die Überlassung der Farbenphoto.

²⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).



*Strophanthus hispidus*¹⁾.

Blühender Zweig einer an feuchter Wasserrinne wachsenden, etwa 5 m hoch kletternden Liane, die reich Blüten, aber keine Früchte trug. Die Blätter von *Str. hispidus* sind normalerweise zu zweien gegenständig angeordnet. Die zu dreien quirlige Anordnung, wie sie die Photographie zeigt, ist eine Abnormität, als solche aber bekannt (z. B. von *Zenker* in Kamerun gesammelt). Dieselbe Pflanze hatte auch Zweige mit gegenständigen Blättern.

500 m westlich Dorf Basemo an Strasse Gemena-Karawa, Congo-Oubangui, Congo Belge, 5. Februar 1950.

¹⁾ Photo: *A. Katz*.

H_2SO_4 -Reaktion¹⁾.

Die Samen von *Strophanthus hispidus* P. DC. waren braun gefärbt, dicht behaart und schmeckten beim Zerkauen sehr stark bitter. Im Schnitt²⁾ wurden beim Betupfen mit 80-proz. H_2SO_4 die folgenden Färbungen erhalten:

Zeit	Endosperm	Cotyledonen
1 Minute	grün	gelb
2 Minuten	dunkelgrün	lila
5 Minuten	fast schwarz	karmin und violett
10 Minuten	dunkel blaugrün	karmin und violett
30 Minuten	blau	violett
60 Minuten	grau-farblos	lila

Aufarbeitung der Samen (durchgeführt 10. November 1947).

642 g Samen (Probe a) wurden genau wie bei *Str. sarmentosus*³⁾ beschrieben behandelt und gaben 196 g (= 30,5%) Petrolätherextrakt (fettes Öl), 1,95 g (= 0,304%) Ätherextrakt, 12,5 g (= 1,95%) Chloroformextrakt und 20,0 g (= 3,12%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Dieser Teil wurde noch nicht untersucht. Die verbleibende wässrige Phase war nur noch schwach bitter. Sie wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft, mit der 10-fachen Menge Alkohol versetzt, die entstandene Fällung abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Die Fällung war nicht bitter und wurde verworfen. Die alkoholischen Lösungen wurden im Vakuum eingedampft, wobei 40 g (= 6,23%) Rückstand verblieb, der noch etwas bitter war, aber noch nicht weiter untersucht wurde.

Trennung des Ätherextrakts. Die 1,95 g Ätherextrakt gaben aus Methanol-Äther 0,4 g krist. Cymarin vom Smp. 138–142°. (Trennung der Mutterlauge siehe unten.)

Trennung des Chloroformextrakts. Die 12,5 g Chloroformextrakt gaben aus Methanol-Äther 3,25 g krist. Cymarin vom Smp. 138–143°.

Trennung mit *Girard's* Reagens. Die vereinigten Cymarinmutterlaugen aus Äther- und Chloroformextrakt wurden im Vakuum gut getrocknet (10,5 g) in 70 cm³ Methanol gelöst, mit 12,0 g reinem *Girard's* Reagens T⁴⁾ und 10 cm³ Eisessig versetzt, unter Umschwenken leicht erwärmt, bis alle Kristalle gelöst waren, und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde bei 0° mit 98% der zur Neutralisation des Eisessigs erforderlichen Menge NaOH in 200 cm³ Wasser von 0° versetzt und die auf Lackmus knapp alkalische Lösung 4mal mit je 300 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 4,7 g aldehydfreies Material. Der Verlust entspricht 5,8 g. Nimmt man an, dass es sich dabei um Cymarin allein gehandelt hat, so wären total in den beiden Extrakten 9,45 (= 1,47%) Cymarin enthalten gewesen⁵⁾.

¹⁾ Vgl. E. Gilg & J. Schuster, Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **29**, 220 (1919); F. J. Mathiesen, Pharm. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

²⁾ Mit dem Mikrotom wurden 0,05 mm dicke Schnitte in Querrichtung aus dem mittleren Teil des Samens bereitet, auf dem Objektträger mit 80-proz. H_2SO_4 befeuchtet und ohne Deckglas bei ca. 50facher Vergrößerung im durchfallenden Licht beobachtet. Die Cotyledonen wurden nicht vom Endosperm getrennt.

³⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 465 (1950).

⁴⁾ A. Girard & G. Sandulesco, Helv. **19**, 1095 (1936).

⁵⁾ Dies ist ein Maximalwert, da der Verlust bei der *Girard*-Trennung ausser Cymarin noch andere Stoffe umfassen kann.

Chromatographie. Die 4,7 g aldehydfreies Material wurden an 120 g alkali freiem Al_2O_3 ¹⁾ nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die ersten 11 Fraktionen (1 eluiert mit Äther, 2—7 mit Äther-Chloroform-Gemischen, 8—11 mit reinem Chloroform) gaben insgesamt 0,665 g ätherlöslichen Sirup (verworfen); nur aus den Fraktionen 5 und 6 konnten insgesamt 10 mg Kristalle vom Smp. 136—139° erhalten werden, die aber leicht ätherlöslich waren und mit H_2SO_4 keine Färbung gaben.

Fraktion 12 (eluiert mit Chloroform) gab 0,5 mg Kristalle Smp. 212—214° (H_2SO_4 -Reaktion braun mit Grünstich).

Die Fraktionen 13 (eluiert mit Chloroform) und 14—16 (eluiert mit Chloroform-Methanol (99:1)) gaben insgesamt 0,930 g Eindampfrückstand und daraus aus Methanol-Äther 0,420 g (= 0,065% krist. Cymarol).

Die weiteren Fraktionen 17—27 (eluiert mit Chloroform-Methanol bis zu 60% Methanolgehalt) gaben insgesamt noch 2,88 g Eindampfrückstand aber bisher keine Kristalle.

Nachweis des Cymarins. Aus Methanol durch Einengen und Zusatz von wenig Äther farblose dicke Prismen Smp. 136—139°. Das Produkt gab alle Reaktionen wie Cymarin aus Str. kombé. Da seine Identität bereits von *Jacobs & Hoffmann* eindeutig sichergestellt wurde, soll hier auf Wiedergabe weiterer Reaktionen verzichtet werden. Trotzdem soll nicht behauptet werden, dass die nur durch Umkristallisieren gewonnenen Cymarinpräparate wirklich rein sind. Durch Chromatographie oder Behandlung mit *Girard's* Reagens lassen sich meistens noch kleine Mengen Cymarol abtrennen.

Nachweis des Cymarols. Aus Methanol-Äther farblose Nadeln Smp. ca. 200—237°, aus Aceton tonnenförmige Kristalle mit Längsstreifen ⊍ Smp. 236—238°, $[\alpha]_D^{21} = +28,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,0582$ in Methanol.)

20,595 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,58^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,726 mg Subst. gaben 8,93 mg CO_2 und 2,82 mg H_2O

3,719 mg Subst. gaben 1,618 mg AgJ (*Zeisel*)

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_9$	Ber. C 65,43	H 8,40	— OCH_3 5,63%
(550,67)	Gef. „ 65,40	„ 8,47	„ 5,75%

Authentisches Cymarol sowie die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farb-reaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich. Das Präparat aus Str. hispidus gab auch positive *Legal*-Reaktion sowie positive *Keller-Kiliani*-Reaktion.

Die Mikroanalysen wurden bei Herrn *F. Weiser*, Basel, ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Beschaffung authentischer Samen von *Strophanthus hispidus* *P. DC.* wird beschrieben. Aus den äther- und chloroformlöslichen Anteilen der Glykoside, die nach fermentativem Abbau gewonnen wurden, liess sich ausser Cymarin bisher als einziger weiterer kristallisierbarer Stoff nur eine kleine Menge Cymarol isolieren.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Bereitet nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292 Fussnote 2; reaktiviert bei 190°.

204. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Petersianus Klotzsch*, *Strophanthus grandiflorus (N.E.Br.) Gilg* und einer weiteren verwandten Variante (möglicherweise Kreuzung).

1. Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 63. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(26. VII. 50.)

Im folgenden beschreiben wir die Untersuchung der Glykoside der Samen von 3 Varianten einer *Strophanthus*-art, die wahrscheinlich am richtigsten als *Str. Petersianus Klotzsch* zu bezeichnen ist. *Gilg* unterscheidet den nahe verwandten *Str. grandiflorus (N. E. Br.)* *Gilg* als besondere Art, während andere Botaniker diese Form nur als Variante von *Str. Petersianus* ansehen. Pater Dr. *Jacob Gerstner* (†), der uns auch dieses Samenmaterial beschaffte, schrieb uns dazu wie folgt:

„Ich bin ganz überzeugt, dass *Str. grandiflorus* und *Str. Petersianus* nur zwei verschiedene Standortsformen derselben Art sind, nämlich:

Str. grandiflorus (N.E.Br.) Gilg = *Forma littoralis*. Wächst im nebelreichen Küstenbusch mit viel Sonne und nur ca. 40 Fuss über dem Grundwasserspiegel des nahen Flusses, den die langen Wurzeln zu erreichen vermögen.

Str. Petersianus Klotzsch = *Forma montana*. Wächst bis auf 2000—3000 Fuss Höhe im Granitgebirge und sehr wasserarmen xerophytischen Trockenwald.“

Ausserdem sandte er uns Samen von zwei Sträuchern einer weiteren Variante, von der er vermutete, dass es sich um eine natürliche Kreuzung zwischen *Str. Petersianus* und *Str. Courmontii Sacl.* handelt. Diese wird hier als Nr. *J. G.* 7200 bezeichnet.

Da die Samen dieser drei Varianten bisher chemisch dasselbe Resultat gegeben haben, soll die Untersuchung gemeinsam beschrieben werden; die Namen werden im obigen Sinne verwendet.

Strophanthus grandiflorus (N.E.Br.) Gilg.

Von dieser Variante standen uns folgende 3 Samenproben zur Verfügung²⁾:

a) 28 g (*J. Gerstner*, Nr. 6578) „Gesammelt 19. Mai 1948 an der False Bay (= westliche Ausbuchtung des St. Lucia Lake, Distr. Hlabisa im Norden von Zululand (Südafrika)). Unreif. Geerntet von Lianen, die auf hohen Bäumen im dichten, geschlossenen Trockenwald wuchsen.“

b) 226 g (*J. Gerstner*, Nr. 6578) „Gesammelt Ende Mai 1948 daselbst, auch noch unreif. Hauptsächlich von hohen Lianen, einige auch von strauchförmig wachsenden Pflanzen.“

¹⁾ 62. Mitteilung, *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1546 (1950).

²⁾ Angaben nach Originalbriefen etwas gekürzt.

c) 4,2 kg (*J. Gerstner*, Nr. 6629) „Gesammelt 24. Juli 1948. Entlang dem mittleren Umkomati-Fluss 50 Meilen nördlich von Lourenço Marques, bei Villa Luiza (23 Meilen nördlich Lourenço Marques), sowie bei Port Herrico¹⁾, nahe von Bella Vista (40 Meilen südlich Lourenço Marques), im sandigen Afzelia quanzensis-Wald. Diese Probe stammte von ca. 500 Früchten, die hauptsächlich auf strauchförmigen Pflanzen wuchsen. Davon waren bei der Ernte 5% offen (völlig ausgereift) und 20% rotbackig und gelblich, also auch ganz reif. Der Rest war grün, aber voll entwickelt und wurde künstlich nachgereift. Länge der Doppelfrucht bis 80 cm. Die Früchte dieser Art öffnen sich bei der Reife explosionsartig, wobei der ganze Inhalt, Samen mit Flugapparat wie ein weisses Huhn herausquillt. Die Schote ist glatt aber kantig, im Querschnitt also nicht rund wie bei *Str. kombé*.

Str. grandiflorus wächst ebenso wie *Str. kombé* und *Str. Gerrardi* entweder als 30—40 Fuss hohe Liane oder in Strauchform. Letzteres scheint sekundär bedingt, wenn der den Keimling beschattende Strauch von der wachsenden Liane erdrückt wird, verkümmert oder abstirbt. Im Afzeliawald (Mahagoni) ist das die Regel. Ich sah nur eine Liane auf einer Afzelia.“

Dr. Gerstner sandte Herbarexemplare seiner Nr. 6578 an das National Herbarium in Pretoria zur Bestimmung und erhielt von Miss *J. Verdoorn* (senior botanist) folgende Antwort:

„After a long investigation by Miss Bruce and me, we have decided that your specimen agrees with the specimen from Delagoa Bay figured in the Botanical Magazine and called *Str. Petersianus* var. *grandiflorus*. Unfortunately the follicle is not mentioned in the description. Later Gilg raised it to specific rank and included a large range of specimens from East Africa under this name. Apparently Stapf did not agree with this. But even if Gilg did confuse two species his name *Str. grandiflorus* Gilg remains for the Delagoa Bay plant. When I am in Lourenço Marques in July I shall try to find out whether there is just one species with those glabrous leaves, long tails and large smooth, blackish follicles.“

Dr. Gerstner sandte uns auch Herbarexemplare seiner Nr. 6629. Herr *J. Monachino* vom Herbarium des Botanical Garden New York, hatte die Freundlichkeit, ein solches zu kontrollieren. Er schrieb uns am 27. 3. 50: „The determinations as they appear above, are correct in my opinion. This species is probably best referred to *Str. Petersianus Klotzsch*. *Str. grandiflorus* is probably only a large flowered form of *Str. Petersianus*, and I doubt that it merits even a varietal status of the latter.“

Str. Petersianus Klotzsch (*J. Gerstner*, Nr. 7199).

Diese Variante fand Dr. Gerstner zuerst auf dem Wege von Salisbury nach Limba, bei Blantyre (Nyassaland), dann besonders auf dem Bergrücken bei Nyangao (dieses Dorf liegt am Lukuledifluss, südwestlich von Lindi (Süd-Tanganyika).

„Die Pflanzen waren von den oben als *Str. grandiflorus* bezeichneten etwas verschieden. Stengel, Blüte und Schoten waren zwar nicht zu unterscheiden. Laubwerk aber sehr dicht und Blätter nur halb so gross mit 2mal 3—6 Seitennerven, sind weniger spitz, also kürzer und haben mehr die Form eines Bougainvilleablatts, während die Blätter von *Str. grandiflorus* einem Birnbaumblatt ähneln, haben aber dieselbe Oberflächenbeschaffenheit. Stengel hat 8 charakteristische, ca. 1 cm vorstehende, dreieckige, keilförmige Protuberanzen am Knoten des Stengels wie *Str. grandiflorus*.“

Wir erhielten 3 Proben der zugehörigen Samen:

- a) 350 g Samen gesammelt 15. 8. 49 bei Tua (teilweise unreif);
- b) 460 g Samen gesammelt 7. 8. 49 bei Nyangao (nicht ganz reif, aber besser als a));
- c) 570 g Samen gesammelt 17. 8. 49 bei Nyangao (fast reif, beste Qualität).

¹⁾ Der Trockenwald von Port Herrico enthält nach Gerstners Angaben ausser *Str. grandiflorus* auch *Str. Gerrardi* sowie *Str. kombé*. — Diese 3 laubabwerfenden Strophanthusarten wachsen besonders in trockenen Flusstälern mit laubabwerfendem Wald, sandigem Boden und viel Nebel.

Dr. *Gerstner* sammelte für uns auch Herbarmaterial, das er nicht gleich absenden konnte, da wegen der damals eingetretenen Pfundabwertung die Post vorübergehend keine Pakete annahm. Da er kurz darauf starb und das Material zu seiner anderen Hinterlassenschaft kam, haben wir leider keine Möglichkeit, es botanisch kontrollieren zu lassen. Bei der grossen Sachkenntnis und Gewissenhaftigkeit, die Dr. *Gerstner* eigen war, glauben wir aber, dass die Samen wirklich dem *Str. Petersianus* typ. entsprechen.

Weitere Variante (event. Kreuzung (?) (*J. Gerstner*, Nr. 7200).

Dr. *Gerstner* schrieb: „Ich fand auf dem Bergrücken von Nyangao auch 2 Büsche, die sich besonders in der Rinde vom *Str. Petersianus* typ. unterschieden. Die dicken Stengel nahe am Boden zeigten nicht nur die für *Str. Petersianus* charakteristischen 8 (meist doppelten) Höcker am Knoten des Stengels, sondern die Rinde war auch noch „geflügelt“, wie bei *Str. Courmontii*¹⁾. Auch die Samen waren etwas kürzer und röter als beim *Str. Petersianus* typ., Schoten, Blätter und Blüten waren dagegen vom *Str. Petersianus* nicht zu unterscheiden. Vermute, dass es sich um eine Kreuzung zwischen *Str. Petersianus* und *Courmontii* handelt. Blütezeit fällt hier für beide Arten fast zusammen, und die Standorte sind oft nur wenige hundert Meter voneinander entfernt.“

Wir erhielten 120 g Samen von diesen zwei Büschen. Da sie sich chemisch von *Str. grandiflorus* und *Str. Petersianus* nicht unterschieden, wohl aber von *Str. Courmontii*, hielten wir es für richtig, sie hier zu erwähnen.

Isolierung der Glykoside.

Die Aufarbeitung der Samen geschah genau gleich wie in früheren Fällen²⁾, d. h. wir verzichteten darauf, die darin wahrscheinlich enthaltenen Di- und Polyglykoside zu isolieren, sondern liessen den wasserlöslichen Teil der in den Samen enthaltenen Fermente zur Wirkung gelangen und isolierten anschliessend die Monoglykoside. Diese wurden nach üblicher Reinigung mit $Pb(OH)_2$ wie früher durch fraktioniertes Ausschütteln der wässrigen Lösung mit Äther, Chloroform und Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch³⁾⁴⁾ in drei Rohfraktionen erhalten.

Im ganzen wurden von *Str. Petersianus* (*J.G.* Nr. 7199) die zwei Proben b) und c), von *Str. grandiflorus* (*J.G.* Nr. 6629) zwei Teile der Samenprobe c) zu verschiedenen Zeiten und schliesslich eine Probe der vermeintlichen Kreuzung (*J.G.* Nr. 7200) extrahiert. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle, wobei für jede Pflanzen-Varietät nur das Resultat einer Probe erwähnt ist. Details siehe Experimenteller Teil.

Aus den Ätherextrakten aller fünf Proben liess sich teilweise durch direkte Kristallisation, teilweise nach Chromatographie an alkalifreiem Al_2O_3 ⁵⁾ als einziges bisher kristallisierendes Glykosid das bekannte⁶⁾ Sarmientocymarin isolieren. In manchen Fällen

¹⁾ Vgl. Skizze, *Helv.* **33**, 1006 (1950).

²⁾ *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 465 (1950).

³⁾ Verhältnis der Volumenteile.

⁴⁾ Von *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis*, *Helv.* **20**, 1484 (1937) zum Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

⁵⁾ Bereitet nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292, Fussnote 2; reaktiviert bei 190°.

⁶⁾ *W. A. Jacobs & M. Heidelberg*, *J. Biol. Chem.* **81**, 765 (1929).

	Ausbeute aus					
	Str. Petersianus (<i>J. Gerstner</i> , Nr. 7199) 500 g Samenprobe c)		Str. grandiflorus (<i>J. Gerstner</i> , Nr. 6629) 1800 g Samenprobe c)		Vermeintliche Kreuzung (<i>J. Gerstner</i> , Nr. 7200) 55 g Samen	
Petrolätherextrakt = fettes Öl . . .	138	g = 27,6 %	500	g = 28 %	17,5	g = 31,8 %
Ätherextrakt . . .	1,6	g = 0,32 %	6,5	g = 0,36 %	0,415	g = 0,76%
Chloroformextrakt .	0,420	g = 0,084%	6,25	g = 0,347%	0,16	g = 0,29%
Chloroform-Alkohol- (2:1)-Extrakt . .	4,2	g = 0,84 %	14,6	g = 0,81 %	0,33	g = 0,60%
Gehalt an Sarmentocymarin ¹⁾ . . .	0,493	g = 0,098%	1,15	g = 0,064%	0,033 ²⁾	g = 0,06% ²⁾

wurden bei der Chromatographie auch kleinere oder grössere Mengen Sarmentogenin erhalten, und dasselbe Aglykon konnte meistens auch noch durch Chromatographie der Chloroformextrakte erhalten werden. Wir glauben, dass das Genin durch Enzymwirkung während der Aufarbeitung entstanden ist, denn frische Samenproben gaben relativ viel Genin, währenddem die Menge von Sarmentocymarin überwog, wenn die Samen erst mehrere Monate nach der Ernte extrahiert wurden. In der Tabelle sind die Ausbeuten angegeben, die sich ergeben, wenn man die Ausbeute an krist. Sarmentocymarin und die mit dem Faktor 534,7/390,5 multiplizierte Ausbeute an krist. Sarmentogenin addiert, was der minimal in den Samen enthaltenen Menge an Sarmentocymarin entsprechen dürfte.

Wie sich daraus ergibt, sind die so berechneten Ausbeuten für alle drei *Strophanthus*-Varianten sehr ähnlich und liegen bei 0,06—0,10%. Das aus *Str. Petersianus* und den beiden andern Varianten isolierte Sarmentocymarin entsprach in der Kristallform (siehe Abb. 1), sowie in allen Eigenschaften dem von *Jacobs & Heidelberger*³⁾ beschriebenen Material, das wir direkt vergleichen konnten⁴⁾. Wie von Herrn Dr. *Reber* beobachtet⁵⁾, kann Sarmentocymarin aus Aceton-Äther auch in einer höher schmelzenden Form erhalten werden (vgl. Abb. 2). Das aus *Str. Petersianus* erhaltene Präparat verhielt sich gleich.

¹⁾ Ausbeute an krist. Sarmentocymarin plus die mit 534,7/390,5 multiplizierte Ausbeute an krist. Sarmentogenin.

²⁾ Nur aus Ätherextrakt, also ohne Berücksichtigung der im Chloroformextrakt eventl. vorhandenen Anteile.

³⁾ *W. A. Jacobs & M. Heidelberger*, *J. Biol. Chem.* **81**, 765 (1929).

⁴⁾ Wir danken Dr. *Jacobs* auch hier bestens für die Überlassung einer Vergleichsprobe seines Präparates.

⁵⁾ Siehe spätere Mitteilung.

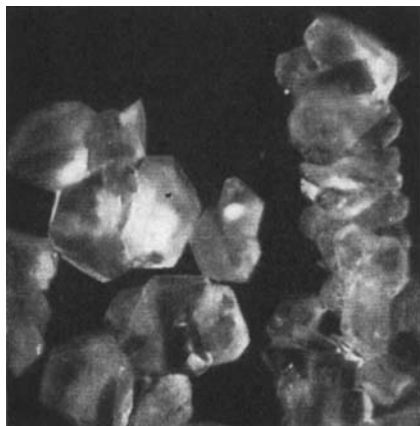


Abb. 1.
Sarmentocymarin Smp. 129—132°
Dihydrat aus Methanol-Äther 10-fach¹⁾.

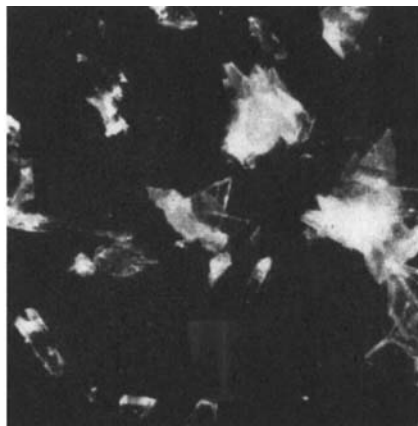


Abb. 2.
Sarmentocymarin Smp. 206—208°
aus Aceton-Äther 35-fach¹⁾.

In zwei Proben wurde auch noch der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt untersucht.

Im Falle der 500 g Str. *Petersianus* (Probe c) haben wir die 4,2 g dieses Materials zunächst einer milden Hydrolyse durch halbstündiges Kochen mit 0,05-n. H_2SO_4 in 50-proz. Methanol unterworfen²⁾. Dadurch sollten Reste von noch vorhandenen Polyglykosiden entfernt werden, soweit sie sich von 2-Desoxyzuckern ableiten und einer enzymatischen Spaltung entgangen waren. Diese Behandlung gab aber nur 160 mg chloroformlösliches Material. Ob die genannte milde Hydrolyse anderweitige Veränderungen verursacht hat, steht nicht sicher fest. Aus den Anteilen, die sich nach dieser Hydrolyse der wässrigen Lösung wieder erst mit Chloroform-Alkohol (2:1) entziehen liessen (3,345 g) konnten teilweise durch direkte Kristallisation, teilweise durch Chromatographie 3 kristallisierte Stoffe erhalten werden, deren Eigenschaften ausserordentlich ähnlich sind und deren Einheitlichkeit nicht völlig gesichert ist. Wir nennen sie vorläufig Substanz Nr. 792, Substanz Nr. 793 und Substanz Nr. 794. Die Reinheit des in diesem Versuch erhaltenen Präparates von Nr. 794 ist besonders unsicher. Zuerst wurde vermutet, es könnte sich um unreine Nr. 793 handeln; das Ergebnis bei der entsprechenden Fraktion aus Str. *grandiflorus* (siehe unten) spricht aber dagegen. Die 3 Substanzen 792, 793 und 794 sind wahrscheinlich digitaloide Glykoside. Dafür spricht auch das Ultraviolett-Absorptionsspektrum (siehe Kurven), das in beiden Fällen ein hohes

¹⁾ Photo E. Schulz, Basel.

²⁾ Vgl. A. Katz, *Helv.* **31**, 993 (1948), sowie J. Schmutz & T. Reichstein, *Pharmac. acta Helv.* **22**, 167 (1947).

Maximum bei etwa $217\text{ m}\mu$ aufweist. Das zweite schwache Maximum von Subst. 793 bei etwa $300\text{ m}\mu$ könnte von einer Oxogruppe herühren. Subst. 794 gab bei etwa $280\text{ m}\mu$ nur eine schwache Inflexion, möglicherweise durch eine geringe Verunreinigung. Diese 3 Substanzen sind noch nicht genauer untersucht. Die vorliegenden

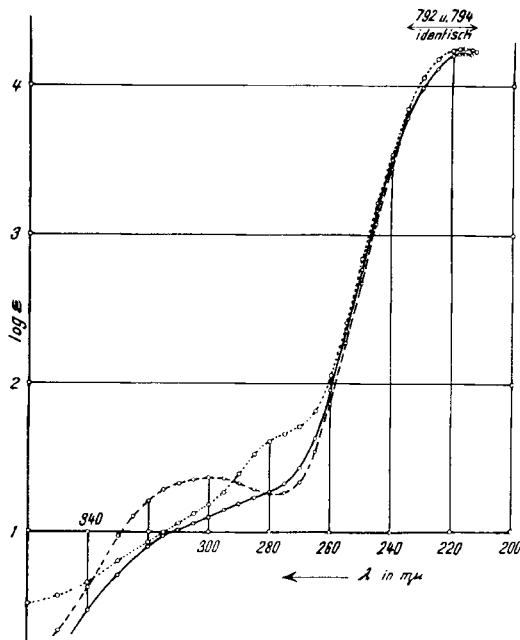


Fig. 3.

Ultraviolett-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁾.

- Substanz Nr. 792, berechnet auf $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_{10} = 552,6$.
- — — Substanz Nr. 793, berechnet auf $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{11} = 566,6$.
- Substanz Nr. 794 (von $212,5\text{--}235\text{ m}\mu$ identisch mit Nr. 793), berechnet auf $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_{11} = 568,6$.

Analysen wären verträglich mit den Formeln $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ für Subst. Nr. 792, $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_{11}$ für Nr. 793 und $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ für Nr. 794. Alle drei sind frei von Methoxyl. Diese Formeln bedürfen noch der Bestätigung; es ist auch noch unsicher, ob es sich um 3 neue Stoffe handelt, oder ob diese, oder einer davon, mit bekannten Glykosiden identisch sind. Substanz Nr. 792 wurde nur in kleiner Menge (0,023 %) erhalten, Substanz Nr. 794 in noch geringerer Menge, während die Ausbeute an 793 etwa 0,19 % betrug. Bei letzterem Stoff handelt es sich offenbar um ein Hauptglykosid dieser Samen.

¹⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller in einem Beckman Quarz Spektrophotometer Modell DU.

Ein etwas abweichendes Bild wurde beim Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt aus *Str. grandiflorus* erhalten. Es wurde bisher erst das Material aus dem zweiten Versuch untersucht. Dieses haben wir in zwei Teilen etwas verschieden behandelt. Ein Teil wurde direkt an Al_2O_3 chromatographiert und gab als einzige Kristallart eine kleine Menge Substanz Nr. 794. Der zweite Teil wurde wie oben mild hydrolisiert und das so gereinigte Material chromatographiert. Es wurde wiederum nur Substanz Nr. 794 in etwas besserer Ausbeute (0,05% des Samengewichts) erhalten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Samen von *Strophanthus Petersianus* nach enzymatischer Hydrolyse aus den äther- und chloroform-löslichen Anteilen als einziges kristallisierbares Glykosid Sarmentocymarin lieferten. Sie verhielten sich in dieser Beziehung wie die Samen der bisher unbekannten Species, aus der (oder den) früher Sarmentocymarin isoliert worden war¹), nur dass die Ausbeute (0,1% oder weniger) etwa 4,5 mal geringer war. Die erst mit Chloroform-Alkohol (2:1) extrahierbaren Anteile gaben drei wahrscheinlich neue Stoffe (Subst. Nr. 792, 793 und 794), davon nur 793 in grösserer Menge (0,19%), während die genannte unbekannte Species aus den entsprechenden Anteilen Sarmentosid A und Sarmentosid B geliefert hatte. Auch die hier als *Str. grandiflorus* bezeichnete Varietät sowie die vermeintliche Kreuzung gaben aus dem äther- und chloroformlöslichen Anteilen als einziges kristallisierbares Glykosid Sarmentocymarin (0,06–0,07%). Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt von *Str. grandiflorus* gab hingegen nur Subst. Nr. 794 (0,05%). Es ist auffallend, dass aus dieser Variante bisher keine Substanz-Nr. 793 isoliert werden konnte. Ob dieser merkbare, wenn auch unbedeutende Unterschied im Resultat einem wirklichen Unterschied im Glykosidgehalt der zwei *Strophanthus*-varianten entspricht, ist aber nicht als bewiesen zu betrachten. Er kann auch durch kleine Unterschiede in der Aufarbeitung vorgetäuscht oder zufällig bedingt sein.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Sarmentocymarin haben diese Samen den Vorteil, dass dieses sich daraus relativ leicht und ohne Verunreinigungen gewinnen lässt. Nachteilig ist die geringe Ausbeute.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzen zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

¹) Vgl. die Angaben bei *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 465 (1950) und die frühere Literatur daselbst.

Strophanthus Petersianus Klotzsch (J. Gerstner Nr. 7199).**Farbreaktion¹⁾ der Samen (Probe c)²⁾.**

Die Samen waren hellbraun gefärbt, die ursprünglich wahrscheinlich dichte Behaarung war teilweise abgerieben. Dort, wo sie erhalten war, erschienen die Samen seidig hellbeige. Beim Zerkauen schmeckten sie nur schwach bitter. Für die folgende Prüfung wurden mit dem Mikrotom 0,05 mm dicke Schnitte in Querrichtung aus dem mittleren Teil des Samens entnommen, auf dem Objektträger mit 2 Tropfen 80-proz. H₂SO₄ bedeckt und offen (ohne Deckglas) bei 50facher Vergrößerung im durchfallenden Licht beobachtet. Endosperm und Cotyledonen wurden nicht getrennt.

Zeit in Minuten	Cotyledonen	Endosperm
0	farblos	farblos
1	hellgelb und rosa	gelblich und hellrosa
2	orange-rosa und lila	bräunlich-orange und rosa
5	orange-rosa und lila	bräunlich-orange, rosa und lila
10	orange-rosa und lila	hellrosa und lila
20	braunlila und violett	braun-orange und hell-lila
60	schwach lila	schwach lila
120	hellgrau mit Lilastich	hellgrau mit Lilastich

Unter Lila wird hier ein rotstichiges, unter violett ein bläustichiges Violett verstanden. Orange und rosa usw. bedeuten beide Farben nebeneinander.

Extraktion der Samen. (Samenprobe c, beste Qualität, verarbeitet 17. November 1949.)

500 g Samen wurden genau wie bei *Str. Sarmentosus* beschrieben³⁾ behandelt und gaben 138 g (= 27,6%) Petrolätherextrakt (fettes Öl), 1,6 g (= 0,32%) Ätherextrakt, 0,420 g (= 0,084%) Chloroformextrakt und 4,2 g (= 0,84%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Trennung des Ätherextraktes.

Die 1,6 g Ätherextrakt gaben aus feuchtem Methanol-Äther 370 mg krist. Sarmencyamarin. Die Mutterlauge (1,22 g) wurde nach der Durchlaufmethode an 35 g alkali-freiem Al₂O₃ chromatographiert. Die Fraktionen 1—6 (eluiert mit Benzol und Benzol-Chloroform bis zu 60% Chloroform-Gehalt) gaben 0,3 g öliges Material, das in Äther-Petroläther leicht löslich war (verworfen). Die Fraktionen 7—10 (eluiert mit reinem Chloroform) gaben zusammen 0,417 g Eindampfrückstand und daraus 82 mg krist. Sarmencyamarin. Die weiteren mit Chloroform-Methanol (bis zu 20% Methanol-Gehalt) eluierten Fraktionen 11—18 gaben 285 mg amorphes Material. Mit Chloroform-Methanol (7:3) sowie mit Chloroform-Methanol-Essigester (1:1:1) und mit demselben Gemisch unter Zusatz von 0,5 und 1% Eisessig liessen sich in 4 Fraktionen (Nr. 19—22) noch 200 mg braunes Harz isolieren, das bisher nicht kristallisierte. Totalausbeute somit 0,452 g (= 0,905%) krist. Sarmencyamarin.

¹⁾ E. Gilg & J. Schuster, Ber. Dtsch. Pharmac. Ges. **29**, 290 (1919); F. J. Mathiesen, Pharmac. acta Helv. **2**, 228 (1927); **3**, 21, 34 (1928).

²⁾ Die vermeintliche Kreuzung (J. G. Nr. 7200) verhielt sich bei gleichzeitiger Prüfung genau gleich. Kleine Unterschiede sind bei verschiedenen Samen derselben Probe stets zu beobachten.

³⁾ A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 465 (1950).

Trennung des Chloroformextraktes.

Die 0,42 g Chloroformextrakt wurden wie oben an 12 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Fraktion Nr. 1 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1)) gab 8 mg ätherlösliches Öl (verworfen). Die Fraktionen 2–4 (eluiert mit reinem Chloroform) gaben zusammen 120 mg Material; dieses lieferte aus Methanol-Äther 30 mg krist. Sarmentogenin. Die Fraktionen 5–8 (eluiert mit Chloroform, sowie mit Chloroform-Methanol bis zu 3% Methanol-Gehalt) gaben 180 mg Sirup, der auch nach Impfen mit Substanz Nr. 762 (aus Str. Gerrardi und Str. Courmontii) keine Kristalle lieferte. Die Fraktionen 9–12 (eluiert mit Chloroform-Methanol bis zu 30% Methanolgehalt) gaben 31 mg gelben Sirup. Die Fraktionen 13–16 (eluiert mit Chloroform-Methanol-Äthylacetat sowie mit demselben Gemisch unter Zusatz von 0,4, 0,8 und 1,5% Eisessig) gaben noch 70 mg braunes Harz. Totale Ausbeute somit 30 mg Sarmentogenin. Diese entsprechen 41 mg Sarmentocymarin. Die verwendeten Samen dürften somit 0,493 g = 0,098% Sarmentocymarin enthalten haben.

Trennung des Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extraktes.

Die 4,2 g Material wurden in 100 cm³ Methanol gelöst, mit 100 cm³ 0,1-n. wässriger H_2SO_4 versetzt und 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Methanol im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Wasser auf 130 cm³ gebracht und noch 30 Minuten auf 60° erwärmt. Hierauf wurde im Vakuum bei 25° auf 60 cm³ eingengt und 4mal mit je 150 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten der Reihe nach 3 weitere Scheidetrichter mit 15 cm³ Wasser, 20 cm³ 2-n. Sodalösung und 20 cm³ Wasser, in denen sie gut geschüttelt wurden. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab 160 mg Chloroform-lösliches Material (nicht untersucht).

Die wässrige Phase wurde hierauf 5mal mit je 150 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt und die Auszüge mit obigen Waschflüssigkeiten gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab 1,115 g Extrakt A.

Weiteres 3maliges Ausschütteln mit je 150 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) gab noch 0,755 g Material, Extrakt B.

Die zum Waschen benützte Sodalösung wurde hierauf mit H_2SO_4 bis zur knapp lackmussauren Reaktion versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei 40 mg Material resultierten (verworfen). Die wässrige Phase wurde mit der schwefelsauren wässrigen Hauptlösung vereinigt und im Vakuum bei 50° Badtemperatur auf 40 cm³ eingengt, und dieses Konzentrat noch 5mal mit je 150 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Es wurde mit 15 cm³ Wasser, 15 cm³ 2-n. Sodalösung und 15 cm³ Wasser wie oben gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 1,39 g Material (Extrakt C). Weiteres 5maliges Ausschütteln gab nur noch 85 mg Material (vereinigt mit C). Ansäuern der Sodalösung und Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol (2:1) gab noch 80 mg Rückstand (verworfen).

Extrakt A gab aus Methanol mit wenig Äther 30 mg Kristalle, Smp. 210–225° (Zers.). Umkristallisieren aus Methanol-Äther gab 10 mg kleine, farblose Körner, Smp. 219–223° (Zers.). Färbung mit 84-proz. H_2SO_4 : orangegelb (nach einer Minute); orangerot (nach 2'); orangerot mit Braunstich (nach 5'); orange-hellbraun (nach 10'); hellbraun mit Rotstich (nach 30'); braun-grau (nach 45'); grau (nach 60'). Wahrscheinlich lag nicht ganz reine Substanz Nr. 793 vor. Die vereinigten Mutterlaugen (1,11 g) wurden an 28 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Die Fraktionen 1–9 (eluiert mit Chloroform-Methanol von 2–30% Methanolgehalt) gaben zusammen 135 mg amorphes Material. Die Fraktionen 10–19 (eluiert mit Chloroform-Methanol (7:3) und (6:4)) gaben nach mehr-tägigem Stehen in sehr wenig Methanol-Äther teilweise Kristalle. Hierauf liessen sich weitere Mengen erhalten, wenn die Fraktionen in etwas Wasser gelöst und in der Wärme geimpft wurden. Der vereinigte Eindampfrückstand der Fraktionen 10–19 wog 383 mg und gab aus heissem Wasser 113 mg rohe Subst. Nr. 792 in farblosem, 6eckigen oder rhombischen Plättchen.

Die späteren Fraktionen (20—27) gaben teilweise Kristalle von sehr verschiedenen, zwischen 200 und 245° liegenden Schmelzpunkten. Daher wurde dies ganze Material (380 mg) nochmals an 10 g Al_2O_3 vorsichtig chromatographiert. (Fraktionen als 1'—18' bezeichnet).

Fraktion 1' (eluiert mit Chloroform-Methanol (85:15)) gab 10 mg amorphes Material. Die Fraktionen 2'—10' (zusammen 211 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (70:30) und (60:40) sowie mit Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1)) gaben aus Wasser langsam Substanz Nr. 793 in feinen Nadeln vom Smp. ca. 180—183° (zähflüssig). Zur Reinigung wurden alle Kristalle verreinigt, in Methanol gelöst, im Vakuum eingedampft und heiss in Aceton aufgenommen. Gab 15 mg krist. Subst. Nr. 793 vom Smp. 257—259° (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -19,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9806$ in Methanol) und aus den Mutterlaugen noch 6 mg vom Smp. ca. 180—183°.

Die Fraktionen 11'—18' (eluiert mit Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1) unter Zusatz von 0,1—2% Eisessig) gaben noch 105 mg amorphes Material.

Extrakt B (755 mg) gab aus Methanol-Äther 330 mg rohe krist. Subst. Nr. 793. Extrakt C (1,475 g) gab analog noch 410 mg rohe krist. Subst. 793. Die vereinigten Mutterlaugen von B und C (1,5 g) wurden an 38 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1—3 (eluiert mit Chloroform-Methanol von 3—15% Methanolgehalt) gaben 45 mg braunen Sirup.

Fraktion 4 (eluiert mit Chloroform-Methanol (70:30) (85 mg)) gab aus Wasser zunächst 31 mg Kristalle, die nach starkem Verreiben bei 226—245° (Zers.) schmolzen. Die Mutterlauge lieferte aus Aceton 32 mg Subst. Nr. 794 vom Smp. 257—259° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{18,5} = -14,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9555$ in Methanol).

Die Fraktionen 5—9 (eluiert mit Chloroform-Methanol (70:30)) gaben zusammen 900 mg Material, aus Aceton 177 mg Subst. Nr. 793 vom Smp. 254—259° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{17,5} = -20,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0587$ in Methanol).

Die Fraktionen 10—18 (eluiert mit Chloroform-Methanol von 30—60% Methanolgehalt sowie mit Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1)) gaben 280 mg fast farbloses amorphes Material.

Die Fraktionen 19—24 (eluiert mit dem zuletzt genannten Gemisch unter Zusatz von 0,1—2% Eisessig) gaben zusammen 355 mg gelbes Harz, das bisher nicht kristallisierte.

Aus dem Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt wurden somit total erhalten: 113 mg (= 0,0226%) Subst. Nr. 792; 984 mg (= 0,19%) Subst. Nr. 793 und ca. 62 mg (= 0,0124%) Subst. Nr. 794.

Analog wurden 400 g Samen von Probe b) extrahiert (verarbeitet 7. 12. 49). Sie gaben 130 g (= 32,5%) Petrolätherextrakt (fettes Öl); 1,13 g (= 0,23%) Ätherextrakt; 0,810 g (= 0,20%) Chloroform-Extrakt und 2,84 g (= 0,71%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Aus dem Ätherextrakt liessen sich durch direkte Kristallisation 220 mg (= 0,055%) Sarmenocymarin isolieren. Eine Chromatographie der Mutterlaugen wurde bisher nicht vorgenommen, auch die andern Extrakte wurden bisher nicht untersucht.

***Strophanthus grandiflorus* (N. E. Br.) Gilg (J. Gerstner Nr. 6629).**

Farbreaktionen der Samen (Probe c).

Die hellbraunen Samen waren etwas dichter behaart als diejenigen von *Str. Petersianus* und daher mehr beige im Aussehen. Die Schnitte gaben folgende Färbungen¹⁾.

¹⁾ Ausführung genau wie bei *Str. Petersianus* und genau zur selben Zeit.

Zeit in Minuten	Cotyledonen	Endosperm
0	farblos	farblos
1	hellgelb und rosa	orange-rosa
2	hellrosa und lila	orange-gelb und schwach rosa
5	lila	bräunlich-orange und schwach rosa
10	lila und violett	bräunlich lila
20	lila und violett	hell-lila und violett
60	schwach lila	schwach lila
120	hell-grau	hell-grau

Die Unterschiede gegenüber Str. Petersianus waren somit ganz unbedeutend.

Extraktion, erster Versuch (durchgeführt 10. Oktober 1948).

1,8 kg Samen (Probe c) wurden wie bei Str. Sarmentosus beschrieben extrahiert und gaben 505 g (= 28%) Petrolätherextrakt (fettes Öl); 6,5 g (= 0,36%) Ätherextrakt; 6,25 g (= 0,347%) Chloroformextrakt und 1,46 g (= 0,81%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Die 6,5 g Ätherextrakt wurden an 130 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert und gaben: Aus den Fraktionen 1—6 (eluiert mit Benzol, Äther sowie Äther-Chloroform-Gemischen bis zu 12% Chloroformgehalt) 1,65 g Petrolätherlösliches Öl (verworfen). Aus den Fraktionen 7 und 8 (eluiert mit Äther-Chloroform (8:2) und (7:3)) 150 mg krist. Sarmentocymarin und aus den Fraktionen 9—17 (eluiert mit Äther-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform) 325 mg Sarmentogenin. Die späteren Fraktionen gaben nur amorphes Material.

Die 6,25 g Chloroformextrakt wurden ebenfalls an 120 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Fraktionen 1—3 (eluiert mit Äther-Chloroform von 8—20% Chloroformgehalt) gaben zusammen 2,325 g Eluat. Daraus 405 mg krist. Sarmentogenin. Aus den späteren Fraktionen wurde nur amorphes Material erhalten.

Der Chloroform-Alkohol-Extrakt wurde bisher noch nicht untersucht. Total wurden an Kristallen somit erhalten: 150 mg (= 0,0083%) Sarmentocymarin und 730 mg (= 0,0405%) Sarmentogenin. Letzteres entspricht 1,0 g (= 0,055%) Sarmentocymarin. Wenn man annimmt, dass das Gemisch während der Aufarbeitung aus Sarmentocymarin entstanden ist, so würde die Gesamtausbeute an Kristallen einer Menge von 1,15 g (= 0,064%) Sarmentocymarin in den Samen entsprechen.

Zweiter Versuch (durchgeführt 1. Februar 1950).

400 g Samen von Str. grandiflorus (J. G. 6629) Probe c) gaben 107 g (= 26,8%) Petrolätherextrakt (fettes Öl); 1,645 g (= 0,411%) Ätherextrakt; 1,19 g (= 0,298%) Chloroformextrakt und 6,66 g (= 1,66%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Der Ätherextrakt gab aus feuchtem Methanol-Äther 70 mg rohe Kristalle. Diese gaben aus Methanol-Aceton durch Einengen zuerst wenige Kristalle eines Nebenproduktes, Smp. 107—109°, schwer löslich in Aceton und Äther, leichter in Methanol, H_2SO_4 -Reaktion: farblos. Aus dem Filtrat 57 mg rohes krist. Sarmentocymarin. Die verbliebenen Mutterlaugen (1,58 g) wurden an 45 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. An Kristallen wurden erhalten: 72 mg Sarmentocymarin und 62 mg Sarmentogenin.

Der Chloroformextrakt gab nach Chromatographie lediglich noch 46 mg Sarmentogenin.

Trennung des Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extraktes aus *Str. grandiflorus*.

Die 6,66 g dieses Materials aus zweitem Versuch wurden in 2 Portionen wie folgt verarbeitet.

a) Direkte Chromatographie ohne vorherige Hydrolyse. (2,6 g (= 156 g Samen) wurden an 60 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographisch sehr sorgfältig in 36 Fraktionen aufgeteilt, beginnend mit einer Mischung von 98% Chloroform und 2% Methanol. Die Fraktionen 11–17 (eluiert mit Chloroform-Methanol (7:3))¹⁾ lieferten Kristalle gleicher Art und wurden vereinigt (384 mg). Aus Wasser, Nadeln, Smp. 174–185°. Diese wurden aus Aceton umkristallisiert und lieferten 12 mg reinstes Material in kleinen, aus Körnchen zusammengesetzten Drusen vom Smp. 261–263° (Zers.); $[\alpha]_D^{19} = -15,3^\circ \pm 2^\circ$, nach Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 identisch mit Nr. 794. Die Acetonmutterlaugen gaben beim Einengen noch 12 mg etwas weniger reine Kristalle, die teilweise bei 170°, zur Hauptsache bei 255–260° schmolzen.

b) Mit Vorhydrolyse. 3,95 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt (= 240 g Samen) wurden mit 100 cm³ Methanol und 100 cm³ 0,1-n. H_2SO_4 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt, 100 cm³ Wasser zugegeben, 30 Minuten auf 60–65° erwärmt und im Vakuum bei 30° auf 100 cm³ eingengt. Nun wurde 4mal mit je 150 cm³ Chloroform ausgeschüttelt und der Reihe nach mit 20 cm³ Wasser, 20 cm³ 2-n. Sodalösung und 20 cm³ Wasser gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab 0,34 g Material (noch nicht weiter untersucht). Die wässrige Phase wurde 11mal mit je 150 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt und wie oben gewaschen. Erhalten wurden 3,24 g Material, die nicht kristallisierten und an 100 g kalkalfreiem Al_2O_3 chromatographiert wurden.

Die Fraktionen 9–12 (zusammen 520 mg) gaben als Aceton 110 mg krist. Subst. Nr. 794 vom Smp. 258–261° (Zers.), sowie weitere 10 mg Kristallreste. Die anderen Fraktionen kristallisierten bisher nicht.

An Kristallen wurden in diesem Versuch somit erhalten 122 mg (= 0,0305%) Sarmencymarin, 108 mg (= 0,027%) Sarmetogenin und bei Zugrundelegung des Versuchs mit Vorhydrolyse auf die ganzen 400 g Samen umgerechnet etwa 200 mg (= 0,05%) Subst. Nr. 794. Das erhaltene Sarmetogenin entspricht einer Menge von 148 mg (= 0,037%) Sarmencymarin. Die Gesamtausbeute aus diesen zwei Kristallarten würde somit einer Menge von 270 mg (= 0,0675%) Sarmencymarin entsprechen.

Vermeintliche Kreuzung *Str. Petersianus* x *Str. Courmontii* (*J. Gerstner*, Nr. 7200).

55 g Samen²⁾ wurden am 23. Januar 1950 wie oben verarbeitet und gaben 17,5 g (= 31,8%) Petrolätherextrakt, 0,415 g (= 0,76%) Ätherextrakt, 0,160 g (= 0,29%) Chloroformextrakt und 0,330 g (= 0,6%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Der Ätherextrakt lieferte aus Methanol-Äther 30 mg Kristalle, die sich aber als Gemisch von Sarmencymarin mit Substanz Nr. 752³⁾ erwiesen. Kristalle und Mutterlaugen wurden daher an 12 g Al_2O_3 chromatographiert, worauf sich 33 mg (= 0,06%) reines Sarmencymarin isolieren ließen. Andere Kristalle konnten nicht erhalten werden.

Chloroformextrakt und Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt dieser Samenprobe wurden noch nicht untersucht.

Die erhaltenen Substanzen.

Sarmencymarin aus *Str. Petersianus* (*J. G.* Nr. 7199).

Aus feuchtem Methanol-Äther als Dihydrat in dicken farblosen Prismen (siehe Abb. 1, Theoret. Teil) Smp. 129–132° (zähflüssig). Aus Aceton-Äther (Impfen) farblose,

¹⁾ Verhältnis der Volumteile.

²⁾ Aussehen und Farbreaktion siehe bei *Str. Petersianus*.

³⁾ *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 465 (1950) bes. S. 482.

meist zu Drusen vereinigte Plättchen (siehe Abb. 2, Theoret. Teil) Smp. 206–208°, $[\alpha]_D^{25} = -13,2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,0387$ in Methanol).

20,400 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{25} = -0,27^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Gewichtsverlust 0,60%.

3,784 mg Subst. gaben 9,293 mg CO₂ und 3,038 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₈ (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,02 H 8,89%

Legal-Reaktion: positiv (weinrot), Keller-Kiliani-Reaktion:¹⁾ positiv (blau). Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: schwarz-braun (nach 1'), braun (nach 2'), olive (nach 5'), olive-grau (nach 10'), grünlich-grau (nach 30').

Die Spaltung mit 0,05-n. H₂SO₄ in 50-proz. Methanol (30 Minuten gekocht) lieferte Sarmetogenin vom Smp. 270–275° (Zers.) und $[\alpha]_D^{19} = +18,9^\circ \pm 3^\circ$ (in Aceton) sowie Sarmetose, die nach Impfen kristallisierte²⁾. Alle diese Eigenschaften stehen in guter Übereinstimmung zu den Angaben von Jacobs und Heidelberger⁴⁾.

Das aus Str. grandiflorus (*J. G.* 6629) sowie aus der vermeintlichen Kreuzung (*J. G.* Nr. 7200) isolierte Sarmetocymarin war nach Smp., Mischprobe, Drehung und Farbreaktion mit obigen Kristallen identisch.

Sarmetocymarin-acetat: Dieses kristallisierte bisher nicht.

Sarmetocymarin-benzoat: Aus Aceton-Äther farblose, dünne Blättchen, Smp. 263–266° (Zers.). Aus Methanol-Äther ebenso. $[\alpha]_D^{21} = -12,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,6729$ in Aceton).

16,740 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,205^\circ \pm 0,04^\circ$.

Die Substanz ist ziemlich gut löslich in Aceton, schwer in Methanol, sehr schwer in Äther. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: rötlich-grau (nach 1'); schwach braun-grau (nach 5'); grau mit Violettstich (nach 10'); dunkelgrau-violett (nach 30'); dunkelviolett (nach 60').

Sarmetogenin aus Str. grandiflorus (*J. G.* Nr. 6629).

Aus Methanol-Aceton farblose, glänzende Prismen, Smp. 272–274° (Zers.). $[\alpha]_D^{19} = +18,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,7687$ in Aceton).

7,692 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,145^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen (kein Gewichtsverlust).

4,232 mg Subst. gaben 10,950 mg CO₂ und 3,398 mg H₂O (OAB)

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,61 H 8,98%

Auch diese Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den Befunden von Jacobs & Heidelberger³⁾. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: hellgelb (nach 2'); Rand grün (nach 10'); blau-grün (nach 30'); blau (nach 60'). Das aus Str. Petersianus (*J. G.* Nr. 7199) isolierte Material sowie das durch hydrolytische Spaltung von Sarmetocymarin erhaltene war nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Drehung und Farbreaktion mit H₂SO₄ mit obigen Kristallen identisch.

Substanz Nr. 792.

Aus Wasser, am besten in der Wärme, farblose, sechseckige und rhombische Plättchen, Smp. 170–172° (zäh-flüssig), $[\alpha]_D^{18} = -25,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,8333$ in Methanol).

18,344 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,46^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ Ausführungsform nach *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883, (1948).

²⁾ Zum Impfen wurden die kürzlich beschriebenen Kristalle benützt, *Helv.* **33**, 483 (1950).

³⁾ *W. A. Jacobs & M. Heidelberger*, *J. Biol. Chem.* **81**, 765 (1929).

Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet und im Schвейnchen eingewogen, Verlust 5,82%; 6,20%; ber. für 2 Kristallwasser 6,12%.

3,793 mg Subst. gaben 8,728 mg CO_2 und 2,741 mg H_2O (OAB)

3,118 mg Subst. gaben 7,21 mg CO_2 und 2,23 mg H_2O (S.W.)

$C_{29}H_{44}O_{10}$ (552,64) Ber. C 63,02 H 8,04%
Gef. „ 62,80; 63,10 „ 8,08; 8,00%

Der Stoff war frei von Methoxyl. Er war leicht löslich in Methanol, schwer in Aceton, und Äther. Legal-Reaktion: positiv (hellweinrot), Keller-Kiliani-Reaktion: negativ (farblos), Färbung mit 84-proz. H_2SO_4 : orange (nach $1'$); orange-lila (nach $20'$); schmutzig-lila (nach $30'$); grau-lila (nach $60'$); violett-grau (nach $120'$). Das Spektrum siehe Theoretischer Teil.

Der Stoff konnte aus Aceton auch in einer hochschmelzenden Modifikation erhalten werden.

45 mg der aus Wasser erhaltenen Kristalle wurden in Methanol gelöst, mit absolutem Benzol versetzt und eingedampft. Der im Hochvakuum gut getrocknete, amorphe Rückstand wurde in wenig Aceton gelöst. Aus der sirupösen Lösung kristallisierten langsam kleine Drusen, deren Abscheidung durch vorsichtige Zugabe von Äther möglichst vervollständigt wurde. Ausbeute 21 mg; Smp. $255-260^\circ$ (Zers.). Umkristallisieren aus reinem Aceton gab kleine Körner, Smp. $262-264^\circ$ (Zers.); $[\alpha]_D^{19} = -22,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0833$ in Methanol).

10,840 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = -0,245^\circ \pm 0,02^\circ$

Das von der Drehung regenerierte Material gab aus wenig Methanol-Wasser in der Wärme wieder rhombische Plättchen, die bei $167-170^\circ$ schmolzen, aber wieder erstarrten, um bei 255° (Zers.) definitiv zu schmelzen.

Die aus Aceton-Äther nicht mehr kristallisierenden Anteile (24 mg) gaben aus Methanol-Wasser in der Wärme sehr langsam sechseckige oder rhombische Plättchen $\langle \rangle \diamond$ vom Smp. $169-170^\circ$; $[\alpha]_D^{19} = -31,0^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,4332$ in Methanol).

4,335 mg zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = -0,135^\circ \pm 0,02^\circ$

Der Drehungsunterschied der beiden Präparate überschreitet nur knapp die Fehlergrenze. Die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich, immerhin ist die Einheitlichkeit dieser Präparate nicht völlig gesichert, auch krist. Derivate konnten noch nicht bereitet werden.

Substanz Nr. 793.

Dieser Stoff wurde bisher in 4 verschiedenen Kristallformen erhalten, die sich durch Umkristallisieren beliebig ineinander überführen liessen.

a) Spontan aus Wasser bei $20-30^\circ$ oder bei dieser Temperatur durch Impfen mit der tiefschmelzenden Form. Feine Nadeln oder Stäbchen, ziemlich wasserlöslich. Smp. $184-186^\circ$ (zähflüssig).

b) Aus Wasser bei ca. 80° und Impfen mit hochschmelzender Form. Prismen, Schmelzpunkt je nach Erhitzungsgeschwindigkeit unscharf zwischen $225-250^\circ$, also ca. $225-230^\circ$ bis zu $235-250^\circ$.

c) Aus Methanol-Äther farblose, dünne, langgestreckte Plättchen $\langle \square \rangle$ mit Doppelschmelzpunkt oder Umwandlung, schmolz teilweise von $200-210^\circ$ und nach Umwandlung bei $250-260^\circ$ (Zers.).

d) Aus reinem Aceton in Nadelchen, die zu kleinen Drusen vereinigt waren. Smp. $257-259^\circ$ (Zers.).

Form d) ist zur Reinigung am besten geeignet. Um sie zu erhalten, wurden die Rohkristalle in Methanol gelöst, die filtrierte Lösung eingedampft und der Rückstand in heissem Aceton aufgenommen, wobei sich der Stoff fast sofort wieder ausschied. $[\alpha]_D^{19} = -19,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0379$ in Methanol).

10,386 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = -0,20^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde das aus Aceton umkristallisierte Präparat 5 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen, Verlust 1,63; 1,40%.

4,047 mg Subst. gaben 9,121 mg CO_2 und 2,726 mg H_2O (OAB)

3,874 mg Subst. gaben 8,70 mg CO_2 und 2,63 mg H_2O (S.W.)

$C_{29}H_{42}O_{11}$ (566,63) Ber. C 61,47 H 7,47%
Gef. „ 61,50; 61,28 „ 7,57; 7,60%

Auch dieser Stoff war methoxylfrei. *Legal*-Reaktion: positiv (dunkel-braunrot); *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ (farblos); Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelb (im ersten Moment), orange (nach 1'), orange mit Graustich (nach 30'), grau mit Orange-stich (nach 60'), grau (nach 90'), hellgrün (nach 120'). UV.-Absorptionsspektrum siehe Theoretischer Teil.

Acetat: Dieses wurde mit Pyridin-Acetanhydrid bei 30° in üblicher Weise bereitet und als farbloses Glas erhalten, das bisher nicht kristallisierte.

Substanz Nr. 794.

a) Aus Str. *Petersianus*. Aus Aceton wie Nr. 793. Kleine Körner, Smp. 257—259° (Zers.). Aus Wasser in der Wärme unregelmässige, glänzende, zugespitzte Kristalle Smp. 225—250° (Zers.); $[\alpha]_D^{18,5} = -14,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9555$ in Methanol).

9,560 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18,5} = -0,14^\circ \pm 0,02^\circ$

Legal-Reaktion: positiv; *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ. Färbung mit 84-proz. H_2SO_4 : gelb (im ersten Moment), orange (nach 1'), schmutzig lila (nach 30'), lila (nach 60'). UV.-Absorptionsspektrum siehe theoretischer Teil.

b) Aus Str. *grandiflorus*. Zum Umkristallisieren wurden die Kristalle in Methanol gelöst und dieses durch wiederholten Zusatz von Aceton und Einengen verdrängt. Kleine glänzende Körner, Smp. 262—264° (Zers.). $[\alpha]_D^{22} = -11,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1119$ in Methanol).

11,126 mg Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{22} = -0,13^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Verlust 0,61; 1,69%. Die Substanz war methoxylfrei.

3,773 mg Subst. gaben 8,595 mg CO_2 und 2,740 mg H_2O (ETH)

3,132 mg Subst. gaben 7,33 mg CO_2 und 2,37 mg H_2O (S.W.)

$C_{29}H_{44}O_{10}$ (552,64) Ber. C 63,02 H 8,04%
Gef. „ 62,17; 63,86 „ 8,13; 8,47%

Legal-Reaktion: positiv (rot); *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ. Färbung mit 84-proz. H_2SO_4 : orange (nach 1'), orange mit lila Rand (nach 5'), orange-lila (nach 10'), lila (nach 20'), violett (nach 40'). Die Kristalle waren fast unlöslich in Äther, sehr schwer löslich in Aceton, leicht in Methanol, noch leichter in Wasser.

No. 794b. 31 mg der reinsten aus Aceton erhaltenen Kristalle wurden in wenig Methanol gelöst, mit Wasser versetzt und im Vakuum auf $0,2 \text{ cm}^3$ eingeeengt. Beim Stehen kristallisierten 4 mg flache Octaeder, Smp. 256—264° (Zers.). Dieses Präparat diente zur Bestimmung des UV.-Spektrums. Die Mutterlauge gab nach Eindampfen im Vakuum wieder die oben beschriebene Form.

Weder das Acetat noch das Benzoat der Substanz 794 kristallisierten bisher.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Organ. chem. Anstalt der Universität, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH) sowie bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (S. W.).

Zusammenfassung.

Die Untersuchung der Glykoside aus Samen von *Strophantus Petersianus* *Klotzsch*, *Strophanthus grandiflorus* (*N. E. Br.*) *Gilg*

und einer vermeintlichen Kreuzung Str. Petersianus x Str. Courmontii (*J.G.* Nr. 7200) wird beschrieben. Nach Einwirkung der wasserlöslichen Anteile der in den Samen enthaltenen Fermente wurden die rohen Glykoside mit Äther, Chloroform und Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch ausgeschüttelt.

Aus den äther- und chloroformlöslichen Anteilen konnten bei allen drei Varianten als einzige kristallisierbare Stoffe Sarmentocymarin und Sarmentogenin isoliert werden. Die Gesamtausbeute an diesen zwei Kristallarten entsprach einem Gehalt der Samen von 0,06—0,1 % Sarmentocymarin.

Aus den leicht wasserlöslichen Glykosidanteilen (Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt) konnten bei Str. Petersianus 3 wahrscheinlich neue Stoffe von sehr ähnlichen Eigenschaften isoliert werden, die vorläufig als Subst. Nr. 792, 793 und 794 bezeichnet werden. Nur Nr. 793 wurde in beträchtlicher Menge (0,19 %) erhalten. Bei Str. grandiflorus wurde aus dem analogen Extrakt nur Substanz Nr. 794 (0,05 %) isoliert.

Die drei genannten Varianten gaben somit chemisch sehr ähnliche Resultate. Unterschiede zwischen Str. Petersianus und Str. grandiflorus zeigten sich nur bei den leicht wasserlöslichen Glykosidanteilen.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

205. Über eine Fehlerquelle bei der Mikroschwefelbestimmung nach *Zimmermann*

von G. Bussmann.

(I. VIII. 50.)

Die elegante Schwefelbestimmung nach *Zimmermann*¹⁾2) erfreut sich verbreiteter Beliebtheit; doch hört man auch von Analytikern, die bei diesem Verfahren auf Schwierigkeiten stossen. In unserem Laboratorium traten nach guten Anfangserfolgen bald Störungen auf, wobei die Werte zu tief wurden, und zwar unregelmässig, von 0,5 bis 2 %. Weder sorgfältigstes Einhalten von *Zimmermann's* Arbeitsweise noch systematisches Ändern der Bedingungen brachte Abhilfe. Zunächst suchte ich den Fehler beim Aufschluss. In der Tat erfordert das Zusammenschmelzen von Substanz und Kalium Sorgfalt und Übung und kann, unsachgemäss ausgeführt, zu tiefe Werte verur-

¹⁾ W. *Zimmermann*, Mikroch. **31**, 15 (1943); **33**, 122 (1946); **35**, 80 (1950).

²⁾ F. *Pregl*, Quantitative organische Mikroanalyse, 5. Aufl., neubearbeitet von Dr. H. *Roth*, Springer-Verlag, Wien 1947, S. 152—161.

und einer vermeintlichen Kreuzung Str. Petersianus x Str. Courmontii (*J.G.* Nr. 7200) wird beschrieben. Nach Einwirkung der wasserlöslichen Anteile der in den Samen enthaltenen Fermente wurden die rohen Glykoside mit Äther, Chloroform und Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch ausgeschüttelt.

Aus den äther- und chloroformlöslichen Anteilen konnten bei allen drei Varianten als einzige kristallisierbare Stoffe Sarmentocymarin und Sarmentogenin isoliert werden. Die Gesamtausbeute an diesen zwei Kristallarten entsprach einem Gehalt der Samen von 0,06—0,1 % Sarmentocymarin.

Aus den leicht wasserlöslichen Glykosidanteilen (Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt) konnten bei Str. Petersianus 3 wahrscheinlich neue Stoffe von sehr ähnlichen Eigenschaften isoliert werden, die vorläufig als Subst. Nr. 792, 793 und 794 bezeichnet werden. Nur Nr. 793 wurde in beträchtlicher Menge (0,19 %) erhalten. Bei Str. grandiflorus wurde aus dem analogen Extrakt nur Substanz Nr. 794 (0,05 %) isoliert.

Die drei genannten Varianten gaben somit chemisch sehr ähnliche Resultate. Unterschiede zwischen Str. Petersianus und Str. grandiflorus zeigten sich nur bei den leicht wasserlöslichen Glykosidanteilen.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

205. Über eine Fehlerquelle bei der Mikroschwefelbestimmung nach *Zimmermann*

von G. Bussmann.

(I. VIII. 50.)

Die elegante Schwefelbestimmung nach *Zimmermann*¹⁾²⁾ erfreut sich verbreiteter Beliebtheit; doch hört man auch von Analytikern, die bei diesem Verfahren auf Schwierigkeiten stossen. In unserem Laboratorium traten nach guten Anfangserfolgen bald Störungen auf, wobei die Werte zu tief wurden, und zwar unregelmässig, von 0,5 bis 2 %. Weder sorgfältigstes Einhalten von *Zimmermann's* Arbeitsweise noch systematisches Ändern der Bedingungen brachte Abhilfe. Zunächst suchte ich den Fehler beim Aufschluss. In der Tat erfordert das Zusammenschmelzen von Substanz und Kalium Sorgfalt und Übung und kann, unsachgemäss ausgeführt, zu tiefe Werte verur-

¹⁾ W. *Zimmermann*, Mikroch. **31**, 15 (1943); **33**, 122 (1946); **35**, 80 (1950).

²⁾ F. *Pregl*, Quantitative organische Mikroanalyse, 5. Aufl., neubearbeitet von Dr. H. *Roth*, Springer-Verlag, Wien 1947, S. 152—161.

sachen. Die Grösse des Fehlers und seine Unregelmässigkeit hatten jedoch einen andern Grund:

Zimmermann schneidet vor der Destillation den verjüngten Obertheil des Röhrchens ab und steckt ihn wie einen Trichter auf den Untertheil. Bei allen folgenden Operationen: Zersetzen des Kaliums durch Methanol, Zufliessenlassen der Salzsäure und Übertreiben des Schwefelwasserstoffs, lässt *Zimmermann* die Röhrchenteile ineinandergestülpt. Hierbei kann am Boden des engen Röhrchens (lichte Weite 6 mm) unzersetztes, schwefelwasserstoffhaltiges Kaliummethylat bleiben, das von der darübergeschichteten Säure nicht durchdrungen wird. Besonders ist dies der Fall, wenn das Kalium sehr sorgfältig durch Methanol zersetzt wurde. Nur wenn beim Anheizen der Zersetzungssäure eine kleine Explosion von nicht aufgelöstem Kaliummetall den ganzen Inhalt aus dem Röhrchen schleudert, ist Gewähr dafür vorhanden, dass der Schwefelwasserstoff vollständig übergeht.

Wenn das durch Kohle dunkel gefärbte Kaliummethylat sich mit Salzsäure zersetzt, tritt Aufhellung ein. In einem besonders ungünstigen Fall beobachtete ich, wie diese Aufhellung während der ganzen Destillation ausblieb. Eine Explosion hatte nicht stattgefunden. Das Ergebnis war 3% zu niedrig. Als ich nach der Destillation den Inhalt des Röhrchens mit einem Glasstäbchen umrührte, trat deutlicher Schwefelwasserstoffgeruch auf.

Die Explosion lässt sich herausfordern, indem man viel Kalium verwendet, doch ist eine allzu heftige Reaktion unangenehm. Auch ist der Aufschluss besser durchzuführen, wenn man sich an die von *Zimmermann* angegebenen Mengen (ca. 150 mg Kalium) hält.

Um die Fehlerquelle einfach und sicher auszuschalten, benütze ich mit bestem Erfolg erlenmeyerförmige Zersetzungskölbchen statt der zylindrischen von *Zimmermann*. Das Aufschlussröhrchen wird in drei gleiche Teile zerschnitten, die man flach auf den Boden des Kölbchens legt. Beim Kochen der Zersetzungssäure bewegen sich die Glasstücke hin und her und werden allerseits von der Säure gespült. Vorheriges Auflösen des Kaliums durch Methanol ist überflüssig. Zum Verdrängen der Luft benutze ich luftfreies Kohlendioxyd statt des feuergefährlichen Wasserstoffs.

Grösse des Zersetzungskölbchens: Bodendurchmesser 30 mm; Höhe bis zum Schliff 50 mm; Normalschliff und Häkchen wie bei *Zimmermann*¹⁾. Auf die ganze innere Bodenfläche des Kölbchens ist Glasgriess aufgeschmolzen.

Arbeitsweise: Der Aufschluss wird mit ca. 150 mg Kalium (Waage!) genau nach *Zimmermann*¹⁾ durchgeführt. Zur Destillation wirft man zuerst die in Stücke zerbrochene Kapillare des Aufschlussröhrchens, dann das in drei gleiche Teile zerschnittene Röhrchen selbst auf den Boden des Kölbchens. Die Stücke sollen möglichst waagrecht liegen. Man schliesst sofort an die Destillationsapparatur an, verdrängt die Luft durch Kohlendioxyd und legt die Absorptionslösung vor, genau wie bei *Zimmermann*¹⁾ beschrieben. Dann stellt man den Kohlendioxydstrom ab und lässt langsam Salzsäure zutropfen. Sobald das Kalium zu reagieren beginnt, unterbricht man den Salzsäurezustrom. Ist die

¹⁾ *Pregl-Roth*, I. c., S. 156.

Umsetzung abgeklungen, so lässt man weiter Salzsäure zufließen, bis alle Stücke des Reaktionsröhrchens damit bedeckt sind. Destillation und Titration werden nach *Zimmermann*¹⁾ zu Ende geführt.

Das Kohlendioxyd entstammt einem Gasentwickler von der bewährten Form, die von *Furter & Bussmann*³⁾ für die Mikrobestimmung des Stickstoffs nach *Dumas* empfohlen wurde. Um den erforderlichen Druck zu erhalten, macht man den Zylinder B des Entwicklers 35 cm hoch. Der Marmor wird nach *Pregl*⁴⁾ vorbehandelt. Sicherheits halber wird das Kohlendioxyd durch zwei Waschflaschen mit 15-proz. Titantrichlorid-Lösung geleitet.

Zusammenfassung.

Bei der Mikroschwefelbestimmung nach *Zimmermann* werden erlenmeyerförmige Zersetzungskölbchen benutzt. Das Auflösen des Kaliums in Methanol ist überflüssig. Zum Verdrängen der Luft dient Kohlendioxyd.

Zürich, Chemisches Institut der Universität,
Mikroanalytisches Laboratorium.

206. Die Existenzgrenzen anorganischer Ionen bei der Bildung von Sedimentgesteinen.

Geochemische Untersuchungen IV⁵⁾

von **Max Blumer.**

(2. VIII. 50.)

In einer grossen Zahl von aufschlussreichen Arbeiten diskutierte *V. M. Goldschmidt* das Vorkommen und die Anreicherung von anorganischen Ionen in Sedimentgesteinen. Er beschrieb in einer zusammenfassenden Arbeit⁶⁾ (1931) den Kreislauf der Metalle in der Natur; später⁷⁾ (1937) präzierte er seine Angaben und führte den Begriff des Ionenpotentials (Quotient aus Ladung und Radius eines Ions) zur Erklärung der Gesetzmässigkeiten bei der sedimentären Anreicherung der Ionen in die Geochemie ein.

Nach *Goldschmidt* ist die Grösse des Ionenpotentials dafür verantwortlich, in welchen Sedimenttypen sich ein Ion bei der sedimentären Differenziation anreichert. Ionen mit einem Ionenpotential unter 3 bleiben als Kationen in Lösung und reichern sich zusammen mit den komplexen Anionen vom Ionenpotential über 12 im Meerwasser an; liegt das Ionenpotential zwischen 3 und 12, so werden die Ionen als Hydroxyde oder Oxyhydrate ausgefällt und in den Hydrolysat-Sedimenten angereichert.

¹⁾ *Pregl-Roth*, l. c., S. 156.

²⁾ *W. Zimmermann*, *Mikroch.* **35**, 80 (1950).

³⁾ *M. Furter & G. Bussmann*, *Helv.* **32**, 993 (1949).

⁴⁾ *Pregl-Roth*, l. c., S. 88.

⁵⁾ III. Mitt. *Mikroch.*, im Druck; II. Mitt. *Helv.* **33**, 45 (1950).

⁶⁾ *V. M. Goldschmidt*, *Metallwirtschaft* **10**, 265 (1931).

⁷⁾ *V. M. Goldschmidt*, *Soc.* **1937**, 655.

Umsetzung abgeklungen, so lässt man weiter Salzsäure zufließen, bis alle Stücke des Reaktionsröhrchens damit bedeckt sind. Destillation und Titration werden nach *Zimmermann*¹⁾ zu Ende geführt.

Das Kohlendioxyd entstammt einem Gasentwickler von der bewährten Form, die von *Furter & Bussmann*³⁾ für die Mikrobestimmung des Stickstoffs nach *Dumas* empfohlen wurde. Um den erforderlichen Druck zu erhalten, macht man den Zylinder B des Entwicklers 35 cm hoch. Der Marmor wird nach *Pregl*⁴⁾ vorbehandelt. Sicherheits halber wird das Kohlendioxyd durch zwei Waschflaschen mit 15-proz. Titantrichlorid-Lösung geleitet.

Zusammenfassung.

Bei der Mikroschwefelbestimmung nach *Zimmermann* werden erlenmeyerförmige Zersetzungskölbchen benutzt. Das Auflösen des Kaliums in Methanol ist überflüssig. Zum Verdrängen der Luft dient Kohlendioxyd.

Zürich, Chemisches Institut der Universität,
Mikroanalytisches Laboratorium.

206. Die Existenzgrenzen anorganischer Ionen bei der Bildung von Sedimentgesteinen.

Geochemische Untersuchungen IV⁵⁾

von **Max Blumer.**

(2. VIII. 50.)

In einer grossen Zahl von aufschlussreichen Arbeiten diskutierte *V. M. Goldschmidt* das Vorkommen und die Anreicherung von anorganischen Ionen in Sedimentgesteinen. Er beschrieb in einer zusammenfassenden Arbeit⁶⁾ (1931) den Kreislauf der Metalle in der Natur; später⁷⁾ (1937) präzierte er seine Angaben und führte den Begriff des Ionenpotentials (Quotient aus Ladung und Radius eines Ions) zur Erklärung der Gesetzmässigkeiten bei der sedimentären Anreicherung der Ionen in die Geochemie ein.

Nach *Goldschmidt* ist die Grösse des Ionenpotentials dafür verantwortlich, in welchen Sedimenttypen sich ein Ion bei der sedimentären Differenziation anreichert. Ionen mit einem Ionenpotential unter 3 bleiben als Kationen in Lösung und reichern sich zusammen mit den komplexen Anionen vom Ionenpotential über 12 im Meerwasser an; liegt das Ionenpotential zwischen 3 und 12, so werden die Ionen als Hydroxyde oder Oxyhydrate ausgefällt und in den Hydrolysat-Sedimenten angereichert.

¹⁾ *Pregl-Roth*, l. c., S. 156.

²⁾ *W. Zimmermann*, *Mikroch.* **35**, 80 (1950).

³⁾ *M. Furter & G. Bussmann*, *Helv.* **32**, 993 (1949).

⁴⁾ *Pregl-Roth*, l. c., S. 88.

⁵⁾ III. Mitt. *Mikroch.*, im Druck; II. Mitt. *Helv.* **33**, 45 (1950).

⁶⁾ *V. M. Goldschmidt*, *Metallwirtschaft* **10**, 265 (1931).

⁷⁾ *V. M. Goldschmidt*, *Soc.* **1937**, 655.

Diese Auffassung konnte seither bestätigt werden. Der Begriff des Ionenpotentials wurde durch *Wickman*¹⁾ 1945 vom Standpunkt der elektrostatischen Wertigkeit theoretisch unterbaut; *Rankama*²⁾ (1939) zeigte auch, dass in der analytischen Chemie, z. B. bei der Fällung und Dehydratisierung der Kieselsäure, die Absorptions- und Trennungsvorgänge nach den gleichen Prinzipien erfolgen.

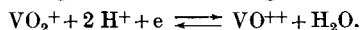
Die Kenntnis der von *Goldschmidt* aufgedeckten Gesetzmässigkeiten erlaubt die Voraussage, in welchen Sedimenttypen sich ein bestimmtes Ion anreichern kann; bei Elementen, die unter den physikalisch-chemischen Bedingungen der Sedimentation in verschiedenen Wertigkeitsstufen in wässriger Lösung vorkommen, besteht je nach dem Ionenpotential der einzelnen Ionen die Möglichkeit der Anreicherung in ganz verschiedenen Sedimenttypen. So besitzt z. B. das Ion Fe^{II} ein Ionenpotential von ca. 2,5 und gehört mit Mg^{II} und Ni^{II} noch zu den löslichen Kationen, während das Ion Fe^{III} mit einem Ionenpotential von ca. 4,5 in den Hydrolysaten angereichert wird.

Aus dem blossen Befund der positiven oder negativen Anreicherung eines oder mehrerer Elemente in einem bestimmten Gesteinstyp sollten sich demnach Schlüsse auf die physikalisch-chemischen Umweltsbedingungen in dem betreffenden Sedimentationsraum ziehen lassen.

Von der oft sehr grossen Zahl verschiedenwertiger Ionen, die ein Element bilden kann, werden sicher nicht alle im Verlaufe der Sedimentation eine Rolle spielen; bisher wurde aber noch nie eingehend untersucht, welche Ionen dabei überhaupt auftreten können.

Der Übergang eines Ions von einer Wertigkeitsstufe in eine andere wird vor allem durch das Redoxpotential der umgebenden Lösung bestimmt.

Wenn an den Reduktions-Oxydationsvorgängen (z. B. bei sauerstoffhaltigen Säuren oder Anionen) H^+ -Ionen beteiligt sind, werden die Redoxpotentiale pH-abhängig. In diesen Fällen kann eine pH-Änderung der Umgebung eine Umladung der Ionen bewirken, z. B.



Sicher werden ausser dem Redoxpotential und dem pH-Wert des Sedimentationsraumes noch andere Faktoren (Temperatur, Druck usw.) die Existenz der Ionen beeinflussen; wir wollen aber in der Folge diese weniger wichtigen Grössen vernachlässigen und uns auf die Diskussion normaler Umweltsbedingungen (Durchschnittstemperaturen, Druckverhältnisse an der Erdoberfläche, Anwesenheit von Wasser, Kohlensäure und Carbonaten) beschränken.

Zur Festlegung des Existenzbereichs anorganischer Ionen bei der Sedimentation müssen wir also vor allem die oberen und unteren Redoxpotential- und pH-Grenzen aufsuchen. Aus den Potential-pH-

¹⁾ F. E. Wickman, Arkiv f. Kem., Min. och Geol., **19B**, Nr. 2 (1945).

²⁾ K. Rankama, Bull. Comm. Géol. Finl. **126**, 1 (1939).

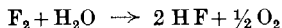
Zustandsdiagrammen der Elemente, wie sie *Charlot*¹⁾ zur Beschreibung ihres analytischen Verhaltens verwendet, lässt sich dann entnehmen, welche Ionen, Hydroxyde und Oxydhydrate innerhalb dieser Grenzen beständig und damit sedimentgeochemisch von Bedeutung sind.

Die Redoxpotentialgrenzen.

Wir werden im folgenden feststellen, dass in der Natur in Gegenwart von Wasser das Auftreten extremer Redoxpotentiale dadurch verunmöglicht wird, dass das Wasser als Reduktions- oder Oxydationsmittel wirken kann. Im Verlauf der Vorgänge bei der Sedimentation und Umbildung der Sedimente ist das Wasser immer in so grosser Menge vorhanden, dass es allein der potentialbegrenzende Faktor bleibt. Wir werden ferner feststellen, dass in einigen Fällen Systeme, die nach thermodynamischen Betrachtungen nicht nebeneinander existenzfähig sind, in der Natur dennoch nebeneinander vorkommen; es gibt nämlich eine Reihe von Systemen mit so extrem kleiner Reaktionsgeschwindigkeit, dass sie auch in geochemischen Zeiträumen praktisch stabil sind.

Die obere Grenze der möglichen Redoxpotentiale.

Das stärkste in der Natur unter normalen Bedingungen, das heisst hier vor allem in Anwesenheit von Wasser, beständige Oxydationsmittel ist der Sauerstoff. Das Wasser reduziert alle stärkeren Oxydationsmittel unter Bildung von Sauerstoff; so z. B. ist elementares Fluor in Gegenwart von Wasser nicht existenzfähig, es wird nach der folgenden Gleichung zu HF reduziert:



Manche Systeme höheren Redoxpotentials sind zwar unter Laboratoriumsbedingungen längere Zeit in wässriger Lösung beständig, doch wird ihre Metastabilität unter dem Einfluss der in der Natur weit verbreiteten Redoxkatalysatoren — zum Teil biologischer Herkunft — im Verlaufe der Zeit aufgehoben.

Man kann daher bei geochemischen Betrachtungen die Wirkung kurzlebiger und durch Wasser leicht reduzierbarer Redoxsysteme mit höherem Potential als O_2 vernachlässigen.

Auch die Bildung von hochoxydierten Verbindungen (Nitrate, Perchlorate, Jodate, Arseniate, Chromate, Vanadate und Molybdate), die sich in der Natur in Wüstengebieten, z. B. den Salpeterlagerstätten oder den Oxydationszonen von Erzlagern, finden, ist ohne weiteres durch Sauerstoff denkbar. Aus der Tabelle, S. 1571, entnimmt man, dass die Redoxpotentiale aller dieser Oxydationsmittel tiefer liegen als dasjenige des Sauerstoffs. Wenn auch Ozon in geringem Ausmass an Oxydationsreaktionen beteiligt sein kann, so ist doch die Erhaltung dabei eventuell intermediär gebildeter Verbindungen höheren Redoxpotentials als Sauerstoff ausgeschlossen.

¹⁾ *G. Charlot, Théorie et méthode nouvelles d'analyse qualitative, 3e éd., Paris 1949.*

Unsere Betrachtungsweise erlaubt zwar keine Aussagen über den Bildungsmechanismus dieser Verbindungen; es sei aber darauf hingewiesen, dass die erhöhte Temperatur in Wüstengebieten zusammen mit der Wirkung von geeigneten Katalysatorensystemen (besonders in Erzlagern sind katalytisch wirksame Ionen in erhöhter Konzentration vorhanden) imstande ist, Oxydationsreaktionen durch Sauerstoff und andere Oxydationsmittel mit ähnlichem Redoxpotential erheblich zu beschleunigen.

Einige Normalpotentiale von Redoxsystemen bei pH = 0

	ε_0	
$\text{Ce}^{+4} + e$	$= \text{Ce}^{+3}$	+1,68 V (hohes Redoxpotential)
$\text{O}_2 + 4 \text{H}^+ + 4 e$	$= 2 \text{H}_2\text{O}$	+1,23 V ($\text{P}_{\text{O}_2} = 1 \text{ at}$)
$\text{Cr}_2\text{O}_7^{''} + 14 \text{H}^+ + 6 e$	$= 2 \text{Cr}^{+3} + 7 \text{H}_2\text{O}$	+1,36 V
$\text{JO}_3' + 6 \text{H}^+ + 6 e$	$= \text{J}' + 3 \text{H}_2\text{O}$	+1,08 V
$\text{ClO}_4' + 2 \text{H}^+ + 2 e$	$= \text{ClO}_3' + \text{H}_2\text{O}$	+1,00 V
$\text{VO}^{+2} + 2 \text{H}^+ + e$	$= \text{VO}^{+1} + \text{H}_2\text{O}$	+1,00 V
$\text{NO}_3 + 3 \text{H}^+ + 2 e$	$= \text{HNO}_2 + \text{H}_2\text{O}$	+0,93 V
$\text{H}_3\text{AsO}_4 + 2 \text{H}^+ + 2 e$	$= \text{H}_3\text{AsO}_3 + \text{H}_2\text{O}$	+0,57 V
$2 \text{H}^+ + 2 e$	$= \text{H}_2$	$\pm 0,00 \text{ V}$ ($\text{P}_{\text{H}_2} = 1 \text{ at}$)
$\text{Cr}^{+3} + e$	$= \text{Cr}^{+2}$	-0,41 V (tiefes Redoxpotential)

Das aus dem Vorhergehenden als besonders wichtig erkannte Redoxpotential des Systems



wird beschrieben durch Gleichung (2):

$$E = \varepsilon_0 + \frac{0,06}{4} \log \frac{[\text{O}_2][\text{H}^+]^4}{[\text{H}_2\text{O}]^2} \quad (2)$$

Für wässrige Lösungen, die mit Sauerstoff von Atmosphärendruck im Gleichgewicht stehen, geht Gleichung (2) über in Gleichung (3):

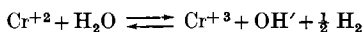
$$E_{\text{volt}} = 1,23 - 0,06 \text{ pH} \quad (3)$$

Da durch die Lebenstätigkeit von Organismen wässrige Lösungen in der Natur oft mit Sauerstoff gesättigt werden, kann man die Höchstwerte der unter normalen Bedingungen sedimentgeochemisch wirksamen Redoxpotentiale mit Hilfe der Gleichung (3) beschreiben. Im Diagramm Fig. 1 (S. 1578) ist die entsprechende Beziehung graphisch dargestellt.

Die untere Grenze der möglichen Redoxpotentiale.

In wässrigen Lösungen, aus denen der Sauerstoff schon vollständig entfernt wurde, werden die unter normalen Bedingungen möglichen Redoxpotentiale nach unten durch das Potential des $\text{H}_2/2 \text{H}^+$ -Systems begrenzt. Stärkere Reduktionsmittel werden durch die H^+ -Ionen des Wasser oxydiert.

So ist z. B. das Cr^{+2} -Ion in wässriger Lösung nicht beständig, es wird durch Wasser im Laufe einiger Zeit nach folgender Gleichung zu Cr^{+3} oxydiert:



Unter Laboratoriumsbedingungen sind solche Systeme bei Abschluss von Sauerstoff metastabil; im Laufe der Zeit, vor allem bei Anwesenheit von Redoxkatalysatoren, die nur die Reaktionsgeschwindigkeit und nicht die Gleichgewichtslage beeinflussen, werden sie jedoch vom Wasser unter Wasserstoffentwicklung reduziert.

Infolge der weiten Verbreitung von Redoxkatalysatoren meist biologischer Herkunft werden Redoxsysteme tieferen Potentials als der Wasserstoff nicht geochemisch wirksam.

Das Potential des Systems $H_2/2 H^+$ wird durch Gleichung (4) beschrieben:

$$E_{\text{Volt}} = -0,06 \text{ pH} - 0,03 \log P_{H_2} \quad (4)$$

Wenn der Wasserstoffdruck (P_{H_2}) konstant auf 1 Atm. gehalten wird, geht Gleichung (4) über in Gleichung (5):

$$E_{\text{Volt}} = -0,06 \text{ pH} \quad (5)$$

Diese Gleichung bestimmt die untere Grenze der in der Geochemie der Sedimentgesteine unter normalen Bedingungen wirksamen Redoxpotentiale in erster Näherung. Sie ist im Diagramm 1 graphisch dargestellt.

ZoBell¹⁾ (1947) hat gezeigt, dass freier Wasserstoff im Bereich der Sedimentbildung nur vorübergehend vorkommt; einerseits wird seine Anreicherung durch die geringe Löslichkeit und hohe Flüchtigkeit erschwert, vor allem aber wird sein rasches Verschwinden durch Oxydation bewirkt; die beiden dafür verantwortlichen Redoxsysteme werden wir im folgenden beschreiben und zeigen, dass Gleichung (5) in fast allen Fällen durch eine andere Gleichung ersetzt werden muss.

Ungesättigte und sauerstoffhaltige Kohlenstoffverbindungen.

Der Wasserstoff ist gegenüber nicht vollständig zu gesättigten Kohlenwasserstoffen reduzierten organischen Verbindungen nicht stabil; sie werden vor allem in Gegenwart von Bakterien, die die nötigen Redoxkatalysatoren liefern, reduziert.

So hat z. B. ZoBell gezeigt, dass Kohlendioxyd durch Mikroorganismen unter Verbrauch von Wasserstoff zu organischen Säuren und weiter zu Methan reduziert wird; auch ungesättigte Verbindungen werden meistens leicht hydriert.

Da diese Reaktionen verhältnismässig rasch ablaufen und die geeigneten Mikroorganismen weit verbreitet sind, verschwindet der Wasserstoff in Gegenwart von reduzierbaren organischen Verbindungen bald.

Man sollte nun erwarten, dass auf Grund der Redoxpotentiale die so entstehenden, tief reduzierten Systeme von Kohlenwasserstoffverbindungen die reduzierende Rolle des Wasserstoffs übernehmen;

¹⁾ C. E. Zo Bell, Bull. Am. Ass. Petrol. Geol. **31**, 1709 (1947).

dies ist aber nicht der Fall, es zeigt sich, dass hier der Faktor der Reaktionsgeschwindigkeit bestimmend wird; es ist charakteristisch für Kohlenwasserstoffverbindungen und auch Kohlenstoff, dass sie gegenüber Oxydationsmitteln (besonders gegen Sauerstoff) sehr reaktionsträge sind. Die metastabilen Systeme O_2/C und $O_2/Kohlenwasserstoff$ besitzen eine so geringe Reaktionsgeschwindigkeit, dass selbst im Verlauf geologischer Epochen bei normaler Temperatur kaum eine Umsetzung eintritt.

Die Metastabilität dieser Systeme charakterisiert unsere Umwelt, erst sie ermöglicht die Anhäufung der riesigen Lager fossiler Brennstoffe und damit die Ausbildung eines — wie schon *Goldschmidt* feststellte — der grössten Potentialgefälle der Natur, zwischen Sauerstoff und Kohle. Reduktionen durch Kohlenwasserstoffe bzw. Kohlenstoff sind deshalb für die Geochemie der Sedimentgesteine nicht von Bedeutung; im nächsten Abschnitt werden wir sehen, dass ein anderes Redoxsystem hier als limitierender Faktor in Erscheinung tritt.

Schwefelverbindungen.

Der freie Wasserstoff ist in Gegenwart von geeigneten Bakterien auch bei Anwesenheit von Sulfaten und anderen Schwefelverbindungen nicht stabil; er wird dabei zu H^+ -Ionen oxydiert.

Das hierbei an Stelle des Wasserstoffs entstehende neue Reduktionsmittel, das Sulfid-Ion, ist, im Gegensatz zu den durch Reduktion von C-Verbindungen entstandenen gesättigten Kohlenwasserstoffen, gegenüber höheren Redoxsystemen keineswegs reaktionsträge, es ist ein starkes und schnell wirkendes Reduktionsmittel.

Sein Redoxpotential wird beschrieben durch Gleichung (6):

$$E_{\text{volt}} = -0,51 - 0,03 \log [S^{2-}] \quad (6)$$

Die Sulfidionenkonzentration einer Lösung, in der die Summe der Konzentrationen $[H_2S] + [HS'] + [S'']$ konstant ist, ist stark pH-abhängig; dadurch wird auch das Redoxpotential des Systems S/S'' pH-abhängig.

Nach *Charlot*¹⁾ wird, wenn die Summe der erwähnten Konzentrationen gleich 1 Mol/l ist, das Potential dargestellt durch Gleichung (7); K_1 und K_2 sind die beiden Dissoziationskonstanten des Schwefelwasserstoffs.

$$E_{\text{volt}} = -0,51 + 0,03 \log \left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{[H^+]^2}{K_1 \cdot K_2} \right) \quad (7)$$

In dem später zu diskutierenden pH-Potential-Diagramm ist die Kurve, die dieser Gleichung entspricht, eingezeichnet; das Potential dieses Systems liegt je nach dem pH ca. 100—200 mV höher als dasjenige des Systems $H_2/2 H^+$.

¹⁾ G. Charlot, *Théorie et méthode nouvelles d'analyse qualitative*, 3e éd., Paris 1949.

Die Konzentration von Schwefelwasserstoff und Sulfiden kann in der Natur mitunter recht erheblich werden, so dass die Bedingungen der Gleichung (7) angenähert realisiert sind; sie lässt sich deshalb als untere Grenze der sedimentgeochemisch wichtigen Redoxpotentiale betrachten.

Da der freie Wasserstoff bei der Bildung von Sedimentgesteinen mengenmässig den Schwefelverbindungen und den nicht vollständig reduzierten Kohlenstoffverbindungen unterlegen ist und da die gesättigten Kohlenwasserstoffe infolge ihrer Reaktionsträgheit gegenüber Oxydationsmitteln nicht chemisch wirksam sind, übernimmt das $S''/S/SO_4''$ -Redoxsystem die Stelle eines limitierenden Faktors.

Gewiss können lokal und für kürzere Zeit Redoxpotentiale, die zwischen denjenigen der Systeme S''/S und $H_2/2H^+$ liegen, auftreten; regional und statistisch betrachtet verschwindet aber ihre Bedeutung für die Geochemie.

Die pH-Grenzen.

Wir haben oben festgestellt, dass das Auftreten extremer Werte im Bereich der Redoxpotentiale in der Natur dadurch verunmöglicht wird, dass das Wasser ober- und unterhalb bestimmter Grenzen durch O^{-2} als Reduktions- und durch H^+ als Oxydationsmittel wirkt und damit einen maximal und einen minimal möglichen Potentialwert festlegt. Innerhalb dieser Grenzen sind aber sehr viele verschiedene Redoxsysteme beständig und treten auch in der Natur in vergleichbaren Konzentrationen auf. Deshalb wird auch in der Natur kein bestimmter Potentialwert innerhalb dieser Grenzen bevorzugt.

Ganz anders liegen die Verhältnisse im Bereich der pH-Werte, wo in den natürlichen wässrigen Lösungen ein Puffersystem alle anderen an Bedeutung weit überragt; es handelt sich um das System
 $(CO_2 + H_2CO_3); HCO_3'; (CO_3'' + CaCO_3)$

dessen Wichtigkeit für die pH-Regulierung an der Erdoberfläche schon *Goldschmidt* betonte. Da an diesem Puffersystem drei Teilsysteme (erste und zweite Dissoziationsstufe des Kohlendioxyds und Löslichkeitsgleichgewicht von Calciumcarbonat) beteiligt sind, wird es für jedes System mit bestimmten Konzentrationen der Bestandteile einen bevorzugten pH-Wert geben, bei dem es sich im Gleichgewicht befindet. Alle wässrigen Lösungen mit extremen pH-Werten werden deshalb in der Natur in Anwesenheit dieses Puffersystems im Laufe der Zeit auf einen Gleichgewichts-pH-Wert abgepuffert.

Das Gleichgewichts-pH natürlicher Gewässer.

Von allen in der Natur vorkommenden schwachen Säuren besitzt die Kohlensäure und von den Basen das Hydrogencarbonat- und Carbonation die weiteste Verbreitung und höchste Konzentration in

den meisten natürlichen Gewässern. Zusammen mit dem Festkörper Calciumcarbonat, mit dem das Carbonation im Gleichgewicht steht, sind die Kohlensäure und die ihr entsprechenden beiden basischen Ionen für fast die ganze Pufferkapazität der natürlichen Wässer verantwortlich.

Dieses zusammengesetzte Puffersystem kann durch folgende drei Gleichungen beschrieben werden:

$$K_1' = \frac{[H^+][HCO_3']}{\Sigma[CO_2]} = 10^{-6.4} \quad (8)$$

Hierbei bedeutet $\Sigma[CO_2]$ die Summe des insgesamt als CO_2 und H_2CO_3 vorhandenen freien und hydratisierten Kohlendioxyds.

$$K_2 = \frac{[H^+][CO_3'']}{[HCO_3']} = 10^{-10.2} \quad (9)$$

$$L_p = [Ca^{+2}][CO_3''] = 10^{-8.3} \quad (10)$$

Wenn wir aus diesen drei Gleichungen die beiden Unbekannten $[HCO_3']$ und $[CO_3'']$ eliminieren und nach $[H^+]$ auflösen, so erhalten wir Gleichung (11), die Gleichgewichtsbedingung, die die H^+ -Ionenkonzentration einer Lösung angibt, in der die beschriebenen drei Systeme miteinander im Gleichgewicht stehen.

$$H^+ = \sqrt{\frac{K_1' \cdot K_2}{L}} [Ca^{+2}] (\Sigma[CO_2]) = 10^{-4.2} \sqrt{[Ca^{+2}] (\Sigma[CO_2])} \quad (11)$$

Eliminiert man $[H^+]$ und $[CO_3'']$ und löst nach $[HCO_3']$ auf, so findet man die Gleichung (12)

$$[HCO_3'] = \sqrt{\frac{K_1' \cdot L}{K_2} \cdot \frac{\Sigma[CO_2]}{[Ca^{+2}]}} = 10^{-2.3} \sqrt{\frac{\Sigma[CO_2]}{[Ca^{+2}]}} \quad (12)$$

Nach Gleichung (10) ist dann die Konzentration der Carbonationen gegeben:

$$[CO_3''] = \frac{L}{[Ca^{+2}]} \quad (10a)$$

Das System ist also bei Kenntnis von $\Sigma[CO_2]$ und $[Ca^{+2}]$ wie auch von jedem anderen Unbekanntenpaar vollständig beschrieben.

Sehr viele natürliche Gewässer befinden sich nicht im Gleichgewichtszustand, der meist bei einem pH von 6–7,5 eingestellt ist, weil sich das Löslichkeitsgleichgewicht von Calciumcarbonat nicht sehr rasch einstellt und zudem durch die Atmung von Wasserpflanzen oder Berührung mit der Luft ständig frisches Kohlendioxyd aufgenommen wird.

Die untere pH-Grenze.

Ein im Gleichgewichtszustand befindliches, natürliches Wasser besitzt je nach der molaren Menge der gelösten Bestandteile eine bestimmte Pufferkapazität. Werden in ein solches Wasser schneller H^+ -Ionen eingeführt, als sich das Gleichgewicht einstellt, so gehen HCO_3' -Ionen in H_2CO_3 und CO_2 über. Solange die Konzentration der

HCO_3' -Ionen nicht sehr klein wird, wird das pH der Lösung nicht stark verändert, dann aber erfolgt ein starker pH-Abfall, gleichzeitig steigt aber die Auflösungsgeschwindigkeit des als Bodenkörper vorhandenen Calciumcarbonats stark an. Das bedingt, dass die Lösung unter normalen Bedingungen, das heisst hier vor allem in Gegenwart von Calciumcarbonat, nie wesentlich stärker sauer wird als eine mit CO_2 gesättigte, hydrogencarbonatarme Lösung. Hört dann die Säurezufuhr auf, so wird das pH allmählich wieder gegen das, nun je nach der aufgenommenen Ca^{++} -Menge mehr oder weniger verschobene, Gleichgewichts-pH ansteigen.

Das pH einer solchen mit CO_2 gesättigten Lösung ist vom Partialdruck des CO_2 über die Lösung abhängig; bei einem Gleichgewicht zwischen Luft und Lösung beträgt es ca. 5,2, zwischen CO_2 von 1 Atm. und Lösung ca. 3,8. Unter normalen Bedingungen wird also das pH einer wässrigen Lösung in der Natur nie wesentlich unter 4 sinken.

In tieferen Regionen von Gewässern kann der pH-Wert kleinere Werte annehmen, da die Löslichkeit des Kohlendioxyds und der Dissoziationsgrad der Kohlensäure mit dem Druck zunehmen.

Die obere pH-Grenze.

Wenn in ein im pH-Gleichgewicht stehendes natürliches Wasser OH' -Ionen eingeführt werden, so gehen Hydrogencarbonat- in Karbonationen über. Solange diese nicht stark überwiegen, wird sich das pH kaum ändern. Sobald die CO_3'' -Ionenkonzentration so gross wird, dass — entsprechend der Ca^{+2} -Konzentration des Wassers — das Löslichkeitsprodukt des Calciumcarbonats überschritten wird, beginnt die oft stark verzögerte Fällung von Calciumcarbonat.

Durch die Entfernung der Carbonationen wird die Pufferkapazität des Wassers im alkalischen Gebiet erheblich vergrössert. Erst wenn fast alles Calcium ausgefällt oder fast alles Hydrogencarbonat in Carbonat übergeführt wurde, beginnt ein steiler pH-Anstieg. Eine solche stärker alkalische Lösung wird aber rasch Kohlendioxyd aus der Luft aufnehmen und dabei wieder neutralisiert werden. Hört die Zufuhr von OH' -Ionen auf, so wird sich allmählich wieder ein Gleichgewichts-pH einstellen, das nun, wenn die Lösung durch Ausfällung an Ca^{+2} -Ionen verarmt ist, höher liegen kann als das Ausgangs-pH.

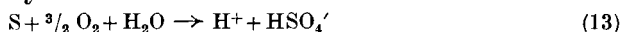
Wir sehen, dass in der Natur eine stärker alkalische Lösung als ein CO_3'' -armes Hydrogencarbonat nicht für längere Zeit unter normalen Bedingungen stabil ist. Da eine solche Hydrogencarbonat-Lösung schwach gepuffert ist, wird ihr pH relativ stark von der geringen Menge gelöster Carbonat-Ionen abhängen, es wird ungefähr bei 8,5—9 liegen.

Extreme pH-Werte.

In der Natur kommen unter bestimmten Bedingungen in Abwesenheit des beschriebenen Puffersystems auch extreme pH-Werte vor.

Sehr kleine pH-Werte finden wir vor allem in Wüstengebieten; so beschrieb *Goldschmidt* Anreicherungen von Schwefelsäure in der Karakumy-Wüste.

Bei der erhöhten Temperatur erfolgt mit verhältnismässig grosser Reaktionsgeschwindigkeit die Bildung von hoch oxydierten Ionen. Bei solchen Oxydationen wie



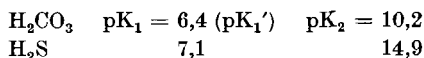
entstehen grosse Mengen freier H^+ -Ionen. Unter den entsprechenden Klimabedingungen macht sich die puffernde Wirkung des Hydrogencarbonats kaum bemerkbar; wenn zudem keine festen Carbonate vorhanden sind, entstehen stark saure Lösungen, die höchstens noch durch Angriff auf Silikate neutralisiert werden können.

Auch in unserem Klima verwittern Pyrit und andere sulfidische Erze zu Sulfaten; die Bedingungen zur Anreicherung von sauren Lösungen sind aber nirgends gegeben.

Sehr hohe pH-Werte finden wir ebenfalls oft in Wüstengebieten. Bei der Verwitterung stark basischer Gesteine können alkalische Lösungen entstehen; im Wüstenklima ist es möglich, dass diese so rasch eingedampft werden, dass sie durch CO_2 noch gar nicht vollständig zu Hydrogencarbonaten neutralisiert werden konnten; der Neutralisation wirkt auch die hohe Temperatur entgegen (geringe Löslichkeit von CO_2 , erhöhter Dissoziationsdruck der Hydrogencarbonate). Wahrscheinlich sind die Tronalager auf solche Weise entstanden. (Trona ist ein Natriumcarbonat der Formel: $3 \text{Na}_2\text{O}$, 4CO_2 , $5 \text{H}_2\text{O}$).

Auch unter anderen Bedingungen wäre das Auftreten von höheren pH-Werten möglich; in carbonatarmen, stark sulfidhaltigen Lösungen kann die Pufferung durch die beiden Systeme $\text{H}_2\text{S}/\text{HS}'$ und HS'/S'' übernommen werden. Ihre Puffergebiete liegen bei wesentlich höheren pH-Werten als diejenigen der Systeme $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3'$ und $\text{HCO}_3'/\text{CO}_3''$. Dementsprechend wird auch das Gleichgewichts-pH stärker im alkalischen Gebiet liegen.

Zum Vergleich seien hier die negativen Logarithmen der Dissoziationskonstanten der beiden Systeme zusammengestellt:



Das Diagramm der pH-Potentialgrenzen.

Die im Vorstehenden diskutierten, geochemisch wichtigen Redoxpotential- und pH-Grenzen sind im Diagramm 1 eingezeichnet. Gleichung (3) liefert die obere, Gleichung (4) die untere Potential-

grenze. Die durch das besprochene Puffersystem bestimmten pH-Grenzen sind bei pH 4 und 8,5 eingezeichnet, die möglichen Gebiete extremer pH-Werte sind durch Schraffur angedeutet. Ins gleiche Diagramm wurden die Potential-pH-Abhängigkeitskurven einiger Redoxsysteme nach *Charlot* eingezeichnet.

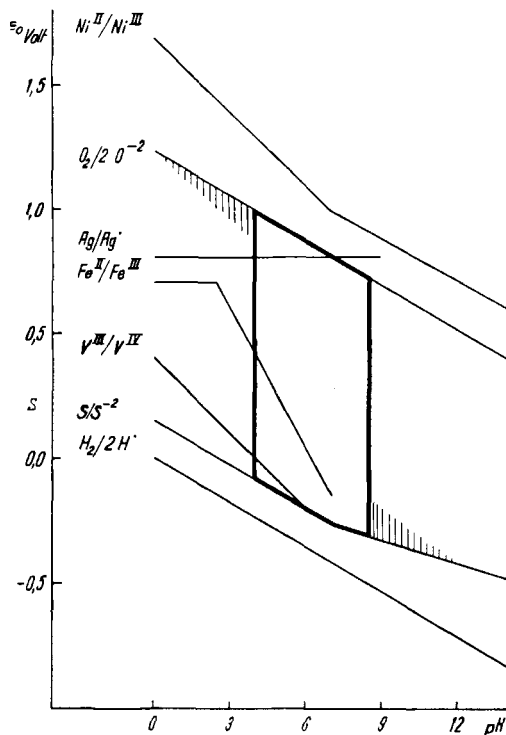


Fig. 1.

Das Diagramm der pH-Potentialgrenzen bei der Bildung von Sedimentgesteinen.

Das Diagramm erlaubt u. a. folgende Aussagen:

1. Diejenigen Metalle, deren Normalpotential tiefer als die untere Potentialgrenze liegt, kommen in der Natur nicht gediegen vor; ebenso können unter normalen Bedingungen keine Ionen, deren Potentiale ausserhalb der umrandeten Gebietes liegen, in wässrigen Lösungen und den daraus entstehenden Sedimenten vorkommen.

2. Da nicht alle Potentialkurven gleich steil verlaufen, können Ionen, die in saurer Lösung in Gegenwart eines bestimmten Redoxsystems stabil sind, in alkalischer Lösung instabil werden und umgekehrt.

3. Aus der grossen Zahl verschiedenwertiger Ionen und Verbindungen höherer Ordnung, die ein bestimmtes Element bilden kann, lassen sich diejenigen auslesen, die in der Geochemie der Sedimentgesteine eine Rolle spielen. Das sei an einem Beispiel erläutert:

Vom Mangan kennt man alle Wertigkeitsstufen zwischen +1 und +7; die Existenzgrenzen der Ionen, Hydroxyde und Oxydhydrate sind nach *Charlot* in Fig. 2 dargestellt; ins gleiche Diagramm sind unsere Grenzkurven eingezeichnet. Man sieht sogleich, dass sediment-geochemisch nur die Ionen Mn^{II} und Mn^{IV} und das Oxydhydrat MnO_2 , aq. wichtig werden. In einem beschränkten pH-Potential-gebiet können noch die Oxydhydrate Mn_3O_4 , aq. und Mn_2O_3 , aq. auftreten.

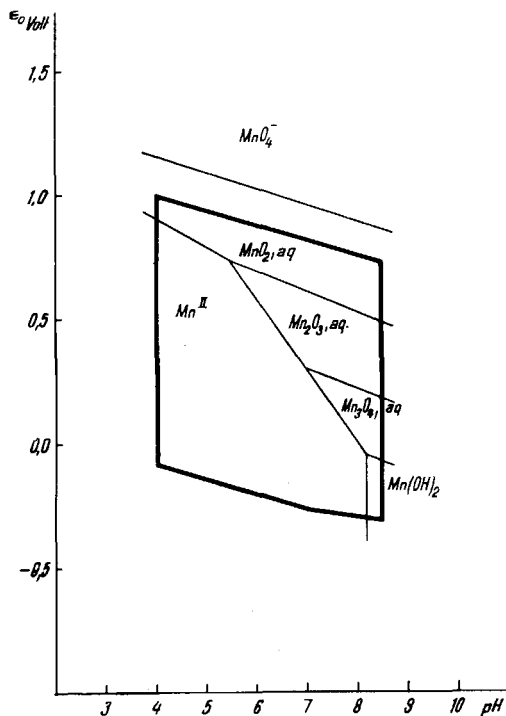


Fig. 2.

Ionen, Hydroxyde und Oxydhydrate des Mangans, die im Verlauf der Sedimentation auftreten.

Eine solche Betrachtung erlaubt, in Verbindung mit den bekannten Aussagen über das geochemische Verhalten von Ionen mit bestimmtem Ionenpotential, die Eigenschaften eines Elementes im sedimentären Zyklus weitgehend zu erfassen.

Geochemisch univalente und plurivalente Elemente.

Wenn ein Element in dem von uns diskutierten pH-Potential-Bereich nur Ionen einer Wertigkeitsstufe bildet, bezeichnen wir es als (sedimentgeochemisch) univalent.

Univalente Elemente sind somit alle Elemente, die entweder nur in einer Wertigkeitsstufe vorkommen (z. B. Si, Ca, Mg, Al usw.), oder die zwar Ionen mehrerer Wertigkeitsstufen bilden, aber im diskutierten Gebiet nur in einer existenzfähig sind (z. B. P, Ti, Ni usw.).

Diejenigen Elemente, die unter den besprochenen Bedingungen mehrere Wertigkeiten bilden, bezeichnen wir als (sedimentgeochemisch) plurivalente Elemente. Sie bilden Ionen mit verschiedenen grossen Ionenpotentialen und werden deshalb oft in ganz verschiedenen Sedimenttypen angereichert.

Diese Überlegungen erlauben uns nun einige wichtige Aussagen:

Finden wir ein univalentes und ein plurivalentes Element in einem bestimmten Gesteinstyp in ähnlichem Ausmass angereichert, so muss zwischen den Ionen, als welche die beiden Elemente zur Anreicherung gelangten, eine Ähnlichkeitsbeziehung bestehen, d. h. die Ionenpotentiale müssen von vergleichbarer Grössenordnung sein. Das univalente Element wird damit zum Leitelement, da es die Feststellung ermöglicht, in welcher Wertigkeitsstufe das plurivalente Element zur Sedimentation gelangte. Daraus lassen sich Schlüsse auf die physikalisch-chemischen Umweltsbedingungen im Verlaufe der Sedimentation ziehen, z. B. auf die Redoxpotentiale und oft auch auf das pH der Umgebung.

Der organische Anreicherungstypus.

Wir haben oben festgestellt, welche anorganischen Ionen und Molekeln unter normalen Bedingungen im Sedimentationsraum auftreten können. Bei Kenntnis der Ionenpotentiale lässt sich dann mit Hilfe der Anreicherungsregeln *Goldschmidt's* voraussagen, in welchen rein anorganischen Sedimenttypen sich ein Element anreichern wird. Für die Anreicherung in Sedimenten mit organischen Bestandteilen, wie z. B. bituminöse Mergel, Asphalt und Erdöl, scheinen diese Regeln nicht oder nur teilweise gültig zu sein. Untersucht man statistisch die Analysen solcher Gesteine, z. B. von Bitumina, so stellt man fest, dass einzelne, stark angereicherte, plurivalente Elemente (z. B. V, Mo) oft mit keinem anderen Ion in Korrelation stehen, das einer Wertigkeitsstufe des betreffenden Elementes ähnlich ist. Andererseits zeigen auch einzelne univalente Elemente (z. B. Ni) häufig nicht den normalen Anreicherungstypus, wie er nach ihrem Ionenpotential zu erwarten wäre.

Die Einteilung der Ionen nach ihrem Ionenpotential in verschiedene Anreicherungstypen scheint demnach hier nicht mehr möglich zu sein. Das Ionenpotential besitzt seine Gültigkeit für die im Aquosystem vorhandenen Koordinationspartikel H_2O , OH' , O^{-2} . In den erwähnten Gesteinen scheinen andere zur Komplexbildung fähige Gruppen (gelatbildende Gruppen) vorhanden und für die

Anreicherung der Ionen verantwortlich zu sein. Dass es sich bei den betreffenden Elementen meist um Übergangs-Elemente handelt, die bekanntlich sehr stabile Komplexe mit organischen Reagenzien eingehen, stützt diese Ansicht.

Eine statistische Untersuchung von Gesteinsanalysen auf die Korrelation zwischen univalenten und plurivalenten Elementen ähnlichen Ionenpotentials erlaubt es uns also, aus der grossen Zahl von Elementen, die in einem Gestein mit organischen Bestandteilen vorkommen, mit einiger Sicherheit diejenigen herauszuheben, die durch organische Komplexbildner angereichert wurden; über den Anreicherungsmechanismus selbst lässt sich damit allerdings noch nichts aussagen.

In einem gemischt organisch-anorganischen Gestein können wir durch eine solche Betrachtung die anorganisch (z. B. durch die tonige Trägersubstanz eines Bitumens) und die organisch angereicherten Ionen unterscheiden.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer für sein stetes Interesse und der *Janggen-Pöhn-Stiftung*, St. Gallen, für die Gewährung eines Stipendiums zur Fortführung dieser Untersuchungen.

Zusammenfassung.

Es wird versucht, die physikalisch-chemischen Bedingungen, die bei der Bildung von Sedimentgesteinen eine Rolle spielen, besonders hinsichtlich der Redoxpotentiale und pH-Werte genauer zu definieren.

Die in der Natur unter normalen Bedingungen möglichen Redoxpotentiale werden in Gegenwart von Wasser nach oben durch das Potential des Systems $O_2/2O^{-2}$ und nach unten durch dasjenige von $H_2/2H^+$ begrenzt, an Stelle des geochemisch kurzlebigen Wasserstoffs bestimmt aber meist das System S/S^{-2} die untere Potentialgrenze.

Unter normalen Bedingungen wird das pH der natürlichen Gewässer durch das Puffersystem $(CO_2 + H_2CO_3)/CHO_3''/(CO_3'' + CaCO_3)$ zwischen den Grenzen 4 und 8,5 gehalten; die Bedeutung des Gleichgewichts-pH-Wertes wird hervorgehoben.

An Hand eines pH-Potential-Zustandsdiagramms eines Elementes nach *Charlot* lässt sich aussagen, welche Ionen in der Geochemie der Sedimente eine Rolle spielen können. Es wird unterschieden zwischen sedimentgeochemisch univalenten und plurivalenten Elementen. Als Leitelemente erlauben die univalenten Elemente die Feststellung, ob und in welcher Wertigkeitsstufe ein bestimmtes plurivalentes Ion anorganisch oder durch komplexbildende Reagenzien organisch angereichert wurde.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

207. Über den Nachweis des Cyclopropanringes im Isocholesterin

von H. Schmid und K. Kägi.

(4. VIII. 50.)

Die heute für Isocholesterin und seine Derivate allgemein akzeptierte Strukturformel I stammt von E. S. Wallis, E. Fernholz & F. T. Gephart¹⁾. Die Stellung 6 der Hydroxylgruppe liess sich aus folgenden Versuchen ableiten: Isocholesterin (I; R = H) gab bei der Chromsäureoxydation Isocholestenon (II)²⁾, welches mit Salzsäure und Eisessig in das 3 β -Chlorcholestanon-(6) (III)³⁾ überging²⁾, aus dem es umgekehrt durch HCl-Abspaltung entstand⁴⁾. Zu gleichen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Stellung 6 der Hydroxylgruppe gelangten A. Butenandt & L. A. Surányi⁵⁾. Diese Autoren konnten nämlich i-Androstendion-(6,17) (IV) in das 3',3',9-Trimethyl-cyclopentanophenanthren überführen. Das Fehlen einer normal reagierenden Doppelbindung in I, die auf verschiedene Art realisierbare gegenseitige Umwandlung von Isosteroiden in die normalen Steroide und andere Reaktionen sind mit der Annahme eines Dreieringes verträglich⁶⁾. Das spektroskopische Verhalten von Δ^6 -Isocholestadien (VI) liess sich im Sinne einer Konjugation zwischen Dreiering und Doppelbindung deuten⁶⁾. Nach den Betrachtungen von R. M. Dodson & B. Riegel⁷⁾ ist der Cyclopropanring β -ständig angeordnet: C-4 steht in cis zur Methylgruppe an C-10. Irgendein direkter Beweis für den Cyclopropanring in I und seinen Derivaten steht bis heute aber noch aus.

Der Dreiering in I ist wenig beständig. Durch nucleophile Agentien in saurem Milieu wird er geöffnet, wobei unter gleichzeitiger Umlagerung Abkömmlinge des (normalen) Cholesterins entstehen⁸⁾. Die katalytische Hydrierung führt zu Cholesterinderivaten⁸⁾. Für diese, sowie die in umgekehrter Richtung verlaufende Umlagerungsreaktion, stellt das mesomere Ion VII das Intermediärprodukt dar⁸⁾.

¹⁾ Am. Soc. **59**, 137 (1937).

²⁾ K. Ladenburg, P. N. Chakravorty & E. S. Wallis, Am. Soc. **61**, 3483 (1939); E. G. Ford, P. N. Chakravorty & E. S. Wallis, Am. Soc. **60**, 413 (1938); I. M. Heilbron, J. Hodges & F. S. Spring, Soc. **1938**, 759.

³⁾ Früher als 3'' α '-Chlorcholestanon bezeichnet. Siehe R. M. Dodson & B. Riegel, J. Org. Chem. **13**, 424 (1948).

⁴⁾ A. Windaus & O. Dalmer, B. **52**, 162 (1919).

⁵⁾ B. **75**, 597 (1942).

⁶⁾ Siehe die Zusammenfassung in: H. Gilman, Organic Chemistry, 2. Aufl. 1945, II, S. 1383 und in: L. F. & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene. 3. Aufl., 1949, S. 256ff. ⁷⁾ I. M. Klotz, Am. Soc. **66**, 88 (1944).

⁸⁾ J. Org. Chem. **13**, 424 (1948).

⁹⁾ S. Winstein & R. Adams, Am. Soc. **70**, 838 (1948); S. Winstein & A. H. Schlesinger, Am. Soc. **70**, 3528 (1948); R. M. Dodson & B. Riegel, J. Org. Chem. **13**, 424 (1948); M. M. Hafez, G. Halsey & E. S. Wallis, Science **110**, 474 (1949).

Ein analoges Verhalten zeigt das Δ^6 -Isocholestadien (VI), welches durch HCl z. B. in Cholesterylchlorid und durch verdünnte Schwefelsäure in Cholesterin umgewandelt wird¹⁾. Auch hier bildet sich durch Anlagerung eines Protons an die Doppelbindung zunächst das Ion VII aus.

Im Isocholestenon (II) wird der Dreiering mit HCl ebenfalls zwischen C-3 und C-5 gesprengt, wie schon früher erwähnt wurde. Diese Reaktion findet in der Aufspaltung von Benzoylcyclopropan mit HBr zum γ -Brompropyl-phenylketon eine Parallele^{b)}. Im Isoandrosterdion (IV) erleidet der Dreiering durch Kochen mit Chinolin eine Sprengung zwischen C-3 und C-5, und es entsteht Δ^2 -Androstendion-(6,17) (V)²⁾. Man kann daraus schliessen, dass alle diejenigen Isosteroide, die am C-6 eine funktionelle Gruppe tragen, nicht geeignet sind, um in ihnen die Existenz der Bindung C₃—C₅ augenfällig zu beweisen. Im Isocholesten (VIII) hingegen — die Anwesenheit eines Dreieringes immer vorausgesetzt — muss ein für die angestrebte Beweisführung geeignetes Ausgangsmaterial vorliegen.

Isocholesten (VIII) erhielten wir seinerzeit — neben Δ^5 -Cholesten — durch Reduktion von Cholesterintosylat (IX) mittels Lithiumaluminiumhydrid³⁾. Der gleiche Stoff liess sich jetzt in fast 90-proz. Ausbeute durch Wolff-Kishner-Reduktion von Isocholestenon (II) gewinnen, womit auch die Verknüpfung mit dem Isocholesterin (I) hergestellt ist. Durch Einwirkung von Salzsäure auf die siedende essigsäure Lösung von VIII entstand in guter Ausbeute ein einheitlicher, isomerer Kohlenwasserstoff vom Smp. 65°, $[\alpha]_D = +58^\circ$. Alle Eigenschaften und Reaktionen, die wir mit der Substanz ausgeführt haben, beweisen, dass ihr die Konstitution XI des $\Delta^{3(5)}$ -3-Methyl-A-nor-cholestens⁴⁾ zukommt.

1. Die katalytische Hydrierung von XI führte zu zwei von Cholestan und Koprostan verschiedenen Kohlenwasserstoffen C₂₇H₄₈. Der eine davon (A) schmilzt bei 112° und zeigt ein $[\alpha]_D = +43^\circ$, der andere (B) stellt ein Öl mit der spez. Drehung +27° dar. Die beiden Kohlenwasserstoffe stellen das 3 α -Methyl-A-norkoprostan (XII) und das 3 β -Methyl-A-norcholestan (XIII) dar. Die Verteilung von A und B auf die Formeln XII und XIII ist aber noch offen.

2. Während Isocholesten (VIII) sich Phtalmonopersäure gegenüber als stabil verhielt, nahm sein Umlagerungsprodukt XI glatt 1 Atom Sauerstoff unter Bildung des Epoxyds XIV (Smp. 98°, $[\alpha]_D = +41^\circ$) auf, womit die Doppelbindung in XI nachgewiesen ist.

¹⁾ B. Riegel, G. P. Hager & B. L. Zenitz, Am. Soc. **68**, 2562 (1946).

^{b)} Siehe die Zusammenfassung in H. Gilman, Organic Chemistry, 2. Aufl. 1945, I, S. 101—102.

²⁾ A. Butenandt & L. A. Surányi, B. **75**, 591 (1942).

³⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **32**, 1371 (1949).

⁴⁾ Bezeichnung nach einem Vorschlag von L. Ruzicka & H. F. Meldahl, Helv. **23**, 364 (1940).

Ein Bromadditionsprodukt lieferte XI hingegen nicht. Der Epoxyd-ring erwies sich im übrigen als recht beständig: mehrstündiges Sieden mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-furan vermochte ihn nicht zu verändern¹). Auch eine Hydrolyse erfolgte erst unter energischen Bedingungen, wobei aber wenig einheitliche Reaktionsprodukte entstanden (siehe experimenteller Teil). Das Epoxyd XIV nahm mit Platinoxid als Katalysator 1,5 Mol Wasserstoff auf; man isolierte aus dem Reaktionsprodukt den schon früher erwähnten Kohlenwasserstoff A vom Smp. 112° und den Alkohol XV (Smp. 55°, $[\alpha]_D = +30^\circ$), der sich erwartungsgemäss nicht acylieren liess.

3. Die in XI vorhandene Doppelbindung reagierte mit Ozon zum schön kristallisierten, auffällig beständigen Ozonid XVI (Smp. 116,5°; $[\alpha]_D = +15^\circ$). Es blieb bei mehrstündigem Kochen mit Wasser praktisch unverändert. Bei der Hydrierung wurden 0,7 Mol Wasserstoff aufgenommen; neben viel sauren Produkten gewannen wir in schlechter Ausbeute das ölige Diketon XVII ($[\alpha]_D = +44^\circ$), in dem die beiden Sauerstoffatome auf Grund des IR-Spektrums als Carbonylgruppen vorliegen²) (Fig. 1).

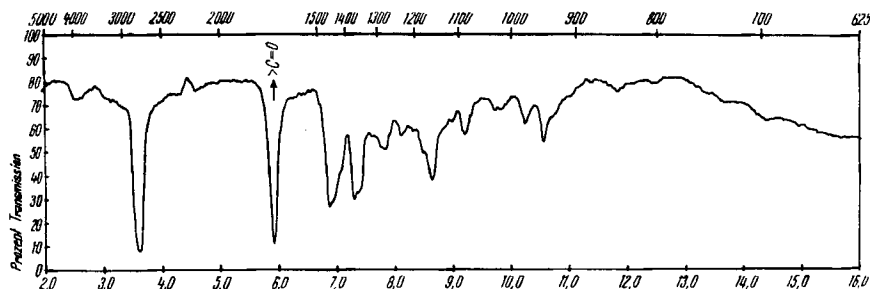


Fig. 1.

4. Das gleiche Diketon XVII gewann man präparativ vorteilhafter durch *Criegee*-Spaltung des Glykols XVIII (Smp. 134°; $[\alpha]_D = +15^\circ$), welches aus XI mit OsO_4 in guter Ausbeute bereitet wurde. Liess man auf das Diketon XVII Natriumäthylat und Hydrazin zuerst 15 Stunden bei 20°, dann 8 Stunden bei 170–180° einwirken, so entstand ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen, das chromatographisch in 3 Komponenten aufgespalten wurde:

a) in einen öligen, gesättigten Kohlenwasserstoff XIX ($[\alpha]_D = +32^\circ$), das normale Reduktionsprodukt von XVII darstellend;

¹) Steroidepoxyde werden von Lithiumaluminiumhydrid meist glatt aufhydriert. Siehe Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv. 32, 265 (1949); A. Fürst & Pl. A. Plattner, Helv. 32, 275 (1949); Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv. 32, 1070 (1949).

²) Wir danken Herrn Dr. Hs. H. Günthard bestens für Aufnahme und Diskussion des Spektrums.

b) in Koprosten (XXI) vom Smp. 80—81°. Die Identifizierung erfolgte durch Analyse und Mischprobe und durch die Überführung in das bei 116—117° schmelzende Dibromid XXII, dessen Konstitution seinerseits durch Analyse und Mischprobe sichergestellt wurde;

c) in einen ungesättigten Kohlenwasserstoff $C_{27}H_{46}$ vom Smp. 73° und der spez. Drehung $+63^\circ$. Die Verbindung stimmt in diesen Eigenschaften mit dem Δ^3 -Cholesten (XXIII) überein, das kürzlich von *G. Lardelli & O. Jeger*¹⁾ durch *Wolff-Kishner*-Reduktion von Cholestenon hergestellt wurde. Die Mischprobe bestätigte die Identität.

Die beiden ungesättigten Kohlenwasserstoffe verdanken ihre Bildung dem aldolartigen Intermediärprodukt XX, von dem Wasserabspaltung und Reduktion der Carbonylgruppe zu XXI und XXIII führt.

Das gleichzeitige Auftreten von XIX und XXI ist für die Konstitution XVII des Diketons beweisend. Als einzige Formel für das Isomerisierungsprodukt von Isocholesten ergibt sich dann XI, womit der Nachweis der Bindung C_3-C_5 im Isocholesten (VIII) und damit auch im Isocholesterin (I) erbracht ist. Die früheren Untersuchungen dieser Stoffe zeigten die Existenz der Bindungen C_3-C_4 und C_4-C_5 auf. In den Isosteroiden kommt daher ein durch die Kohlenstoffatome 3, 4 und 5 gebildeter Cyclopropanring vor.

Bei der Behandlung von Isocholesten (VIII) mit $HCl-CH_3COOH$ wurde der Cyclopropanring entsprechend der auch für diese Systeme gültigen^{b)} Regel von *Markownikow* zwischen dem H-ärmsten C-Atom 5 und dem H-reichsten C-4 gespalten. Das Ion X stabilisiert sich wohl aus sterischen Gründen nicht durch Anlagerung von Cl^\ominus , sondern durch Abspaltung eines Protons zu XI. Bei der katalytischen Hydrierung von Isocholesten erhielt man einen Kohlenwasserstoff $C_{27}H_{48}$ vom Smp. 44° und $[\alpha]_D = +54^\circ$. Das Hydrierungsprodukt ist somit deutlich verschieden von Cholestan und Koprostan. Wir nehmen an, dass auch hier der Cyclopropanring eine Aufspaltung zwischen C_4-C_5 erlitt, und dass dem Hydrierungsprodukt die Formel XXIV des β -Methyl-A-norkoprostans zukommt.

Dieser Kohlenwasserstoff stellt vermutlich auch das hauptsächliche Hydrierungsprodukt von Δ^6 -Isocholestadien dar. *B. Riegel, G. P. Hager & B. L. Zenitz*²⁾ beobachteten, dass der letztgenannte Stoff bei der katalytischen Hydrierung 2 Mol Wasserstoff aufnahm, konnten aber aus dem Hydrierungsprodukt nur sehr wenig Cholestan isolieren.

¹⁾ Helv. **32**, 1817 (1949).

^{b)} Loc. cit.

²⁾ Am. Soc. **68**, 2562 (1946).

Experimenteller Teil¹⁾.**Isocholesten aus Isocholestenon-(6).**

Man erhitzte 250 mg Isocholestenon-(6) (Smp. 95–96°²⁾) mit einer Lösung von 250 mg Natrium in 7 cm³ absolutem Alkohol und 0,8 cm³ Hydrazinhydrat 10 Stunden im Bombenrohr auf 170–180°. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand gab nach dem Umlösen aus Äther-Alkohol 213 mg Isocholesten vom Smp. 77–78°. Die Ausbeute lag im Durchschnitt mehrerer Versuche bei 88–90% der Theorie.

Zur Reinigung chromatographierte man 500 mg des Kohlenwasserstoffes an 200 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) mit n-Pentan als Lösungsmittel.

Fraktionen	Menge	Schmelzpunkt
1–3; 35 cm ³	Spuren	—
4 ; 20 cm ³	64 mg	80–80,5°
5 ; 20 cm ³	241 mg	80–81°
6 ; 20 cm ³	134 mg	79–79,5°
7 ; 20 cm ³	27 mg	79,5–80,5°
8 ; 20 cm ³	5 mg	—
9–11; 20 cm ³	5 mg	—

Aus den Fraktionen 4–7 erhielt man nach dem Umlösen aus Äther-Alkohol reines Isocholesten in Form schöner Plättchen. Smp. 80–80,5°. $[\alpha]_D^{20} = +79,6^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,01; Chloroform).

C₂₇H₄₆ (370,37) Ber. C 87,48 H 12,52% Gef. C 87,42 H 12,42%

Das Präparat war in jeder Hinsicht identisch mit dem Kohlenwasserstoff, den wir früher durch die Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Cholesterintosylat erhalten hatten³⁾, namentlich zeigte die Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Je 1 mg der auf verschiedenen Wegen gewonnenen Kohlenwasserstoffe hat man in 0,4 cm³ Chloroform gelöst und 9 Tropfen Essigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure hinzugefügt. Der Ablauf der *Liebermann-Burchard*-Reaktion und die Farbtintensitäten waren bei beiden Proben genau gleich.

Einwirkung von Phtalmonopersäure auf Isocholesten.

Man löste 60,5 mg Isocholesten in 2 cm³ Chloroform und fügte 2 cm³ überschüssige ätherische Phtalmonopersäure zu. Gleichzeitig wurde eine analoge Blindprobe angesetzt. Nach bestimmten Zeitabständen wurde der Persäuregehalt in 1 cm³ der Lösung jodometrisch bestimmt.

	Verbrauch an 0,1-n. Natriumthiosulfatlösung	
	Blindprobe	Versuch mit Isocholesten
nach 20 Stunden	2,07 cm ³	1,96 cm ³
nach 44 Stunden	1,98 cm ³	1,87 cm ³
nach 60 Stunden	1,85 cm ³	1,75 cm ³

¹⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt, die Drehungen im 1 dm-Rohr.

²⁾ A. Windaus & O. Dalmer, B. **52**, 162 (1919).

³⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **32**, 1371 (1949).

Isocholesten reagiert somit nicht mit Phtalmonopersäure. Aus dem Rest der Lösung isolierte man unverändertes Isocholesten vom Schmelz- und Mischschmelzpunkt 79—79,5°.

Katalytische Hydrierung von Isocholesten.

161,7 mg Isocholesten wurden bei 60—70° in Eisessig mit Platinosyd und Wasserstoff geschüttelt. Nach 5 Stunden war die Hydrierung beendet. Die Aufnahme betrug 1,2 Mol (12,1 cm³ Wasserstoff bei 0° und 760 mm Druck). Nach dem Verdünnen mit Äther wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Keine *Liebermann-Burchard*-Reaktion. Der ölige Rückstand wurde in 45 cm³ reinem Petroläther gelöst, auf -10° gekühlt und dreimal mit konz. Schwefelsäure und anschließend mit Wasser und Sodalösung ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung gewann man aus Äther-Methanol farblose Kristalle vom unscharfen Smp. 38—41°. ($[\alpha]_D^{15} = +47,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,002$; Chloroform)). Man chromatographierte daher an 250 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) mit Petroläther (Siedepunkt < 40°) als Lösungsmittel.

1—4	40 cm ³ Petroläther	Spuren Öl
5	10 cm ³ Petroläther	sehr wenig; teilweise fest
6	10 cm ³ Petroläther	ziemlich viel, Kristalle, Smp. 40°
7	10 cm ³ Petroläther	Hauptmenge { Kristalle, Smp. 41—42°
8	10 cm ³ Petroläther	
9	10 cm ³ Petroläther	wenig Kristalle, Smp. 39—40°
10—15	50 cm ³ Petroläther	sehr wenig Öl
16—25	100 cm ³ Petroläther	sehr wenig Kristalle, Smp. 77—81°

Die Fraktionen 6—8 wurden vereinigt und aus Äther-Alkohol und Aceton umkristallisiert. Smp. 43,5—44,5°. Ausbeute 77,3 mg (48% d. Th.).

$C_{27}H_{48}$ (372,38) Ber. C 87,01 H 12,99% Gef. C 87,26 H 12,79%

$[\alpha]_D^{15} = +54,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,773$; Chloroform)

Es handelt sich wahrscheinlich um den Kohlenwasserstoff XXIV.

Aus den Fraktionen 16—25 erhielt man nach dem Umlösen aus Äther-Methanol Kristalle vom Smp. 80—82°, die der geringen Menge wegen nicht weiter untersucht werden konnten.

Isomerisierung von Isocholesten.

In eine unter Rückfluss siedende Lösung von 170 mg Isocholesten in 6 cm³ Eisessig wurde während 3 Stunden trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Nach dem Abkühlen wurde mit viel Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der gründlich mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschene Ätherauszug lieferte nach dem Eindampfen ein Öl, das an 22 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) mit n-Pentan als Lösungsmittel chromatographiert wurde.

1—2	20 cm ³ Pentan	nil	
3	10 cm ³ Pentan	Spuren, halbfest	
4	10 cm ³ Pentan	26 mg Kristalle	Smp. 57—63°
5	10 cm ³ Pentan	53 mg Kristalle	Smp. 65—66°
6	10 cm ³ Pentan	14 mg Kristalle	Smp. 64,5—65°
7	10 cm ³ Pentan	2 mg Kristalle	Smp. 62—63°
8	10 cm ³ Pentan	Spuren	
9—12	40 cm ³ Pentan	Spuren	

Die Fraktionen 5–7 lieferten nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Methanol Kristalle vom Smp. 64,5–65°. Die durchschnittliche Ausbeute bei 4 Versuchen betrug 65–70%.

$C_{27}H_{46}$ (370,37) Ber. C 87,48 H 12,52% Gef. C 87,40 H 12,54%

$[\alpha]_D^{19} = +57,9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,001$; Chloroform)

$[\alpha]_D^{19} = +58,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,668$; Chloroform)

Mit Tetranitromethan in Chloroform deutliche Gelbfärbung. *Liebermann-Burchard*-Reaktion: rot-braun-grün.

Es handelt sich um $\Delta^{2(5)}$ -3-Methyl-A-nor-cholesten XI.

Die Verbindung XI liess sich nicht in ein Dibromid überführen: Mit Brom in Chloroformlösung beobachtete man, auch bei tiefen Temperaturen, Bromwasserstoffentwicklung; es entstand ein kompliziertes Gemisch von Reaktionsprodukten, das wir nicht näher untersuchten. Gegenüber Bromwasserstoffsäure in Chloroform ist der Kohlenwasserstoff XI beständig: Nach 18stündiger Einwirkung bei 20° isolierte man nur unverändertes Ausgangsmaterial. Auch durch eine siedende, sehr verdünnte acetonsische Jodlösung wurde XI nicht verändert.

Katalytische Hydrierung von XI.

782 mg XI wurden in 13 cm³ Eisessig und 13 cm³ reinem Essigester bei 30–40° mit 105 mg PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt. Nach etwa 14 Stunden war die Hydrierung beendet. Aufgenommen wurden 0,99 Mol Wasserstoff. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde vom Katalysator abgetrennt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand, der keine *Liebermann-Burchard*-Reaktion mehr zeigte, lieferte nach öfterem Umlösen aus Äther-Alkohol 316 mg (40% d. Th.) Kristalle vom Smp. 109–110°, die an Aluminiumoxyd (Aktivität I) mit n-Pentan als Lösungsmittel chromatographiert wurden. Die kristalline Hauptmenge wurde noch zweimal aus Äther-Alkohol umgelöst. Smp. 111–112,5°. Kohlenwasserstoff A.

$C_{27}H_{48}$ (372,38) Ber. C 87,01 H 12,99% Gef. C 86,96 H 13,09%

$[\alpha]_D^{20} = +42,9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,713$; Chloroform)

Es handelt sich um die Verbindung XII oder XIII.

Die öligen Mutterlaugen des Kohlenwasserstoffes Smp. 111–112,5° hat man eingedampft und an Aluminiumoxyd (40 × 5 cm; Aktivität I) chromatographiert.

1–4	60 cm ³ n-Pentan	nil
5–11	140 cm ³ n-Pentan	viel Öl
12–16	100 cm ³ n-Pentan	wenig Kristalle, Smp. 110–111°
17–25	180 cm ³ n-Pentan	Spuren Öl

Die Kristalle aus den Fraktionen 12–16 erwiesen sich auf Grund der Mischprobe als identisch mit dem oben beschriebenen Kohlenwasserstoff vom Smp. 111–112,5°.

Die Fraktionen 5–11 hat man nochmals an Aluminiumoxyd (34 × 3 cm; Aktivität I) chromatographiert. Eluiert wurde mit n-Pentan.

1'–3'	30 cm ³ n-Pentan	sehr wenig Öl
4'–8'	40 cm ³ n-Pentan	Hauptmenge Öl
9'–13'	50 cm ³ n-Pentan	wenig Öl

Die Fraktionen 4'–8' hat man zusammen bei 150–160° (Luftbadtemperatur) unter 0,003 mm Druck als farbloses Öl destilliert. Ausbeute 177 mg (23% d. Th.) Kohlenwasserstoff B.

$C_{27}H_{48}$ (372,38) Ber. C 87,01 H 12,99% Gef. C 86,84 H 13,16%

$[\alpha]_D^{20} = +27,6^\circ \pm 0,7^\circ$ ($c = 1,771$; Chloroform)

Es handelt sich um die Verbindung XII oder XIII.

Epoxyd XIV.

500 mg XI wurden in 15 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 1,3 Mol ätherischer Phtalmonopersäurelösung 90 Stunden bei 0° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch hat man mit viel Äther verdünnt und gründlich mit Wasser und Sodalösung gewaschen. Die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende kristalline Masse lieferte nach dem Umlösen aus Äther-Alkohol und Alkohol 434 mg (83% d. Th.) des Epoxydes XIV vom Smp. 97,5—98,5°.

C₂₇H₄₆O (386,37) Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 84,05 H 11,91%
 $[\alpha]_D^{19} = +40,8^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 1,248; Chloroform)

Hydrolytische Spaltung des Epoxydes.

a) 100 mg Epoxyd XIV, gelöst in 20 cm³ reinem Aceton, wurden mit 3,33 cm³ Wasser und 0,13 cm³ 2-n. Schwefelsäure 60 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde von den ausgeschiedenen Kristallen abgesaugt. Diese schmolzen nach dem Umlösen aus Alkohol bei 97—98,5° und erwiesen sich auf Grund der Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial.

b) Der Ansatz a) wurde 9 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend entfernte man das Aceton im Vakuum und ätherte aus. Die neutral gewaschene Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen ein Öl, auf das man bei 37° während 24 Stunden Pyridin und Essigsäureanhydrid einwirken liess. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein Öl, das an 20 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert wurde.

1—9	90 cm ³ n-Pentan	nil
10—12	30 cm ³ n-Pentan + 5% Benzol	Spuren Öl
13—19	70 cm ³ n-Pentan + 5% Benzol	Öl
20—23	40 cm ³ n-Pentan + 5% Benzol	Spuren Öl
24—31	130 cm ³ n-Pentan + 20% Benzol	nil
32—43	220 cm ³ n-Pentan + 40% Benzol	wenig Öl
44—55	220 cm ³ Benzol	nil

Die Fraktionen 13—19 wurden vereinigt und bei 0,005 mm Druck bei 150—155° (Luftbadtemperatur) als farbloses, dickes Öl destilliert.

C₂₇H₄₆O (386,37) Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 84,33 H 11,92%

Es handelt sich vermutlich um ein durch Pinakolinumlagerung entstandenes Keton, das aber nicht weiter untersucht wurde.

Katalytische Hydrierung des Epoxyds XIV.

600 mg Epoxyd, gelöst in 100 cm³ Eisessig wurden bei Gegenwart von 150 mg PtO₂ hydriert. Nach etwa 8 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet (1,5 Mol.). Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte im Vakuum ein. Der schmierige Rückstand wurde an 120 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert.

1	20 cm ³ Hexan	wenig; teilw. krist.
2—5	40 cm ³ Hexan	viel; Kristalle, Smp. 49—75°
6—8	30 cm ³ Hexan	sehr wenig; teilw. krist.
9—18	200 cm ³ Hexan	nil
19—45	700 cm ³ Hexan + 5—20% Benzol	nil
46—48	75 cm ³ Hexan + 50% Benzol	nil
49	10 cm ³ Hexan + 50% Benzol	wenig Öl
50—56	120 cm ³ Hexan + 50% Benzol	viel Öl
57—59	60 cm ³ Hexan + 50% Benzol	Spuren Öl

Die Fraktionen 2–5 hat man an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) adsorbiert und mit tiefsiedendem Petroläther eluiert:

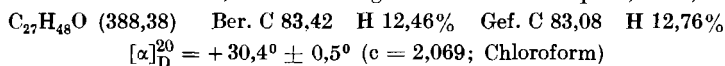
1'—5'	15 cm ³ Petroläther	nil
6'—7'	6 cm ³ Petroläther	wenig Öl
8'—9'	6 cm ³ Petroläther	wenig Kristalle
10'—13'	12 cm ³ Petroläther	Kristalle Smp. 105—110°
14'—20'	18 cm ³ Petroläther	Spuren Substanz

Die Kristalle der vereinigten Fraktionen 10'—13' schmolzen nach dem Umlösen aus Äther-Alkohol bei 109—110°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem früher beschriebenen Kohlenwasserstoff A vom Smp. 111—112,5°. Ausbeute ca. 40%.

Die Fraktionen 50—56 wurden vereinigt und bei 165—170° (Luftbadtemperatur) unter 0,005 mm Druck destilliert. Man erhielt 210 mg (35% d. Th.) gelbliches Öl, das nochmals an 18 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert wurde.

1—10	30 cm ³ Petroläther	nil
11—12	6 cm ³ Petroläther + 10% Benzol	nil
13	6 cm ³ Petroläther + 10% Benzol	wenig Öl
14—17	12 cm ³ Petroläther + 10% Benzol	Öl, teilweise krist.
18—20	15 cm ³ Petroläther + 10% Benzol	nil

Die Fraktionen 14—17 wurden bei 160—165° (Luftbadtemperatur) unter 0,003 mm Druck destilliert. Farbloses Öl, das nach einiger Zeit erstarrt. Smp. 54,5—55,5°.

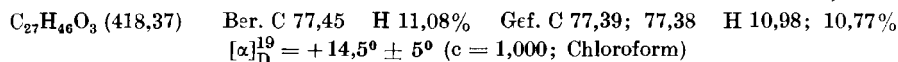


Es handelt sich um den Alkohol XV. Die Verbindung liess sich nicht acylieren (in Pyridinlösung bei 40°).

Das Epoxyd XIV wurde selbst nach 16-stündigem Sieden in Tetrahydrofuranlösung durch überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid nicht gespalten; stets wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert (Schmelz- und Mischschmelzpunkt).

Ozonid XVI.

1 g des Kohlenwasserstoffes XI wurde in Tetrachlorkohlenstofflösung unter guter Kühlung während 2 Stunden mit einem 1,5-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Anschliessend befreite man im Vakuum vom Lösungsmittel und kristallisierte das Ozonid aus Alkohol um. Smp. 107—115°. 873 mg (77% d. Th.). Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Methanol schmolzen die feinen Nadeln des Ozonids XVI bei 116—116,5°.



Das Ozonid blieb beim mehrstündigen Erhitzen mit Wasser, auch bei Gegenwart von Tetrahydrofuran, praktisch unverändert.

Katalytische Hydrierung des Ozonids.

Man löste 873 mg Ozonid in Essigester und hydrierte bei Gegenwart von 350 mg Palladium-Norit-Katalysator. In 12 Stunden wurden hierbei 38 cm³ Wasserstoff (17° und 733 mm Druck) aufgenommen (0,7 Mol.). Nach dem Verdünnen mit Äther filtrierte man vom Katalysator ab und dampfte im Vakuum ein. Das zähe Öl, welches ammoniakalische Silbernitratlösung nicht reduzierte, konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Man trennte daher durch Behandeln der ätherischen Lösung mit 5-proz. Soda-lösung in neutrale und saure Anteile.

Aus den sauren Anteilen, welche die Hauptmenge darstellten, liessen sich trotz vieler Bemühungen keine kristallisierten und einheitlichen Abbauprodukte gewinnen.

Die neutralen Anteile hat man an 35 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert.

1	10 cm ³ Pentan	nil
2—3	20 cm ³ Pentan	Spuren Öl
4—25	410 cm ³ Pentan + 5–20% Benzol	nil
26	20 cm ³ Pentan + 40% Benzol	Spuren Öl
27	20 cm ³ Pentan + 40% Benzol	wenig Öl
28—37	200 cm ³ Pentan + 40% Benzol	Öl
38—42	150 cm ³ Pentan + 40% Benzol	Spuren Öl
43	Benzol	nil

Die Fraktionen 28—37 wurden zusammen bei 170—180° (Luftbadtemperatur) unter 0,003 mm fraktioniert destilliert. Farbloses Öl. Ausbeute 5%.

$C_{27}H_{46}O_2$ (402,37) Ber. C 80,52 H 11,52% Gef. C 80,28 H 11,52%

$[\alpha]_D^{20} = +44^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,262$; Chloroform)

Es handelt sich um das Diketon XVII.

Glykol XVIII.

720 mg des Kohlenwasserstoffes XI wurden in 15 cm³ absolutem Äther gelöst und zur Lösung von 500 mg Osmiumtetroxyd in 25 cm³ absolutem Äther und 0,4 cm³ trockenem Pyridin gegeben. Nach 48stündigem Stehen saugte man das kristalline Additionsprodukt ab. Aus der eingengten ätherischen Mutterlauge liessen sich noch weitere Anteile isolieren. Gesamtausbeute 1,21 g (88% d. Th.)

500 mg Addukt wurden in 7 cm³ Alkohol und 7 cm³ reinem Benzol gelöst, mit der Lösung von 1 g Mannit und 0,7 g Kaliumhydroxyd in 8 cm³ 50-proz. Alkohol versetzt und 5½ Stunden zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde mit dem fünffachen Volumen Wasser verdünnt und gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde zehnmal mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Der kristalline Rückstand schmolz nach dem Umlösen aus Methanol bei 132,5—134°. Ausbeute 240 mg (83% d. Th.). Nach weiteren Umkristallisationen lag der Schmelzpunkt des Diols XVIII bei 133—134°.

$C_{27}H_{48}O_2$ (404,38) Ber. C 80,12 H 11,98% Gef. C 79,98 H 12,04%

$[\alpha]_D^{22} = +15,3^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 2,477$; Chloroform)

Das Diol wurde auch bei langdauernder Einwirkung von Pyridin-Essigsäureanhydrid bei 37° oder 60° nicht acetyliert (Schmelz- und Mischschmelzpunkt).

Criegee-Spaltung.

200 mg reinstes Diol XVIII hat man in 30 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 242 mg (1,1 Mol) Bleitetraacetat in 2 cm³ trockenem Chloroform und 10 cm³ Eisessig versetzt. Man hielt die Lösung 5½ Stunden bei 45—50° oder über Nacht bei 37°. Nach dieser Zeit war alles Bleitetraacetat verbraucht. Man engte hierauf im Vakuum weitgehend ein, verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Äther. Die mit Natriumhydrogencarbonat und Soda gewaschene Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen ein gelbliches Öl, das bei 0,003 mm destilliert wurde. Die Hauptmenge destillierte bei 160—170° (Luftbadtemperatur). Vor- und Nachlauf waren sehr wenig vorhanden. Ausbeute an Diketon XVII 171 mg (89% d. Th.), identisch mit dem Stoff aus der Ozonisation des Kohlenwasserstoffes XI.

$C_{27}H_{46}O_2$ (402,37) Ber. C 80,52 H 11,52% Gef. C 80,53 H 11,47%

$[\alpha]_D^{20} = +43,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,302$; Chloroform)

Reduktion des Diketons XVII nach Wolff-Kishner.

180 mg Diketon XVII hat man mit der Lösung von 360 mg Natrium in 5 cm³ absolutem Alkohol und 1,15 cm³ Hydrazinhydrat (100-proz.) 15 Stunden bei 20° aufbewahrt und dann 9 Stunden im Bombenrohr auf 170–180° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die mit Wasser gewaschene ätherische Phase hat man getrocknet, eingedampft und an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) absorbiert. Entwickelt wurde mit tiefsiedendem Petroläther (Sdp. < 40°).

1	nil	
2–4	ziemlich viel farbloses Öl	
5	wenig Öl	
6	Kristalle	
7	Kristalle	Smp. 60–74°
8	Kristalle	Smp. 60–76°
9	Kristalle	Smp. 64–70°
10	wenig Kristalle	Smp. 70–71°
11	wenig Kristalle	Smp. 73–74°
12	wenig Kristalle	Smp. 70–72°
13	sehr wenig Kristalle	
14	sehr wenig Kristalle	

Die Fraktionen 2–4 zeigten keine *Liebermann-Burchard*-Reaktion und keine Farbreaktion mit Tetranitromethan. Nach der Destillation im Hochvakuum bei 135–145° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm Druck erhielt man etwa 30 mg eines farblosen Öles.

C₂₇H₅₀ (374,40) Ber. C 86,54 H 13,46% Gef. C 86,52 H 13,41%
 $[\alpha]_D^{23} = +32^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,620; Chloroform)

Es handelt sich um den Kohlenwasserstoff XIX.

Die Fraktionen 6–8 wurden vereinigt und mehrmals aus Äther-Alkohol umgelöst. Smp. 80–81°. Ausbeute 18 mg. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit authentischem, bei der gleichen Temperatur schmelzendem Koprosten (XXI).

C₂₇H₄₆ (370,37) Ber. C 87,48 H 12,52% Gef. C 87,36 H 12,44%
 $[\alpha]_D^{23} = +71^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,448; Chloroform)

10 mg des oben erhaltenen Koprostens wurden zur weiteren Identifizierung in ätherischer Lösung mit 4,32 mg Brom in Eisessig versetzt. Nach kurzer Zeit begann sich das Dibromid in schönen Nadeln abzuscheiden, die abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wurden. Schmelzpunkt 116,5–117,5°. Keine Schmelzpunktsdepression mit Koprostendibromid vom Smp. 116–117°¹⁾. Die Nadeln des Koprostendibromids (sowohl des Abbau- als auch des Vergleichspräparates) werden beim Verreiben etwas schmierig, verlieren ihre Kristallstruktur und schmelzen dann, manchmal unter vorgehender Zersetzung, bereits bei 3–5° tieferen Temperaturen. Bei der Ausführung der Mischprobe ist auf dieses Verhalten zu achten.

C₂₇H₄₆Br₂ (530,20) Ber. C 61,11 H 8,71% Gef. C 61,03 H 8,55%

Die Fraktionen 10–14 wurden vereinigt und zweimal aus Äther-Alkohol umgelöst. Smp. 72,5–73,5°. Positive *Liebermann-Burchard*-Reaktion. Mit Tetranitromethan in Chloroform deutliche Gelbfärbung. Im Gemisch mit Koprosten trat eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung (6°) ein. Die Mischprobe mit Δ^3 -Cholesten²⁾ schmolz bei 72–73°.

C₂₇H₄₆ (370,37) Ber. C 87,48 H 12,52% Gef. C 87,48 H 12,83%
 $[\alpha]_D^{23} = +63^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,505; Chloroform)

Es handelt sich somit um das Δ^3 -Cholesten²⁾.

¹⁾ J. Mauthner, M. 28, 1113 (1907).

²⁾ G. Lardelli & O. Jeger, Helv. 32, 1817 (1949).

Zusammenfassung.

1. Isocholestenon-(6) gab bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* Isocholesten (VIII).

2. Isocholesten (VIII) wurde mit HCl in Eisessig zum Δ^3 -(5)-3-Methyl-A-nor-cholesten (XI) umgelagert, dessen Konstitution durch Überführung in das Diketon XVII sichergestellt wurde. Die Formulierung des Diketons folgte aus seiner durch Natriumäthylat und Hydrazin bewirkten Überführung in den Kohlenwasserstoff XIX, Koprosten und Δ^3 -Cholesten. Durch diese Versuche ist das Vorkommen eines von den Kohlenstoffatomen 3, 4 und 5 gebildeten Cyclopropanringes in den Isosteroiden endgültig bewiesen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

208. Recherches dans la série des cyclitols XIII.

Préparation et oxydation biochimique du *d*-viburnitol

par Théodore Posternak.

(4 VIII 50)

Dans des communications précédentes¹⁾, nous avons montré que le *l*-viburnitol, cyclohexane-pentol lévogyre contenu dans les feuilles de *Gymnema sylvestre* Br. et dans les feuilles et les fruits de *Viburnum tinus* L., répond à la formule de configuration I. Dans le présent mémoire, nous décrivons la préparation de son antipode optique.

*Magasanik & Chargaff*²⁾ avaient obtenu, en soumettant le *d*-inositol (III) à l'action d'*Acetobacter suboxydans*, un nouvel inosose, le *dextro-inosose*, dont ils établirent la formule de configuration II. M. le Prof. *Chargaff*, New-York, a eu la grande obligeance de nous envoyer un échantillon de ce composé. Nous l'avons hydrogéné dans l'acide sulfurique dilué en présence d'oxyde de platine. Dans ces conditions, le groupe carbonyle est réduit en groupe méthylène³⁾. Nous avons obtenu ainsi la substance VII qui représente, comme on pouvait s'y attendre, l'antipode optique du *l*-viburnitol (tableau I).

Tout comme son antipode optique, le *d*-viburnitol est oxydé aisément par *Acetobacter suboxydans* avec formation d'un composé réducteur. Traité par l'amalgame de sodium, celui-ci est réduit en

¹⁾ *Th. Posternak & W. H. Schopfer*, *Helv.* **33**, 343 (1950); *Th. Posternak*, *Helv.* **33**, 350 (1950).

²⁾ *B. Magasanik & E. Chargaff*, *J. Biol. Chem.* **175**, 929 (1948).

³⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **24**, 1045 (1941); *Th. Posternak & F. Ravenna*, *Helv.* **30**, 442 (1947).

Zusammenfassung.

1. Isocholestenon-(6) gab bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* Isocholesten (VIII).

2. Isocholesten (VIII) wurde mit HCl in Eisessig zum Δ^3 -(5)-3-Methyl-A-nor-cholesten (XI) umgelagert, dessen Konstitution durch Überführung in das Diketon XVII sichergestellt wurde. Die Formulierung des Diketons folgte aus seiner durch Natriumäthylat und Hydrazin bewirkten Überführung in den Kohlenwasserstoff XIX, Koprosten und Δ^3 -Cholesten. Durch diese Versuche ist das Vorkommen eines von den Kohlenstoffatomen 3, 4 und 5 gebildeten Cyclopropanringes in den Isosteroiden endgültig bewiesen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

208. Recherches dans la série des cyclitols XIII.

Préparation et oxydation biochimique du *d*-viburnitol

par Théodore Posternak.

(4 VIII 50)

Dans des communications précédentes¹⁾, nous avons montré que le *l*-viburnitol, cyclohexane-pentol lévogyre contenu dans les feuilles de *Gymnema sylvestre* Br. et dans les feuilles et les fruits de *Viburnum tinus* L., répond à la formule de configuration I. Dans le présent mémoire, nous décrivons la préparation de son antipode optique.

*Magasanik & Chargaff*²⁾ avaient obtenu, en soumettant le *d*-inositol (III) à l'action d'*Acetobacter suboxydans*, un nouvel inosose, le *dextro-inosose*, dont ils établirent la formule de configuration II. M. le Prof. *Chargaff*, New-York, a eu la grande obligeance de nous envoyer un échantillon de ce composé. Nous l'avons hydrogéné dans l'acide sulfurique dilué en présence d'oxyde de platine. Dans ces conditions, le groupe carbonyle est réduit en groupe méthylène³⁾. Nous avons obtenu ainsi la substance VII qui représente, comme on pouvait s'y attendre, l'antipode optique du *l*-viburnitol (tableau I).

Tout comme son antipode optique, le *d*-viburnitol est oxydé aisément par *Acetobacter suboxydans* avec formation d'un composé réducteur. Traité par l'amalgame de sodium, celui-ci est réduit en

¹⁾ *Th. Posternak & W. H. Schopfer*, *Helv.* **33**, 343 (1950); *Th. Posternak*, *Helv.* **33**, 350 (1950).

²⁾ *B. Magasanik & E. Chargaff*, *J. Biol. Chem.* **175**, 929 (1948).

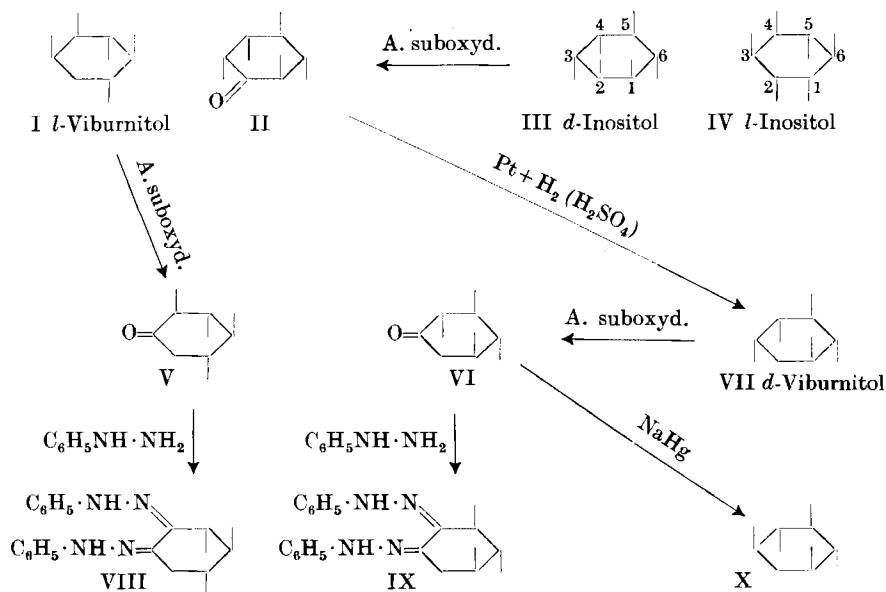
³⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **24**, 1045 (1941); *Th. Posternak & F. Ravenna*, *Helv.* **30**, 442 (1947).

désoxy-scyllitol (X). D'autre part, sous l'action prolongée de la phénylhydrazine à froid, il fournit une osazone cristallisée; cette dernière représente l'antipode optique IX de l'osazone VIII obtenue dans les mêmes conditions à partir du produit d'oxydation biochimique du *l*-viburnitol (I)¹. Ces faits indiquent que le cyclose formé à partir du *d*-viburnitol sous l'action d'*Acetobacter suboxydans* répond à la formule VI; il représente ainsi l'énantiomorphe du composé V résultant de l'oxydation biochimique du *l*-viburnitol.

Tableau I.

	<i>d</i> -Viburnitol (à partir du <i>d</i> -inosose)	<i>l</i> -Viburnitol
Cyclitol libre:		
Eau de cristallisation . . .	1 mol.	1 mol.
F.	180—181° (corr.)	180—181° (corr.)
[α] _D dans l'eau ²)	+ 49,8° ± 0,9°	– 49,5°
Penta-acétate:		
F.	126° (corr.)	126° (corr.)

Cette action d'*Acetobacter suboxydans* sur les deux viburnitols est à rapprocher de celle du même micro-organisme sur les deux inositols actifs III et IV. Comme l'ont montré *Magasanik & Chargaff*³,



¹) *Th. Posternak*, *Helv.* **33**, 354 (1950).

²) Rapportée au monohydrate $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

³) *J. Biol. Chem.* **174**, 173 (1948).

l'oxydation biochimique de ces deux derniers cyclitols se produit en positions 2 et 3. Les viburnitols dérivent des inositols actifs par suppression de l'oxygène en position 2; ils ont conservé ainsi, comme on le voit, l'emplacement oxydable en position 3.

Partie expérimentale.

d-Viburnitol.

0,218 g de l'hémi-hydrate du *d*-inosose sont dissous dans 12 cm³ d'acide sulfurique à 5% (en vol.). On hydrogène en présence de 55 mg d'oxyde de platine. Au bout de 3 heures la consommation d'hydrogène atteint 2,4 mol. par mol. d'inosose et reste ensuite constante. Après précipitation des ions SO₄²⁻ par la quantité strictement nécessaire d'hydroxyde de baryum, on évapore à sec. Le résidu sirupeux cristallise partiellement au bout de quelques jours. On reprend par un peu d'alcool à 90% glacé et essore les cristaux; la solution alcoolique fournit, après concentration, une nouvelle quantité qu'on joint à la première (75 mg au total). Par recristallisation dans l'alcool à 95%, on obtient des aiguilles bien formées, mais fondant peu nettement à 160–167°. Le produit a pu être purifié par l'intermédiaire de son dérivé penta-acétylé. Ce dernier (64 mg), préparé suivant la méthode habituelle par 2 minutes d'ébullition dans l'anhydride acétique en présence de chlorure de zinc, fond, après une seule recristallisation dans l'alcool, à 126° (corr.). 56 mg du penta-acétate sont ensuite désacétylés dans les conditions suivantes. Après dissolution dans 1 cm³ d'alcool, on introduit 1 cm³ d'une solution 1-n. d'hydroxyde de baryum dans l'alcool méthylique. Après dilution par quelques volumes d'eau, on chauffe 5 minutes à l'ébullition et précipite quantitativement les ions Ba²⁺ par l'acide sulfurique. Le filtrat du sulfate de baryum fournit, après évaporation à sec, 23 mg de *d*-viburnitol qu'on recristallise dans l'alcool à 96%. F. 180–181° (corr.).

$c = 4,42$ (dans l'eau); $l = 0,5$ dm; $\alpha_D^{22} = +1,10^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = +49,8^\circ \pm 0,9^\circ$

6,80 mg subst. ont perdu, à 100°, 0,67 mg H₂O

C₆H₁₂O₅·H₂O Calculé H₂O 9,89% Trouvé H₂O 9,85%

3,775 mg subst. anhydre ont donné 6,090 mg CO₂ et 2,47 mg H₂O

C₆H₁₂O₅ Calculé C 43,90 H 7,37% Trouvé C 44,02 H 7,32%

d, *l*-Viburnitol. Il a été préparé par recristallisation dans l'alcool à 95% d'un mélange à parties égales des deux antipodes. F. 161–163°.

Penta-acétate de d, *l*-viburnitol. Il a été obtenu par recristallisation dans cinq parties d'alcool absolu d'un mélange à parties égales des penta-acétates de *d*- et *l*-viburnitol. F. 113–114°.

Oxydation biochimique du d-viburnitol.

Osazone IX. L'oxydation du *d*-viburnitol par *Acetobacter suboxydans* a été effectuée, sur une micro-échelle, à partir de 4,8 mg de cyclitol de la manière déjà indiquée à propos du *l*-viburnitol¹⁾. A partir du liquide de culture de 7 jours, on obtient, sous l'action de la phénylhydrazine, dans les conditions décrites autrefois, 3,0 mg d'osazone recristallisée dans l'alcool. Aiguilles jaunes fondant à 210–212° (déc.). Le F. de mélange avec l'osazone VIII dérivée du *l*-viburnitol est abaissé de 1–2°.

$c = 0,44$ (mélange de 1 vol. pyridine + 1 vol. alcool); $l = 0,5$ dm;

α_D final = $-0,12^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_D = -55^\circ \pm 9^\circ$.

On a indiqué pour l'osazone VIII $[\alpha]_D = +66^\circ \pm 4^\circ$ ¹⁾.

Réduction en désoxy-scyllitol (X). Un liquide de culture de 8 jours obtenu par l'action d'*Acetobacter suboxydans* sur 5 mg de *d*-viburnitol a été traité par l'amalgame de sodium de la manière déjà décrite¹⁾. Après évaporation du liquide et dessiccation du résidu dans le vide, à 100°, suivie d'acétylation, on obtient 4,0 mg de dérivé acétylé insoluble dans l'eau. Après recristallisation dans l'alcool, ce dernier fond à 188–189°, de même que son mélange avec du penta-acétate de désoxy-scyllitol.

¹⁾ Th. Posternak, Helv. **33**, 354 (1950).

RÉSUMÉ.

L'hydrogénation catalytique du *d*-inosose en milieu fortement acide fournit du *d*-viburnitol. Sous l'action d'*Acetobacter suboxydans*, les *d*- et *l*-viburnitols se transforment en deux tétrahydroxy-cyclohexanones énantiomorphes.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

209. Recherches dans la série des cyclitols XIV.**Désamination nitreuse d'amino-cyclitols.****Synthèse du *d*,*l*-viburnitol et nouvelle synthèse complète du méso-inositol¹⁾.**

par Théodore Posternak.

(4 VIII 50)

Il y a trois ans, nous avons obtenu des amino-désoxy-inositols par hydrogénation des phénylhydrazones et des oximes des inososes²⁾. Plus récemment, Carter et coll.³⁾ ont décrit indépendamment de nous la préparation, par une voie analogue, de ces substances qu'ils nommèrent inosamines. A partir du scyllo-ms-inosose, on obtient les deux stéréo-isomères prévus par la théorie, l'*inosamine SA* et l'*inosamine SB*; ils doivent répondre aux formules IV et VII, mais la configuration exacte de chacune de ces deux substances n'avait pas été précisée.

L'hydrogénation catalytique de l'oxime VI et de la phénylhydrazone V du scyllo-ms-inosose, en solution acétique en présence d'oxyde de platine, fournit en quantité prépondérante l'*inosamine SA*; par l'action de l'amalgame de sodium, on obtient, par contre, comme produit principal l'*inosamine SB*. Le scyllo-inosose lui-même est converti essentiellement en méso-inositol par hydrogénation catalytique alors que la réduction par l'amalgame de sodium fournit des quantités notables de scyllitol. Par analogie, on pouvait penser que l'*inosamine SA* répond à la formule IV (amino-désoxy-ms-inositol) et l'*inosamine SB* à la formule VII (amino-désoxy-scyllitol)⁴⁾

¹⁾ Communication du 5 mars 1950 à la Société suisse de Chimie, résumée dans Chim. 4, 142 (1950).

²⁾ Brevets suisses N° 264906 et 264907 (demandes du 11. 2. 1947).

³⁾ H. E. Carter, R. K. Clark, Jr., B. Lytle & G. E. McCasland, J. Biol. Chem. **175**, 683 (1948).

⁴⁾ L. Anderson & H. A. Lardy, qui ont fait les mêmes observations, ont développé à ce sujet des considérations analogues (Abstracts 116th Meeting Am. Chem. Soc., septembre 1949). Ajouté lors de la correction des épreuves: un mémoire détaillé vient de paraître dans Am. Soc. **72**, 3141 (1950).

RÉSUMÉ.

L'hydrogénation catalytique du *d*-inosose en milieu fortement acide fournit du *d*-viburnitol. Sous l'action d'*Acetobacter suboxydans*, les *d*- et *l*-viburnitols se transforment en deux tétrahydroxy-cyclohexanones énantiomorphes.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

209. Recherches dans la série des cyclitols XIV.**Désamination nitreuse d'amino-cyclitols.****Synthèse du *d,l*-viburnitol et nouvelle synthèse complète du méso-inositol¹⁾.**

par Théodore Posternak.

(4 VIII 50)

Il y a trois ans, nous avons obtenu des amino-désoxy-inositols par hydrogénation des phénylhydrazones et des oximes des inososes²⁾. Plus récemment, *Carter* et coll.³⁾ ont décrit indépendamment de nous la préparation, par une voie analogue, de ces substances qu'ils nommèrent inosamines. A partir du scyllo-ms-inosose, on obtient les deux stéréo-isomères prévus par la théorie, l'*inosamine SA* et l'*inosamine SB*; ils doivent répondre aux formules IV et VII, mais la configuration exacte de chacune de ces deux substances n'avait pas été précisée.

L'hydrogénation catalytique de l'oxime VI et de la phénylhydrazone V du scyllo-ms-inosose, en solution acétique en présence d'oxyde de platine, fournit en quantité prépondérante l'*inosamine SA*; par l'action de l'amalgame de sodium, on obtient, par contre, comme produit principal l'*inosamine SB*. Le scyllo-inosose lui-même est converti essentiellement en méso-inositol par hydrogénation catalytique alors que la réduction par l'amalgame de sodium fournit des quantités notables de scyllitol. Par analogie, on pouvait penser que l'*inosamine SA* répond à la formule IV (amino-désoxy-ms-inositol) et l'*inosamine SB* à la formule VII (amino-désoxy-scyllitol)⁴⁾

¹⁾ Communication du 5 mars 1950 à la Société suisse de Chimie, résumée dans *Chim.* **4**, 142 (1950).

²⁾ Brevets suisses N° 264906 et 264907 (demandes du 11. 2. 1947).

³⁾ *H. E. Carter, R. K. Clark, Jr., B. Lytle & G. E. McCasland*, *J. Biol. Chem.* **175**, 683 (1948).

⁴⁾ *L. Anderson & H. A. Lardy*, qui ont fait les mêmes observations, ont développé à ce sujet des considérations analogues (Abstracts 116th Meeting Am. Chem. Soc., septembre 1949). Ajouté lors de la correction des épreuves: un mémoire détaillé vient de paraître dans *Am. Soc.* **72**, 3141 (1950).

Ces conclusions ont été confirmées par la comparaison des vitesses d'oxydation des deux inosamines par l'acide periodique ou encore par le tétra-acétate de plomb. A notre connaissance, la cinétique d'oxydation d'amino-alcools-1,2 stéréo-isomères n'a guère été étudiée jusqu'à présent; par analogie avec les polyalcools, on pouvait toutefois s'attendre à ce que la forme *cis* fût oxydée plus rapidement que la forme *trans*. La substance IV qui contient deux $-\text{OH}$ et un $-\text{NH}_2$ voisins en *cis* doit être oxydée plus rapidement que la substance VII dans laquelle tous les groupements voisins sont en *trans*. L'inosamine SA est en effet oxydée sensiblement plus vite que l'inosamine SB, aussi bien par le tétra-acétate de plomb que par l'acide periodique, ce qui confirme les configurations IV et VII attribuées resp. aux deux substances.

Des amino-désoxy-inositols avaient été obtenus, d'autre part, par un procédé tout différent découvert par *J. M. Grosheintz & H. O. L. Fischer*¹). Par cyclisation, sous l'action des alcalis, du nitro-6-désoxy-glucose (ou -idose) (II), il se forme en effet un mélange de plusieurs nitro-désoxy-inositols pouvant différer par la configuration de 3 carbones asymétriques voisins; par hydrogénation, ils se transforment en amino-désoxy-inositols. *Grosheintz & Fischer* ont obtenu ainsi, entre autres, un composé homogène qu'ils désignent comme «*amino-désoxy-inositol III*». Grâce à la grande obligeance de M. le Prof. *H. O. L. Fischer*, Toronto, qui nous a envoyé un échantillon de ce produit, nous avons pu l'identifier, par les F. de mélange des bases libres et de leurs dérivés hexa-acétylés, avec l'inosamine SB (VII).

Nous avons étudié la désamination nitreuse des inosamines. Dans des conditions ménagées (à 0°, en solution acétique diluée), il se forme à partir de l'inosamine SA du *scyllitol* (VIII), mais le produit principal est un composé réducteur qui s'altère facilement lorsqu'on cherche à l'isoler. La désamination nitreuse d'amino-alcools-1,2 donnant fréquemment naissance à des cétones, ce composé réducteur pouvait répondre aux formules IX + X: il représenterait ainsi la forme racémique des cycloses qui prennent naissance par oxydation biochimique des *d*- et *l*-viburnitols²). Cette constitution a pu être confirmée de la manière suivante. Le composé réducteur fournit une osazone cristallisée qui représente bien la forme racémique de celle qui s'obtient à partir du produit d'oxydation biochimique du *l*-viburnitol: en particulier les courbes d'oxydation periodique en fonction du temps des deux osazones coïncident dans les limites d'erreurs expérimentales. D'autre part, nous avons soumis le cyclose brut résultant de la désamination nitreuse, à l'hydrogénation catalytique en milieu neutre; après acétylation, nous avons isolé, sous

¹) Am. Soc. **70**, 1476 et 1479 (1948).

²) *Th. Posternak*, *Helv.* **33**, 354 et 1594 (1950).

forme de penta-acétate, le cyclohexane-pentol formé; *il s'est montré identique au d,l-viburnitol (XII + XIII)*. Après oxydation de ce dernier au moyen d'*Acetobacter suboxydans*, on obtient l'osazone racémique dont il vient d'être question; ceci était à prévoir puisque l'oxydation biochimique des deux antipodes du viburnitol fournit les deux cycloses énantiomorphes IX et X¹⁾.

*B. Iselin & H. O. L. Fischer*²⁾ n'ont pas réussi à obtenir des inositols par désamination nitreuse de leurs amino-désoxy-inositols. Après traitement de l'inosamine SB (amino-désoxy-inositol III de *H. O. L. Fischer*) par l'acide nitreux dans les conditions décrites plus haut, nous avons cependant pu isoler, sous forme d'hexa-acétate, du *méso-inositol*. Ici encore, le produit principal de la désamination est un composé réducteur dont l'étude n'est pas encore achevée; il semble différer du cyclose IX + X, toujours est-il que nous n'avons pu obtenir à ses dépens l'osazone cristallisée mentionnée précédemment et, après hydrogénation, nous n'avons pu isoler du *d,l-viburnitol*.

L'obtention du *méso-inositol* à partir de l'inosamine SB («amino-désoxy-inositol III») présente un intérêt particulier. Elle constitue, en effet, une *synthèse complète du méso-inositol à partir du D-glucose* en raison de la belle méthode due à *Grosheintz & Fischer* qui permet de préparer l'«amino-désoxy-inositol III» à partir du nitro-6-désoxy-glucose.

Faisons remarquer que la formation de scyllitol et de *méso-inositol* par désamination nitreuse resp. des inosamines SA et SB s'accompagne d'une inversion de *Walden*.

On sait que la désamination nitreuse de l'aminocyclohexanol-1,2 fournit du cyclopentyl-formaldéhyde (XXI)³⁾. Dans notre cas, nous n'avons pu observer la formation de produits analogues de régression de cycle. Dans le même ordre d'idées, rappelons que la désamination nitreuse de l'aminométhyl-1-cyclohexanol-1 (XX) donne naissance à de la cycloheptanone⁴⁾. Nous avons préparé de la manière suivante un dérivé pentahydroxylé XVII de la substance XX.

L'oxyde de méthylène-penta-acétoxy-cyclohexane XIV obtenu par traitement du penta-acétate de scyllo-ms-inosose au moyen du diazométhane⁵⁾ fournit, sous l'action d'une solution méthyl-alcoolique de gaz ammoniac, un composé neutre qui représente le N-acétyl-amino-isomytilitol (XVI)⁶⁾. Le même composé se forme lorsqu'on traite par l'ammoniaque le penta-acétyl-bromo-isomytilitol (XIX),

¹⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **33**, 354 et 1594 (1950).

²⁾ *Am. Soc.* **70**, 3496 (1948).

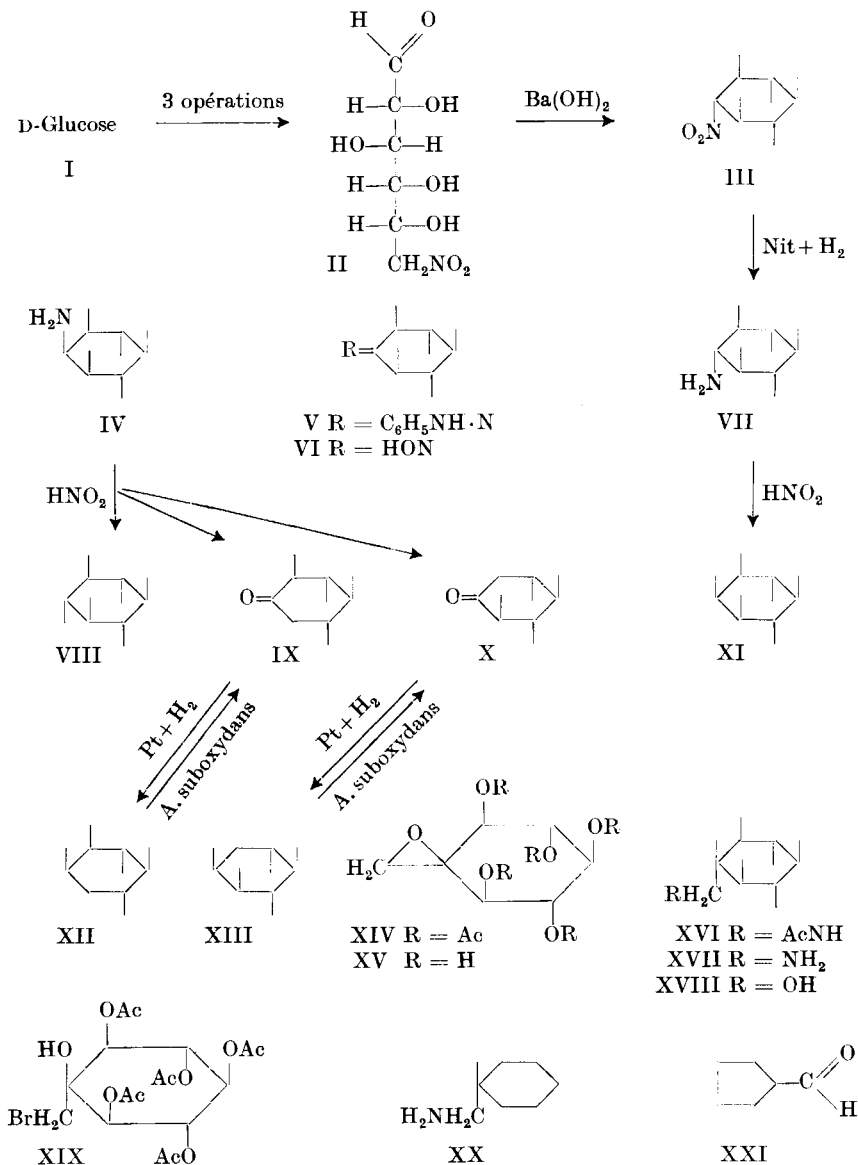
³⁾ *Godchot & Mousseron*, *C. r.* **198**, 2000 (1934).

⁴⁾ *Tiffeneau, Weill & Tchoubar*, *C. r.* **205**, 55 (1937).

⁵⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **27**, 463 (1944).

⁶⁾ La migration d'un reste acétyle de l'oxygène à l'azote a déjà été fréquemment observée.

ce qui confirme sa constitution. Après hydrolyse chlorhydrique, on obtient l'aminométhyl-cyclohexane-hexol XVII (amino-isomylitol). Cette dernière substance se prépare encore, à l'état moins pur, en traitant directement par l'ammoniaque l'oxyde de méthylène-penta-hydroxy-cyclohexane XV¹⁾.



¹⁾ Th. Posternak, Helv. 27, 464 (1944).

Sous l'action de l'acide nitreux, la base XVII ne fournit pas d'hydroxy-cétone résultant d'une extension de cycle; toujours est-il qu'il ne se forme pas de composé réducteur et nous n'avons pu isoler que de l'hydroxy-isomytilitol (XVIII) résultant du remplacement du groupe amino par un groupe hydroxyle.

Ces exemples indiquent que, lorsque le noyau cyclohexanique est chargé de plusieurs groupes hydroxyles, les réactions de régression ou d'extension annulaire semblent entravées, peut-être par suite d'une rigidité accrue du cycle.

Partie expérimentale.

Préparation des inosamines SA (IV) et SB (VII).

Carter et coll.¹⁾ ont obtenu ces inosamines par hydrogénation de la phénylhydrazone ou de l'oxime du scyllo-ms-inosose en présence de nickel de Raney. Nous avons effectué cette hydrogénation dans d'autres conditions décrites ci-après.

Hydrogénation en présence d'oxyde de platine. 1 g de phénylhydrazone de scyllo-ms-inosose²⁾ est suspendu dans 10 cm³ d'acide acétique glacial. On hydrogène en présence de 160 mg d'oxyde de platine. La consommation d'hydrogène atteint 5,0 mol. au bout de 4 heures et reste ensuite constante. Après filtration, on dilue par 2–3 vol. d'eau et décolore la solution par passage sur une couche de norite. Après évaporation à sec, le sirop résiduel est repris par l'alcool; il cristallise à la longue. Les cristaux (0,9 g) consistent essentiellement en sels d'inosamines alors que la solution alcoolique renferme des acétates de cyclohexylamine et de di-cyclohexylamine. Par dissolution dans 4 cm³ d'acide chlorhydrique à 20% suivie d'addition de 4 cm³ d'acétone et de 8 cm³ d'alcool absolu, on sépare les inosamines sous forme de chlorhydrates (0,70 g). Ces derniers sont dissous dans 1 cm³ d'eau chaude; on ajoute 1 cm³ d'ammoniaque concentrée. Il se sépare rapidement 0,42 g d'inosamine SA qu'on recristallise dans 8 cm³ d'eau chaude. F. 278° (déc.; chauffe rapide).

3,780 mg subst. ont donné 5,570 mg CO₂ et 2,420 mg H₂O

5,220 mg subst. ont donné 0,368 cm³ N₂ (24°, 732 mm)

C ₆ H ₁₃ O ₅ N	Calculé C 40,22	H 7,31	N 7,82%
	Trouvé „ 40,21	„ 7,18	„ 7,80%

Le dérivé acétylé de l'inosamine SA préparé par 5 minutes d'ébullition, en présence d'une partie d'acétate de sodium anhydre et de 8 parties d'anhydride acétique, fondait à 240–242° pour se resolidifier et fondre ensuite à 255°.

Les deux premières eaux-mères réunies de l'inosamine SA sont évaporées à sec. Le résidu soigneusement desséché est ensuite acétylé. Le produit obtenu (340 mg) consiste en un mélange d'hexa-acétates des inosamines SA et SB qu'on sépare par le procédé de Carter en les traitant par 7 cm³ d'une solution saturée à 18° de gaz ammoniac dans l'alcool méthylique absolu. Au bout de 3 jours de repos à température ordinaire, il s'est séparé 40 mg de N-acétyl-inosamine SB, F. 287°. Le chlorhydrate obtenu par hydrolyse chlorhydrique d'après Carter est redissous dans un peu d'eau; par addition d'un excès d'ammoniaque concentrée l'inosamine SB libre se sépare en cristaux fondant vers 300° (déc.; chauffe rapide). Son dérivé hexa-acétylé fondait à 238°, après recristallisation dans l'anhydride acétique.

Réduction de l'oxime par l'amalgame de sodium. 0,7 g du sel de sodium de l'oxime du scyllo-ms-inosose³⁾ sont dissous dans un mélange de 10 cm³ d'eau et de 4,4 cm³ d'acide

¹⁾ J. Biol. Chem. **175**, 683 (1948).

²⁾ Th. Posternak, Helv. **24**, 1045 (1941).

³⁾ H. E. Carter, C. Belinsky, R. K. Clark, Jr., E. H. Flynn, B. Lytle, C. E. McCasland & M. Robbins, J. Biol. Chem., **174**, 423 (1948).

acétique 1-n. On introduit en 4 portions, en agitant continuellement, 60 g d'amalgame de sodium à 2,5%; la réaction est maintenue légèrement acide par addition d'acide acétique. On refroidit de temps en temps dans l'eau glacée. Le liquide filtré est évaporé à sec et le résidu est soigneusement desséché par chauffage dans le vide, à 100°. On introduit 15 cm³ d'anhydride acétique et maintient 10 minutes à l'ébullition; après reprise par l'eau glacée, on obtient 1,0 g de dérivé hexa-acétylé fondant, après recristallisation dans l'alcool, à 270—285°. Après traitement par l'ammoniaque méthyl-alcoolique dans les conditions indiquées plus haut, on obtient 0,37 g de N-acétyl-inosamine SB pure fondant à 286° qu'on transforme en inosamine SB libre.

Identification de l'«amino-désoxy-inositol III» avec l'inosamine SB.

L'échantillon d'«amino-désoxy-inositol III» (H. O. L. Fischer, Toronto) fondait vers 300° (tube capillaire, chauffe rapide¹⁾), il en était de même de son mélange avec l'inosamine SB. Les dérivés hexa-acétylés des deux substances fondaient après recristallisation dans l'anhydride acétique à 288°, il en était de même de leur mélange.

Comparaison des vitesses d'oxydation par l'acide periodique et le tétra-acétate de plomb des inosamines SA et SB.

a) On introduit 0,5 cm³ d'une solution 0,01-m. d'inosamine dans un mélange contenant 16 cm³ NaHCO₃ 1-m., 1,3 cm³ NaIO₄ 0,03-m. et 80 cm³ d'eau. Au bout d'un temps déterminé, on ajoute un peu de KI solide et titre l'excès d'oxydant par l'arsénite de sodium 0,01-n. Température 18—19°.

Durée d'oxydation en minutes	5	10	20	810
Mol. NaIO ₄ cons. par mol. d'inosamine SA	2,60	4,35	5,25	6,05
Mol. NaIO ₄ cons. par mol. d'inosamine SB	1,10	2,50	4,00	6,00

b) On mélange des volumes égaux de solutions acétiques 0,005-m. d'inosamine et 0,05-m. de tétra-acétate de plomb. Au bout de temps déterminés, on prélève 1 cm³ du mélange pour titrer, dans les conditions habituelles, au moyen d'arsénite 0,01-n. le tétra-acétate non consommé²⁾. Température 26—27°.

Durée d'oxydation en heures	2	4	12,5	38
Mol. (CH ₃ COO) ₄ Pb cons. par mol. d'inosamine SA	2,20	3,20	4,40	6,20
Mol. (CH ₃ COO) ₄ Pb cons. par mol. d'inosamine SB	0,40	0,75	2,00	4,80

Désamination nitreuse de l'inosamine SA.

Isolément du scyllitol. 64 mg d'inosamine SA sont dissous dans un mélange de 0,80 cm³ d'eau et de 0,12 cm³ d'acide acétique glacial. Après refroidissement à 0°, on ajoute goutte à goutte une solution refroidie également à 0° de 150 mg de nitrite de baryum dans 0,75 cm³ d'eau. On abandonne 12 heures à la glacière. La solution réduit fortement la liqueur de Fehling, à froid. Pour détruire l'excès d'acide nitreux, on ajoute avec précaution une solution d'acide amidosulfonique jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Les ions SO₄²⁻ sont ensuite précipités quantitativement par l'hydroxyde de baryum. Après évaporation à sec, il reste un résidu partiellement cristallisé qui, après recristallisation dans un peu d'eau alcoolisée, fournit 12 mg de scyllitol (F. et F. de mélange 350—352° corr.). Après évaporation à sec, le résidu de la solution mère fournit par acétylation encore 5 mg d'hexa-acétate de scyllitol (F. et F. de mélange 296—298° corr.).

Osazone du d,l-cyclose IX+X. 25 mg d'inosamine SA sont dissous dans un mélange de 0,30 cm³ d'eau et de 0,045 cm³ d'acide acétique glacial. On refroidit à 0° et introduit, goutte à goutte, une solution refroidie de 32 mg de nitrite de sodium dans 0,25 cm³ d'eau. Après un séjour de 10 heures à 0°, on détruit l'excès d'acide nitreux par addition d'une

¹⁾ Groscheintz & Fischer (Am. Soc. **70**, 1479 (1948)) indiquent pour la même substance un F. de 285°; la différence est due probablement à une chauffe moins rapide.

²⁾ Cf. Th. Posternak & F. Ravenna, Helv. **30**, 445 (1947).

solution de 40 mg d'acide amidosulfonique. On introduit ensuite 50 mg d'acétate de sodium anhydre et 0,1 cm³ de phénylhydrazine. Il se sépare lentement de fines aiguilles jaunes (20 mg) qu'on essore au bout de 3 jours. On les recristallise par dissolution dans 5 cm³ d'alcool bouillant suivie de concentration à un tiers. Le produit (16 mg) fond à 208—209° (déc.).

2,515 mg subst. ont donné 0,370 cm³ N₂ (21,5°; 731 mm)

C₁₈H₂₀O₃N₄ Calculé N 16,46% Trouvé N 16,40%

Oxydation periodique. Comparaison avec la vitesse d'oxydation de l'osazone dérivée du l-viburnitol. La vitesse d'oxydation periodique de l'osazone précédente a été comparée à celle de l'osazone obtenue après oxydation biochimique du l-viburnitol. Le mode opératoire a été identique à celui décrit dans un mémoire précédent¹⁾. Dans les limites d'erreurs expérimentales, les vitesses ont été trouvées identiques.

Température	Durée d'oxydation en min.	Mol. HIO ₄ cons. par mbl. d'osaz. dérivée du	
		<i>l</i> -viburnitol	<i>d</i> , <i>l</i> -viburnitol
19°	5	0,70	0,76
19°	30	1,02	1,00
30°	1320	2,37	2,37

Préparation du d,l-viburnitol (XII+XIII) à partir de l'inosamine SA.

100 mg d'inosamine SA sont dissous dans un mélange de 1,2 cm³ d'eau et de 0,18 cm³ d'acide acétique glacial. On refroidit à 0° et ajoute, goutte à goutte, une solution refroidie également à 0° de 225 mg de nitrite de baryum dans 1,2 cm³ d'eau. Après un séjour de 10 heures à 0°, on détruit l'excès d'acide nitreux par addition d'une solution de 120 mg d'acide amidosulfonique. On neutralise ensuite au tournesol par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide et hydrogène en présence de 30 mg d'oxyde de platine. Au bout de 5 heures la consommation d'hydrogène atteint 0,80 mol. et reste ensuite constante. Après filtration du mélange de platine et de sulfate de baryum, on évapore à sec dans le vide. Le résidu soigneusement desséché par chauffe à 100°, dans le vide, est acétylé par 5 minutes d'ébullition avec 1 cm³ d'anhydride acétique. On reprend par 5 cm³ d'eau glacée. Après 12 heures de repos, le précipité est essoré. Le filtrat est évaporé à sec dans le vide et repris par 1—2 cm³ d'eau; le résidu peu soluble est joint au précipité précédent et le tout est extrait à l'alcool absolu bouillant. La partie insoluble dans ce dissolvant (75 mg) consiste essentiellement en hexa-acétate de scyllitol fondant, après recristallisation dans l'anhydride acétique, à 286°. La fraction soluble dans l'alcool (67 mg) est recristallisée à plusieurs reprises dans 3 parties d'alcool absolu. On obtient finalement 38 mg (aiguilles centrées), F. 111—113° de même que leur mélange avec du penta-acétate de *d*, *l*-viburnitol²⁾. Nous avons observé parfois une forme fondant à 64° pour se resolidifier ensuite et fondre à 111—113°.

3,750 mg subst. ont donné 7,010 mg CO₂ et 1,99 mg H₂O

C₁₆H₂₂O₁₀ Calculé C 51,33 H 5,93% Trouvé C 51,01 H 5,94%

Le produit obtenu par désacétylation du penta-acétate précédent au moyen de la baryte méthyl-alcoolique dans les conditions habituelles fondait, après recristallisation dans l'alcool à 96%, à 158—159°. Il en était de même du mélange avec le *d*, *l*-viburnitol²⁾.

3,675 mg subst. anhydre ont donné 5,920 mg CO₂ et 2,44 mg H₂O

C₆H₁₂O₅ Calculé C 43,90 H 7,37% Trouvé C 43,96 H 7,43%

¹⁾ Th. Posternak, Helv. **33**, 355 (1950).

²⁾ Th. Posternak, Helv. **33**, 1594 (1950).

Oxydation biochimique. 6,0 mg de *d,l*-viburnitol synthétique sont soumis dans les conditions habituelles à l'action d'*Acetobacter suboxydans*. Au bout de 8 jours, le liquide de culture, traité par la phénylhydrazine dans les conditions déjà décrites, fournit une osazone fondant après recristallisation dans l'alcool à 208—209° (déc.). Le mélange avec l'osazone obtenue à partir du produit de désamination nitreuse de l'inosamine SA fondait à la même température. La substance s'est montrée optiquement inactive en solution dans un mélange à volumes égaux de pyridine et d'alcool.

Désamination nitreuse de l'inosamine SB.

Isolement du méso-inositol. 50 mg d'inosamine SB dissous dans un mélange de 0,60 cm³ d'eau et de 0,09 cm³ d'acide acétique glacial sont désaminés, à 0°, par addition, goutte à goutte, d'une solution de 65 mg de nitrite de sodium dans 0,5 cm³ d'eau. Après un repos de 10 heures à 0°, l'excès d'acide nitreux est détruit par addition d'une solution de 60 mg d'acide amidosulfonique. Le liquide réduit fortement la liqueur de *Fehling*. Après addition de 0,5 cm³ d'hydrogénocarbonate de sodium 1-m. on évapore à sec. Le résidu est desséché dans le vide, à 100°, puis acétylé par 10 minutes d'ébullition en présence de 0,7 cm³ d'anhydride acétique. Après reprise par l'eau, le précipité formé est recueilli; on le recristallise dans l'alcool en décolorant par de la norite et obtient finalement 10 mg de paillettes ayant l'aspect caractéristique des cristaux d'hexa-acétate de méso-inositol. F. 212—213°; le mélange avec un échantillon authentique fond à la même température.

Il n'a pas été possible d'obtenir une osazone cristallisée à partir du produit brut de désamination.

Dans une expérience effectuée à partir de 50 mg d'inosamine SB, les produits de désamination ont été hydrogénés catalytiquement, après neutralisation au tournesol au moyen d'hydrogénocarbonate de sodium; consommé: 0,8 mol. H₂. Après acétylation, on a obtenu 15 mg d'hexa-acétate de méso-inositol; on n'a pu isoler du penta-acétate de *d,l*-viburnitol.

N-acétyl-amino-isomyltilitol (XVI).

On chauffe 7 heures à 105° dans un petit tube scellé un mélange de 80 mg d'oxyde de méthylène-penta-acétoxy-cyclohexane (XIV)¹⁾, de 0,2 cm³ de dioxane anhydre et de 1 cm³ d'une solution saturée à 0° de gaz ammoniac dans l'alcool méthylique absolu. On évapore ensuite à sec dans le vide. Le résidu (48 mg) est lavé à l'alcool; on le recristallise par dissolution dans 4 parties d'eau suivie d'addition de 2—3 vol. d'alcool. Fines aiguilles (40 mg) fondant à 219—220°. On obtient la même substance lorsqu'on emploie comme produit de départ, dans la préparation précédente, le bromo-penta-acétyl-isomyltilitol²⁾ au lieu de l'oxyde de méthylène-penta-acétoxy-cyclohexane.

3,420 mg subst. ont donné 5,400 mg CO₂ et 2,150 mg H₂O

6,260 mg subst. ont donné 0,318 cm³ N₂ (29°, 731 mm)

C₉H₁₇O₇N Calculé C 43,03 H 6,82 N 5,58%

Trouvé „ 43,09 „ 7,04 „ 5,52%

Amino-isomyltilitol (XVII).

40 mg du produit précédent sont chauffés 2 heures à l'ébullition à reflux, en présence de 1 cm³ d'acide chlorhydrique à 20%. On évapore à sec dans le dessiccateur à vide sur de l'acide sulfurique et de la potasse. Le résidu cristallise en aiguilles aplaties, dans l'alcool dilué.

On obtient le même produit en partant de l'oxyde de méthylène-pentahydroxy-cyclohexane (XV)³⁾, mais à l'état moins pur. 150 mg d'oxyde sont chauffés à 105° en tube scellé durant 5 heures avec 1,5 cm³ d'ammoniaque concentrée. Après évaporation à

¹⁾ Th. Posternak, *Helv.* **27**, 463 (1944).

²⁾ Th. Posternak, *Helv.* **27**, 468 (1944).

³⁾ Th. Posternak, *Helv.* **27**, 464 (1944).

sec, dans le vide, on reprend par un excès d'acide chlorhydrique et évapore de nouveau dans le vide. La substance résiduelle fournit au contact de l'alcool le chlorhydrate d'aminoisomytilitol à l'état cristallisé.

Pour l'analyse, les produits obtenus par ces deux méthodes sont purifiés par l'intermédiaire de leur reineckate. 100 mg de chlorhydrate brut sont traités par 2 cm³ d'une solution à 10% de sel de *Reinecke*. Le reineckate se sépare bientôt en fines aiguilles qu'on recristallise dans l'eau chaude (170 mg). Le sel est décomposé par traitement au moyen d'un excès d'acétate de plomb; on élimine les ions Pb⁺⁺, au moyen de l'hydrogène sulfuré, du filtrat du reineckate de plomb. Après évaporation à sec, on transforme le résidu en chlorhydrate qui est recristallisé par dissolution dans un peu d'acide chlorhydrique suivie d'addition d'alcool. En tube capillaire, la substance se décompose sans fondre au-dessus de 225°. Au bloc *Maquenne*, le point de fusion instantanée est de 227–230° (corr.).

5,700 mg subst. ont donné 0,294 cm³ N₂ (27°, 733,5 mm)

4,120 mg subst. ont donné 2,420 mg AgCl

C₇H₁₅O₆N, HCl Calculé N 5,72 Cl 14,47% Trouvé N 5,66 Cl 14,53%

L'amino-isomytilitol libre a été obtenu en traitant une solution du chlorhydrate par un excès de sulfate d'argent. Après filtration du chlorure d'argent suivie d'élimination quantitative des ions Ag⁺ et SO₄²⁻ d'après les procédés habituels, on évapore à sec et recristallise la base libre par dissolution dans l'eau suivie d'addition d'alcool. F. 160–162° (déc.).

Désamination nitreuse de l'amino-isomytilitol (XVII).

0,1400 g d'amino-isomytilitol libre sont dissous dans un mélange de 1,5 cm³ d'eau et de 0,25 cm³ d'acide glacial. Après refroidissement à 0°, on ajoute goutte à goutte une solution refroidie de 300 mg de nitrite de baryum dans 1,5 cm³ d'eau. Après un séjour de 24 heures à la glacière, le dégagement gazeux est terminé. Le liquide ne réduit pas la liqueur de *Fehling*. On ajoute 60 mg d'urée pour détruire l'excès d'acide nitreux. Au bout de quelques heures, on précipite quantitativement les ions Ba⁺⁺ par l'acide sulfurique, filtre et évapore le liquide à sec dans le vide. Le résidu repris par l'alcool fournit 100 mg de cristaux fondant à 200–220°. Après plusieurs recristallisations par dissolution dans l'eau suivie d'addition d'alcool, on obtient finalement 46 mg d'aiguilles fondant à 220–223°; le mélange avec l'hydroxyisomytilitol¹⁾ (F. 223°) fond à la même température. Le dérivé acétylé fond à 189–191° de même que son mélange avec l'hepta-acétate d'hydroxyisomytilitol.

RÉSUMÉ.

La configuration d'un amino-désoxy-ms-inositol a été attribuée à l'inosamine SA, celle d'un amino-désoxy-scyllitol à l'inosamine SB. La désamination nitreuse de l'inosamine SA fournit du scyllitol et une tétrahydroxy-cyclohexanone qui, par hydrogénation catalytique, se transforme en *d,l*-viburnitol. Il se forme du méso-inositol par désamination nitreuse de l'inosamine SB; cette dernière étant identique à l'«amino-désoxy-inositol III» de *Grosheintz & Fischer*, il en résulte une synthèse complète du méso-inositol à partir du D-glucose. La préparation d'un aminométhyl-cyclohexane-hexol (aminoisomytilitol) a été décrite; l'acide nitreux le transforme en hydroxy-isomytilitol.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

¹⁾ *Th. Posternak, Helv. 27, 463 (1944).*

210. Isolierung neuer Stoffe aus den Samen der Herbstzeitlose *Colchicum autumnale* L.

Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate

12. Mitteilung¹⁾

von F. Šantavý und T. Reichstein.

(19. VII. 50.)

Aus den Zwiebeln der Herbstzeitlose isolierten *Pelletier & Caventou*²⁾ erstmals eine amorphe basische Substanz und glaubten, dass es sich um Veratrin handelte. *Geiger*³⁾ zeigte, dass Herbstzeitlose-samen eine neue Substanz enthalten und nannten sie Colchicin. *Oberlin*⁴⁾ stellte fest, dass Colchicin durch verdünnte Mineralsäure in einen gut kristallisierten Stoff, das Colchicein übergeht. *Geiger* und *Hesse* sowie andere Autoren, die bei der Extraktion der Samen sauren Alkohol verwendeten, isolierten daher Colchicein und nicht Colchicin.

Colchicin wurde erstmals von *Houdé*⁵⁾, dann von *Zeisel*⁶⁾ und *Merck*⁷⁾ kristallisiert. *Chemnitzius*⁸⁾ beschrieb die industrielle Gewinnung dieser Substanz. Nach *Clewer* und Mitarb.⁹⁾ kristallisiert chloroformfreies Colchicin am besten aus Äthylacetat.

Nach *Ashley & Harris*¹⁰⁾ ist das im Handel befindliche Colchicin meistens nicht rein sondern enthält ca. 5% amorphe Beimengungen, die durch Chromatographie an Al_2O_3 abgetrennt werden können. Über die Isolierung anderer Giftstoffe aus Herbstzeitlosen ausser Colchicin finden sich in der Literatur keine Angaben. Hingegen isolierten *Clewer, Green & Tutin*¹¹⁾ aus den Knollen von *Gloriosa superba* ausser Colchicin noch in kleiner Menge eine gut kristallisierte Substanz, farblose Nadeln aus Essigester vom Smp. 267° , deren CH-Werte auf die Formel eines Methylcolchicins $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$ passten. Weder N- noch Methoxylbestimmungen sind angegeben, auch keine Drehung. Ferner erhielten sie ein Alkaloid $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ oder $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_9\text{N}_2$, Benzoessäure, Salicylsäure und 2-Oxy-6-methoxybenzoessäure. Kürz-

¹⁾ 11. Mitt. F. Šantavý, Chem. Listy **42**, 177 (1948).

²⁾ P. J. Pelletier & J. Caventou, Ann. Chim. et Phys. **14**, 69 (1820).

³⁾ Ph. L. Geiger, Ann. d. Pharmacie (später Liebigs Annalen) **7**, 274 (1833).

⁴⁾ L. Oberlin, Ann. Chim. et Phys. [3] **50**, 108 (1857).

⁵⁾ A. Houdé, C. r. **98**, 1442 (1884).

⁶⁾ S. Zeisel, M. **7**, 557 (1886).

⁷⁾ E. Merck, Pharmaz. Ztg. **61**, 509 (1916); Apoth. Ztg. **31**, 399 (1916).

⁸⁾ F. Chemnitzius, J. pr. [2] **118**, 29 (1928).

⁹⁾ H. W. B. Clewer, S. J. Green & F. Tutin, Soc. **107**, 835 (1915).

¹⁰⁾ J. N. Ashley & J. O. Harris, Soc. **1944**, 677.

¹¹⁾ H. W. B. Clewer, S. J. Green & F. Tutin, Soc. **107**, 844 (1915).

lich isolierten *Beer* und Mitarb.¹⁾ aus den Zwiebeln von *Colchicum speciosum* *Stev.* neben Colchicin und 2-Oxy-6-methoxy-benzoesäure einen neuen Stoff vom Smp. 187–187,5°, den sie Colchicerin nannten²⁾. Colchicerin besitzt nach *Beer*³⁾ die Bruttoformel $C_{22}H_{25}O_6N$ mit 4 Methoxylgruppen und ist somit isomer mit Colchicin. Es zeigt praktisch dieselbe Absorption im Ultraviolett und dieselbe Toxizität für Ratten. Durch Erwärmung mit wässriger HCl wird es wie dieses in Colchicein gespalten.

Ausser aus *Colchicum autumnale* und *Gloriosa superba* wurde Colchicin auch noch aus *Colchicum speciosum* *Stev.*⁴⁾, *Androcymbium gramineum* *Mc Bridge*⁵⁾, *Merendera bulbicodium* *Ram.*⁶⁾, *Colchicum Kesselringii*⁷⁾ und *Merendera robusta*⁷⁾, isoliert. Durch mikrochemische Reaktionen wurde sein Vorkommen in einer Reihe weiterer Liliaceen nachgewiesen⁸⁾ ⁹⁾¹⁰⁾.

Die Samen der Herbstzeitlose enthalten auch fettes Öl¹¹⁾, Phyto-sterol¹²⁾ sowie Zucker, der optisch inaktiv sein soll¹³⁾.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Herbstzeitlosen-Samen ausser Colchicin noch weitere toxische Substanzen enthalten¹⁴⁾. Die im Sommer 1947 in der Gegend von Olomouc gesammelten Samen wurden gemahlen und zunächst mit Petroläther perkoliert, wobei 4–6% fettes Öl resultierte. Die weitere Behandlung in 4 Versuchen geschah verschieden.

In Versuch I wurde das entfettete Samenpulver mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen des Chloroforms wurde der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt und die wässrige Phase nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die eingedampften Ätherlösungen lieferten den „Ätherextrakt“ (ungiftig). Die mit Äther ausgeschüttelte wässrige Phase wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Diese Auszüge lieferten den „Chloroformextrakt“ (giftig); die verbleibende wässrige Phase war ungiftig und wurde verworfen.

¹⁾ A. A. Beer, Sh. A. Karapetyan, A. I. Kolesnikov & D. P. Snerigev, Dokl. Akad. Nauk SSSR **67**, 883 (1949); Chem. Abstr. **44**, 800 (1950).

²⁾ Es ist nicht ausgeschlossen, dass Colchicerin mit der hier beschriebenen Substanz G identisch ist.

³⁾ A. A. Beer, Dokl. Akad. Nauk SSSR **69**, 369 (1949); Chem. Abstr. **44**, 2178 (1950).

⁴⁾ J. N. Taran, Farmacija **1940** (nr. 9/10) 38; C. **1941**, II, 1532.

⁵⁾ E. Perrot, Bull. Sci. Pharmacol. **43**, 257 (1936); C. **1936**, II, 3326; C. r. **202**, 1088 (1936).

⁶⁾ P. Fourment & H. Roques, Bull. Soc. Pharmac. **65**, 26 (1927); C. **1927**, II, 1062.

⁷⁾ G. V. Lazurjevskij & V. A. Maslennikova, Dokl. Akad. Nauk SSSR **63**, 449 (1938).

⁸⁾ C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe I, 144, 2. Aufl., Jena 1929.

⁹⁾ G. Klein & G. Pollauf, Österr. bot. Ztschr. **78**, 251 (1929).

¹⁰⁾ C. Wehmer & M. Hadders in G. Kleins Handb. d. Pflanzenanalyse IV/1, III. Teil, p. 671, J. Springer, Wien 1933.

¹¹⁾ B. Gaal, Mag. Gyog. Tar. Ert. **6**, 149 (1930); C. **1930**, II, 1923.

¹²⁾ H. Pashkis, Z. physiol. Ch. **8**, 356 (1884).

¹³⁾ C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe I, 144, 2. Aufl., Jena 1929.

¹⁴⁾ Eine vorläufige Mitteilung erschien in Chem. Listy **42**, 177 (1948).

In den Versuchen II und IIIb wurde das entfettete Samenpulver mit 85-proz. Alkohol bei 20° extrahiert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde die wässrige Lösung mit frisch gefälltem $\text{Pb}(\text{OH})_2$ geschüttelt, filtriert und das Filtrat zunächst mit Äther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Phase diente zur Isolierung des Zuckers.

In Versuch IIIa wurde wie bei II und IIIb verfahren, nur dass die Reinigung mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ weggelassen wurde. — Über die erhaltenen Ausbeuten orientiert Tabelle I.

Tabelle I.

Versuchsnummer	Gewicht der verwendeten Samen	Petroläther-extrakt	Extraktionsmittel	Bleireinigung	Ätherextrakt	Chloroform-extrakt	Polarogr. reduzierbare Substanzen
I	3,2 kg	197,7 g = 6,17%	Chloroform	—	42,7 g = 1,33%	37,3 g = 1,16%	1,09%
II	0,5 kg	29,3 g = 5,86%	Alkohol	+	0,2 g = 0,04%	3,7 g = 0,74%	0,70%
IIIa	0,5 kg	22,8 g = 4,56%	Alkohol	—	4,0 g = 0,80%	3,18 g = 0,63%	0,59%
IIIb	0,5 kg	23,1 g = 4,62%	Alkohol	+	0,26 g = 0,05%	3,20 g = 0,64%	0,58%

Colchicin ist polarographisch reduzierbar¹⁾, dasselbe trifft auch für einige Begleitalkaloide zu. Wie aus der letzten Kolonne in obiger Tabelle ersichtlich, besteht die Hauptmenge des Chloroformextraktes aus polarographisch reduzierbarem Material (auf Colchicin berechnet). Auch der Extraktionsvorgang selber wurde polarographisch kontrolliert. Dabei zeigte sich, dass die polarographisch reduzierbaren Substanzen aus den Samen mit Chloroform, Alkohol oder Wasser extrahiert werden können. Aus wässriger Lösung lassen sie sich leicht mit Chloroform, aber nicht mit Äther ausschütteln. In Figur 1 sind als Beleg einige Kurven wiedergegeben.

Da, soweit festgestellt werden konnte²⁾, nur die Chloroformextrakte giftig waren, wurde die Untersuchung vorläufig auf diese beschränkt. Die im folgenden beschriebene Trennung wurde mit dem Chloroformextrakt aus Versuch I durchgeführt.

¹⁾ F. Šantavý, Čas. lék. čes. **81**, 1160 (1942); R. Brdička, Čas. čes. lékár. **58**, 37 (1945); F. Šantavý, Pharmac. acta Helv. **23**, 380 (1948); F. Šantavý, Coll. Czech. Chem. Comm. **14**, 145 (1949).

²⁾ Orientierende Toxizitätsprüfungen wurden an Ratten ausgeführt. Je 4 Tieren wurden 1—5 mg der verschiedenen Extrakte in Wasser oder verdünntem Alkohol gelöst, subkutan injiziert.

Zur Trennung wurden 37 g des genannten Chloroformextraktes (aus 3,2 kg Samen) an Al_2O_3 chromatographiert. Nach Abtrennung von kristallisierbaren Anteilen wurde die Mutterlauge nochmals chromatographiert und dies Verfahren noch ein drittes Mal wiederholt. In dieser Weise gelang es, aus dem Chloroformextrakt 5 kristallisierte Substanzen zu isolieren, die als Subst. I, Subst. G, Subst. A

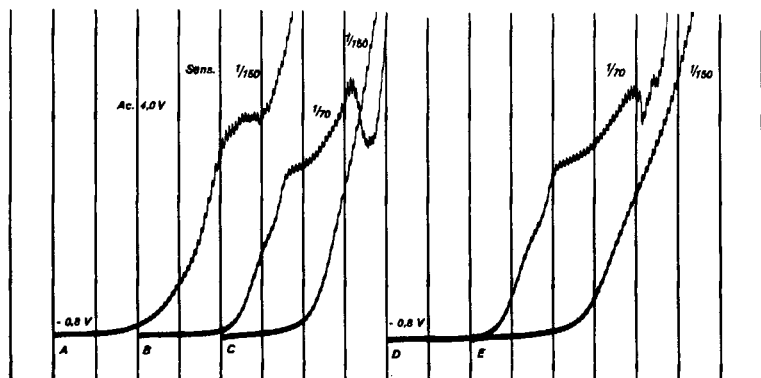


Fig. 1. Versuch II.

- A. Stufe der polarographisch reduzierbaren Substanzen aus dem Alkoholauszug der Herbstzeitlosenamen, welche in wässrige Lösung übergehen.
 - B. Stufe der polarographisch reduzierbaren Substanzen, die mit Chloroform aus der wässrigen Lösung ausgeschüttelt wurden.
 - C. Polarographische Kurve der wässrigen Lösung nach Ausschütteln mit Chloroform.
- Versuch IIIa.

- D. Stufe der polarographisch reduzierbaren Substanzen, die mit Chloroform aus der wässrigen Lösung ausgeschüttelt wurden.
- E. Polarographische Kurve der wässrigen Lösung nach Ausschütteln mit Chloroform.

Zur Messung wurden polarographische Gefässe von Novak¹⁾ verwendet und ein Zusatz von Puffer nach Britton & Robinson²⁾ 1:1. pH 7,0.

(= Colchicin), Subst. B und Subst. C bezeichnet wurden. Ihre Eigenschaften sind in Tabelle II zusammengestellt, wobei sie in der Reihenfolge aufgeführt sind, wie sie im Chromatogramm erschienen. Zum Vergleich sind in dieser Tabelle noch die Schmelzpunkte und Drehungen der Substanzen D, E₁ und F sowie von Colchicein, Isocolchicin, Iso-äthyl-colchicein, „Methylcolchicin“ (aus *Gloriosa superba*) und Colchicerin (aus *C. speciosum*), soweit bekannt, angegeben. Die Substanzen D, F und E₁ wurden aus Herbstzeitlosenblüten, F aus Herbstzeitlosenzwiebeln isoliert. Aus den Zwiebeln liessen sich ausser Colchicin und Substanz F auch noch die Substanzen I, D, B, E₁, C und G erhalten³⁾. Iso-äthyl-colchicein wurde aus Colchicein mit

¹⁾ J. V. Novak, Coll. Trav. chim. Tchécosl. **12**, 237 (1947).

²⁾ H. T. S. Britton & R. A. Robinson, Soc. **133**, 458 (1931).

³⁾ Über die Isolierung der Stoffe aus Blüten, Kapseln und Zwiebeln der Herbstzeitlose wird später berichtet.

Tabelle II.

Substanz	Smp.	$[\alpha]_D^{25}$ in Chloroform	Zeiselreaktion	Farbreaktion mit konz. H_2SO_4	Polarographische Reduzierbarkeit in Puffer	Giftigkeit vgl. Tab. III	Brutto Formel	Anzahl der Alkoxylgruppen	Ausbeute aus 3,2 kg Samen in g	Aussehen
Substanz I	184—186°	+ 309°	—	orange	—	—	$C_{22}H_{25}O_6N(?)$	4	0,21	Farblose Nadeln
Substanz G ¹⁾	187—189°	— 141°	+	gelb	+	+	$C_{22}H_{25}O_6N(?)$	4	0,19	Farbloses Pulver
Colchicin ²⁾	154—156°	— 121°	+	gelb	+	+	$C_{22}H_{25}O_6N$	4	30,5	Blassgelbliche Nadeln ³⁾
Substanz B	264—267°	— 171°	+	gelb	+	+	$C_{21}H_{23}O_6N$	4	0,72	Blassgelbliche Pyramiden
Substanz C ¹⁾	176—182°	— 130°	+	gelb	+	+	$C_{21}H_{23}O_6N$	3	1,55	Hellgelbe Plättchen
Substanz D ³⁾	235—237°	+ 294°	—	violettrot	—	—	$C_{21}H_{23}O_6N$	3	—	Farblose Nadeln
Substanz E ³⁾	ca. 178—180°	— 133°	+	gelb	+	—	$C_{21}H_{23}O_6N(?)$	3	—	Hellgelbe Plättchen
Substanz F ⁴⁾	184—186°	— 127°	+	gelb	+	+	$C_{21}H_{23}O_6N(?)$	4	—	Blassgelbliche Prismen
Colchicin ⁵⁾	178—179°	— 253°	6)	gelb	+ ⁷⁾	±	$C_{21}H_{23}O_6N$	3	—	Hellgelbe Nadeln
Isocolchicin ⁵⁾	225—226°	— 307°	+	gelb	+	—	$C_{22}H_{25}O_6N$	4	—	Farblose Plättchen ⁸⁾
Iso-äthyl-colchicin	215-218°/223-225°	— 294°	+	gelb	+	—	$C_{23}H_{27}O_6N$	4	—	Blassgelbliche Prismen
„Methylcolchicin, ²⁾	267°	?	?	?	?	?	$C_{23}H_{27}O_6N(?)$?	—	Farblose Nadeln
Colchicin ⁹⁾	187°	— 155°	+	gelb	?	+	$C_{22}H_{25}O_6N$	4	—	Farblose Nadeln

1) Auch aus Herbstzeitlosen-Zwiebeln erhalten.

2) H. W. B. Clever, S. J. Green & F. Tutin, Soc. 107, 844 (1915).

3) Aus Herbstzeitloesenblüten.

4) Aus Herbstzeitloesen-Zwiebeln.

5) A. A. Beer, Sh. A. Karapetyan, A. I. Kolesnikov & D. P. Snegirev, Dokl. Akad. Nauk SSSR 69, 369 (1949); Chem. Abstr. 44, 800 (1950); A. A. Beer, Dokl. Akad. Nauk SSSR 67, 883 (1949); Chem. Abstr. 44, 800 (1950).

5) M. Sorokin, Helv. 29, 246 (1946).

6) Färbt sich mit $FeCl_3$ schon ohne vorherige Hydrolyse grün.

7) Verhält sich bei der Polarographie etwas anders als Colchicin.

8) Wird beim Liegen blassgelb.

9) Wird beim Liegen blassgelb.

Diazo-äthan bereitet (siehe unten). In Tabelle III wurden die ungefähren Toxizitäten für die Ratte angegeben¹⁾.

Tabelle III.

Ungefähre Toxizität bei subkutaner Injektion der wässrigen Lösung an Ratten.

Substanz	Letale Dosis in mg/kg	Zahl der Tiere	Überlebenszeit in Stunden
Substanz I	über 50	6	—
Substanz G	5 ± 1	20	21—52
Colchicin ²⁾	4 ± 1	24	24—60
Substanz B	2 ± 1	29	16—50
Substanz C	20 ± 5	33	19—168
Substanz D	über 50	5	—
Substanz E ₁	über 50	13	—
Substanz F	30 ± 5	27	17—140
Colchicein ²⁾	75 ± 25	48	—
Isocolchicin	über 200	17	—
Iso-äthyl-colchicein ³⁾ . .	über 120	16	schwankte stark
Colchicerin	2 ⁴⁾	?	?

In Figur 2 und 3 werden die Ultraviolett-Absorptionsspektren der Substanzen B, C, E₁ und I (in Alkohol gelöst) wiedergegeben. Als Vergleich die mit demselben Apparat aufgenommene bekannte⁵⁾ Kurve des Colchicins sowie des Isocolchicins und Iso-äthyl-colchiceins.

Wie daraus ersichtlich, sind die Spektren von B, C und E₁ demjenigen von Colchicin sehr ähnlich, auch Substanz G absorbiert fast gleich, während Substanz I eine völlig andere Kurve zeigt. — Beim Isocolchicin wurde das langwelligere Maximum bei $342,5 \text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,3$) gefunden, während es im Colchicin bei $350 \text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,20$) liegt. Das kurzwellige Maximum lag bei beiden an derselben Stelle ($247 \text{ m}\mu$), nur war es beim Isocolchicin ($\log \varepsilon = 4,54$) etwas intensiver als beim Colchicin ($\log \varepsilon = 4,45$).

¹⁾ Über die biologischen Versuche vgl. *F. Šantavý, B. Lang & J. Malinský*, Arch. int. Pharmacodyn. **1950** (im Druck).

²⁾ *A. M. Brues & A. Cohen*, Biochem. J. **30**, 1363 (1936) fanden für Colchicin 5 mg/kg und für Colchicein 30 mg/kg.

³⁾ Für diese Substanz wurden relativ schwankende Werte gefunden. Das chromatographisch gereinigte Präparat scheint toxischer zu sein als das nur durch Kristallisation gereinigte.

⁴⁾ Nach *A. A. Beer*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **69**, 369 (1949). Dieser Autor fand unter den von ihm benützten Bedingungen für Colchicin denselben Wert.

⁵⁾ *K. Bursian*, B. **71**, 245 (1938); *F. Šantavý*, Publ. Fac. Méd. Brno **19**, 149 (1945—46); *F. Šantavý*, Coll. Czech. Chem. Comm. **14**, 145 (1949).

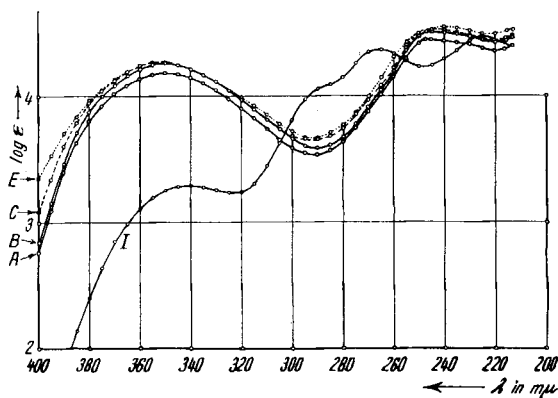


Fig. 2.

Extinktionskurven im Ultraviolett¹⁾²⁾ (gelöst in Alkohol).

A = Colchicin.	Maxima: 247 mμ	log ε = 4,45 und 350 mμ	log ε = 4,20
B = Subst. B	Maxima: 247 mμ	log ε = 4,51 und 350 mμ	log ε = 4,27
C = Subst. C	Maxima: 245 mμ	log ε = 4,54 und 352,5 mμ	log ε = 4,27
E ₁ = Subst. E ₁	Maxima: 240 mμ	log ε = 4,55 und 352,5 mμ	log ε = 4,26
I = Subst. I	Maxima: 225 mμ	log ε = 4,46; 266 mμ	log ε = 4,36
		und 340 mμ	log ε = 3,29

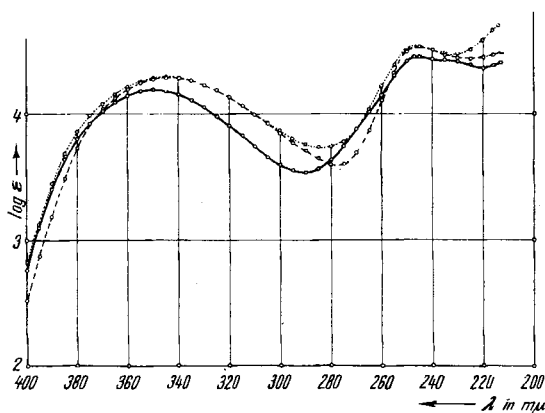


Fig. 3.

Extinktionskurven im Ultraviolett (gelöst in Alkohol).

——— Colchicin	Maxima: 247 mμ	log ε = 4,45 und 350 mμ	log ε = 4,20
----- Isocolchicin	Maxima: 247 mμ	log ε = 4,54 und 342,5 mμ	log ε = 4,30
..... Iso-äthyl-colchicein	Maxima: 247 mμ	log ε = 4,53 und 342,5 mμ	log ε = 4,30

¹⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller in einem Beckman Quarz-Spektrophotometer Modell DU.

²⁾ Berechnet auf die in Tabelle II angegebenen Formeln.

In den Figuren 4, 5 und 6 werden die polarographischen Kurven von Colchicin sowie diejenigen der Substanzen B und C wiedergegeben.

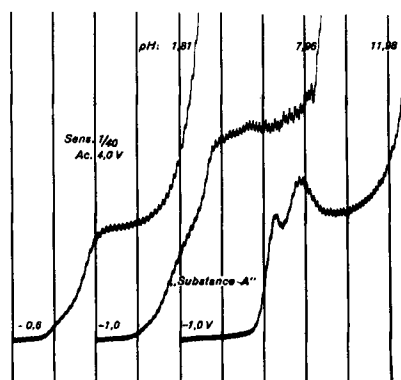


Fig. 4.

Polarographische Stufe des Colchicins. 32,5 mg zu 100 cm³.
Puffer nach Britton & Robinson¹⁾.

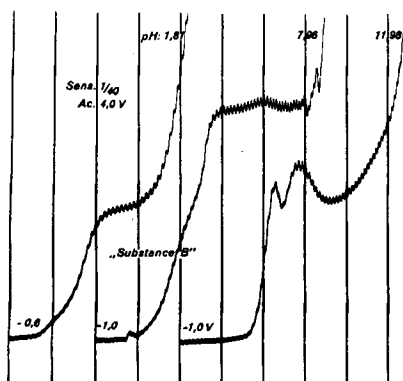


Fig. 5.

Polarographische Stufe von Subst. B.
32,5 mg zu 100 cm³ Puffer
nach Britton & Robinson¹⁾.

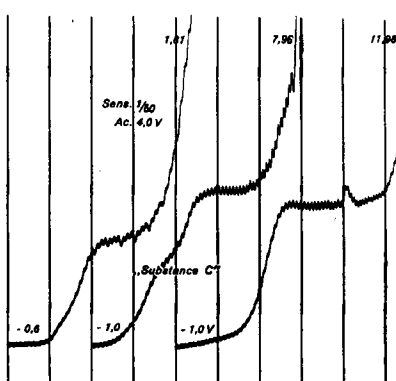


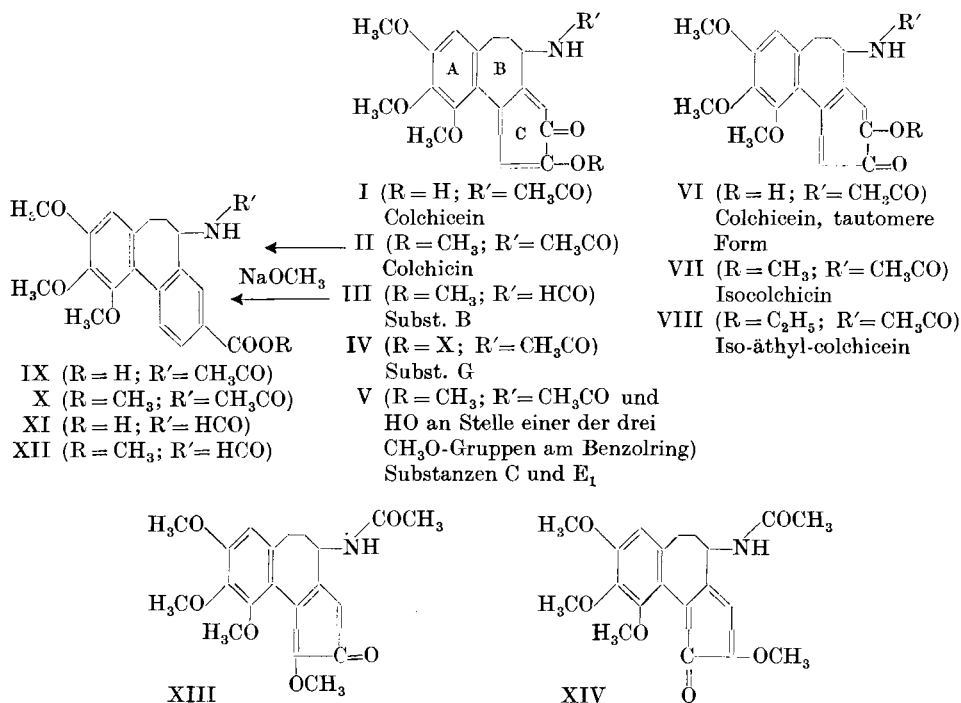
Fig. 6.

Polarographische Stufe von Subst. C.
45,5 mg zu 100 cm³ Puffer
nach Britton & Robinson¹⁾.

Auch Substanz G erwies sich als polarographisch reduzierbar (in Britton & Robinson-Puffer), nicht jedoch die Substanzen I und D. Diese unterscheiden sich auch durch ihre hohe Rechtsdrehung stark von allen übrigen. In der analytischen Zusammensetzung waren bei allen diesen Substanzen nur auffallend geringe Unterschiede festzustellen, was dafür spricht, dass sie alle einander chemisch nahe stehen. Für die Substanzen B, C, E₁ und G konnte die nahe Verwandtschaft mit Colchicin eindeutig bewiesen werden.

¹⁾ Loc. cit.

Im folgenden werden die genannten Substanzen einzeln besprochen und soweit möglich provisorisch formuliert. Wir stützen uns dabei auf die Formelvorschläge von *Cook* und Mitarb.¹⁾²⁾, *Dewar*³⁾ und *Lettré*⁴⁾. Der Bau von Ring B dürfte durch die Synthese des *d,l*-Colchinol-methyläthers durch *H. Rapoport* und Mitarb.⁵⁾ inzwischen gesichert sein, während für Ring C noch einige Einzelheiten unsicher sind. *Dewar*³⁾ bevorzugte für Colchicin die Formeln XIII oder XIV. Während *Čech & Šantavý*⁶⁾, *Cook*⁷⁾, *Loudon*⁸⁾ und *Fernholz*⁹⁾ diesen Stoff entsprechend II oder VII formulieren. Zwischen



Die grundlegenden Formelbilder I und VI sind willkürlich gewählt, möglicherweise sind sie zu vertauschen; weniger wahrscheinlich ist, dass sie gegen XIII und XIV auszuwechseln sind. Die Lage der Carboxylgruppe in IX—XII dürfte gesichert sein, da *Fernholz*⁹⁾ die Colchicinsäure zu N-Acetylcolchinol abbaute. Die Lage des phenolischen Hydroxyls in diesem Stoff ist durch *Cook* und Mitarbeiter (loc. cit.) sowie *Rapoport* und Mitarbeiter (loc. cit.) bewiesen.

¹⁾ *A. Cohen, J. W. Cook & E. N. F. Roe, Soc. 1940, 194.*

²⁾ *N. Barton, J. W. Cook & J. D. Loudon, Soc. 1945, 176.*

³⁾ *M. J. S. Dewar, Nature 155, 141 (1945).*

⁴⁾ *H. Lettré, Angew. Chem. A. 59, 218 (1947).*

⁵⁾ *H. Rapoport, A. R. Williams & M. E. Cisney, Am. Soc. 72, 3324 (1950).*

⁶⁾ *J. Čech & F. Šantavý, Coll. Czech. Chem. Comm. 14, 532 (1949).*

⁷⁾ *J. W. Cook, Ann. Assoc. Quim. Argent. 37, 5 (1949).*

⁸⁾ *J. D. Loudon, Ann. Rep. on the progress of chemistry 1949, 187.*

⁹⁾ *H. Fernholz, A. 568, 63 (1950).*

diesen 4 Formeln ist ein sicherer Entscheid noch nicht möglich. Wir wählen hier willkürlich II als Formel für Colchicin. Dann besitzt Isocolchicin Formel VII und die Substanzen B, C, E₁ und G die Formeln III, V, V und IV.

Substanz B. Die Verbrennungswerte von Substanz B passten am besten auf die Formel $C_{21}H_{23}O_6N$, also auf ein niederes Homologes des Colchicins. Nach der *Zeisel*-Bestimmung waren 4 Alkoxygruppen vorhanden. Substanz B wird von Diazomethan nicht verändert. Wegen der grossen Ähnlichkeit mit Colchicin und der hohen Toxizität wurde vermutet, dass es sich um einen Stoff mit gleichem Bau handelt, der am Stickstoff an Stelle der Acetyl- eine Formylgruppe trägt, also Formel III besitzt. Dies liess sich durch folgende Teilsynthese beweisen. Desacetyl-colchicein (I, aber $R' = H$)¹⁾ wurde formyliert und das N-Formyl-desacetyl-colchicein (III, aber $R = H$) mit Diazomethan behandelt. Nach Chromatographie wurden Kristalle erhalten, die mit Substanz B identisch waren. Die dem Isocholchicin entsprechende Verbindung wurde hier nicht erhalten. — Substanz B wird beim Kochen mit Natriummethylat in Methanol in die N-Formyl-desacetyl-colchicinsäure (XI) übergeführt, die durch ihren Methylester charakterisiert wurde. Ganz gleich verhält sich das teilsynthetisch bereitete Produkt. Mit Brom liefert Substanz B in wässriger Lösung ein Dibromid.

Substanz C. Diese Substanz konnte bisher nur aus Chloroform oder chloroformhaltigen Gemischen kristallisiert werden und schmolz immer unscharf. Da die Kristalle dieses Lösungsmittel sehr hartnäckig zurückhalten, konnten richtige Analysenwerte erst erhalten werden, als die Kristalle in Wasser gelöst, die Lösung im Vakuum eingedampft und nach Wiederholung dieser Operation der amorphe, gut getrocknete Rückstand zur Analyse verwendet wurde. In gleicher Weise wurde das Präparat zur Aufnahme des UV.-Absorptionsspektrums vorbehandelt. Die Analysen passten auf die Formel $C_{21}H_{23}O_6N$ mit 3 Methoxygruppen. Substanz C wird von Diazomethan in Colchicin übergeführt. Da sie nicht mit Colchicein identisch ist, kommt ihr wahrscheinlich Formel V zu, wobei es lediglich unsicher ist, welche der drei CH_3O -Gruppen durch $HO-$ ersetzt ist. Substanz C ist erheblich weniger giftig als Colchicin. Durch Diazomethan wird Substanz C in den Äthyläther übergeführt, der in Kristallen erhalten wurde. Sie zeigten den Smp. 232—234° und $[\alpha]_D^{23} = -135,8^\circ \pm 3^\circ$ (in Chloroform). Dieses Derivat soll für den Konstitutionsbeweis verwendet werden.

Die phenolische Natur von Substanz C bedingt auch eine erhebliche pH-Abhängigkeit des UV.-Absorptionsspektrums. Während Colchicin in 0,05-n. HCl und 0,05-n. NaOH fast gleich absorbiert,

¹⁾ S. *Zeisel*, M. 9, 10 (1888).

zeigt Substanz C in 0,05-n. NaOH (3 mg zu 100 cm³) dagegen Maxima bei 250 und 379 m μ (Minimum bei 298 m μ). Substanz B verhält sich wie Colchicin.

Zur besseren Charakterisierung der Substanz C (V) wurde auch ihr krist. Acetylderivat (Smp. 231—233⁰) bereitet. Beim Kochen dieses Acetats mit Na-OCH₃ in Methanol wurde die Desmethyl-colchicinsäure C (IX mit einer freien HO-Gruppe im Benzolring) erhalten. Dieselbe Säure (Smp. 258—260⁰) wurde nicht ganz rein auch direkt aus Subst. C bereitet. Mit Diazomethan lieferte sie den bekannten Colchicinsäure-methylester (X)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾. Die Säure gab auch ein Acetylderivat und die acetylierte Säure lieferte mit Diazomethan den krist. Acetyl-desmethyl-colchicinsäure-methylester C vom Smp. 234—236⁰.

Substanz D⁵⁾. Wurde wie erwähnt aus Herbstzeitlosenblüten erhalten. Die Analysen passten am besten auf die Formel C₂₁H₂₃O₆N mit 3 Methoxygruppen. Durch Diazomethan wird diese Substanz in Substanz I übergeführt.

Substanz E₁⁵⁾. Diese ebenfalls aus Herbstzeitlosenblüten isolierte Substanz war der Substanz C ausserordentlich ähnlich. Wie diese liess sie sich bisher nur aus Chloroform kristallisieren und die so erhaltenen Kristalle enthielten das Lösungsmittel fest gebunden und schmolzen sehr unscharf. Zur Analyse und zur Einwaage für die Bestimmung des Spektrums musste wie bei Substanz C vorbehandelt werden.

Mit Diazomethan wird diese Substanz auch in Colchicin übergeführt. Es kommt ihr also wie der Substanz C wahrscheinlich eine Formel vom Typus V zu. Die Analysenwerte passen dementsprechend auf eine Formel C₂₁H₂₃O₆N mit 3 Methoxygruppen. Sie dürfte aber von Substanz C verschieden sein, weil sie mit Diazoäthan ein Derivat liefert, das bisher nicht kristallisierte. An der Ratte war sie auch noch merklich weniger giftig als Substanz C.

Substanz F⁶⁾. Diese aus Herbstzeitlosen-Zwiebeln isolierte Substanz stellt möglicherweise ein Homologes des Colchicins dar. Im Ultraviolett zeigt es das Maximum bei 350 m μ . Die Analysen passten am besten auf die Formel C₂₁H₂₅O₅N mit vier Alkoxygruppen, wären zur Not aber auch mit C₂₄H₂₇₋₂₉O₆N verträglich.

¹⁾ F. Šantavý, C. r. Soc. biol. Paris **140**, 132 (1946).

²⁾ H. Lettré, Angew. Chem. **59**, 218 (1948).

³⁾ F. Šantavý, Helv. **31**, 821 (1948).

⁴⁾ H. Fernholz, A. **568**, 63 (1950).

⁵⁾ Über die Isolierung und die Eigenschaften dieser Substanz wird in der 13. Mitteilung dieser Reihe, Coll. Czch. Chem. Comm. 1950 (in Druck) berichtet.

⁶⁾ Über diese Substanz wird in der 14. Mitteilung dieser Reihe, Pharmac. acta Helv. **25**, 248 (1950) berichtet.

Substanz G und Iso-äthyl-colchicein. Die Analysen der Substanz G passten am besten auf die Formeln $C_{22}H_{25}O_6N$ oder $C_{23}H_{27}O_6N$ mit vier Alkoxygruppen. Substanz G wird von Diazomethan nicht verändert. Die nahe Verwandtschaft mit Colchicin (II) ergibt sich aus der Tatsache, dass Substanz G einerseits beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure in Colchicein übergeht und andererseits beim Kochen mit Natriummethylat in Methanol die bekannte Colchicinsäure (IX) (loc. cit.) liefert. Es sollte ihr somit die Formel IV zukommen, wobei die Natur des Alkylrestes noch unsicher ist. Am ehesten war mit dem Vorliegen einer Äthylgruppe zu rechnen, obwohl eine Propyl- oder Isopropylgruppe nicht ganz ausgeschlossen ist. — Es wurde versucht, dies auf teilsynthetischem Wege zu entscheiden. Zu diesem Zwecke wurde Colchicein (I) mit Diazoäthan behandelt. Es resultierte ein kristallisierter Stoff, dessen Analyse auf die Formel $C_{23}H_{27}O_6N$ passte, der aber von Substanz G verschieden war. Er zeigte einen Doppel-Smp. $215-218^{\circ}/223-225^{\circ}$ und $[\alpha]_D^{19} = -293,7^{\circ} \pm 5^{\circ}$ (in Chloroform). Diese sehr starke negative Drehung spricht dafür, dass ein Homologes des Isocolchicins und nicht ein solches des Colchicins vorlag. Auch das UV.-Absorptionsspektrum (siehe Kurve g) zeigte ein Maximum bei $342,5\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,30$), also genau an derselben Stelle und in derselben Höhe wie Isocolchicin (VII), während das Maximum des Colchicins (II) bei $350\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,20$ liegt). Wir glauben daher, dass dem synthetischen Stoff die Formel VIII zukommt und nennen ihn Iso-äthyl-colchicein. Seine Verschiedenheit von Substanz G schliesst somit nicht aus, dass letztere die Formel IV mit $X = C_2H_5$ besitzt²⁾. Substanz G zeigt im Ultraviolett ein Maximum bei $350\text{ m}\mu$, genau wie Colchicin.

Substanz I. Nach den bisherigen Analysenwerten ergibt sich für Substanz I als wahrscheinlichste Bruttoformel $C_{22}H_{25}O_6N$ mit 4 Methoxygruppen³⁾. Der Stoff ist somit wahrscheinlich mit Colchicin isomer. Von Diazomethan wird er nicht verändert. Hingegen wird Substanz D durch Diazomethan in Substanz I übergeführt.

Wir danken Herrn P.-D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^{\circ}$, darüber $\pm 3^{\circ}$.

Die Extraktionen.

Versuch I. Extraktionen der Samen mit Chloroform. 3,2 kg Samen wurden gemahlen und 3mal mit je 4 Liter Petroläther bei 18° extrahiert. Diese Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 197 g Öl. Das entfettete Samenpulver wurde nun 6mal mit

¹⁾ Dies ist unwahrscheinlich, weil die chromatographisch angereicherten Mutterlaugen des Iso-äthyl-colchiceins, die das Äthylcolchicein enthalten dürften, auch nach Impfen mit Subst. G bisher nicht kristallisierten.

²⁾ Es wurde noch nicht untersucht ob alle bei der Zeisel-Bestimmung gefundenen Alkoxygruppen als Methoxyl vorliegen.

je 3,5 Liter Chloroform unter öfterem Umschütteln bei 18° je 6 Stunden maceriert. Die jeweils auf der Nutsche abfiltrierten Extrakte wurden im reduzierten Vakuum eingedampft, wobei 81,7 g brauner Rückstand resultierte. Er wurde mit 400 cm³ Äther und 1 Liter dest. Wasser geschüttelt und die abgelassene wässrige Phase noch 3mal mit je 400 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die 2mal mit je 30 cm³ Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherauszüge hinterliessen beim Eindampfen 42,7 g (1,33%) Ätherextrakt.

Die wässrige Phase wurde hierauf 6mal mit je 200 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden der Reihe nach mit je 30 cm³ Wasser (hiez u wurden die obigen Waschwässer des Äthers verwendet) geschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 37,3 g (= 1,16%) Chloroformextrakt.

Versuch IIIa. Extraktion der Samen mit Alkohol. 500 g Samen, wie oben gemahlen und entfettet, gaben 29,3 g Öl. Das entfettete Samenpulver wurde nun 6mal mit je 750 cm³ 96-proz. Alkohol unter öfterem Durchschütteln je 8 Stunden maceriert. Die vereinigten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 200 cm³ Wasser aufgenommen, wie oben 4mal mit je 250 cm³ Äther, dann 6mal mit je 250 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die 2mal mit je 30 cm³ Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben 4 g (= 0,8%) Ätherextrakt und 3,18 g (= 0,63%) Chloroformextrakt. Beide zeigten gelbgrüne Fluoreszenz.

Versuch II. Extraktion der Samen mit Alkohol und Reinigung mit Pb(OH)₂. 500 g Samen wie oben entfettet und mit 85-proz. Alkohol extrahiert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in 500 cm³ Wasser gelöst und mit dem feuchten, frisch aus 100 g Pb-acetat-trihydrat bereiteten und mit dest. Wasser neutral gewaschenen Pb(OH)₂ versetzt und 10 Minuten geschüttelt. Es wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und das Filtrat wie oben mit Äther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Es resultierten 0,2 g (= 0,04%) Ätherextrakt, sowie 3,7 g (= 0,74%) Chloroformextrakt. Dasselbe Verfahren wurde bei Versuch IIIb angewendet (Ausbeuten siehe Tabelle).

Isolierung der Substanzen I, G, A (Colchicin), B und C.

Erste Chromatographie. 2,5 g Chloroformextrakt aus Versuch I wurden in 250 cm³ abs. Benzol gelöst und nach der Durchlaufmethode an einer mit abs. Benzol bereiteten Säule von 75 g neutralem Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 250 cm³ der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Menge in mg	Smp.
1	Benzol	3	—
2	Benzol-Äther (1:1)	3	—
3	Äther	9	—
4—5	Äther-Chloroform (9:1) . . .	25	—
6	Äther-Chloroform (2:1) . . .	13	—
7—19	Äther-Chloroform (2:1) . . .	1 679	150—154°
20—25	Äther-Chloroform (1:1) . . .	261	150—156°
26—28	Chloroform	115	150—156°
29	Chloroform-Methanol (99:1) .	24	—
30	Chloroform-Methanol (98:2) .	13	230—254°
31	Chloroform-Methanol (96:4) .	42	230—260°
32	Chloroform-Methanol (96:4) .	44	—
33	Chloroform-Methanol (92:8) .	14	—
34	Chloroform-Methanol (86:14) .	30	—
35	Chloroform-Methanol (70:30) .	19	—
36	Chloroform-Methanol (40:60) .	43	—

Die Kristalle aus den Fraktionen 7–28 erwiesen sich als identisch und gaben aus Äthylacetat-Äther zusammen 1,52 g reines Colchicin, Smp. 154–156°.

Die Fraktionen 30 und 31 wurden vereinigt und gaben aus Äthylacetat-Äther, dann aus Methanol-Äther 40 mg Substanz B, Smp. 264–267° (Zers.).

Zweite Chromatographie. Die Fraktionen 4–6 sowie die Mutterlaugen des krist. Colchicins (Fraktionen 7–28) wurden vereinigt (0,52 g) und zusammen mit 3,18 g ähnlichem Material aus Versuch I nochmals an 65 g Al_2O_3 chromatographiert.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Smp.
1	Benzol	—
2	Äther	—
3–7	Äther-Chloroform (9:1) . . .	180–184°
8	Äther-Chloroform (9:1) . . .	186–189°
9–10	Äther-Chloroform (7:3) . . .	187–189°
11	Äther-Chloroform (7:3) . . .	150–190°
12	Äther-Chloroform (7:3) . . .	152–156°
13–15	Äther-Chloroform (2:1) . . .	152–156°
16	Äther-Chloroform (1:1) . . .	152–156°
17–18	Chloroform	152–156°
19	Chloroform-Methanol (99:1) .	152–158°
20	Chloroform-Methanol (98:2) .	—
21	Chloroform-Methanol (96:4) .	—
22	Chloroform-Methanol (92:8) .	—
23	Chloroform-Methanol (84:16) .	—
24	Chloroform-Methanol (60:40) .	—

Die Fraktionen 3–7 gaben aus Äthylacetat-Äther 80 mg Subst. I vom Smp. 184–186°.

Die Fraktionen 8–10 gaben aus Äthylacetat-Äther 93 mg Subst. G vom Smp. 187–189°.

Aus den Fraktionen 12–19 wurden noch 3,31 g reines Colchicin vom Smp. 154–156° erhalten.

Dritte Chromatographie. Die Mutterlaugen von Substanz B (Fraktionen 30–31) sowie die Fraktionen 29 und 32–36 der ersten Chromatographie (zusammen 0,229 g) wurden mit den entsprechenden weiteren Anteilen des I. Versuches vereinigt und das Ganze (3,2 g) in 150 cm³ Chloroform gelöst, mit 150 cm³ Äther versetzt und an 60 g Al_2O_3 chromatographiert.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Smp.
1	Chloroform-Äther (1:1) . . .	—
2–3	Chloroform	260–269°
4	Chloroform	—
5–10	Chloroform	130°/178°
11	Chloroform-Methanol (99:1) .	130°/182°
12–13	Chloroform-Methanol (98:2) .	130°/180°
14–15	Chloroform-Methanol (96:4) .	130°/182°
16	Chloroform-Methanol (92:8) .	133°/178°
17	Chloroform-Methanol (84:16) .	—
18	Chloroform-Methanol (70:30) .	—
19	Chloroform-Methanol (40:60) .	—

Die Fraktionen 2—3 gaben wie oben noch 0,25 g Subst. B vom Smp. 264—267° (Zers.).

Die Fraktionen 5—16 kristallisierten nur aus Chloroform oder aus Aceton, wenn dies eine Spur Chloroform enthielt. Sie gaben zusammen 1,55 g Subst. C, Smp. ca. 176—182°¹⁾.

Total wurden aus 37 g Chloroformextrakt die folgenden Mengen an Kristallen erhalten: 0,21 g Subst. I, 0,19 g Subst. G, 30,5 g Subst. A (Colchicin), 0,72 g Subst. B, 1,55 g Subst. C.

Isolierung des Zuckers.

Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Phase von Versuch II (mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ gereinigt) wurde im Vakuum eingedampft. Der mit wenig Wasser verflüssigte Rückstand wurde mit abs. Alkohol versetzt, die Fällung abfiltriert und die Lösung erneut im Vakuum eingedampft und mit Alkohol gefällt. Die erneut filtrierte Lösung gab beim Stehen im Eisschrank Kristalle, die mit Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet wurden. Smp. 184—186°, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +66,9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,0465$ in Wasser).

209,3 mg Subst. zu 20,00 cm³; $l = 2$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{28} = +1,40^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit authentischem Rohrzucker gab keine Schmelzpunktniedrigung.

Substanz A = Colchicin.

Das isolierte Colchicin kristallisierte aus Äthylacetat-Äther in fast farblosen Nadeln; Smp. 154—156°, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -121,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,001$ in Chloroform) in Übereinstimmung mit der Literatur²⁾.

50,5 mg Subst. zu 5,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = -1,217^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Kristalle färbten sich schon nach kurzem Liegen an der Luft blassgelb. Die UV.-Absorptionsspektren eines frisch gereinigten, farblosen Präparates und eines etwa 5 Jahre alten, hellgelben waren aber identisch (Kurve A, Fig. 2)³⁾.

Ausführung der Reaktion nach Zeisel.

5 mg Substanz wurden in 5 cm³ Wasser gelöst. Die Hälfte der Lösung wurde in einem Reagensglas mit 6 cm³ 5-proz. HCl versetzt und 15 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten des zweiten Röhrchens wurden beide Teile mit 1 Tropfen 2-proz. FeCl_3 -Lösung versetzt. Beim Colchicin färbte sich nur die mit HCl hydrolysierte Probe grün, bei Colchicein beide Röhrchen. Wie Colchicin verhielten sich die Substanzen B, C, E₁ und G.

Substanz B.

Kristallisiert aus Äthylacetat-Äther in blassgelben Pyramiden vom Smp. 264—267°, mit Zersetzung und beginnender Sublimation von 244° an. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -171,2^\circ$ ($c = 1,0863$ in Chloroform).

10,870 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = 1,86^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet (Verlust 1,2%).

3,355 mg Subst. gaben 8,52 mg CO_2 und 1,90 mg H_2O (S. W.)

8,400 mg Subst. gaben 0,277 cm³ N_2 (20°; 735 mm) (S. W.)

2,043 mg Subst. verbr. 6,36 cm³ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ (385,40)	Ber. C 65,44	H 6,02	N 3,64	- OCH_3 32,20%
mit 4 Methoxyl	Gef. „ 65,77	„ 6,07	„ 3,72	„ 32,21%

¹⁾ Schwer feststellbar, da sehr zähe Schmelze.

²⁾ H. W. B. Clewer, S. J. Green & F. Tutin, Soc. 107, 844 (1915).

³⁾ Vgl. dagegen: H. Struve, Z. anal. Ch. 12, 164 (1873); C. Jacobý, Arch. exp. Pathol. et Pharmacol. 27, 129 (1890); R. Grewe, Naturwiss. 33, 187 (1946); F. Šantavý, Publ. Fak. Med. Brno, 19, 159 (1945—46); F. Šantavý, Photochemical Products of Colchicine and of some of its derivatives. Biol. listy 1950 (im Druck).

Substanz B verhält sich gegen FeCl_3 wie Colchicin. Die Löslichkeiten sind ähnlich. B zeigt auch dasselbe polarographische Verhalten und ein sehr ähnliches Spektrum.

Einwirkung von Diazomethan. 58 mg Substanz B vom Smp. 264–267° wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit 7 cm³ ätherischer Diazomethanolösung (= 36 mg CH_2N_2) versetzt und 20 Stunden bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther wurde nur Ausgangsmaterial erhalten. Smp. und Mischprobe 264–267°.

Einwirkung von Bromwasser auf Substanz B. 10 mg Substanz B wurden in 5 cm³ Wasser gelöst und mit 5 cm³ gesättigtem Bromwasser versetzt. Der entstehende feine, gelbe Niederschlag wurde nach 24 Stunden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Ausbeute 13 mg, Smp. 144–147°. Zur Analyse wurden 6,30 mg nach *Stepanow*¹⁾ aufgeschlossen und das Brom-Ion polarographisch²⁾ bestimmt.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{NBr}_2$ (545,24) Ber. Br 29,31% Gef. Br 29,58%

Diese Substanz ist wie Dibromcolchicin unlöslich in Wasser, gut löslich in Chloroform und Methanol.

Substanz C.

Diese Substanz konnte bisher noch nicht aus einem chloroformfreien Lösungsmittel kristallisiert werden. Aus reinem Chloroform oder aus chloroformhaltigem Aceton wurden bei rascher Kristallisation hellgelbe Plättchen, bei langsamer Kristallisation Prismen erhalten, die bei ca. 176–182° schmolzen (Bildung einer zähen Schmelze); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -130,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,0118$ in Chloroform), nach halbstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 50°.

20,130 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = -2,63^\circ \pm 0,02^\circ$

Für die CH-Bestimmung wurde im Schiffchen zweimal mit wenig Wasser im Exsikkator abgedampft und der amorphe Rückstand 6 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet. Für die übrigen Bestimmungen wurde direkt wie oben getrocknet³⁾.

4,614 mg Subst. gaben 11,11 mg CO_2 und 2,65 mg H_2O (S. W.)

8,525 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N_2 (21°; 735 mm) (S. W.)

6,910 mg Subst. verbr. 14,488 cm³ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ (385,40) Ber. C 65,44 H 6,02 N 3,64 – OCH_3 24,15%

mit 3 Methoxyl Gef. „ 65,71 „ 6,42 „ 3,61 „ 21,67%

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer in Äthylacetat, unlöslich in Äther und Petroläther, *Zeisel*-Reaktion und Färbung mit H_2SO_4 waren gleich wie bei Colchicin.

Colchicin aus Substanz C. 500 mg Substanz C wurden in 30 cm³ Methanol gelöst, mit 40 cm³ ätherischer Diazomethanolösung (= 240 mg CH_2N_2) versetzt und 12 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde eingedampft und der Rückstand an 15 g alkali-freiem Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Äther-Chloroform (1:1), Chloroform und Chloroform-Methanol (99:1) eluierbaren Anteile gaben aus Äthylacetat-Äther 410 mg fast farblose, blassgelbliche Prismen; Smp. 154–156°; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -121,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,853$ in Chloroform).

0,0853 g Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{21} = -1,04^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit authentischem Colchicin schmolz genau gleich.

Zur weiteren Charakterisierung wurden 340 mg der bei der Methylierung erhaltenen Kristalle zur Umwandlung in Colchicein mit 10 cm³ 0,2-n. HCl 75 Minuten auf 100° erhitzt. Die nach Abkühlen ausgeschiedenen und im Vakuum getrockneten Nadeln gaben

¹⁾ *A. Stepanow*, B. **39**, 4056 (1907).

²⁾ *V. Sapara*, Čas. čes. lékár. Ved. pril. **62**, 132 (1949).

³⁾ Wahrscheinlich ist die Methoxylbestimmung darum zu tief ausgefallen.

aus Äthylacetat-Äther 290 mg blassgelbe Nadeln, Smp. 177—178°; $[\alpha]_D^{21} = -255,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,939$ in Chloroform).

0,0939 g Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -2,40^\circ \pm 0,02^\circ$

*Sorkin*¹⁾ fand für Colchicein Smp. 178—179° und $[\alpha]_D^{21} = -252,7^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform).

Äthyläther von Substanz C. 200 mg Substanz C wurden in 5 cm³ Methanol²⁾ gelöst, mit ätherischer Diazoäthanlösung versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand (220 mg) an 7 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert (je 20 cm³ Lösungsmittel pro Fraktion). Die mit Chloroform eluierbaren Anteile (107 mg) gaben aus Äthylacetat-Äther 82 mg Äthyläther von Substanz C. Die mit Chloroform-Methanol (2—16% Methanolgehalt) eluierbaren Anteile (67 mg) gaben aus Chloroform noch unveränderte Substanz C vom Smp. 130—180°.

Das Äthoxyderivat kristallisierte aus Äthylacetat-Äther in blassgelblichen Plättchen vom Smp. 232—234°; $[\alpha]_D^{23} = -135,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,744$ in Chloroform).

74,4 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = -1,01^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

3,417 mg Subst. gaben 8,29 mg CO₂ und 2,00 mg H₂O (*S. W.*)

4,758 mg Subst. gaben 0,149 cm³ N₂ (21°; 728 mm) (ETH)

C ₂₃ H ₂₇ O ₆ N	Ber. C 66,81	H 6,58	N 3,39%
(413,46)	Gef. „ 66,21	„ 6,55	„ 3,48%

Auch die Wiederholung der C-Bestimmung gab immer etwas zu tiefe C-Werte.

Acetylderivat von Substanz C. 150 mg Substanz C (aus Herbstzeitlosensamen), 200 mg wasserfreies Kaliumacetat und 8 cm³ Acetanhydrid wurden 2 Tage bei 45° stehengelassen und anschliessend 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in wenig Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen 162 mg Rückstand. Aus Äthylacetat-Äther oder aus Methanol-Äther farblose zu kleinen Rosetten vereinigte Nadeln, Smp. 231—233°, $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,671$ in Chloroform).

67,1 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,77^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet.

18,36 mg Subst. verbr. 7,61 cm³ 0,1-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*J*)

15,09 mg Subst. verbr. 1,72 cm³ 0,04-n. NaOH (Acetylbest. Verseifung mit alkohol. NaOH 1,5 Std.) (*J*)

C₂₃H₂₅O₇N (427,44) mit 3 Methoxyl- und 2 Acetylgruppen

Ber. —OCH₃ 21,77 —COCH₃ 20,13% Gef. —OCH₃ 21,45 —COCH₃ 19,61%

Desmethyl-colchicinsäure C.

a) Ausacetylierter Substanz C. 560 mg Acetat von Substanz C vom Smp. 231—233° wurden mit der Lösung von 0,3 g Natrium in 40 cm³ Methanol 45 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in 30 cm³ Wasser gelöst, mit HCl angesäuert und mit 100 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Eindampfen im Vakuum und Kristallisation aus Äthylacetat-Äther gab 410 mg nicht ganz reine Säure in farblosen Prismen vom Smp. 258—260°.

b) Aus freier Substanz C (V). 230 mg Substanz C gaben mit 0,2 g Na in 20 cm³ Methanol wie oben behandelt 135 mg krist. Säure, Smp. 257—260°.

Colchicinsäure-methylester (X) aus Desmethyl-colchicinsäure C.

50 mg Desmethyl-colchicinsäure C wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolung versetzt und 12 Stunden bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther gab 42 mg farblose Prismen, Smp. 261—262°. Im Vakuum völlig sublimierbar.

¹⁾ *M. Sorkin*, *Helv.* **29**, 246 (1946).

²⁾ Hier wäre die Verwendung von Chloroform oder Äthanol richtiger gewesen.

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.
 18,21 mg Subst. verbr. $10,78\text{ cm}^3$ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (J)
 15,49 mg Subst. verbr. $1,13\text{ cm}^3$ 0,04-n. NaOH (Acetylbest. Verseifung mit 50-proz. H_2SO_4 , 3 Std. 100°) (J)

$C_{22}H_{25}O_6N$ (399,43) mit 4 Methoxylgruppen und einer Acetylgruppe
 Ber. $-OCH_3$ 31,04 $-COCH_3$ 10,77% Gef. $-OCH_3$ 30,34 $-COCH_3$ 12,54%

Authentischer Colchicinsäure-methylester sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Acetyl-desmethyl-colchicinsäure C aus Desmethyl-colchicinsäure C.

500 mg Desmethyl-colchicinsäure C, 600 mg wasserfreies Kaliumacetat und 5 cm^3 Acetanhydrid wurden 2 Tage bei 45° stehengelassen und anschliessend 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach mehrmaligem Abdampfen im Vakuum mit etwas Toluol wurde das Rohprodukt direkt methyliert.

Acetyl-desmethyl-colchicinsäure-methylester C.

525 mg von obigem Rohprodukt wurden in 20 cm^3 Methanol gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum gab 530 mg rohen Ester. Dieser wurde in 50 cm^3 Chloroform-Äther (1:9) gelöst und an 15 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (1:9) und (1:2) eluierbaren Anteile gaben aus Äthylacetat-Äther 360 mg farblose Prismen, Smp. $234-236^\circ$. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

19,35 mg Subst. verbr. $8,05\text{ cm}^3$ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (J)
 26,11 mg Subst. verbr. $3,03\text{ cm}^3$ 0,04-n. NaOH (Acetylbest. Verseifung mit alkohol. NaOH, 1,5 Std.) (J)

$C_{23}H_{25}O_7N$ (427,44) mit 3 Methoxylgruppen und 2 Acetylgruppen
 Ber. $-OCH_3$ 21,77 $-COCH_3$ 20,13% Gef. $-OCH_3$ 21,51 $-COCH_3$ 19,94%

Substanz G.

Substanz G schied sich aus Äthylacetat-Äther als farbloses Kristallpulver ab; Smp. $187-189^\circ$; $[\alpha]_D^{19} = -139,20 \pm 2^\circ$ ($c = 0,927$ in Chloroform).

$92,7\text{ mg}$ Subst. zu $10,00\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = -1,290 \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet (kein Gew.-Verlust).

4,050 mg Subst. gaben $9,89\text{ mg CO}_2$ und $2,35\text{ mg H}_2O$ (S. W.)
 3,710 mg Subst. gaben $9,15\text{ mg CO}_2$ und $2,18\text{ mg H}_2O$ (S. W.)¹⁾
 8,172 mg Subst. gaben $0,281\text{ cm}^3 N_2$ (21° ; 733 mm) (S. W.)
 7,821 mg Subst. gaben $0,263\text{ cm}^3 N_2$ (24° ; 733 mm) (S. W.)¹⁾
 3,173 mg Subst. verbr. $9,75\text{ cm}^3$ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)
 2,349 mg Subst. verbr. $7,25\text{ cm}^3$ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)
 $C_{22}H_{25}O_6N$ (399,43) mit 4 Methoxyl Ber. C 66,15 H 6,31 N 3,52 $-OCH_3$ 31,04%
 $C_{23}H_{27}O_6N$ (413,46) mit 4 Methoxyl Ber. C 66,81 H 6,58 N 3,39 $-OCH_3$ 30,00%
 Gef. „ 66,48 „ 6,49 „ 3,85 „ 31,81%
 Gef. „ 67,30¹⁾ „ 6,58¹⁾ „ 3,73¹⁾ „ 31,91%

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform und Äthylacetat, sehr schwer in Äther, unlöslich in Petroläther. Mit $FeCl_3$ gibt die wässrige Lösung keine Färbung, wohl aber nach vorheriger Hydrolyse mit HCl. Sie ist polarographisch reduzierbar und die Lösung zeigt im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $350\text{ m}\mu$ wie Colchicin. In konz. H_2SO_4 löst sie sich mit gelber Farbe.

¹⁾ Diese Werte wurden mit einem aus Herbstzeitlosen-Zwiebeln gewonnenen Präparat erhalten.

Einwirkung von Diazomethan. 40 mg Substanz G vom Smp 192—194°, in 5 cm³ Methanol gelöst, wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung versetzt und 4 Stunden bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther gab nur Ausgangsmaterial.

Substanz I.

Substanz I kristallisierte aus Äthylacetat-Äther in farblosen Nadeln; Smp. 184—186°; $[\alpha]_D^{23} = +307,6^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,894$ in Chloroform).

89,4 mg Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +2,75^\circ \pm 0,04^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet (kein Gew.-Verlust).

3,520 mg Subst. gaben 8,56 mg CO₂ und 1,94 mg H₂O (*S. W.*)

6,708 mg Subst. gaben 0,217 cm³ N₂ (21°; 733 mm) (*S. W.*)

2,250 mg Subst. verbr. 6,72 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

2,661 mg Subst. verbr. 7,96 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

C₂₂H₂₅O₆N (399,43) Ber. C 66,15 H 6,31 N 3,52 — OCH₃ 31,04%

mit 4 Methoxyl Gef. „ 66,36 „ 6,17 „ 3,62 „ 30,92; 30,93%

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform und Essigester, sehr wenig in Äther, praktisch unlöslich in Petroläther. Polarographisch ist sie nicht reduzierbar. Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben. In konz. H₂SO₄ löst sie sich mit orange Farbe. Die wässrige Lösung gibt mit FeCl₃ keine Färbung, ebenfalls nicht nach Kochen mit verd. HCl.

Substanz D aus Herbstzeitlosenblüten.

Aus Äthylacetat-Äther hellgelbe Nadeln, Smp. 235—237° (Zers. Sint. ab 210°); $[\alpha]_D^{18} = +294^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform).

Die Substanz gibt mit 80-proz. H₂SO₄ eine karminrote Lösung, die nach 1 Stunde gelb wird.

Colchicein (I) aus Substanz G (IV).

500 mg Substanz G wurden in 10 cm³ 0,2-n. HCl 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgentscht, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Essigester-Äther umkristallisiert. Erhalten wurden 370 mg hellgelbe Nadeln, Smp. 176—178°; $[\alpha]_D^{22} = -252,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,773$ in Chloroform).

77,3 mg Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -1,95^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit Colchicein aus Colchicin gab keine Depression.

Colchicinsäure (IX) aus Substanz G (IV).

200 mg Substanz G wurden mit der Lösung von 0,2 g Natrium in 20 cm³ Methanol 75 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in 25 cm³ Wasser gelöst und mit HCl angesäuert. Die ausfallenden Kristalle (130 mg) schmolzen bei 220—245°. Umkristallisieren aus Essigester-Äther gab 62 mg farblose Nadeln, Smp. 261—264°. Authentische Colchicinsäure sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Methylester. 30 mg der reinen Säure aus Substanz G wurden in 4 cm³ Methanol gelöst, mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt und 15 Minuten bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Essigester-Äther gab 21 mg farblose Prismen, Smp. 260—261°, völlig sublimierbar. Authentischer Colchicinsäuremethylester sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

N-Formyl-desacetyl-colchicein (I bzw. VI, aber $R' = HCO$).

Desacetyl-colchicein (I, bzw. VI, aber $R' = H$)¹⁾ wurden nach *Zeisel*¹⁾²⁾ bereitet. Das dort nicht genau beschriebene Material konnte aus Methanol in gelben, zu Rosetten vereinigten Prismen erhalten werden. Smp. 125–127°; $[\alpha]_D^{26} = -231,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,943$ in Chloroform).

94,3 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = -2,18^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Formylierung wurde 1 g dieser Kristalle mit 10 cm³ reiner Ameisensäure 6 Stunden unter Rückfluss leicht gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt und abgenutscht. Ausbeute 95% Rohprodukt. Aus heissem Wasser langsam kristallisiert, hellgelbe, federartig verwachsene Prismen mit Doppel-Smp. 150–152°/172–215°. — Aus Methanol-Wasser durch Einengen im Vakuum rasch kristallisiert, hellgelbe, zu Rosetten verwachsene Prismen, Smp. 150–152°. Aus Äthylacetat-Äther kristallisiert der Stoff schlechter und zeigt auch nur einfachen Smp. 149–152°; $[\alpha]_D^{24} = -280,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,151$ in Chloroform).

115,1 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = -3,23^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde ein aus Äthylacetat-Äther kristallisiertes Präparat 2 Stunden im Hochvakuum bei 120° über P₂O₅ getrocknet.

3,950 mg Subst. gaben 9,36 mg CO₂ und 2,16 mg H₂O (OAB)

C₂₀H₂₁O₆N (371,38) Ber. C 64,68 H 5,70% Gef. C 64,66 H 6,12%

Teilsynthese von Substanz B (N-Formyl-desacetyl-colchicin) (III).

1,32 g N-Formyl-desacetyl-colchicein (I, bzw. VI, aber $R' = HCO$) (Rohprodukt) wurden in 15 cm³ Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stengelassen. Eindampfen gab 1,34 g amorphes Rohprodukt, das an 40 g alkalifreiem Al₂O₃ (reaktiviert bei 190°) chromatographiert wurde. Die mit reinem Chloroform sowie mit Chloroform-Methanol (bis 4% Methanol) eluierbaren Anteile gaben aus Essigester-Äther 0,45 g (= 33%) blassgelbliche, zu Rosetten vereinigte Prismen, aus Methanol-Äther blassgelbe Bipyramiden, Smp. 264–267° (Zers.); $[\alpha]_D^{24} = -175,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,794$ in Chloroform).

97,4 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = -1,71^\circ \pm 0,02^\circ$

4,159 mg Subst. gaben 9,91 mg CO₂ und 2,40 mg H₂O (OAB)

C₂₁H₂₃O₆N (385,40) Ber. C 65,44 H 6,02% Gef. C 65,05 H 6,46%

Die Mischprobe mit Substanz B schmolz genau gleich.

N-Formyl-desacetyl-colchicinsäure (XI) und Methylester (XII).

a) Aus teilsynthetischem N-Formyl-desacetyl-colchicin. 100 mg N-Formyl-desacetyl-colchicin (teilsynthetisch) vom Smp. 264–267° wurden mit der Lösung von 0,1 g Na in 10 cm³ Methanol 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei XI aus Subst. G beschrieben gab 66 mg rohe Säure vom Smp. 220–224°. Aus Äthylacetat 47 mg farblose Kristalle, Smp. 222–225°. Diese nicht ganz reine Säure wurde in 3 cm³ Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand (50 mg) an 2 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (1:2) eluierbaren Anteile (38 mg) gaben aus Äthylacetat-Pentan 33 mg farblose Nadeln, Smp. 173–175°; $[\alpha]_D^{26} = -156,4^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 1,10$ in Chloroform).

33,0 mg Subst. zu 3,0 cm³; $l = 0,5$ dm; $\alpha_D^{26} = -0,86^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

4,696 mg Subst. gaben 11,21 mg CO₂ und 2,59 mg H₂O (OAB)

C₂₁H₂₃O₆N (385,40) Ber. C 65,44 H 6,02% Gef. C 65,20 H 6,17%

¹⁾ *S. Zeisel*, M. 9, 10 (1888).

²⁾ *G. Johann & S. Zeisel*, M. 9, 875 (1888).

b) Aus Substanz B. 100 mg Substanz B, wie oben behandelt, gaben 61 mg rohe und 53 mg umkristallisierte Säure vom Smp. 222—225°, Mischprobe 221—225°. Daraus wie oben 40 mg Methylester als farblose Nadeln, Smp. 173—175°; $[\alpha]_D^{26} = -158,5^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,650$ in Chloroform).

13,0 mg Subst. zu 2,0 cm³; $l = 0,5$ dm; $\alpha_D^{26} = -0,515^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Präparat schmolz genau gleich. In konz. H₂SO₄ löst sich dieser Ester mit blassgelber Farbe.

Iso-äthyl-colchicein (VIII).

0,55 g Colchicein vom Smp. 178—179° wurden in 10 cm³ abs. Chloroform gelöst, mit ätherischer Diazoäthanlösung (frei von Alkohol) versetzt und 10 Stunden bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 70° eingedampft und der Rückstand (0,6 g) an 15 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 40 cm³ Lösungsmittel. Die ersten 5 Fraktionen (eluiert mit Äther-Chloroform (9:1) und 2:1)) gaben insgesamt 170 mg amorphes Material, das auch nach Impfen mit den Substanzen G und F nicht kristallisierte; die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = -143,7^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,508$ in Chloroform).

Die Fraktionen 6—13 (eluiert mit Äther-Chloroform (2:1), (1:1) sowie mit reinem Chloroform gaben insgesamt 403 mg Material. Aus Äthylacetat-Äther 175 mg reines Iso-äthyl-colchicein.

Mit Chloroform-Methanol liessen sich hierauf nur noch Spuren amorphen Materials eluieren.

Bei einem zweiten Versuch wurde 1 g Colchicein in 10 cm³ Methanol mit ätherischer Diazoäthanlösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stehengelassen. Nach Aufarbeitung wurde an 30 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (1:1) sowie die erste mit reinem Chloroform eluierte Fraktion lieferten zusammen 700 mg Rückstand, aus Äthylacetat-Äther 650 mg kristallisiertes VIII.

Vier weitere mit reinem Chloroform erhaltene Fraktionen hinterliessen zusammen nur noch 17 mg Rückstand. Aus Äthylacetat 7 mg Kristalle vom Smp. 317—320°, schwer löslich in Äthylacetat.

Mit Chloroform-Methanol (8% Methanol) liessen sich noch 164 mg Material eluieren, das nicht weiter untersucht wurde.

Das Hauptprodukt gab aus Äthylacetat-Äther blassgelbliche Prismen, Smp. 215—218°/223—225°; $[\alpha]_D^{19} = -293,7^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,623$ in Chloroform).

62,3 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -1,83^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

4,488 mg Subst. gaben 10,90 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O (OAB)

1,650 mg Subst. gaben 4,04 mg CO₂ und 0,95 mg H₂O (OAB)

C₂₃H₂₇O₆N (413,46) Ber. C 66,81 H 6,58% Gef. C 66,31; 66,82 H 6,81; 6,44%

Die Mischprobe mit Isocolchicin schmolz bei 200—214°.

Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikroanalytisches Labor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung E. Thommen) (OAB), bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dr. E. Wiesenberger, Graz (S. W.) und im Spolek pro chemickou a hutní výrobu (Leitung Doc. Dr. M. Jureček) (J), Rybitví.

Zusammenfassung.

Aus den Samen der Herbstzeitlose, Colchicum autumnale L., wurden ausser dem bekannten Colchicin in kleiner Menge noch vier kristallisierte Stoffe isoliert, die als Substanzen B, C, G und I bezeichnet wurden.

Die Konstitution von Substanz B konnte durch Teilsynthese eindeutig als N-Formyl-desacetyl-colchicin aufgeklärt werden. Substanz C ist ein Desmethyl-colchicin, das im Benzolkern an Stelle einer Methoxylgruppe eine Hydroxylgruppe trägt. Durch Diazomethan wird sie in Colchicin übergeführt, durch Diazoäthan in einen kristallisierten Äthyläther. — Substanz G ist entweder ein Homologes des Colchicins oder mit ihm isomer. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure geht sie in Colchicein über, mit Na-methylat in Colchicinsäure. Die Konstitution von Substanz I ist unsicher, die Analysenwerte sprechen dafür, dass sie mit Colchicin isomer ist.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

Biologický ústav lékařské fakulty Palackého university,
Olomouc (Tschechoslowakei).

211. Porphyrinfarbstoffe und Porphyrin-Metallkomplexe in schweizerischen Bitumina.

Geochemische Untersuchungen V¹⁾

von Max Blumer.

(16. VIII. 50.)

Der Nachweis von Porphyrinverbindungen in bituminösen Gesteinen wurde erstmals durch A. Treibs²⁾ im Jahre 1934 geleistet. Im gleichen Jahr erschien eine Mitteilung von C. Dhéré & G. Hradil³⁾, die in den Extrakten von bituminösen Schiefern, darunter denjenigen aus Serpiano (Tessin), charakteristische Absorptions- und Fluoreszenzbanden festgestellt hatten. Sie vermuteten, dass es sich dabei ebenfalls um Porphyrinspektren handle. Erst im folgenden Jahr gelang es Treibs⁴⁾ zu zeigen, dass diese Spektren den Vanadium- und Eisenkomplexen von Desoxo-phyllerythrin und seinem Ätioporphyrin sowie freien Porphyrinfarbstoffen zuzuordnen sind, die in diesen Gesteinen oft in hoher Konzentration vorkommen. Treibs konnte in zahlreichen Erdölen, Asphalten, Erdwachsen, Kohlen, Phosphoriten und bituminösen Schiefern die Anwesenheit von Porphyrinfarbstoffen nachweisen. Dabei zeigte es sich, dass die Bitumina von Serpiano (dort als bituminöse Schiefer von Meride bezeichnet) weitaus den grössten Farbstoffgehalt aufweisen. Durch quantitative

¹⁾ IV. Mitteilung, Helv. **33**, 1568 (1950).

²⁾ A. Treibs, A. **509**, 103 (1934).

³⁾ C. Dhéré & G. Hradil, Schweiz. min.-petr. Mitt. **14**, 279 (1934).

⁴⁾ A. Treibs, A. **517**, 172 (1935).

Die Konstitution von Substanz B konnte durch Teilsynthese eindeutig als N-Formyl-desacetyl-colchicin aufgeklärt werden. Substanz C ist ein Desmethyl-colchicin, das im Benzolkern an Stelle einer Methoxylgruppe eine Hydroxylgruppe trägt. Durch Diazomethan wird sie in Colchicin übergeführt, durch Diazoäthan in einen kristallisierten Äthyläther. — Substanz G ist entweder ein Homologes des Colchicins oder mit ihm isomer. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure geht sie in Colchicein über, mit Na-methylat in Colchicinsäure. Die Konstitution von Substanz I ist unsicher, die Analysenwerte sprechen dafür, dass sie mit Colchicin isomer ist.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

Biologický ústav lékařské fakulty Palackého university,
Olomouc (Tschechoslowakei).

211. Porphyrinfarbstoffe und Porphyrin-Metallkomplexe in schweizerischen Bitumina.

Geochemische Untersuchungen V¹⁾

von Max Blumer.

(16. VIII. 50.)

Der Nachweis von Porphyrinverbindungen in bituminösen Gesteinen wurde erstmals durch A. Treibs²⁾ im Jahre 1934 geleistet. Im gleichen Jahr erschien eine Mitteilung von C. Dhéré & G. Hradil³⁾, die in den Extrakten von bituminösen Schiefern, darunter denjenigen aus Serpiano (Tessin), charakteristische Absorptions- und Fluoreszenzbanden festgestellt hatten. Sie vermuteten, dass es sich dabei ebenfalls um Porphyrinspektren handle. Erst im folgenden Jahr gelang es Treibs⁴⁾ zu zeigen, dass diese Spektren den Vanadium- und Eisenkomplexen von Desoxo-phyllerythrin und seinem Ätioporphyrin sowie freien Porphyrinfarbstoffen zuzuordnen sind, die in diesen Gesteinen oft in hoher Konzentration vorkommen. Treibs konnte in zahlreichen Erdölen, Asphalten, Erdwachsen, Kohlen, Phosphoriten und bituminösen Schiefern die Anwesenheit von Porphyrinfarbstoffen nachweisen. Dabei zeigte es sich, dass die Bitumina von Serpiano (dort als bituminöse Schiefer von Meride bezeichnet) weitaus den grössten Farbstoffgehalt aufweisen. Durch quantitative

¹⁾ IV. Mitteilung, Helv. **33**, 1568 (1950).

²⁾ A. Treibs, A. **509**, 103 (1934).

³⁾ C. Dhéré & G. Hradil, Schweiz. min.-petr. Mitt. **14**, 279 (1934).

⁴⁾ A. Treibs, A. **517**, 172 (1935).

chromatographische Aufarbeitung eines Benzolextrakts einer im Horizont leider nicht genau festgelegten Gesteinsprobe isolierte *Treibs* 0,33% Vanadium-Porphyrinkomplex.

Diese Befunde waren für die Entwicklung der modernen Auffassung über Bildung und Diagenese der Bitumina ausserordentlich wichtig; *Treibs*¹⁾ konnte damit die vorwiegend pflanzliche Herkunft des Erdöls beweisen und die physikalisch-chemischen Umweltsbedingungen bei der Bildung dieser Sedimente recht genau umschreiben.

Die bituminösen Gesteine, in denen sich die Vanadium-Komplexe von Porphyrinen finden, weisen oft recht erhebliche Vanadiumkonzentrationen auf, deren Entstehung nicht mit einem Anreicherungsprozess durch Auslese der Ionen nach ihrem Ionenpotential zu erklären ist. Verschiedene Autoren (*Treibs*²⁾, *Bader*³⁾ und *Haberlandt*⁴⁾) nahmen deshalb an, dass Vanadium durch Eingehen einer komplexen Bindung an die Porphyrinfarbstoffe „abgefangen“ und angereichert werde.

Seit den Untersuchungen von *Treibs* sind keine schweizerischen Bitumina mehr auf das Vorkommen von Porphyrinfarbstoffen untersucht worden. Wir machten es uns deshalb zur Aufgabe, eine Reihe solcher Gesteine und besonders das Profil der Lagerstätte von Serpiano qualitativ und quantitativ zu analysieren, um neue Anhaltspunkte über die Anreicherung des Vanadiums in diesen Gesteinen zu gewinnen.

A. Qualitative Untersuchungen.

Die Porphyrine und ihre Komplexe lassen sich in Bitumenextrakten an ihren sehr intensiven und typischen Spektren leicht erkennen. Die Bestimmungen wurden wie folgt ausgeführt:

1 g des feingepulverten Gesteins wurde einige Minuten lang mit 5 cm³ Chloroform ausgekocht; dann wurde in eine Messküvette filtriert und der Mittelpunkt der Banden mit Hilfe eines Prismenspektrometers mit Teilkreis und Nonius bestimmt. Die Messung wurde nach geeigneter Verdünnung wiederholt. Die Messgenauigkeit hängt von der Intensität, Breite und Steilheit der Banden ab. Der Fehler dürfte für intensive Banden um 6500 Å nicht mehr als ± 20 Å und um 5500 Å nicht mehr als ± 10 Å betragen; für schwache und breite Banden kann er auf ± 30 –50 Å ansteigen.

Bei dieser Bestimmungsmethode liegt die Nachweisgrenze für Porphyrine sehr viel höher als bei der Isolierung der Farbstoffe nach *Treibs*⁵⁾ mit Bromwasserstoff-Eisessig; sie ermöglicht jedoch die Identifizierung verschiedener Metallkomplexe neben freien Farbstoffen.

¹⁾ *A. Treibs*, A. **510**, 42 (1934); Angew. Ch. **49**, 682 (1936).

²⁾ *A. Treibs*, Angew. Ch. **49**, 682 (1936).

³⁾ *E. Bader*, Zbl. Min., Abt. A, 164 (1937).

⁴⁾ *H. Haberlandt*, M. **77**, 293 (1946).

⁵⁾ *A. Treibs*, A. **517**, 172 (1935).

Ergebnisse der qualitativen Bestimmungen.

a) Negative Befunde.

In den folgenden Gesteinen konnten mit der beschriebenen Nachweismethode keine Porphyrintfarbstoffe oder Komplexe aufgefunden werden:

Ölsandstein, Chattien, Tertiär, Dardagny (Genf);

Bitumen (gewandert), Trias, Pugerna-Arogno (Tessin);

Asphalt, Urgon, Kreide, Val de Travers (Neuenburg);

Bituminöser Mergel, Rotliegendes, Perm, Bohrung Wintersingen (Bohrtiefe 390 m) (Baselland);

Gagat, Oxfordien, Malm, Grellingen (Berner Jura);

Gagat, Vogesenschotter, Pliozän, Charmoille (Bern);

Gagat, Septarienton, Stampien, Tertiär, Binningen (Baselland);

Kohle, Priabonien, Eozän, Schlafegg, Kandertal (Bern);

Kohle, bituminös, Chattien, Tertiär, Palézieux (Waadt);

Kohle, Schilfsandstein, Keuper, Neuwelt (Baselland).

b) Positive Befunde.

In den folgenden Gesteinen konnten Porphyrine und ihre Komplexe nachgewiesen werden:

A: Posidonienschiefer, Lias, Mt. Terri (Berner Jura);

B: Bituminöser Mergel, Scaglia, Kreide, Breggia-Schlucht (Tessin);

S II—S XIX¹⁾: Grenzbitumen, Anisien-Ladinien, Trias, Serpiano (Tessin).

In Tabelle I sind die Maxima der Absorptionsbanden der einzelnen Extrakte zusammengestellt.

Tabelle I.

Gestein	Maxima der Absorptionsbanden in Å									
A					5755	5680	5545	5335		
B					5725		5545		5120	
S II		6425	6130		5740			5380		
S III		6390	6145		5755			5380		
S V		6405	6130		5730			5375		
S IX		6425	6130		5730			5375		
S X		6425	6130		5720			5375		
S XI			6130	5940	5730			5375		
S XII		6405	6130		5730			5365		
S XIII		6405	6115	5955	5720			5355		
S XIV		6405	6130		5720			5375		
S XV a		6390	6130		5740			5365		
S XV b		6390	6115		5720			5365		
S XVI		6405	6130		5730			5365		
S XVII		6405	6145		5730			5375		
SS	6620	6440	6130		5740			5375		
S XVIII	6620	6425	6195 6095	5925	5730	5670		5365		4970
S XIX		6405	6145		5730			5375		

¹⁾ Zur Bezeichnung der Schichtenfolge siehe: *M. Blumer & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **33**, 45 (1950).

Salzsäurefraktionierung.

Durch Ausschütteln ihrer ätherischen Lösung mit Salzsäure verschiedener Konzentration lassen sich Porphyrinfarbstoffe nach ihrer Basizität trennen. So kann das Desoxo-phyllerythrin und sein Ätioporphyrin aus ätherischer Lösung quantitativ in 4-proz. Salzsäure übergeführt werden; damit gelingt die Abtrennung von Komplexen und schwächer basischen Farbstoffen.

Auffallenderweise lassen sich aber diese beiden Desoxofarbstoffe aus äthylätherischer Lösung der Extrakte von Serpiano durch 4- und 7-proz. Salzsäure nicht ausschütteln, obwohl das Spektrum ihre Anwesenheit wahrscheinlich macht; vermutlich werden sie durch Lösungsgenossen in der Ätherphase zurückgehalten. Erst 20-proz. und noch stärkere Salzsäure lösen ein Gemisch freier Porphyrine mit unübersichtlichem Spektrum; gleichzeitig steigt aber auch der Äthergehalt der wässrigen Phase, damit nimmt die Löslichkeit der Vanadiumkomplexe in der Säure zu, so dass eine scharfe Trennung verunmöglicht wird.

Wie wir feststellen konnten, gelingt jedoch mit Isopropyläther als Lösungsmittel eine weitgehende, wenn auch nicht quantitative Fraktionierung der Farbstoffe, über die hier kurz berichtet werden soll:

5 g bituminöser Mergel von Serpiano (S XVIII) wurden mit 50 cm³ Chloroform am Rückfluss eine halbe Stunde lang ausgezogen; nach Filtration wurde das Chloroform abdestilliert und der Rückstand, soweit er sich löste, in 150 cm³ Isopropyläther aufgenommen. Anschliessend wurde mit Portionen von je 40 cm³ Salzsäure vom Gehalt 4%, 7%, 20% und 36% jeweils bis zur Erschöpfung extrahiert. Das Spektrum der zurückbleibenden ätherischen Lösung wurde jeweils nach erschöpfender Extraktion mit einer

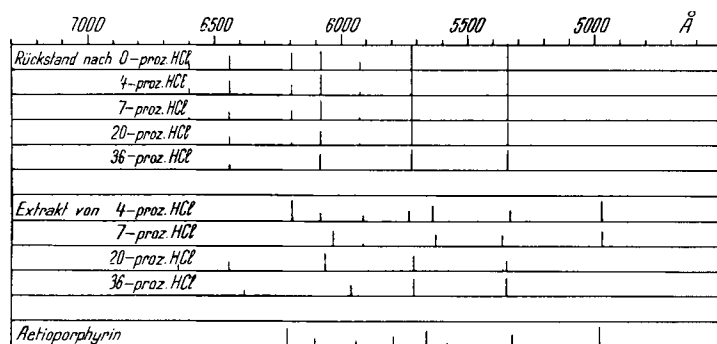


Fig. 1.

Salzsäurefraktionierung.

Oben: Bandenlage in der ätherischen Lösung nach Extraktion mit HCl der angegebenen Konzentration.

Mitte: Bandenlage der in Äther übergeführten Extrakte.

Unten: Spektrum des reinen Desoxo-phyllerythro-ätioporphyrins.

Angegeben ist immer die Lage der Bandenmitte, die Strichhöhe entspricht der Bandenintensität.

Salzsäure von bestimmtem Gehalt ausgemessen (Fig. 1). Die salzsauren Lösungen wurden mit Äther gewaschen; die 4-proz. Fraktion wurde nach Abpuffern mit Natriumacetat in Äther übergeführt, die anderen Fraktionen wurden mit Wasser auf den Gehalt der nächst niedrigen Fraktion verdünnt und ausgeäthert. Die Spektren der Ätherextrakte sind ebenfalls in Figur 1 zusammengestellt.

Zuordnung der Absorptionsbanden.

Die Banden um 5730 und 5370 Å sind den Vanadiumkomplexen und diejenigen bei 5545 und 5120 Å den Eisenkomplexen der beiden spektroskopisch identischen Desoxofarbstoffe zuzuordnen.

Grüne Farbstoffe verursachen die Absorptionsbanden bei 6620 und 6410 Å; nach den Ergebnissen der Salzsäurefraktionierung handelt es sich hier um schwach basische Verbindungen, die sich in der Fraktion mit 20-proz. Salzsäure anreichern.

Die drei stärksten Banden der freien Desoxofarbstoffe finden sich, ihrer Intensität nach geordnet, bei 4970, 6195 und 5675 Å. Die schwächeren Banden entgehen meist der Beobachtung, einige werden durch die sehr intensiven und breiten Vanadiumkomplex-Banden verdeckt. Auch die starke aber verwaschene Bande bei 4970 Å wird wegen der ansteigenden Eigenabsorption der Bitumina in diesem Gebiet nur selten deutlich sichtbar; in der 4-proz. Salzsäurefraktion sind aber ausser der schwächsten Bande alle gefunden worden.

Bei der Bande, die wir dreimal bei ca. 5940 Å messen konnten, handelt es sich wahrscheinlich um eine sehr schwache Bande der freien Desoxofarbstoffe; diese Annahme wird durch die Verringerung der Bandenintensität nach Ausschütteln mit 4-proz. Salzsäure gestützt.

Während *Treibs* in den Bitumina von Serpiano zwei Banden bei 6209 und 6091 Å feststellen konnte, finden wir fast durchwegs nur eine deutliche Bande mit dem Mittelpunkt bei ca. 6130 Å. Nur im farbstoffreichen Sediment von S XVIII konnten wir sie auflösen in einen Schatten bei 6195 Å und die Hauptbande bei 6095 Å. In der Lage stimmen sie mit zwei Banden der freien Farbstoffe überein, nach ihrem Intensitätsverhältnis und den Ergebnissen der Salzsäurefraktionierung kann es sich aber nur bei der längerwelligen Bande um eine solche des freien Desoxofarbstoffes handeln. Welcher Farbstoff die starke Bande bei 6095 Å verursacht, konnte bis jetzt nicht entschieden werden. Bei der Salzsäurefraktionierung erscheint sie schon in der 7- und vor allem in der 20-proz. Fraktion; sie bleibt aber auch noch im Restäther sichtbar. Es könnte demnach am ehesten ein schwach basischer Farbstoff, vielleicht auch ein Komplex vorliegen. Wir werden versuchen, diese Frage durch Aufarbeitung grösserer Gesteinsmengen zu klären.

Diskussion der qualitativen Befunde.

Porphyrinmengen, die sich mit der beschriebenen, relativ unempfindlichen Nachweismethode feststellen lassen, kommen nur in

den eigentlichen bituminösen Mergeln vor, die einen hohen Gehalt an organischen Substanzen enthalten.

Der Posidonienschiefer vom Mt. Terri enthält die Vanadium- und Eisenkomplexe neben freiem Farbstoff; das Kreidebitumen der Breggiaschlucht gab nur die Anwesenheit der Vanadium- und Eisenkomplexe zu erkennen.

Schon bei qualitativer Betrachtung fallen die Bitumina von Serpiano durch ihren ausserordentlich hohen Farbstoffgehalt auf; sie zeigen ein recht einheitliches Bild, nur bei Schicht S XI erkennt man deutlich, dass weniger Farbstoff vorhanden ist. In stark verdünnter Lösung dominieren die beiden Vanadiumkomplex-Banden, daneben erkennt man schon die zusammengesetzte Bande bei 6130 Å. In konzentrierterer Lösung werden dann auch die anderen Banden der freien Farbstoffe sichtbar. Die Bande des grünen Farbstoffes erscheint in der Regel erst dann, wenn die Konzentration so gross wird, dass die beiden Vanadiumkomplex-Banden zusammenfliessen; zweimal war dann auch die Bande bei 6620 Å zu erkennen.

Aus diesen Befunden folgt, dass in den Bitumina von Serpiano der Vanadiumkomplex vorherrscht, der Eisenkomplex konnte bisher nicht aufgefunden werden; daneben sind auch noch geringe Mengen freier Porphyrine und grüner Farbstoffe vorhanden.

B. Quantitative Untersuchungen.

Da die Extinktionskoeffizienten der wichtigsten in Bitumina vorkommenden Porphyrinfarbstoffe und ihrer Metallkomplexe von *Treibs*¹⁾ ermittelt wurden, ist die Bestimmung der Porphyrinkonzentration in Bitumenextrakten prinzipiell möglich; sie wird aber erschwert durch die Eigenfärbung der bituminösen Substanzen und durch die unvollständige Extraktion der Farbstoffe aus den Gesteinen.

Die erste Fehlerquelle dürfte bei der Bestimmung des Vanadium-Porphyrinkomplexes in den Bitumina von Serpiano kaum in Betracht fallen, wenn zur Extraktion Chloroform verwendet wird; die Eigenabsorption des mitextrahierten Bitumens fällt gegen das langwellige Gebiet des Spektrums, in dem die Messung durchgeführt wird, sehr stark ab, zudem besitzt der Vanadiumkomplex eine sehr hohe Extinktion und kommt in grosser Konzentration in dem Gestein vor.

Durch gute Lösungsmittel, wie Pyridin und Eisessig, lassen sich aus dem mit Chloroform erschöpfend extrahierten Gestein immer noch kleine Farbstoffmengen gewinnen; dabei werden aber auch erhebliche Mengen gefärbter bituminöser Substanzen herausgelöst. Um die beiden Fehlerquellen nicht ungebührlich zu erhöhen, verwendeten wir als Lösungsmittel Chloroform.

¹⁾ A. *Treibs*, A. **517**, 172 (1935).

Es ist also nicht zu erwarten, dass unsere Bestimmungen sehr genaue Resultate liefern; die zeitraubende quantitative Aufarbeitung der Bitumina auf Porphyrinfarbstoffe hätte aber die Entstehung neuer Fehler (Absorptionsverluste beim Aufschluss mit Bromwasserstoff-Eisessig) nicht ausgeschlossen. Wir glauben, dass die Ergebnisse mindestens grössenordnungsmässig richtig und untereinander vergleichbar sind.

Zur Bestimmung wurden von jeder Gesteinsprobe 1,00 g fein gepulvert und im Soxhlet erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit reinem Chloroform im Messkolben verdünnt und die Messung mit Hilfe des *König-Martens*-Spektralphotometers¹⁾ bei der Wellenlänge 5720 Å gegen reines Chloroform durchgeführt. Zur Mittelung wurde in allen vier Quadranten gemessen. Aus den Winkeln wurde in üblicher Weise die Extinktion berechnet und daraus mit Hilfe der von *Treibs* unter gleichen Arbeitsbedingungen ermittelten Extinktionskoeffizienten die Konzentration bestimmt.

Tabelle II.

Ergebnisse der quantitativen Bestimmungen (Profil von Serpiano).

Schicht	% V-Komplex	Schicht	% V-Komplex
S II	0,47	S XIV	0,48
S III	0,38	S XVa	0,34
S V	0,24	S XVb	0,30
S IX	0,35	S XVI	0,48
S X	0,36	S XVII	0,46
S XI	0,15	S S	0,42
S XII	0,36	S XVIII	0,58
S XIII	0,23	S XIX	0,41

Bestimmung des Vanadium-Gehalts der Extrakte.

Zur Entscheidung der Frage, ob Vanadium ausser als Porphyrinkomplex noch in anderer extrahierbarer Form in den Bitumina von Serpiano vorkommt, wurden zwei Vanadium-Bestimmungen an Extrakten durchgeführt; der Gesamt-Vanadiumgehalt der betreffenden Gesteinsproben ist schon früher mitgeteilt worden²⁾.

Das feingepulverte Gestein wurde im Soxhlet erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach Filtration wurde im Messkolben verdünnt, ein aliquoter Teil entnommen, eingedampft, im Vakuum-Exsikkator über Silicagel getrocknet und gewogen. Der Rückstand wurde dann zur Zerstörung der organischen Substanzen mit konzentrierter Salpetersäure unter Zugabe geringer Mengen Wasserstoffperoxyd mehrmals bis zum Verschwinden der gelben Färbung abgedampft. Anschliessend wurde das Vanadium nach der H_2O_2 -Methode (*Sandell*³⁾) spektralphotometrisch bestimmt; in der zweiten Küvette wurde eine gleich behandelte, aber nicht mit Wasserstoffperoxyd versetzte Probe verwendet.

¹⁾ Herrn Professor Dr. *P. Huber* (Physikalische Anstalt, Basel) danke ich für die Erlaubnis zur Benützung des Instruments.

²⁾ *M. Blumer & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **33**, 45 (1950).

³⁾ *E. B. Sandell*, *Colorimetric Determination of Traces of Metals*, New York 1944.

Den Resultaten der quantitativen Bestimmungen (Tabelle III) ist zu entnehmen, dass alles in den Extrakten vorhandene Vanadium an die Porphyrinfarbstoffe gebunden ist.

Tabelle III.

Schicht	S X	S S
Gesamter V-Gehalt des Gesteins	0,28 %	0,20 %
Organ. Substanzen, extrahierbar mit CHCl_3	3,12 %	2,42 %
Vanadium-Porphyrinkomplex im Gestein	0,36 %	0,42 %
daraus berechnet: komplex gebundenes Vanadium	0,033%	0,039%
Vanadium im Extrakt, bestimmt mit H_2O_2	0,033%	0,038%

Diskussion der quantitativen Bestimmungen.

Der Gehalt der einzelnen Schichten der Lagerstätte von Serpiano an Vanadium-Porphyrinkomplexen schwankt zwischen 0,15 und 0,58%, der gesamte Vanadiumgehalt zwischen 0,20 und 0,36%. Die Mittelwerte liegen bei 0,38% Komplex und 0,29% Vanadium. Da der Komplex nur 9% Vanadium enthält, macht das an Porphyrine gebundene Vanadium nur 0,034% oder etwas mehr als ein Zehntel des gesamten Vanadiums aus. Die Menge der freien Desoxofarbstoffe ist verhältnismässig klein; eine orientierende Bestimmung in der Schicht S XVIII zeigt, dass sie ungefähr hundertmal kleiner ist als diejenige der Komplexe.

Eine statistische Betrachtung der Analysendaten der einzelnen Schichten der Lagerstätte deckt eine ausgezeichnete Korrelation zwischen dem Glühverlust des Gesteins (der ungefähr seinem Gehalt an organischer Substanz entspricht) und dem Gehalt an Vanadiumkomplex auf. Aus dem Glühverlust kann nach der empirischen Formel (1) der Gehalt einer Probe an Vanadiumkomplex mit einer Standard-Abweichung von $\pm 0,056\%$ berechnet werden.

$$\text{Vanadiumkomplex} = 0,0103 \cdot \text{Glühverlust (1)}$$

Zwischen dem Gehalt des Gesteins an Vanadium-Komplex und dem gesamten Vanadiumgehalt besteht ebenfalls eine deutliche, wenn auch wesentlich schlechtere, Korrelation; die Standardabweichung eines aus einer analogen Formel berechneten Resultats beträgt $\pm 0,11\%$.

Welche geochemischen Aussagen lassen sich nun an Hand dieser Daten machen? — Eine Theorie über die Entstehung dieser Gesteine hat die gleichzeitige Anwesenheit von freien Farbstoffen, Vanadiumkomplexen und einer grossen Menge nicht an Porphyrine gebundenen Vanadiums zu erklären.

Diese Tatsachen schliessen eine Anreicherung des Vanadiums in einer späten diagenetischen Phase (*Bader*¹⁾) durch die beiden heute

¹⁾ E. Bader, Zbl. Min., Abt. A, 164 (1937).

in der Lagerstätte vorkommenden Desoxofarbstoffe oder nah verwandte Körper aus.

Auch eine primäre Anreicherung in einer späten diagenetischen Phase und nachherige direkte Zerstörung der organischen Komponenten der Komplexe oder ihre Zerlegung und Zerstörung der freien Farbstoffe ist nicht wahrscheinlich. Sobald dem Chlorophyll nahestehende Pyrrolfarbstoffe einmal in die rote Porphyrinform übergegangen sind, gehören sie zu den beständigsten organischen Bestandteilen solcher Lagerstätten, möglicherweise bewirkt auch die Komplexbildung eine weitere Beständigkeitserhöhung. Auch zeigt die Tatsache, dass ein grosser Teil der in den Bitumina von Serpiano vorhandenen Porphyrine noch gar nicht zu den Ätioporphyrinen decarboxyliert worden ist, wie wenig das Material thermisch und chemisch beansprucht wurde. — Die Spaltung der ausserordentlich stabilen Vanadiumkomplexe könnte nur durch einen noch stärkeren Komplexbildner erreicht werden. In den Extrakten liessen sich aber ausser den Porphyrinkomplexen keine anderen Vanadiumkomplexe nachweisen.

Auch vom geologischen Standpunkt aus erscheint die Vanadium-Anreicherung in den Bitumina von Serpiano in einer späteren diagenetischen Phase unwahrscheinlich; die Diffusion aus den umliegenden Gesteinen war kaum imstande, die zur Entstehung dieser Lagerstätten notwendigen Vanadiummengen zu mobilisieren.

Wenn man weiterhin die Chlorophyllabkömmlinge für die Anreicherung des Vanadiums in diesen Sedimenten verantwortlich machen will, bleibt nur folgende Erklärungsmöglichkeit:

Die Vanadiumanreicherung kam in einer sehr frühen Stufe der Diagenese zustande, als das Gestein noch unverfestigt mit dem Meerwasser in freiem Stoffaustausch stand. Sie erfolgte durch Komplexbildung mit einem dem Chlorophyll nahestehenden Farbstoff. Bei zunehmender Verfestigung des Gesteins hörte der Stoffaustausch mit der Umgebung allmählich auf, die überschüssigen freien Farbstoffe und die Komplexe machten die verschiedenen Stufen der von *Treibs*¹⁾ geschilderten Umwandlungsprozesse durch und wurden noch vor der Dehydrierung des grünen Systems zu den roten Porphyrinen zum grössten Teil zerstört. Das freiwerdende Vanadium ging in eine andere, möglicherweise anorganische Bindung über.

Gegen diese Ansicht spricht die Anwesenheit der freien Farbstoffe; sie hätten kaum ohne erneute Komplexbildung erhalten bleiben können, da ja diese Theorie eine hohe Bildungsgeschwindigkeit der Komplexe annimmt.

Eine widerspruchsfreie Erklärung des heutigen Zustands dieser Bitumina scheint nur noch durch folgende Hypothese möglich, die

¹⁾ A. *Treibs*, Angew. Ch. **49**, 682 (1936).

auf die Annahme einer Vanadiumanreicherung durch Pyrrolfarbstoffe ganz verzichtet:

Bei der Bildung der Gesteine der Bitumenlagerstätte von Serpiano fand aus nicht direkt voneinander abhängigen Ursachen gleichzeitig eine erhebliche Anreicherung von Vanadium und von Farbstoffen statt. Diese machten die von *Treibs* geschilderten Umwandlungsprozesse durch; im Laufe der Zeit ging dann das Vanadium in die hier stabilste Bindungsform — nämlich diejenige an die Porphyrine — über. Diese Reaktion erfolgt u. a. wegen des langsamen Stoffaustauschs ausserordentlich langsam und hat bis jetzt noch nicht zur Einstellung eines Gleichgewichtszustandes geführt, der bei der ausserordentlich hohen Beständigkeit der Porphyrinkomplexe ganz auf ihrer Seite liegt.

Wir sind der Ansicht, dass diese Annahme den geochemischen Gegebenheiten am besten gerecht wird, wahrscheinlich ist auch die Bildungsgeschwindigkeit der Vanadiumkomplexe unter den bei der Bildung dieser Gesteine möglichen Redoxpotential-, pH- und Temperaturbedingungen¹⁾ nicht gross genug, um die erste Annahme zu stützen.

In den gleichen Gesteinen haben sich auch andere Spurenelemente (z. B. Ni, Mo²⁾, U³⁾) stark angereichert. Da sie bisher in der Natur nie als Porphyrinkomplexe aufgefunden wurden, versuchte man auch nicht, ihre Anreicherung ähnlich wie diejenige des Vanadiums zu erklären. Es wäre möglich, dass ein spezifischer Faktor der Sedimentationsbedingungen, der zu der Anreicherung der organischen Substanzen führte, auch für diejenige des Vanadiums und der anderen Spurenelemente verantwortlich ist; die gute Korrelation zwischen dem Vanadiumgehalt und dem Glühverlust der Schichten von Serpiano spricht für diese Vermutung.

Die ausgezeichnete Korrelation zwischen dem Porphyringehalt und dem Gehalt an organischen Substanzen zeugt von grosser Einheitlichkeit in der Bildung und Diagenese aller Schichten der Lagerstätte. Sie ist um so bemerkenswerter, als die einzelnen Bitumenschichten von der Gesamtmächtigkeit von 7,7 m immer wieder von Dolomitbänken von insgesamt 29,0 m Mächtigkeit unterbrochen werden. Während der Bildung dieser Gesteine sind somit die spezifischen Sedimentationsbedingungen, die zu der Bildung dieses Lagerstättentyps führten, immer wieder auf längere Zeit unterbrochen worden; sie haben sich aber mit erstaunlicher Konstanz immer wieder eingestellt.

Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer danke ich für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte.

¹⁾ M. Blumer, *Helv.*, **33**, 1568 (1950).

²⁾ M. Blumer & H. Erlenmeyer, *Helv.* **33**, 45 (1950).

³⁾ H. Erlenmeyer, W. Oppliger, K. Stier & M. Blumer, *Helv.* **33**, 25 (1950).

Zusammenfassung.

Eine Reihe schweizerischer Bitumina wird durch Ausmessung der Absorptionsbanden qualitativ auf die Anwesenheit von Porphyrinfarbstoffen und Komplexen untersucht. Salzsäurefraktionierung aus isopropylätherischer Lösung ermöglicht eine teilweise Trennung der Farbstoffe.

Der Gehalt der einzelnen Schichten der Bitumenlagerstätte von Serpiano (Tessin) an Vanadiumporphyrinkomplexen wird spektralphotometrisch ermittelt, er beträgt im Durchschnitt 0,38%. Vom gesamten Vanadiumgehalt (im Mittel 0,29%) ist nur der an Porphyrine gebundene Anteil von ungefähr einem Zehntel mit Chloroform extrahierbar.

Ausser den Vanadiumkomplexen kommt noch eine ungefähr hundertmal geringere Menge von freien Porphyrinen neben Spuren grüner Farbstoffe vor.

Diese Ergebnisse machen es wahrscheinlich, dass durch nicht direkt voneinander abhängige Ursachen eine gleichzeitige Anreicherung von Vanadium und Farbstoffen zustande kam. Erst im Laufe der Zeit gingen die Porphyrinfarbstoffe die komplexe Bindung an Vanadium ein.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

212. Das Furocumarin und die β -D-Glucosido-furocumarinsäure aus den Samen von *Coronilla*-Arten.

23. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

von A. Stoll, A. Pereira und J. Renz.

(18. VIII. 50.)

In der 21. Mitteilung²⁾ dieser Reihe berichteten wir über Inhaltsstoffe der Samen von *Coronilla glauca*, im besondern über die daraus isolierten Herzglykoside und ihre Aglykone. Bei der Aufarbeitung von Extrakten dieser Droge begegneten wir in mehreren Fraktionen einer charakteristischen, sublimierbaren, chloroformlöslichen und leicht kristallisierenden Verbindung, die bei 167° schmilzt und der auf Grund von Analysen die Zusammensetzung $C_{11}H_6O_3$ zukommt. Besonders wenn die Samen vor der Verarbeitung in Wasser geweicht wurden, so dass Bedingungen für eine enzymatische Hydrolyse gegeben waren, liess sich diese Substanz durchschnittlich bis zu 1%

¹⁾ 22. Mitteilung, *Helv.* **33**, 286 (1950).

²⁾ A. Stoll, A. Pereira & J. Renz, *Helv.* **32**, 293 (1949).

Zusammenfassung.

Eine Reihe schweizerischer Bitumina wird durch Ausmessung der Absorptionsbanden qualitativ auf die Anwesenheit von Porphyrinfarbstoffen und Komplexen untersucht. Salzsäurefraktionierung aus isopropylätherischer Lösung ermöglicht eine teilweise Trennung der Farbstoffe.

Der Gehalt der einzelnen Schichten der Bitumenlagerstätte von Serpiano (Tessin) an Vanadiumporphyrinkomplexen wird spektralphotometrisch ermittelt, er beträgt im Durchschnitt 0,38%. Vom gesamten Vanadiumgehalt (im Mittel 0,29%) ist nur der an Porphyrine gebundene Anteil von ungefähr einem Zehntel mit Chloroform extrahierbar.

Ausser den Vanadiumkomplexen kommt noch eine ungefähr hundertmal geringere Menge von freien Porphyrinen neben Spuren grüner Farbstoffe vor.

Diese Ergebnisse machen es wahrscheinlich, dass durch nicht direkt voneinander abhängige Ursachen eine gleichzeitige Anreicherung von Vanadium und Farbstoffen zustande kam. Erst im Laufe der Zeit gingen die Porphyrinfarbstoffe die komplexe Bindung an Vanadium ein.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

212. Das Furocumarin und die β -D-Glucosido-furocumarinsäure aus den Samen von *Coronilla*-Arten.

23. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

von A. Stoll, A. Pereira und J. Renz.

(18. VIII. 50.)

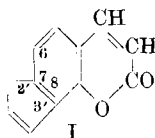
In der 21. Mitteilung²⁾ dieser Reihe berichteten wir über Inhaltsstoffe der Samen von *Coronilla glauca*, im besondern über die daraus isolierten Herzglykoside und ihre Aglykone. Bei der Aufarbeitung von Extrakten dieser Droge begegneten wir in mehreren Fraktionen einer charakteristischen, sublimierbaren, chloroformlöslichen und leicht kristallisierenden Verbindung, die bei 167° schmilzt und der auf Grund von Analysen die Zusammensetzung $C_{11}H_6O_3$ zukommt. Besonders wenn die Samen vor der Verarbeitung in Wasser geweicht wurden, so dass Bedingungen für eine enzymatische Hydrolyse gegeben waren, liess sich diese Substanz durchschnittlich bis zu 1%

¹⁾ 22. Mitteilung, *Helv.* **33**, 286 (1950).

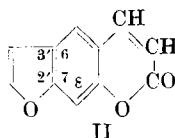
²⁾ A. Stoll, A. Pereira & J. Renz, *Helv.* **32**, 293 (1949).

vom Gewicht der trockenen Samen isolieren. Werden diese unter Vermeidung eines enzymatischen Abbaus aufgearbeitet, so kann höchstens der zehnte Teil dieser Verbindung gefasst werden. In diesem Fall liefern mehrere Fraktionen, z. B. diejenige, die nach Zerlegung einer Bleifällung gewonnen wird wie auch die Herzglykosidfraktion, die man aus der Mutterlauge der Bleifällung gewinnt, nach saurer Hydrolyse mitunter beträchtliche Mengen der Verbindung vom Schmelzpunkt 167° , was dafür spricht, dass sie in den Samen zur Hauptsache in Form eines Glykosids vorliegt.

Die Verbindung $C_{11}H_6O_3$ konnte durch eine Reihe von Abbaureaktionen als ein substituiertes Furocumarin identifiziert werden. In der Natur sind schon Verbindungen aufgefunden worden, die das Ringsystem des Furocumarins enthalten und bei denen die eine Doppelbindung des Furanrings Bestandteil des Benzolrings im Cumarin ist. Theoretisch sind für eine solche Verknüpfung insgesamt 6 Isomere möglich, von denen jedoch bisher nur zwei als Naturstoffe aufgefunden worden sind. Es sind dies das Angelicin¹⁾ (I) aus der Wurzel der Umbellifere *Angelica archangelica* L. und das Psoralen (II) aus den Samen der indischen Papilionacee *Psoralea corylifolia* L.²⁾ und aus dem ätherischen Öl der australischen Rutacee *Phebalium argenteum* Smith³⁾.



Angelicin (= Isopsoralen)
(Furo-2',3':7,8-cumarin)



Psoralen
(Furo-2',3':7,6-cumarin)

Mit dem Psoralen identisch ist das Ficusin, das später in den Blättern der Feige (*Ficus carica* L.) aufgefunden worden ist⁴⁾. Das Furocumarin aus den Samen der *Coronilla glauca*, die wie die *Psoralea* zu den Papilionaceen gehört, erwies sich auf Grund seiner Eigenschaften und seiner Abbauprodukte als identisch mit dem Psoralen (II), wie im folgenden gezeigt wird.

¹⁾ E. Späth & O. Pester, B. **67**, 853 (1934). Diese Verbindung wurde auch in den Samen der *Psoralea corylifolia* L. nachgewiesen; vgl. H. S. Jois & B. L. Manjunath, B. **69**, 964 (1936).

²⁾ H. S. Jois, B. L. Manjunath & S. Venkata Rao, J. Indian Chem. Soc. **10**, 41 (1933); E. Späth, B. L. Manjunath, M. Pailer & H. S. Jois, B. **69**, 1087 (1936); T. R. Seshadri & C. Venkata Rao, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A. **5**, 351 (1937); S. Rangaswami & M. L. Khorana, Indian Eastern Chemist **19**, 356 (1938); Kamala K. Chakravarti, Anil K. Bose & Salimuzaman Siddiqui, J. Sci. Ind. Research (India) **7** B, 24 (1948); E. C. Horning & D. B. Reisner, Am. Soc. **72**, 1514 (1950).

³⁾ H. H. Finlayson, Trans. Roy. Soc. South Australia **52**, 235, (1928); P. K. Bose & H. H. Finlayson, J. Ind. Chem. Soc. **15**, 516 (1938).

⁴⁾ K. Okahara, Bl. Chem. Soc. Japan **11**, 389 (1936); E. Späth, K. Okahara & T. Kuffner, B. **70**, 73 (1937); E. Späth & R. Hillel, B. **72**, 1577 (1939).

Da in der Literatur für das Psoralen Schmelzpunkte angegeben werden, die zwischen 161 und 171° schwanken¹⁾, und da für die noch unbekannten, isomeren Furocumarine ähnliche Eigenschaften, wie sie das Psoralen besitzt, zu erwarten sind, sahen wir uns veranlasst, mit dem Produkt aus den Coronillasamen eine Reihe von Abbaureaktionen durchzuführen, um seine Konstitution und seine Identität mit dem Psoralen einwandfrei zu beweisen.

Eine für Cumarine charakteristische Reaktion ist der oxydative Abbau der im α -Pyron-Anteil hydrierten Verbindung zu Bernsteinsäure²⁾. Diese Reaktionsfolge führt auch beim Furocumarin aus Coronilla zu Bernsteinsäure (X). Die Oxydation des Furocumarins mit Hydrogenperoxyd lieferte Furan-2,3-dicarbonsäure (IX), was für Furocumarine charakteristisch ist³⁾, aber noch nichts darüber aussagt, in welcher Stellung der Furanring mit dem Benzolring verknüpft ist.

Diese Frage wird durch die folgenden Reaktionen im Sinne der Formel II entschieden. Bei der Behandlung des Furocumarins mit Dimethylsulfat und Alkali wird der α -Pyronring aufgespalten und es entsteht die O-Methylfurocumarinsäure (IV), die mit Permanganat unter Aufspaltung des Furanrings zu einer Dicarbonsäure abgebaut werden kann. Die vollständig methylierte Verbindung erwies sich mit synthetisch aufgebautem Dimethyläther-dimethylester der 4,6-Dioxy-benzol-1,3-dicarbonsäure (V) (α -Resodicarbonsäure⁴⁾) identisch. Damit ist die Formel II für das Furocumarin aus Coronillasamen gesichert; denn auch in seinen Eigenschaften stimmt es mit dem Psoralen überein.

Für synthetisches Psoralen werden allerdings etwas höhere Smp. angegeben (bis 171°)⁵⁾. Der Schmelzpunkt unserer aus Coronillasamen gewonnenen Furocumarinpräparate steigt jedoch von anfänglich 163° nach mehrmaliger Hochvakuumsublimation auf 167°, so dass Zweifel an der Identität von synthetischem Psoralen mit unserem natürlichen Furocumarin auf Grund von Unterschieden im Schmelzpunkt kaum berechtigt sind.

Wie eingangs schon erwähnt, liegt das Furocumarin in den Coronillasamen zum grössten Teil in glykosidischer Bindung vor. Da es als solches keine funktionellen Gruppen trägt, die für die Verknüpfung mit einem Zucker in Betracht kommen, so kommt dafür nur die nach der Öffnung des Lactonrings freiwerdende phenolische Hydroxylgruppe in Frage. Das genuine Glykosid muss also eine

¹⁾ K. Okahara, Bl. Chem. Soc. Japan **13**, 653 (1938); E. Späth & R. Hillel, B. **72**, 1577 (1939).

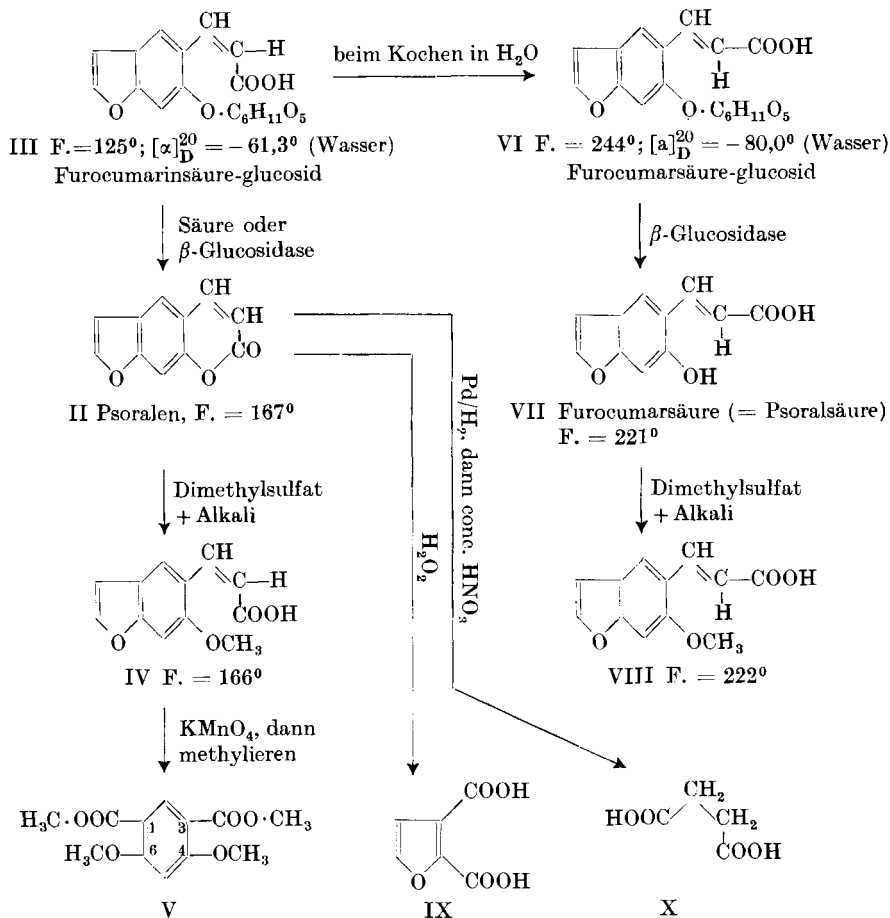
²⁾ E. Späth & O. Pester, B. **66**, 754 (1933).

³⁾ E. Späth & O. Pester, B. **67**, 853 (1934).

⁴⁾ E. Späth, K. Klager & C. Schlosser, B. **64**, 2203 (1931).

⁵⁾ Vgl. E. C. Horning & D. B. Reisner, Am. Soc. **72**, 1515 (1950).

Carbonsäure sein und seine Säurenatur muss sich im Verlaufe der Aufarbeitung der Droge äussern. Es gelingt denn auch, aus verschiedenen wasserlöslichen Präparaten nach Hydrolyse mit Säuren das Furocumarin zu isolieren, weil sich der Lactonring nach der Abspaltung des Zuckers sofort schliesst.



Ein Befund an einer kristallisierten Verbindung schien aber zunächst dieser Auffassung zuwider zu laufen. So wurde nach der Zerlegung einer Bleifällung eine Fraktion abgetrennt, die nach dem Acetylieren ein Kristallisat lieferte, dessen Analysenwerte für die Tetra-acetylverbindung eines Furocumarinsäure-glykosids sprachen. Es lieferte aber nach der Entacetylierung und Abspaltung des Zuckers kein Furocumarin. Dieser Widerspruch konnte aufgeklärt werden, als es gelang, das genuine Glykosid nicht auf dem Wege über die Acetylierung, sondern direkt durch chromatographische Reinigung

in kristallisierter Form zu isolieren. Dieses genuine Glykosid liefert nach saurer oder enzymatischer Hydrolyse das charakteristische Furocumarin vom Smp. 167°. Unter den Bedingungen der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin, ja schon beim Umkristallisieren aus siedendem Wasser lagert sich das genuine Glykosid in ein stabileres Isomeres um, das die trans-Form, also das Furocumarinsäureglykosid (VI) darstellt. Diese trans-Verbindung ist nach Abspaltung des Zuckers nicht befähigt, den Lactonring zu schliessen. Die nachträgliche Acetylierung des reinen natürlichen Glykosids führte tatsächlich zu derselben Acetylverbindung, die nach der Zerlegung der Bleifällung und darauffolgender Acetylierung isoliert worden war.

Das in den Coronillasamen vorliegende genuine Furocumarinsäureglykosid ist auf Grund seiner sauren Eigenschaften gereinigt worden. Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd bleibt die saure Verbindung so stark am Adsorptionsmittel haften, dass die meisten Begleitsubstanzen, auch die Herzglykoside, mit absolutem und wässrigem Methanol von ihr abgetrennt werden können. Verdünnte Essigsäure verdrängt das Furocumarinsäureglykosid aus der Säule. Das bei vorsichtiger Verarbeitung kristallisierbare Glykosid ist leicht löslich in Methanol, etwas schwerer in Wasser und schmilzt bei 125°. Der Zucker, der sowohl mit Säure als auch mit β -Glucosidase (Emulsin) leicht abgespalten wird, konnte durch die Überführung in α -Methylglucosid als D-Glucose identifiziert werden. Das Furocumarin liegt demnach in den Coronillasamen hauptsächlich in Form der β -D-Glucosido-furocumarinsäure (III) vor.

Das Furocumarinsäureglucosid (VI), das wie erwähnt leicht aus der natürlichen cis-Form entsteht, ist in Wasser weniger löslich und auch schwerer mit Säuren hydrolysierbar als die cis-Form. Die Furocumarinsäure (VII) (Psoralsäure, psoralic acid)¹⁾ konnte deshalb auch nicht durch Hydrolyse mit Säure aus dem Glucosid freigesetzt werden; die dafür notwendigen energischen Reaktionsbedingungen zerstören sie. Doch gelingt es durch enzymatischen Abbau mit einem β -Glucosidasepräparat die trans-Säure unversehrt zu erhalten und zu kristallisieren. Ihr Methyläther (VIII) (Smp. 222°) ist deutlich verschieden vom Methyläther der Furocumarinsäure (IV) (Smp. 166°).

Es ist schon oft vermutet worden, dass das im Pflanzenreich so weit verbreitete Cumarin in der Natur in glykosidischer Form vorkomme²⁾. In Melilotus-Arten (Papilionaceae)³⁾ konnte die Existenz

¹⁾ P. Suryaprakasa Rao, C. Venkata Rao & T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A, **6**, 148 (1937).

²⁾ P. Guérin & A. Goris, C. r. **170**, 1067 (1920); E. Bourquelot & H. Héressey, C. r. **170**, 1545 (1920); L. Herboth, Arch. Pharm. **263**, 180 (1925); J. Shinoda & M. Imaida, J. Pharm. Soc. Japan **54**, 107 (1934); E. Späth, B. **70** A, 83 (1937).

³⁾ C. Charaux, Bl. Soc. Chim. Biol. **7**, 1056 (1925).

einer glykosidischen Vorstufe des Cumarins nachgewiesen werden, ohne dass es indessen gelang, ein Glykosid zu isolieren. Diese Frage wurde neuerdings geprüft, und zwar an Hand einer besonders cumarinreichen Droge, der Tonkabohne¹⁾, die von der südamerikanischen Papilionacee *Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd. stammt. Doch ist aus dieser Pflanze kein Glykosid, sondern nur Cumarin in freier Form isoliert worden.

Ein Glucosid eines natürlichen Furocumarins, das Nodakenin, ist in der ostasiatischen Umbellifere *Peucedanum decursivum* Maxim. aufgefunden²⁾ und von *Späth*³⁾ aufgeklärt worden. Es handelt sich um ein im Furankern mit einem Isopropanolrest substituiertes Furocumarin; ein Mol Glucose ist mit dem Hydroxyl der Seitenkette gebunden, so dass der α -Pyroneering intakt ist.

Auf synthetischem Wege konnten sowohl die β -D-Glucosido-cumarsäure als auch die sehr empfindliche β -D-Glucosido-cumarinsäure dargestellt werden⁴⁾. Auch bei diesen Verbindungen wurde die Beobachtung gemacht, dass sich die cis-Form des o-Oxyzimtsäureglykosids unter der Einwirkung von Pyridin-Essigsäureanhydrid in die stabilere trans-Form umlagert. Diese Umwandlung ist, wie bei der entsprechenden Furocumarinsäure, leicht zu erkennen, da nur die cis-Form nach der Zuckerabspaltung den Lactonring bildet.

Tabelle 1.

Psoralengehalt von Samen verschiedener *Coronilla*-Arten.

Art	Psoralen in % des Samengewichtes
<i>Coronilla cappadocica</i> Willd.	0,30
<i>Coronilla coronata</i> L.	0,51
<i>Coronilla cretica</i> L.	Spuren
<i>Coronilla emeroides</i> Boiss. et Sprun. .	0
<i>Coronilla Emerus</i> L.	0
<i>Coronilla glauca</i> L.	0,8—1,0
<i>Coronilla juncea</i> L.	0,56
<i>Coronilla minima</i> L.	0,17
<i>Coronilla montana</i> Scop.	0,17
<i>Coronilla orientalis</i> Mill.	0
<i>Coronilla parviflora</i> Willd.	0
<i>Coronilla repanda</i> (Poir.) Boiss. . . .	0,32
<i>Coronilla scorpioides</i> (L.) Koch. . . .	0,70
<i>Coronilla vaginalis</i> Lam.	0,91
<i>Coronilla valentina</i> L.	0,61
<i>Coronilla varia</i> L.	0
<i>Coronilla viminalis</i> Salisb.	Spuren

¹⁾ H. Lutzmann, B. **73**, 632 (1940).

²⁾ J. Arima, J. Chem. Soc. Japan **48**, 88, 457 (1927); Brit. Chem. Abstr. **1927**, 599; Bl. Chem. Soc. Japan **4**, 16, 113 (1929); C. **1929** I, 1698; C. **1929** II, 752.

³⁾ E. Späth & P. Kainrath, B. **69**, 2062 (1936).

⁴⁾ B. Helferich & H. Lutzmann, A. **537**, 11 (1939).

Das Furocumarinsäure-glucosid aus den Coronillasamen ist unseres Wissens das erste rein dargestellte Naturprodukt, in dem mit Sicherheit eine glykosidische Bindung mit dem so weit verbreiteten Cumarin-Gerüst nachgewiesen wurde.

Wir haben auch die Samen anderer Coronilla-Arten auf ihren Gehalt an Furocumarin (Psoralen) untersucht, indem wir dieses nach Abbau der Glykoside mit den damit vergesellschafteten β -Glucosidasen isolierten. Es zeigte sich, dass die meisten der geprüften Samensorten Furocumarin (Psoralen) enthalten.

Experimenteller Teil.

1. Isolierung von Furocumarin (Psoralen) aus den Samen von *Coronilla glauca*. Die Isolierung dieser Substanz ist bereits in der Arbeit über die Herzglykoside und Aglykone der Samen von *Coronilla glauca*¹⁾ beschrieben worden. Wir können uns daher an dieser Stelle damit begnügen, die wichtigsten Schritte der Aufarbeitung kurz zu erwähnen: Die fein gemahlenden, mit Petroläther entfetteten und für die enzymatische Glykosidspaltung in Wasser eingeweichten Samen werden mit Methanol extrahiert. In konzentrierter wässrig-methanolischer Lösung erfolgt eine Reinigung mit Bleiacetat, worauf das Furocumarin nach Abdampfen des Methanols in Chloroform übergeführt wird. Die Kristallisation des nach Abdampfen des Chloroforms erhaltenen Produktes erfolgt aus Alkohol. Die Ausbeute aus 100 g Samen beträgt durchschnittlich 0,7–1 g.

Zur Reinigung kann das Furocumarin in Chloroform gelöst und durch eine Säule aus Aluminiumoxyd filtriert werden, wobei es mit den ersten Fraktionen durchläuft. Es kristallisiert aus Alkohol in schwach gelblich gefärbten, langen, dünnen, zu Aggregaten vereinigten Prismen, die bei 163° schmelzen und optisch inaktiv sind. Durch Hochvakuumsublimation, wobei die Farbe der Substanz nach schwach gelbstichig aufhellt, steigt ihr Smp. bis auf 167°. Dem Furocumarin fehlen charakteristische Farbreaktionen; beim Übergießen mit konz. Schwefelsäure färbt es sich grün an. Es löst sich in Natronlauge mit gelber Farbe und kann aus der Lösung mit Säuren unverändert wieder abgeschieden werden.

$C_{11}H_6O_3$ (186) Ber. C 70,98 H 3,23% Gef. C 70,73; 70,88 H 3,66; 3,34%

2. Oxydativer Abbau des Furocumarins mit H_2O_2 in alkalischer Lösung. Isolierung der Furan-2,3-dicarbonsäure (IX). 0,50 g des Furocumarins werden in 50 cm³ 5-proz. Kalilauge gelöst und zur Lösung 15 cm³ 30-proz. H_2O_2 hinzugefügt, wobei allmählich gelinde Erwärmung eintritt. Am folgenden Tag wird mehrere Stunden im Dampfbad erwärmt und dann mit Salzsäure gerade angesäuert. Von wenig unverändertem Ausgangsmaterial, das dabei ausfällt, wird abfiltriert, und hierauf die Lösung mit Ammoniak wieder gerade alkalisch gemacht, worauf man die bei der Oxydation parallel gebildete Oxalsäure mit Calciumchlorid ausfällt. Die wieder angesäuerte Lösung wird nun erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt und das beim Verjagen des Äthers hinterbleibende braune Harz (0,24 g) im Hochvakuum fraktioniert. Bei einer Badtemperatur von 110–130° erscheint ein Destillat von in Äther schwerlöslichen Nadeln (10 mg, Smp. 117°). Die Hauptfraktion verflüchtigt sich erst bei einer Badtemperatur von 180–210°. Beim Digerieren des Destillats (50 mg) mit wenig kaltem Äther kristallisiert die Substanz (15 mg, Smp. 219°) und wird nun mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Das Methylierungsprodukt wird zur Reinigung zweimal im Hochvakuum destilliert. Die dabei erhaltenen groben Kristalle schmelzen bei 38° und sind mit synthetischem Furandicarbonsäure-dimethylester identisch.

3. Partielle Hydrierung des Furocumarins und Oxydation des Hydrierungsproduktes mit konz. Salpetersäure. Isolierung von Bernsteinsäure. 200 mg Furocumarin werden in 40 cm³ Methanol gelöst und mit 200 mg eines

¹⁾ Helv. 32, 293, besonders S. 306 (1949).

Palladium-Kohle-Katalysators (10% Pd)¹⁾ und Wasserstoff geschüttelt. Im Verlauf einer Stunde wurden ca. 35 cm³ H₂ aufgenommen (ber. 27 cm³). Die vom Katalysator filtrierte Lösung wird eingedampft und das rohe Hydrierungsprodukt, das zuerst ein farbloses Harz darstellt, durch Anreiben zur Kristallisation gebracht (140 mg). Es wird mit 1,2 cm³ konz. Salpetersäure (d = 1,4) übergossen und nach 2 Tagen noch mit 1,2 cm³ rauchender Salpetersäure versetzt. Nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und in einer Porzellanschale auf dem Dampfbad eingedunstet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, neutralisiert und die Oxalsäure mit Calciumchlorid ausgefällt. Dann wird die gerade kongosauer gemachte Lösung ausgeäthert. Die nach dem Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung hinterbleibende, z. T. etwas ölige Substanz (14,5 mg) wird im Vakuum sublimiert. Bei ca. 0,6 mm Druck und 150–170° Badtemperatur sublimieren 5,3 mg Nadeln, die mit wenig Äther gewaschen werden und dann bei 182–184° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit Bernsteinsäure liegt bei 183–185°.

4. Methylierung des Furocumarins mit Dimethylsulfat zur O-Methylfurocumarinsäure (IV). Eine Lösung von 4 g Furocumarin in Aceton wird unter starkem Rühren in 5 Portionen mit je 6,6 cm³ Dimethylsulfat und 25 cm³ 4-n. Natronlauge bei 50° versetzt. Nach Beendigung der Methylierung wird das Aceton abgedampft und die wässrig-alkalische Lösung zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial ausgeäthert. Aus der wässrigen Phase wird die Methoxysäure durch Ansäuern ausgefällt, neutral gewaschen und getrocknet (4,53 g). Aus siedendem absolutem Alkohol kristallisiert sie in Prismen, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 166° schmelzen.

C ₁₂ H ₁₀ O ₄	Ber. C 66,04	H 4,62	OCH ₃ (1) 14,22%
(218,08)	Gef. „ 66,09; 66,15	„ 4,58; 4,61	„ 13,29; 13,33%

Bei der Behandlung des Methyläthers in ätherischer Lösung mit Diazomethan entsteht ein Öl, das bei ca. 1 mm destilliert werden kann. Nach zweimaliger Destillation geht die gesamte Substanz bei 109°/0,05–0,01 mm (Badtemperatur 150–160°) als schwach gelbliches Öl über, das beim Stehen allmählich in Nadeln durchkristallisiert.

C ₁₃ H ₁₂ O ₄ (232,1)	Ber. OCH ₃ (2) 26,71%	Gef. OCH ₃ 27,30; 27,38%
--	----------------------------------	-------------------------------------

Es liegt demnach der Methylester-methyläther der Furocumarinsäure vor.

5. Oxydation der O-Methylfurocumarinsäure (IV) mit Kaliumpermanganat und Überführung der gebildeten 4,6-Dioxybenzol-1,3-dicarbonsäure in ihren Dimethyläther-dimethylester (V). 2,2 g der O-Methylfurocumarinsäure werden in 50 cm³ 2-proz. KOH gelöst und portionenweise mit einer 3-proz. Lösung von Kaliumpermanganat versetzt, bis die Lösung während mehrerer Stunden rot bleibt, was bei einem Verbrauch von 600 cm³ Kaliumpermanganatlösung der Fall war. Darauf wurde der Braunstein mit SO₂ in Lösung gebracht, überschüssiges SO₂ im Vakuum entfernt und nun die Lösung oftmals ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterlässt nach dem Eindampfen eine schwach blau fluoreszierende Substanz (0,34 g), die über festem NaOH getrocknet wird. Die anfangs weisse 4,6-Dioxybenzol-1,3-dicarbonsäure ist unbeständig; sie läuft an der Luft rasch blauschwarz an, weshalb sie sogleich methyliert wird.

Das Rohprodukt wird in Methanol gelöst, mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt und der Eindampfdruckstand im Hochvakuum sublimiert, wobei bereits bei einer Badtemperatur von 80° eine etwas ölige, später erstarrende Substanz überzugehen beginnt. Der Hauptteil (150 mg) sublimiert bei einer Badtemperatur von 100–110° und 0,001 mm und schmilzt zwischen 125–140°. Bei der Kristallisation der vereinigten Fraktionen aus 2 cm³ siedendem abs. Alkohol scheiden sich Nadeln (100 mg) aus, die nach vorherigem Sintern bei 143° schmelzen und deren Schmelzpunkt nach nochmaligem Umkristallisieren aus wenig abs. Alkohol auf 151–152° (sintern ab 149°) steigt.

C ₁₂ H ₁₄ O ₆ (254,24)	Ber. C 56,69	H 5,55%	Gef. C 56,80; 56,97	H 5,72; 5,73%
---	--------------	---------	---------------------	---------------

¹⁾ E. Ott & Fr. Eichler, B. 55, 2661 (1922).

Der so gewonnene Dimethyläther-dimethylester ist identisch mit dem entsprechenden Derivat der 4,6-Dioxy-benzol-dicarbonsäure-(1,3), die wir zum Vergleich aus der 4,6-Dioxy-benzoesäure (β -Resorcyssäure)¹⁾ über die 3-Nitro-4,6-dioxy-benzoesäure²⁾ synthetisierten. Die letztere wurde mit Dimethylsulfat und anschliessend mit Diazomethan methyliert, darauf die Nitrogruppe des Methylierungsproduktes (Smp. 149–150°) mit Zinn und Salzsäure zum entsprechenden Amin (Smp. 84°) reduziert, die Amino-verbindung mit Kalium-Kupfercyanid in das Nitril (Smp. 116–117°) übergeführt und schliesslich das Nitril zur Carbonsäure verseift³⁾. Die rohe Carbonsäure (Smp. 268°) wird schliesslich mit Diazomethan verestert. Der synthetische 4,6-Dimethoxy-benzol-1,3-dicarbonsäure-dimethylester (V) schmilzt nach Hochvakuumsublimation bei 150–151° und zeigt im Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden Abbauprodukt aus dem natürlichen Furocumarin keine Depression.

6. Furocumarsäure-glucosid (VI). Die zerkleinerten und entfetteten Coronillasamen (1 kg) wurden mit Methanol extrahiert um einen enzymatischen Abbau der genuinen Glykoside zu vermeiden. Die wässrige Lösung des Eindampfrückstandes des Extraktes wurde zur Entfernung von etwas vorhandenem Furocumarin mit Chloroform ausgeschüttelt, dann mit Bleiacetat versetzt und die abfiltrierte Bleifällung in wässriger Suspension mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat des Bleisulfidniederschlages ergab nach dem Eindampfen 32 g eines rötlich-braunen Pulvers, in dem das Furocumarinsäureglykosid enthalten war; denn sowohl nach Erwärmen mit Säure als auch nach dem Behandeln mit Emulsin konnte daraus das charakteristische Furocumarin vom Smp. 167° isoliert werden.

Für die Darstellung der Tetra-acetylverbindung des Furocumarsäure-glucosids wurde das natürliche Rohglucosidpräparat gereinigt, indem man es, 5 g in 500 cm³ Methanol, durch eine Säule aus 150 g Aluminiumoxyd, von dem es zurückgehalten wurde, filtrierte. Die Säule wurde hierauf mit Methanol und dann mit Methanol-Wasser 1:1 ausgewaschen. Die Elution des sauren Glykosids erfolgte mit 0,02-n. Essigsäure. Das im Vakuum zur Trockne eingedampfte essigsäure Eluat wurde in Pyridin gelöst und mit Essigsäure-anhydrid acetyliert, wobei gleichzeitig die Umwandlung der Cumarinsäure in die Cumarsäure erfolgte. Beim Eingiessen der Reaktionslösung in Wasser fiel ein amorphes Produkt aus, das beim Anreiben mit Methanol teilweise kristallisierte. Die Ausfällung der Acetylverbindung wurde durch Ansäuern der pyridinhaltigen wässrigen Mutterlauge vervollständigt.

Die rohe Acetylverbindung kristallisiert nicht leicht; sie wird am besten in Aceton gelöst und die auf 10% Gehalt konzentrierte Lösung mit der etwa 4 bis 5fachen Menge Äther verdünnt. Die von wenig Flocken klar filtrierte Lösung wird nun mit Hexan versetzt, worauf sich allmählich kompakte Kristalldrusen abscheiden. Auch nach mehrmaliger Wiederholung dieser Operation entstehen nur schlecht ausgebildete Kristalldrusen, die bei 195–197° schmelzen.

$C_{25}H_{20}O_{13}$	Ber. C 56,15	H 4,90	COCH ₃ (4) 32,20%
(534,2)	Gef. „ 55,68; 55,68	„ 5,01; 5,11	„ 33,02; 32,74%
	[α] _D ²⁰ = –62,7° (c = 0,48 in Methanol)		

Die Verseifung der Tetra-acetylverbindung geschieht am besten in wässriger Lösung mit Bariumhydroxyd. Hierauf wird das Barium mit der berechneten Menge Schwefelsäure gefällt. Beim Konzentrieren der vom Bariumsulfat abfiltrierten Lösung scheiden sich Nadeln ab, die aus siedendem 80-proz. Methanol umkristallisiert werden können. Das noch aus siedendem Wasser umkristallisierte Furocumarsäureglucosid schmilzt bei 244° unter Zersetzung.

$C_{17}H_{18}O_9$ (366,33)	Ber. C 55,73	H 4,95%	Gef. C 55,47; 55,51	H 5,37; 5,53%
	[α] _D ²⁰ = –84,6° (c = 0,21 in Methanol)			

In wässriger Lösung (Na-Salz) beträgt der Drehwert [α]_D²⁰ = –80,0° (c = 0,1).

¹⁾ A. Bistrzycki & St. v. Kostancki, B. 18, 1985 (1885); Org. Synth. II, 3. ed., 557 (1946).

²⁾ F. v. Hemmelmayr, M. 25, 28 (1904).

³⁾ E. Späth, K. Klager & C. Schlosser, B. 64, 2209 (1931).

Das Glucosid kann aus der Bleifällung oder aus andern Fraktionen, die es angereichert enthalten, auch ohne Chromatographie erhalten werden. Es wird ein Rohprodukt acetyliert, dieses zur Abtrennung von Begleitstoffen auf Grund seiner Säurenatur vorübergehend aus ätherischer Lösung rasch in eiskalte Hydrogencarbonat-Lösung übergeführt und daraus durch Ansäuern wieder ausgefällt. Da die Tetra-acetylverbindung schlecht kristallisiert, besteht eine Vereinfachung des Verfahrens darin, dass sie ohne weitere Reinigung entacetyliert wird. Das in Nadeln kristallisierende Furocumarsäure-glucosid kann dann durch Umkristallisieren aus wässrigem Methanol leicht rein erhalten werden.

Die Hydrolyse des Furocumarsäure-glucosids. Das intakte Aglykon, die Furocumarsäure (VII), ist wegen Säureempfindlichkeit durch saure Hydrolyse des Glucosids nicht zugänglich, kann aber durch enzymatischen Abbau kristallisiert gewonnen werden.

0,50 g Glucosid vom Smp. 241° wurden in 0,1-n. Natronlauge, wovon $13,6 \text{ cm}^3$ gerade ausreichten, gelöst. Die Lösung wurde mit einem Acetatspuffer, pH = 5, und einem Süssmandel-Emulsinpräparat vermischt und während 24 Stunden bei 37° gehalten. Ansäuern mit Essigsäure lieferte eine Fällung, die filtriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet 0,28 g eines gelben Pulvers darstellte (ber. für 1 Mol Aglykon auf 1 Mol Glucose: 273 mg). Das rohe Aglykon wurde nun in 3 cm^3 Methanol gelöst, die Lösung von wenig Flocken filtriert und mit 1 cm^3 heissem Wasser versetzt. Die Kristallisation setzte sofort ein und wurde aus heissem, wässrigem Methanol mehrmals wiederholt. Es bildeten sich einheitliche, kleine, gelbliche Prismen, die scharf bei $220\text{--}221^{\circ}$ (Zers.) schmolzen.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$ (204,06) Ber. C 64,72 H 3,95% Gef. C 64,78 H 4,19%

Die vorliegende Furocumarsäure (VII) ist wegen der trans-Stellung des Carboxyls zum Lactonringschluss nicht befähigt. Nach den Angaben der Literatur besitzt diese Säure, die Psoralsäure (psorale acid)¹⁾ genannt wurde, einen Zersetzungspunkt von $225\text{--}227^{\circ}$. Sie kann auch aus Psoralen durch Umlagerung mit gelbem Quecksilberoxyd in alkalischer Lösung gewonnen²⁾ werden.

Zur Identifizierung des Zuckers werden 0,70 g eines scharf getrockneten Furocumarsäure-glucosid-Präparates mit 10 cm^3 einer ca. 1,4-n. methanolischen Salzsäure während 7 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Neutralisieren mit Silbercarbonat wird die vonden Silbersalzen abfiltrierte Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einigen Tropfen Methanol angerieben, wobei sich allmählich feine Nadeln abscheiden (0,21 g). Nach dem Entfärben mit Kohle in ganz wenig heissem Methanol scheiden sich beim Abkühlen zugespitzte Prismen ab, die bei $165\text{--}166^{\circ}$ schmelzen und mit einem aus Glucose bereiteten Präparat von α -Methylglucosid³⁾ keine Schmelzpunktsdepression geben.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +158,6^{\circ} \text{ (c = 0,21 in Wasser)}$$

In der Literatur wird für diese Verbindung der Drehwert $+158,9^{\circ}$ angegeben⁴⁾.

Der Zucker des Furocumarsäure-glucosids ist identisch mit D-Glucose. Die Ausbeuten an Aglykon zeigen, dass im Molekül nur ein Glucoserest vorhanden ist.

Der Methyläther der Furocumarsäure (VIII). 80 mg Furocumarsäure werden in 3 cm^3 4-n. Natronlauge und 15 cm^3 Aceton aufgenommen. Unter starkem Rühren werden bei 50° alle Viertelstunden 10 mal je $1,5 \text{ cm}^3$ 4-n. Natronlauge und $0,3 \text{ cm}^3$ Dimethylsulfat zugegeben. Nach der fünften Zugabe wird mit 10 cm^3 Aceton verdünnt und die Reaktion durch 20 Minuten langes Erwärmen auf $80\text{--}90^{\circ}$ zu Ende geführt, worauf das Aceton im Vakuum vollständig verjagt und die klare Lösung mit 50-proz. Schwefelsäure angesäuert wird. Die dabei entstehende pulverige Fällung (80 mg) wird in $3,5 \text{ cm}^3$ siedendem Alkohol aufgenommen, worauf sich beim Stehen 50 mg schlecht ausgebildete Kristalle, die bei 220° schmelzen, abscheiden. Bei nochmaligem Umkristallisieren aus $3,5 \text{ cm}^3$ siedendem abs. Alkohol erscheint der Methyläther in schwach gelblich gefärbten Nadelchen, die bei 222° schmelzen.

¹⁾ P. Suryaprakasa Rao, C. Venkata Rao & T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A, **6**, 148 (1937).

²⁾ T. R. Seshadri & P. Suryaprakasa Rao, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A **4**, 293 (1936).

³⁾ T. St. Patterson & J. Robertson, Soc. **1929**, 300.

⁴⁾ C. N. Rüber, B. **57**, 1797 (1924).

$C_{12}H_{10}O_4$ (218,08)	Ber. C 66,04	H 4,62	OCH_3 14,22%
	Gef. „ 65,77; 65,96	„ 5,02; 4,97	„ 14,40%

Für den Methyläther der Psoralsäure wird der Smp. 223–224° angegeben¹⁾.

7. Furocumarinsäure-glucosid. Dieses genuine Glucosid der Coronillasamen konnte, wie aus dem 6. Abschnitt hervorgeht, nicht über die Acetylverbindung isoliert werden, da bei den Acetylierungsbedingungen eine Umlagerung der natürlichen, labilen cis-Form der Säure in die stabile trans-Form stattfindet. Die Isolierung dieses Glucosids gelang jedoch auf chromatographischem Wege.

Ein gutes Ausgangsmaterial für die Darstellung des genuine Glucosids ist die Bleifällung, die aus den rohen Coronilla-Extrakten nach den Angaben der früheren Arbeit²⁾ erhalten wird. Dabei ist allerdings zu beachten, dass bei einem grossen Überschuss an Bleiacetat das anfänglich gefällte, genuine Glucosid wieder in Lösung geht.

Von einem solchen angereicherten Präparat werden nun z. B. 5,0 g (entsprechend 170 g Samen), wie im 6. Abschnitt der vorliegenden Arbeit beschrieben wurde, an Al_2O_3 (150 g) chromatographiert. Die mit 0,02-n. Essigsäure aus der Säule eluierten, schwach sauren Glucosid-Fractionen werden vorsichtig im Vakuum eingedampft. Aus dem in Wasser gelösten Eindampfrückstand wird das Glucosid an Kohle adsorbiert und aus der gewaschenen Kohle mit kaltem Methanol extrahiert.

Das auf diese Weise gewonnene Präparat ist reich an genuinem Glucosid, das schon nach dem Anreiben mit einigen Tropfen Wasser in kleinen Nadeln kristallisiert. Es wird in der 10fachen Menge heissem Wasser gelöst. Nach der Filtration der Lösung durch etwas Talk scheiden sich beim Abkühlen wenig feine Nadeln ab, die bei 240° unter Zersetzung schmelzen und sich als identisch erwiesen mit dem im vorigen Abschnitt beschriebenen Furocumarinsäureglucosid. Schon das kurze Erhitzen der wässrigen Lösung hat genügt, um aus der cis- ein wenig der schwerer löslichen trans-Verbindung zu bilden.

Aus der Mutterlauge scheiden sich nach dem Aufbewahren im Eisschrank 0,36 g Nadeln ab, die bei 128–130° schmelzen. Nach dem Wiederauflösen derselben in ganz wenig Methylalkohol, Zusatz von kaltem Wasser und Aufbewahren im Eisschrank kristallisiert das Glucosid wieder in Nadeln (0,25 g), die bei 125° schmelzen und sich bei 128° zersetzen.

$C_{17}H_{18}O_9$ (366,33)	Ber. C 55,73	H 4,95%	Gef. C 55,59	H 5,28%
	$[\alpha]_D^{20} = -61,3^\circ$ (c = 0,20 in Wasser)			

Sowohl bei der Hydrolyse mit Säure als auch bei der Behandlung mit einem Emulsin-Präparat entsteht aus diesem Glucosid das charakteristische, bei 167° schmelzende Furocumarin, womit gezeigt ist, dass das Furocumarinsäure-glucosid die genuine Form des Furocumarins darstellt.

Zusammenfassung.

Aus den Samen von *Coronilla glauca* konnte ein Furocumarin vom Smp. 167° isoliert werden, das auf Grund von Abbaureaktionen mit Psoralen identifiziert wurde. Das Psoralen liegt in den Samen zur Hauptsache in einer glykosidischen Bindung in Form der β -D-Glucosido-furocumarinsäure vor. Daraus entstehen durch Einwirkung von Säure oder von β -Glucosidase über eine nicht beständige Furocumarinsäure unter Bildung des Lactonrings das Furocumarin und D-Glucose. Das genuine Glucosid wird sehr leicht umgelagert in die isomere β -D-Glucosido-furocumarinsäure, die bei der enzymatischen Zuckerabspaltung die freie Furocumarinsäure bildet.

Das Psoralen wurde in den Samen der meisten *Coronilla*-Arten aufgefunden.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium Sandoz, Basel.

¹⁾ P. Suryaprakasa Rao, C. Venkata Rao & T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A. **6**, 148 (1937). ²⁾ Helv. **32**, 293, besonders S. 304, 3. Absatz (1949).

213. Sur l'aptitude réactionnelle du groupement méthylique XIII¹⁾.

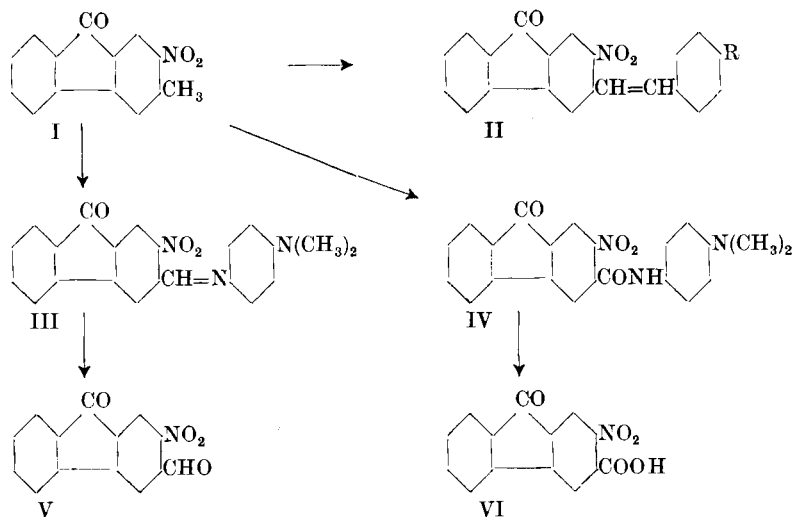
Méthyl-3-nitro-2-fluorénone et p-nitroso-diméthylaniline

par Louis Chardonens et Johann-B. Henzen.

(18 VIII 50)

Dans la dernière communication de cette série¹⁾, il a été montré, entre autres, que la méthyl-3-nitro-2-fluorénone (I) se condense, en présence de pipéridine, avec les aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque pour donner les dérivés stilbéniques II (R = H ou N(CH₃)₂). Le groupe méthylique de la méthyl-3-nitro-2-fluorénone est donc réactif.

Nous avons constaté que ce composé réagit aussi, dans les conditions usuelles, avec la p-nitroso-diméthylaniline. On chauffe à l'ébullition pendant 48 heures la solution des composantes réactionnelles dans un mélange d'alcool et d'acétone en présence de carbonate de sodium anhydre comme agent condensant. Du produit brut de la réaction on tire, à côté d'un peu de méthyl-3-nitro-2-fluorénone inaltérée, deux composés définis: une azométhine, soit le p-diméthylamino-anile du nitro-2-fluorénone-aldéhyde-3 (III) et un anilide, soit le p-diméthylamino-anilide IV de l'acide nitro-2-fluorénone-carboxylique-3 (VI). Le premier composé fournit en effet, par hydrolyse à froid au moyen d'acide chlorhydrique dilué, le nitro-2-fluorénone-aldéhyde-3 (V), caractérisable facilement par sa p-nitrophényl-



¹⁾ XIIe communication, Helv. **33**, 1175 (1950).

hydrazone. Le second, traité par l'acide sulfurique à 60 % à l'ébullition, donne l'acide nitro-2-fluorénone-carboxylique-3 (VI). On obtient aussi cet acide en oxydant la styryl-3-nitro-2-fluorénone (II, R = H) par l'anhydride chromique en solution acétique. Par condensation du chlorure de l'acide VI avec la p-diméthylamino-aniline on peut resynthétiser l'anilide IV.

La formation simultanée d'une azométhine et d'un anilide lors de la condensation d'un composé à méthyle réactif avec la p-nitroso-diméthylaniline n'est pas rare; elle a été constatée déjà dans plusieurs autres cas¹⁾.

Le nitro-2-fluorénone-aldéhyde-3 (V) devait pouvoir fournir, en tant qu'aldéhyde ortho-nitré, par la réaction de *Baeyer* un dibenzoylène-indigo. Nous n'avons cependant obtenu en traitant l'aldéhyde de la manière habituelle par l'acétone et l'alcali qu'un produit grisâtre, ne cuvant pas et n'ayant aucune propriété d'un indigo. Une constatation semblable a été faite à propos du nitro-1-anthraquinone-aldéhyde-2, qui semble ne pas donner d'indigo non plus par la réaction de *Baeyer*²⁾.

Tandis que la méthyl-3-nitro-2-fluorénone (I) se condense facilement avec les aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque et fournit les dérivés styrylés II avec de bons rendements (76 et 81 %)³⁾, la condensation du même composé avec la p-nitroso-diméthylaniline a un rendement global en azométhine III et anilide IV qui ne se monte guère qu'à environ 15 % de la théorie, compte tenu du produit de départ récupéré. Il est vrai que ce rendement est rapporté aux produits purifiés et cette purification est accompagnée de pertes sensibles.

Partie expérimentale⁴⁾.

Condensation de la méthyl-3-nitro-2-fluorénone avec la p-nitroso-diméthylaniline. On introduit dans le mélange bouillant de 50 cm³ d'acétone et de 100 cm³ d'alcool 2,4 g (0,01 mole) de méthyl-3-nitro-2-fluorénone⁵⁾, ajoute 1,5 g de p-nitroso-diméthylaniline et 1,5 g de carbonate de sodium calciné et chauffe à l'ébullition au reflux pendant 48 heures. Toutes les 12 heures on rajoute 1,5 g de carbonate de sodium. La réaction terminée, on filtre à chaud et évapore le filtrat à siccité, à 40°, sous pression réduite. On lave le résidu abondamment à l'eau tiède et obtient 2 g d'une poudre bleu violacé fondant entre 140° et 160°.

On triture le produit avec 100 cm³ de benzène froid et isole ainsi un résidu (0,5 g) peu soluble, de couleur brune, que l'on cristallise deux fois dans le nitrobenzène: 0,11 g. Aiguilles rouge brun, pratiquement insolubles dans l'alcool, l'acétone et le benzène, difficilement solubles dans l'acide acétique, facilement solubles dans le nitrobenzène bouillant; F. 269° (déc.) (produit A).

¹⁾ Voir p. ex.: *L. Chardonens & P. Heinrich, Helv. 23, 1399 (1940); 27, 321 (1944).*

²⁾ *P. Ruggli & E. Brunner, Helv. 8, 160 (1925).*

³⁾ *Helv. 33, 1177 (1950).*

⁴⁾ Les F. ont été corrigés.

⁵⁾ *L. Chardonens & C. Perriard, Helv. 28, 593 (1945); L. Chardonens & H. Lienert, Helv. 32, 2340 (1949).*

L'extract benzénique du produit brut est chromatographié sur l'oxyde d'aluminium. Le chromatogramme montre trois zones: une zone supérieure brune, une zone médiane violette et une zone inférieure jaune. De cette dernière zone, on tire 0,3 g de méthyl-3-nitro-2-fluorénone qui n'a pas réagi; la zone supérieure ne fournit rien de cristallisable; de la zone médiane, on extrait à l'acétone le produit adsorbé, évapore le dissolvant dans le vide, reprend le résidu par 10 cm³ de benzène chaud et traite par 30 cm³ d'alcool bouillant. Par refroidissement, le produit se sépare en aiguilles vert foncé: 0,4 g, F. 182° (produit B). Le composé est à l'état pulvérisé violet foncé et cristallise dans le mélange d'alcool et d'acétone en aiguilles ou bâtonnets à reflet vert; il est peu soluble dans l'alcool, facilement soluble par contre, avec une coloration rouge violacé, dans l'acétone, le benzène, la pyridine et le chloroforme.

Produit A: 3,748 mg subst. ont donné 9,286 mg CO₂ et 1,510 mg H₂O

3,496 mg subst. ont donné 0,333 cm³ N₂ (20°, 727 mm)

C ₂₂ H ₁₇ O ₄ N ₃	Calculé C 68,21	H 4,42	N 10,85%
(387,38)	Trouvé „ 67,61	„ 4,51	„ 10,62%

Il s'agit, comme le montre la saponification décrite plus loin, du p-diméthylamino-anilide de l'acide nitro-2-fluorénone-carboxylique-3 (IV).

Produit B: 3,738 mg subst. ont donné 9,695 mg CO₂ et 1,506 mg H₂O

2,806 mg subst. ont donné 0,286 cm³ N₂ (20°, 724 mm)

C ₂₂ H ₁₇ O ₃ N ₃	Calculé C 71,15	H 4,61	N 11,32%
(371,38)	Trouvé „ 70,78	„ 4,51	„ 11,31%

Ce composé est, comme le prouve son hydrolyse en aldéhyde, décrite ci-après, le p-diméthylamino-anilide du nitro-2-fluorénone-aldéhyde-3 (III).

Nitro-2-fluorénone-aldéhyde-3 (V). On dissout 0,37 g du produit B ci-dessus dans 200 cm³ de benzène et agite la solution avec un mélange de 20 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 30 cm³ d'eau. La couleur rouge violacé vire aussitôt au jaune. Après avoir renouvelé deux fois le mélange acide, on lave la solution benzénique avec une solution diluée de carbonate de sodium, puis à l'eau, sèche sur du chlorure de calcium et concentre jusqu'à un volume de 5 cm³. L'aldéhyde se sépare lentement en feuillets jaune d'or: 0,22 g. On purifie le produit par une cristallisation dans l'acétone; F. 232°.

5,494 mg subst. ont donné 0,292 cm³ N₂ (20°, 722 mm)

C₁₄H₇O₄N (253,20) Calculé N 5,53% Trouvé N 5,88%

p-Nitro-phénylhydrazone: on dissout 50 mg d'aldéhyde dans 15 cm³ de benzène, ajoute 5 gouttes d'acide acétique puis la solution de 30 mg de p-nitro-phénylhydrazine dans 3 cm³ de méthanol bouillant et chauffe le mélange à l'ébullition au reflux. Le produit de réaction, cristallin, rouge orangé, commence à se séparer presque aussitôt. Au bout de 15 minutes, on refroidit, essore le précipité et le lave à fond au méthanol: 50 mg; F. 315° (déc.).

2,524 mg subst. ont donné 0,327 cm³ N₂ (18°, 730 mm)

C₂₀H₁₂O₅N₄ (388,33) Calculé N 14,43% Trouvé N 14,60%

Le carbonyle fluorénonique ne réagit, dans ces conditions, que très lentement avec la p-nitro-phénylhydrazine. Ainsi, pour obtenir la p-nitro-phénylhydrazone de la méthyl-3-nitro-2-fluorénone en quantité appréciable, il faut chauffer le mélange au reflux pendant plusieurs heures.

Acide nitro-2-fluorénone-carboxylique-3 (VI). On obtient cet acide, soit par saponification de son p-diméthylamino-anilide (produit A de la condensation décrite plus haut), soit par oxydation de la styryl-3-nitro-2-fluorénone.

1. On chauffe au reflux à l'ébullition douce pendant 3 heures le mélange de 0,13 g du p-diméthylamino-anilide IV et de 10 cm³ d'acide sulfurique à 60%. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel sur la glace, essore le précipité, le dissout dans une solution diluée de carbonate de sodium, filtre et reprecipite par l'acide chlorhydrique: 0,075 g. Le produit cristallise dans l'acide acétique en bâtonnets jaunes; F. 273° (déc.).

2. On met en suspension dans 80 cm³ d'acide acétique bouillant 1,65 g de styryl-3-nitro-2-fluorénone¹⁾, refroidit à 70° et introduit, à cette température, goutte à goutte, tout en agitant, la solution de 3 g d'anhydride chromique dans 44 cm³ d'acide acétique à 90%. L'opération dure une heure. Après refroidissement, on coule dans 500 cm³ d'eau, essore le précipité et le purifie par dissolution et reprécipitation comme ci-dessus: 0,85 g. Après une cristallisation dans l'acide acétique, le F. est à 273°. Le F. du mélange ne montre pas de dépression.

3,694 mg subst. ont donné 8,430 mg CO₂ et 0,840 mg H₂O

4,182 mg subst. ont donné 0,201 cm³ N₂ (22°, 709 mm)

C₁₄H₇O₅N Calculé C 62,46 H 2,62 N 5,20%

(269,20) Trouvé „ 62,28 „ 2,54 „ 5,19%

Pour préparer le p-diméthylamino-anilide de cet acide, on opère de la manière suivante. On introduit 0,5 g d'acide dans 10 cm³ de chlorure de thionyle, ajoute une trace de chlorure d'aluminium et chauffe le mélange à l'ébullition au reflux jusqu'à cessation du dégagement de gaz chlorhydrique. On distille le chlorure de thionyle sur le bain-marie, traite le résidu par un peu de benzène et distille le benzène et l'oxychlorure de phosphore dans le vide sur le bain-marie. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est purifié par une cristallisation dans le chlorobenzène. On le dissout à chaud dans 15 cm³ de chlorobenzène et ajoute 0,28 g de p-diméthylamino-aniline. Le produit de réaction se précipite aussitôt, cristallin; on l'essore, le lave à l'acétone, à l'eau chaude et derechef à l'acétone et le cristallise dans le nitrobenzène: 0,32 g. Aiguilles rouge brun, F. 269° (déc.).

Le produit est identique au produit A, de même F., obtenu dans la condensation de la méthyl-3-nitro-2-fluorénone avec la p-nitroso-diméthylaniline.

RÉSUMÉ.

La méthyl-3-nitro-2-fluorénone se condense par son groupe méthyle actif avec la p-nitroso-diméthylaniline. La réaction fournit deux produits: le p-diméthylamino-anile du nitro-2-fluorénone-aldéhyde-3 et le p-diméthylamino-anilide de l'acide nitro-2-fluorénone-carboxylique-3.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

214. Les substituants des groupes amino de l'héparine²⁾.

Sur les polysaccharides aminés II³⁾

par Kurt H. Meyer et D. E. Schwartz.

(18 VIII 50)

Dans le cadre de nos travaux sur la constitution de certains polysaccharides azotés, tels que la chitine⁴⁾, l'acide chondroïtine-sulfurique³⁾ et l'acide hyaluronique⁵⁾, nous avons également abordé

¹⁾ Helv. **33**, 1175 (1950).

²⁾ Communication préliminaire: «Contribution à l'étude de l'héparine» Exper., **6**, 332 (1950).

³⁾ Communication I: K. H. Meyer, M. E. Odier & A. E. Siegrist, Helv. **32**, 1400 (1948).

⁴⁾ K. H. Meyer & H. Wehrli, Helv. **26**, 353 (1937).

⁵⁾ K. H. Meyer & J. Fellig, Experientia **6**, 186 (1950).

2. On met en suspension dans 80 cm³ d'acide acétique bouillant 1,65 g de styryl-3-nitro-2-fluorénone¹⁾, refroidit à 70° et introduit, à cette température, goutte à goutte, tout en agitant, la solution de 3 g d'anhydride chromique dans 44 cm³ d'acide acétique à 90%. L'opération dure une heure. Après refroidissement, on coule dans 500 cm³ d'eau, essore le précipité et le purifie par dissolution et reprécipitation comme ci-dessus: 0,85 g. Après une cristallisation dans l'acide acétique, le F. est à 273°. Le F. du mélange ne montre pas de dépression.

3,694 mg subst. ont donné 8,430 mg CO₂ et 0,840 mg H₂O

4,182 mg subst. ont donné 0,201 cm³ N₂ (22°, 709 mm)

C₁₄H₇O₅N Calculé C 62,46 H 2,62 N 5,20%

(269,20) Trouvé „ 62,28 „ 2,54 „ 5,19%

Pour préparer le p-diméthylamino-anilide de cet acide, on opère de la manière suivante. On introduit 0,5 g d'acide dans 10 cm³ de chlorure de thionyle, ajoute une trace de chlorure d'aluminium et chauffe le mélange à l'ébullition au reflux jusqu'à cessation du dégagement de gaz chlorhydrique. On distille le chlorure de thionyle sur le bain-marie, traite le résidu par un peu de benzène et distille le benzène et l'oxychlorure de phosphore dans le vide sur le bain-marie. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est purifié par une cristallisation dans le chlorobenzène. On le dissout à chaud dans 15 cm³ de chlorobenzène et ajoute 0,28 g de p-diméthylamino-aniline. Le produit de réaction se précipite aussitôt, cristallin; on l'essore, le lave à l'acétone, à l'eau chaude et derechef à l'acétone et le cristallise dans le nitrobenzène: 0,32 g. Aiguilles rouge brun, F. 269° (déc.).

Le produit est identique au produit A, de même F., obtenu dans la condensation de la méthyl-3-nitro-2-fluorénone avec la p-nitroso-diméthylaniline.

RÉSUMÉ.

La méthyl-3-nitro-2-fluorénone se condense par son groupe méthyle actif avec la p-nitroso-diméthylaniline. La réaction fournit deux produits: le p-diméthylamino-anile du nitro-2-fluorénone-aldéhyde-3 et le p-diméthylamino-anilide de l'acide nitro-2-fluorénone-carboxylique-3.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

214. Les substituants des groupes amino de l'héparine²⁾.

Sur les polysaccharides aminés II³⁾

par Kurt H. Meyer et D. E. Schwartz.

(18 VIII 50)

Dans le cadre de nos travaux sur la constitution de certains polysaccharides azotés, tels que la chitine⁴⁾, l'acide chondroïtine-sulfurique³⁾ et l'acide hyaluronique⁵⁾, nous avons également abordé

¹⁾ Helv. **33**, 1175 (1950).

²⁾ Communication préliminaire: «Contribution à l'étude de l'héparine» Exper., **6**, 332 (1950).

³⁾ Communication I: K. H. Meyer, M. E. Odier & A. E. Siegrist, Helv. **32**, 1400 (1948).

⁴⁾ K. H. Meyer & H. Wehrli, Helv. **26**, 353 (1937).

⁵⁾ K. H. Meyer & J. Fellig, Experientia **6**, 186 (1950).

l'étude de l'héparine. Ce polysaccharide, extrait principalement du foie et du poumon, est l'anticoagulant naturel du sang.

Malgré les très nombreux travaux sur l'héparine, sa constitution est encore loin d'être parfaitement connue.

On sait que l'héparine est formée de restes glucosamine¹⁾²⁾ et glucuronique¹⁾³⁾ qui sont dans le rapport de 1:1⁴⁾. *Jorpes & Bergström*⁵⁾ ont montré qu'il s'agit d'un polysaccharide polysulfaté dans lequel le rapport du soufre à l'azote est d'environ 2,5 à 1, mais ils n'ont pu spécifier le mode de liaison des restes sulfate. Ils ne trouvèrent pas de groupes amino libres. *Wolf from* et coll.⁶⁾ ne trouvent pas non plus de groupes amino libres sur le produit brut, mais trouvent⁷⁾ $\frac{1}{7}$ de l'azote sous forme de groupes amino libres sur un sel de baryum recristallisé de l'héparine.

En ce qui concerne la teneur en acétyle de l'héparine, les résultats de la littérature sont très contradictoires et varient de 0 à 0,5 groupes acétyle par atome d'azote suivant les auteurs et le mode de dosage⁵⁾⁶⁾⁸⁾.

Nous avons donc repris l'étude du mode de liaison de l'azote des restes glucosamine de l'héparine.

Après avoir éliminé toute une série de substituants possibles, nous sommes arrivés à la conclusion que ces groupes amino sont substitués par des restes sulfate dénotant ainsi la présence dans l'héparine de liaisons du type acide sulfamique.

Alors que ce travail était terminé⁹⁾, est paru un article de *Jorpes, Bergström & Mutt*¹⁰⁾, dans lequel ces auteurs arrivent à la même conclusion. Comme ces conclusions identiques sont le résultat de méthodes de travail et de raisonnements différents, nous avons jugé utile de publier nos propres expériences.

Toutes nos recherches ont été effectuées sur l'héparine *Roche commerciale* «Liquémine *Roche*¹¹⁾». Ce produit est exempt de protéines.

¹⁾ *E. Jorpes*, Biochem. J. **29**, 1817 (1935).

²⁾ *E. Jorpes & S. Bergström*, Z. Physiol. Chem. **244**, 253 (1936).

³⁾ *M. L. Wolf from & F. A. H. Rice*, Am. Soc. **68**, 532 (1946).

⁴⁾ *H. Masamune, M. Suzuki & Y. Kondoh*, J. Biochem. (Japan) **31**, 343 (1940).

⁵⁾ *E. Jorpes & S. Bergström*, J. Biol. Chem. **118**, 447 (1937).

⁶⁾ *M. L. Wolf from, D. I. Weissblatt, J. V. Karabinos, W. H. McNeely & McLean*, Am. Soc. **65**, 2077 (1943).

⁷⁾ *M. L. Wolf from & V. H. McNeely*, Am. Soc. **67**, 748 (1945).

⁸⁾ *A. F. Charles & A. R. Todd*, Biochem. J., **34**, 112 (1940).

⁹⁾ Thèse N° 1155 présentée à la Faculté de Sciences de l'Université de Genève le 21. 3. 1950.

¹⁰⁾ *E. Jorpes, S. Bergström & V. Mutt*, J. Biol. Chem. **183**, 607 (1950) (fasc. d'avril).

¹¹⁾ Nous tenons à remercier la Maison *Hoffmann-La Roche* (Bâle) qui nous a fourni ce produit.

Dosage des groupes amino libres de l'héparine.

Pour ce dosage, nous avons utilisé la méthode à l'acide nitreux de *van Slyke*¹⁾ dans laquelle l'azote dégagé au cours de la réaction est mesuré volumétriquement. Nous avons effectué la réaction à une température aussi basse que possible afin d'éviter tout risque d'hydrolyse. Ainsi nous trouvons dans l'héparine 10% de l'azote sous forme de groupes amino libres. (Fig. 1.)

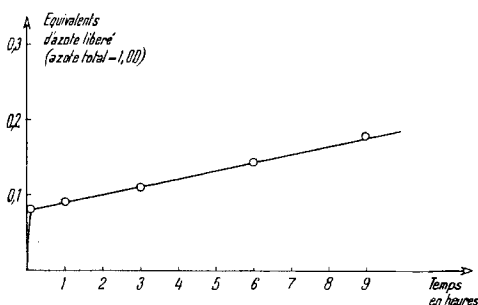


Fig. 1.

Equivalents d'azote libéré en fonction du temps au cours du dosage à l'acide nitreux selon *van Slyke*.

Nous avons essayé de vérifier le dosage selon *van Slyke* en appliquant à l'héparine la méthode au dinitrofluorobenzène (DNFB) mise au point par *Porter & Sanger*²⁾ pour le dosage des groupes amino libres des protéines. Mais alors que la glucosamine elle-même réagit avec le DNFB pour donner la dinitro-1,2-phényl-4-glucosamine que nous avons isolée, nous n'avons pas réussi à obtenir un produit de condensation du DNFB avec l'héparine.

Dosage des groupes acétyle.

Nous avons utilisé la méthode de *Bredereck*³⁾ qui consiste en une alcoololyse des restes N- ou O-acétyles. Comme la réaction est très lente avec les polysaccharides du type de l'héparine ou de l'acide chondroïtine-sulfurique, nous avons modifié les conditions préconisées par *Bredereck*. En remplaçant l'éthanol par le méthanol, et en ajoutant de l'acide sulfurique à l'acide p-toluène-sulfonique qui sert de catalyseur, nous avons pu réduire de moitié le temps nécessaire au dosage (fig. 2). Nous avons ainsi trouvé que l'héparine renfermait un groupe acétyle pour 4 atomes d'azote.

Par hydrolyse de l'héparine et titrage des acides entraînables à la vapeur d'eau, nous avons obtenu le même résultat.

¹⁾ D. D. *van Slyke*, B., **43**, 3170 (1910).

²⁾ R. R. *Porter & F. Sanger*, Biochem. J., **42**, 287 (1948).

³⁾ H. *Bredereck*, Z. ang. Chem., **1932**, 242.

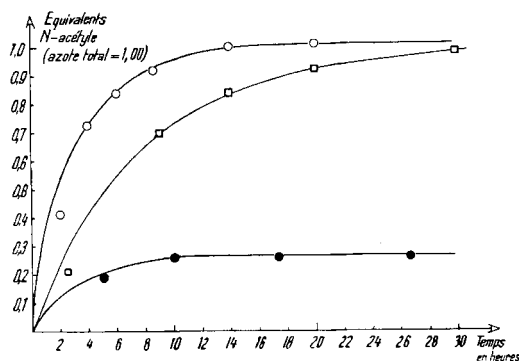


Fig. 2.

Dosage des N-acétyls.

- Ac. chondroïtine-sulfurique, selon Bredereck
- Ac. chondroïtine-sulfurique, selon notre modification
- Héparine Roche, selon notre modification

Recherche d'acides organiques volatiles et non volatiles.

Le distillat à la vapeur d'eau de l'héparine hydrolysée ne réduit pas le chlorure mercurique et ne contient donc pas d'acide formique.

Si après distillation à la vapeur, un hydrolysât d'héparine est extrait à l'éther, cet extrait ne contient pas d'acides. Il n'y a donc pas d'acide organique non volatil dans l'héparine. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau I.

Tableau I.*Répartition de l'azote dans l'héparine Roche, exprimée en équivalents.*

Azote total	1,00
Azote protéinique	0,00
NH ₂ libre	0,10
N-Acétyle	0,25
Autre NH ₂ substitué	0,65
<hr/>	
Groupes sulfates	3,00
Autres acides organiques ou inorganiques . . .	0,00

Purification électrophorétique de l'héparine.

Masamune¹⁾ ainsi que Wolfrom²⁾ n'ayant pas trouvé de groupes acétyle dans l'héparinate de baryum recristallisé, nous avons pensé que nos résultats devaient être attribués à un polysaccharide acétylé, accompagnant l'héparine dans la Liquémine. En effet, Wolfrom &

¹⁾ H. Masamune, M. Suzuki & Y. Kondoh, J. Biochem. (Japan) **31**, 343 (1940).

²⁾ M. L. Wolfrom, E. I. Weissblatt, J. V. Karabinos, W. H. Mc Neely & Mc Lean, Am. Soc. **65**, 2077 (1943).

*Rice*¹⁾ ont trouvé que même l'héparine purifiée peut contenir jusqu'à 40% d'une substance inactive et immobile à l'électrophorèse. Aussi avons-nous effectué des électrophorèses sur la Liquémine (solution à 4%, tampon véronal-acétate, pH 8,6, $\mu = 0,1$) et nous avons effectivement observé deux composantes, dont la principale, formant environ 90% du produit, migre très rapidement (mobilité électrophorétique: $15 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1} \text{ volt}^{-1}$, alors que la seconde est immobile. La composante mobile renferme la totalité de l'activité anticoagulante, elle est exempte de groupes acétyles; la composante immobile, qui n'a pas d'activité, contient env. 19% d'acétyle et semble donc être composée exclusivement de restes acétyl-hexosamine. La présence de ce polysaccharide rend ainsi compte de la totalité des groupes acétyle trouvés dans l'héparine Roche.

Arguments en faveur de la présence de groupes sulfamiques dans l'héparine.

Comme l'héparine ne contient aucun autre acide organique que l'acide glucuronique et aucun autre acide inorganique que l'acide sulfurique, on doit admettre que l'azote des restes glucosamine de l'héparine est substitué par des groupes $-\text{SO}_3\text{H}$. En effet, la substitution des groupes amino par des groupes carboxyle uroniques est exclue par le fait que le titrage potentiométrique indique la présence d'un groupe carboxyle par équivalent d'azote et, par conséquent, par reste glucuronique (fig. 3).

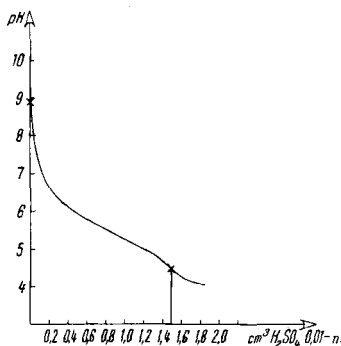


Fig. 3.

Titration de l'héparine.

1,6 cm^3 d'une solution d'héparine 0,01-n. en azote

L'hypothèse d'une substitution de ces groupes amino par des groupes aldéhydiques, qu'ont proposée *Wolf from & McNeely*²⁾, a été exclue par *Jorpes, Bergström & Mutt*³⁾, qui ont montré que

¹⁾ *M. L. Wolf from & F. A. H. Rice*, Am. Soc. **69**, 2918 (1947).

²⁾ *W. L. Wolf from & W. H. McNeely*, Am. Soc. **67**, 748 (1945).

³⁾ *E. Jorpes, S. Bergström & V. Mutt*, J. Biol. Chem. **183**, 610 (1950).

l'apparition de groupes amino libres supplémentaires lors d'une hydrolyse ménagée, ne correspondait pas à une augmentation du pouvoir réducteur. Nous sommes arrivés à la même conclusion en montrant que l'héparine, soumise à une réaction de *van Slyke* prolongée, au cours de laquelle il y a un lent dégagement supplémentaire d'azote (cf. fig. 1), ne présentait aucune baisse de la viscosité (cf. tableau II), baisse qui se produirait si l'apparition de groupes amino libres supplémentaires correspondait à une rupture de liaisons NH-glucosidiques dans la chaîne.

Par hydrolyse acide de l'héparine, nous avons pu constater la libération de 1,5 groupes sulfate par groupe amino libéré (fig. 4) ce qui est en accord avec les résultats de *Jorpes, Bergström & Mutt*¹⁾.

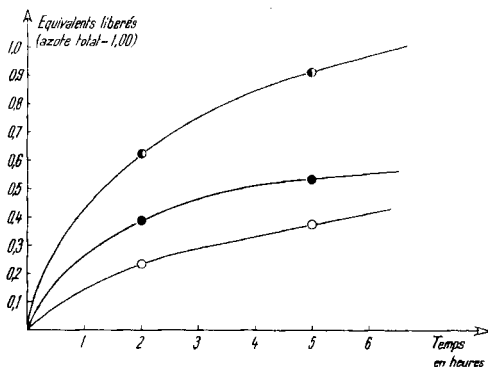


Fig. 4.

Hydrolyse des groupes sulfates de l'héparine (HCl 0,4-n.).

- Groupes sulfates libérés
- Groupes amino libérés = N-sulfates scindés
- O-sulfates scindés (par différence)

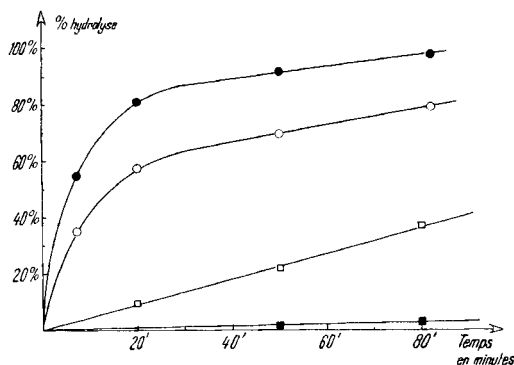


Fig. 5.

Comparaison des vitesses d'hydrolyse de divers N- et O-sulfates (HCl 1-n.).

- Glucosamine-N-sulfate
- N-Monométhyl-sulfamate
- Glucose-6-sulfate
- Monométhyl-sulfate

¹⁾ E. Jorpes, S. Bergström & V. Mutt, J. Biol. Chem. **183**, 611 (1950).

Cette scission plus rapide des N-sulfates que des O-sulfates de l'héparine est en contradiction apparente avec le fait que le mono-méthylsulfate s'hydrolyse en milieu acide plus rapidement que le N-monométhyl-sulfamate¹⁾²⁾ (fig. 5).

Afin de comparer la vitesse relative d'hydrolyse de composés dont la structure est plus proche de celle de l'héparine que ces deux dérivés, nous avons synthétisé le glucosamine-N-sulfate et comparé sa vitesse d'hydrolyse à celle du glucose-6-sulfate. Quoique ce dernier contienne un groupe sulfate lié à un hydroxyle primaire, c'est également le glucosamine-N-sulfate qui est scindé le plus rapidement, ce qui élimine la contradiction mentionnée ci-dessus et confirme donc la présence de restes glucosamine N-sulfate dans l'héparine (fig. 5).

Lorsque l'on traite l'héparine par l'acide nitreux, il se forme un dérivé nitrosé de celle-ci, comme c'est le cas général pour les sulfamates³⁾. En effet, l'héparine ainsi traitée donne une réaction de *Liebermann*⁴⁾ positive et sa teneur élevée en azote, compte tenu de l'azote des groupes amino libres qui a disparu par action de l'acide nitreux, ne peut s'expliquer que par la formation d'un nitroso-dérivé.

Par ce traitement à l'acide nitreux, le poids moléculaire de l'héparine n'est pas diminué, sa teneur en soufre demeure inchangée, mais par contre son activité anticoagulante disparaît (tableau II).

Tableau II.

Action de l'acide nitreux sur l'héparine.

	Temps en heures	Teneur en soufre	Activité en % d'activité d'héparine standard	$\eta_{spc./C}$
Héparine non traitée . . .	—	12,1%	115%	0,090
Héparine soumise aux conditions de la réaction de <i>van Slyke</i> : ac. nitreux + tampon acétate (pH = 4)	1	11,8%	6%	0,095
	9	10,2%	4%	0,105
Héparine soumise à l'action du tampon acétate seul (pH = 4)	15	11,3%	95%	—
	49	10,7%	76%	—

Ainsi, on peut admettre que la totalité des groupes amino de l'héparine sont substitués par des restes sulfate et que la faible

¹⁾ W. Traube, J. Hoerenz & F. Wunderlich, B. **52**, 1272 (1919).

²⁾ W. Traube & E. Brehmer, B. **52**, 1284 (1919).

³⁾ W. Traube & E. Brehmer, B. **52**, 1284 (1919); C. Paal & L. Lowitzsch, B. **30**, 869 (1897).

⁴⁾ C. Liebermann, B. **3**, 457 (1870).

teneur en amino libre provient d'une hydrolyse de ceux-ci¹⁾, le reste des groupes sulfate étant fixé sur les hydroxyles alcooliques des restes glucosamine et glucuronique.

Le type de liaison de ces restes hexoses entre eux ainsi que la position des groupes O-sulfates, n'ont pas encore été déterminés.

Partie expérimentale.

Ces recherches ont été effectuées sur l'héparine *Roche* commerciale (Liquémine *Roche*). Ce produit contient 15,8% d'humidité. Séché à poids constant (48 h. à 78° sous 0,1 mm Hg, en présence de P₂O₅), il a la composition élémentaire suivante: 22,8% C; 4,8% H; 2,18% N; 13,4% S; 0,05% P; 38,2% cendres.

La réaction de *Millon*²⁾, la réaction à la ninhydrine³⁾, ainsi que la réaction d'*Adamkiewicz*⁴⁾, sont négatives. Le produit est donc exempt de protéines.

Dosage d'activité.

Les mesures d'activité ont été faites selon la méthode de *Reinert & Winterstein*⁵⁾. L'étalon dans ce dosage est l'héparine standard de Toronto (= sel sodique d'une héparine purifiée par la brucine), qui possède par définition une activité de 130 u. a. c.⁶⁾ mg.

Nous exprimons l'activité de nos produits en % de l'activité de l'héparine standard de Toronto.

Poids moléculaire moyen.

Nous mesurons le poids moléculaire moyen en déterminant le pouvoir réducteur selon une modification de la méthode de *Willstätter & Schudel*⁷⁾. La prise (80 mg), laissée 3 jours au vide poussé afin d'éliminer toute trace d'alcool, est placée dans un flacon à peser de 10 cm³. Elle est dissoute dans 1,8 cm³ de tampon à l'hydrogénocarbonate de pH 10,6 (Na₂CO₃ 0,4-n. + HCl 0,4-n. 5:1). On ajoute 0,5 cm³ d'une solution d'iode 0,1-n., laisse réagir une demi-heure à l'obscurité, acidifie par 2,5 cm³ d'acide sulfurique 5-n., et titre par une solution de thiosulfate 0,04-n., en ajoutant vers la fin du titrage 1 cm³ d'une solution d'amidon 0,05% dans l'acide sulfurique 0,01-n. On obtient ainsi un poids moléculaire moyen de 17000 à 18000, ce qui correspond à un degré de polymérisation moyen d'environ 50 restes hexoses.

Dosage des groupes amino libres selon van Slyke⁸⁾ (acide nitreux dans tampon acétate de pH 4).

Afin d'éviter autant que possible la réaction secondaire observée par *Wolf from* et coll.⁹⁾, qui effectuent leur dosage à 25°, nous avons fait nos dosages dans une chambre froide à 5°. Pour rendre exactement reproductibles les essais de longue durée, l'appareil est plongé dans un bain d'eau glacée.

¹⁾ Comme ce pourrait être également le cas pour le sel acide de baryum cristallisé obtenu par *Wolf from* et coll., *Am. Soc.* **65**, 2077 (1943).

²⁾ *E. R. Holiday*, *Biochem. J.* **30**, 1795 (1936).

³⁾ *A. I. Virtanen & T. Laino*, *Nature* **142**, 754 (1938).

⁴⁾ *A. Adamkiewicz*, *Plügers Arch.* **9**, 156 (1874); *E. Komm & E. Böhringer*, *Z. physiol. Chem.* **124**, 287 (1922).

⁵⁾ *M. Reinert & A. Winterstein*, *Arch. Intern. de Pharmacodyn. et de Ther.* **62**, 47 (1939); *R. H. K. Foster*, *J. Lab. Clin. Med.* **27**, 820 (1942).

⁶⁾ Unités anticoagulantes (anticoagulant units).

⁷⁾ *R. Willstätter & G. Schudel*, *B.* **51**, 780 (1918); *K. Linderström-Lang & H. Holter*, *Ann. chim. anal.* **39**, 116 (1934).

⁸⁾ *D. D. van Slyke*, *B.* **43**, 3170 (1910).

⁹⁾ *M. L. Wolf from & W. H. McNeely*, *Am. Soc.* **67**, 748 (1945).

Préparation de la dinitro-1, 3-phényl-4-glucosamine.

1,35 g de glucosamine libre, en solution dans 30 cm³ d'eau sont versés dans 60 cm³ d'éthanol 95% renfermant 2,7 g de dinitrofluorobenzène (DNFB). La solution prend immédiatement une intense coloration jaune. On laisse réagir 10 h. à 20°, chasse l'alcool au vide, extrait 3 fois au benzène, 1 fois à l'éther, laisse la couche aqueuse une nuit à la glacière et filtre 1,29 g de produit sous forme de longues aiguilles jaunes. Le rendement est de 50%. Le rendement peut être augmenté en effectuant la réaction en milieu tamponné à pH 7,5. Cependant, le produit est alors plus difficile à purifier à cause des sels minéraux qui l'accompagnent et du dinitrophénol formé. On recristallise 2 fois dans le n-propanol et obtient ainsi des cristaux fondant à $196^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (corr.).

La dinitro-1, 3-phényl-4-glucosamine est très soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol; soluble dans le dioxane et l'acétone; peu soluble dans l'éther; insoluble dans le benzène et l'éther de pétrole.

$C_{12}H_{15}O_9N_3$	Calculé C 41,77	H 4,38	N 12,17%
	Trouvé C 41,71	„ 4,38	„ 11,94%

Dosage des acétyles selon Bredereck¹⁾ modifié.

Réactifs: Méthanol purifié par distillation sur 20% en volume de NaOH aq. 0,5-n., puis séché sur Mg et redistillé. 40 cm³ de cet alcool, additionnés de phénolphthaléine, doivent virer au rose par adjonction d'une goutte de NaOH 0,05-n.

Acide p-toluènesulfonique, préparé par hydrolyse de son chlorure et recristallisé deux fois dans l'eau.

Acide sulfurique concentré Pro Analysis Merck.

Appareillage: Identique à celui décrit par Freudenberg²⁾.

Méthode: On introduit successivement dans le ballon: la prise (100—150 mg), quelques bris de porcelaine, 15 cm³ de méthanol, 2 g d'ac. p-toluènesulfonique et 2 cm³ d'acide sulfurique. On agite un peu pour homogénéiser et plonge le ballon dans un bain d'huile de paraffine que l'on chauffe progressivement à 100°. Le polysaccharide est parfois long à se dissoudre complètement. Après un reflux de 4 heures, on distille pendant 10 min. à volume constant en introduisant peu à peu 10 cm³ de méthanol. Le reflux et la distillation à volume constant avec adjonction de méthanol sont répétés encore 3 fois. Après la dernière distillation, on saponifie les distillats réunis dans le ballon récepteur, par 10 min. d'ébullition en présence de 40 cm³ de NaOH 0,05-n., et titre à froid en courant d'azote l'excès de NaOH par H₂SO₄ 0,05-n. en présence de phénolphthaléine. On fait simultanément un essai à blanc dans les mêmes conditions au moyen d'un second appareil identique. Les résultats obtenus avec l'héparine sont donnés dans le tableau I et la fig. 2. La durée totale du dosage est de 16 heures selon notre méthode, elle est d'environ 30 heures selon celles de Bredereck³⁾. Notre méthode a été vérifiée avec l'acide chondroïtine-sulfurique dont les teneurs en acétyle et en azote, exprimées en équivalents, sont égales.

Dosage des acétyles par hydrolyse et entraînement des acides volatiles.

Une prise de 80 mg d'héparine est hydrolysée 24 heures à l'ébullition dans 20 cm d'H₂SO₄ 0,02-n. On ajoute 2 cm³ d'H₂SO₄ 2-n. de façon que la solution finale soit à une concentration en H₂SO₄ de 0,2-n. On entraîne à la vapeur, condense celle-ci dans un réfrigérant serpentin et recueille, à l'abri du CO₂, dans un récepteur plongé dans la glace, 800 cm³ de distillat. On titre au potentiomètre⁴⁾ sensible à $\pm 0,02$ unités de pH) jusqu'à pH 8,00 par NaOH 0,02-n.

Nous trouvons 0,24 équivalents acétyle par équivalent d'azote, ce qui correspond au résultat trouvé par notre méthode de Bredereck modifiée (cf. tableau I).

¹⁾ H. Bredereck, Z. ang. Chem. **45**, 241 (1932).

²⁾ K. Freudenberg, A. **433**, 232 (1923).

³⁾ Loc. cit.

⁴⁾ Potentiomètre Type E 148c, Metrohm A.G. (Herisau).

Absence d'acide formique dans l'héparine.

Le distillat neutralisé obtenu ci-dessus est additionné de carbonate de sodium, puis concentré au vide à 2 cm³; de cette façon, toutes les substances volatiles non acides sont éliminées. On ajoute 1 cm³ d'une solution de HgCl₂ (20 g HgCl₂ + 30 g CH₃COONa + 8 g NaCl dans 100 cm³ H₂O) et chauffe 3 heures au bain-marie. On laisse refroidir, ajoute 1 cm³ HCl 7-n., 2,5 KI 0,24-n. et 12 cm³ d'une solution d'iode 0,01-n. et titre à recul par le thiosulfate 0,01-n. Il n'y a pas de réduction du HgCl₂. La méthode¹⁾ permettant de déceler 20 γ d'acide formique, l'héparine contient donc en tous cas moins de 0,005 équivalents d'acide formique par équivalent d'azote.

Absence d'acide organique non volatile dans l'héparine.

Après hydrolyse de l'héparine (80 mg) et entraînement des acides volatiles (voir ci-dessus) la solution résiduelle est extraite à l'éther. Les extraits étherés réunis sont agités avec une solution de carbonate 2-n.; la solution carbonatée est acidulée par HCl, portée à l'ébullition pour chasser le CO₂, et extraite de nouveau à l'éther. Les extraits étherés sont évaporés à sec et le résidu repris par 2 cm³ d'eau. Le pH de cette solution finale est de 4,8—5. Le pH vire à 10 par adjonction de 0,2 cm³ de NaOH 0,01-n.; il y a donc moins de 0,02 équivalent d'acides non volatiles par équivalent d'azote.

Titrage de l'héparine.

1,6 cm³ d'une solution d'héparine 0,01-n. en azote, sont titrés au potentiomètre²⁾ (électrode de verre et électrode de calomel, sensibilité: ± 0,02 unités de pH), dans un courant d'azote par H₂SO₄ 0,01-n. (voir fig. 3). Il y a donc dans l'héparine environ 1 groupe carboxyle par équivalent d'azote.

Viscosité au cours du dosage de van Slyke.

On met dans l'appareil de *van Slyke* 4,8 cm³ d'une solution d'héparine à 10%, ajoute 12 cm³ d'une solution de nitrite de sodium à 40% et 3,2 cm³ d'acide acétique glacial (volume total de la solution = 20 cm³). On agite 6 min., puis plonge dans la glace; au temps donné, on sort du bain, agite 6 min. et fait une prise de 4,5 cm³; cette prise est immédiatement neutralisée sous refroidissement par 0,9 cm³ de NaOH 12,5-n. Cette solution qui renferme alors 2% d'héparine est utilisée pour une mesure de viscosité. Les valeurs de η sp./c sont rapportées à un blanc ne renfermant pas d'héparine, fait dans les mêmes conditions. On ne constate aucune baisse de viscosité au cours du temps (cf. Tableau II).

Hydrolyse acide de l'héparine.

0,6 g d'héparine sont dissous dans 30 cm³ d'HCl 0,04-n. et hydrolysés à 100° dans un courant d'azote. Au temps donné, on fait une prise, neutralise immédiatement par NaOH 0,1-n. sous refroidissement et dialyse 3 jours contre de l'eau distillée dont le pH est maintenu à 8 par adjonction de quelques cm³ de NaOH 0,1-n. La solution est congelée, puis sublimée au vide poussé et des analyses de soufre et des groupes aminés libres sont faites parallèlement sur ce produit. La différence avec les teneurs initiales en soufre et en groupes amino libres pour une même teneur en azote, permet d'exprimer la quantité de sulfates scindés et d'amino libérés. Les résultats obtenus sont donnés dans la figure 4.

Vitesse d'hydrolyse du monométhyl-sulfate et du N-monométhyl-sulfamate.

On hydrolyse des solutions de monométhyl-sulfate de potassium et de N-monométhyl-sulfamate de potassium 0,5% à 100° dans HCl 1,5-n. en présence de BaCl₂. La solution est filtrée sur Gooch; le BaSO₄ formé, qui est retenu, est dosé gravimétriquement (cf. fig. 5). L'hydrolyse du monométhyl-sulfate est 10 fois plus rapide que celle du N-monométhyl-sulfamate.

¹⁾ O. Riesser, Z. physiol. Ch. **96**, 355 (1916).

²⁾ Potentiomètre Type E 148c, *Metrohm A.G.* (Herisau).

Préparation et hydrolyse du glucosamine-N-sulfate.

Le glucosamine-N-sulfate est préparé par sulfatation de la glucosamine libre par le SO_3 dans le SO_2 liquide. On condense 100 cm³ de SO_2 sec dans un ballon de 1 litre, refroidi au mélange acétone-neige carbonique, ajoute 0,9 cm³ de SO_3 liquide fraîchement distillé et 4 g de glucosamine libre finement pulvérisée et séchée au vide poussé sur P_2O_5 . On agite mécaniquement 24 heures à -20° , chasse le SO_2 au vide, précipite sous refroidissement l'acide sulfurique par l'hydroxyde de baryum et précipite l'excès d'hydroxyde de baryum par un courant de CO_2 . Après filtration, la solution est passée à 5° sur une colonne d'Amberlite¹⁾ IR—100 H (3×30 cm), chargée à l'acide acétique 4-n. et soigneusement rincée à l'eau, immédiatement suivie d'une autre colonne d'Amberlite IR—4 B (3×30 cm) chargée à l'ammoniaque 2-n. et également rincée à l'eau. Après adsorption, on rince la colonne basique IR—4 B avec de l'eau et élue le glucosamine-N-sulfate par l'ammoniaque 2,5-n. On chasse l'ammoniac au vide à température ordinaire, ajoute un peu d'hydroxyde de baryum, et concentre au vide à 40° jusqu'à 20 cm³, précipite l'excès d'hydroxyde de baryum par le CO_2 , filtre et isole le produit par précipitation à l'alcool éthylique en présence d'acétate de sodium sous forte agitation (Vibro-mischer). On obtient 150 mg d'une poudre amorphe et blanche.

$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_2\text{S}$ (sel d' NH_4) Calculé N 5,40 S 12,35% Trouvé N 5,38 S 12,25%

20% des groupes amino de ce produit sont libres, par conséquent 20% du soufre qu'il contient est lié à l'oxygène et 80% à l'azote.

Pour la détermination de la vitesse d'hydrolyse, on procède comme pour le mono-méthyl-sulfate (fig. 5).

Isolement d'un nitroso-dérivé de l'héparine.

Après 10 min. de réaction avec l'acide nitreux dans les conditions de *van Slyke*, la solution d'héparine est neutralisée, puis dialysée contre de l'eau distillée dont le pH est maintenu à 8 jusqu'à disparition de la réaction au papier iodo-amidoné (4 jours). La solution congelée est sublimée au vide poussé. Le produit ainsi isolé, chauffé en présence de phénol pur et d'acide sulfurique concentré au bain-marie, donne une intense coloration rouge cerise caractéristique des groupes nitroso (réaction de *Liebermann*²⁾). Cette réaction a lieu avec les corps renfermant des groupes sulfamides et qui forment des nitroso-dérivés du type $-\text{N}-\text{SO}_3\text{H}$ ³⁾. Ce nitroso-dérivé de l'héparine n'est pas stable; isolé et à l'état sec, il se décompose lentement avec libération d'azote (tableau III).

Tableau III.

	Héparine non traitée	Héparine isolée après 10 min. de réaction avec HNO_2 et analysée après		
		2 sem.	6 mois	12 mois
Teneur en azote (<i>Dumas</i>) . . .	2,18	3,30	2,03	1,70
% azote de départ retrouvé . . .	100%	150%	93%	79%

La décomposition de ce dérivé pourrait ainsi expliquer la réaction secondaire constatée au cours du dosage des groupes amino libres selon *van Slyke* (cf. fig. 1).

¹⁾ Produit de *Resinous Products and Chemical Company*, Philadelphie.

²⁾ *C. Liebermann*, B. **3**, 457 (1870).

³⁾ *W. Traube & E. Brehmer*, B. **52**, 1289 (1919).

Désactivation et teneur en soufre de l'héparine au cours du dosage des groupes amino libres selon van Slyke.

Dans les produits isolés, comme ci-dessus, au cours de la réaction de *van Slyke*, on dose le soufre et leur pouvoir anticoagulant. Afin de voir si la perte de pouvoir anticoagulant provient de l'acide nitreux lui-même ou du milieu dans lequel se fait la réaction de *van Slyke*, nous avons étudié la diminution du pouvoir anticoagulant d'une héparine traitée dans les mêmes conditions, mais en l'absence d'acide nitreux. Il en ressort que seul l'acide nitreux désactive rapidement l'héparine, sans perte parallèle sensible de la teneur en soufre (tableau II).

RÉSUMÉ.

1. L'héparine purifiée par électrophorèse ne contient pas d'autres groupes acides que des restes sulfuriques et uroniques.

2. La teneur en acétyle du produit commercial est due à la présence de 10 % d'un polysaccharide inactif, immobile à l'électrophorèse, et composé principalement, sinon exclusivement, de restes acétylhexosamine.

3. Une substitution des restes aminés par les restes glucuroniques est exclue, ces derniers étant libres comme l'indique la courbe de titrage de l'héparine.

4. 10 % des groupes aminés de l'héparine sont libres, le reste, soit 90 %, doit donc être substitué par l'acide sulfurique, formant ainsi des groupes $\text{—NH—SO}_3\text{H}$.

Cette conclusion a été confirmée premièrement par la comparaison des vitesses d'hydrolyse des groupes sulfate de l'héparine, avec les vitesses d'hydrolyse des groupes sulfate du glucosamine-N-sulfate et du glucose-6-sulfate, et secondement par le fait que sous l'action de l'acide nitreux l'héparine se transforme en un nitroso-dérivé comme c'est le cas pour les sulfamates.

Laboratoires de Chimie Organique et Inorganique de l'Université de Genève.

215. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.93. Mitteilung¹⁾.**Über die Trennung der Azulene im System
Schwefelsäure-Tetrachlorkohlenstoff nach dem Prinzip
der Säureverdünnung**von **Pl. A. Plattner, E. Heilbronner und S. Weber.**

(1. II. 50.)

Einleitung.

In einer vorhergehenden Arbeit²⁾ wurden die Verteilungskoeffizienten K' verschiedener, substituierter Azulene für Zweiphasensysteme — bestehend aus wässriger Mineralsäure und organischem Lösungsmittel — bestimmt. Die Abhängigkeit der Koeffizienten K' von der Säurefunktion H_0 ³⁾ der wässrigen Phase lässt sich in einfacher Weise dazu benützen, um Azulene durch Gegenstromverteilung⁴⁾ zu charakterisieren und voneinander zu trennen. Unter anderem fand diese Methode Anwendung bei der Synthese des Guaj-azulens zur Abtrennung dieser Verbindung aus dem entstandenen Gemisch von Isomeren⁵⁾.

In der bisherigen Ausführungsform stehen dieser Arbeitsweise bei präparativen Trennungen von Azulen-Gemischen einige Schwierigkeiten entgegen:

1. Die grosse Acidität der verwendeten Säuren (Schwefelsäure von ca. 50 % und Phosphorsäure von 70 % Säuregehalt) verunmöglicht das Arbeiten in einer metallenen *Craig'schen* Gegenstromapparatur⁶⁾.

2. Das dadurch bedingte Arbeiten in Glasgefässen mit eingeschliffenen Glasstopfen bzw. in Scheidetrichtern ist zeitraubend und verlangt einen grossen Materialaufwand.

3. Sofern die Trennung nicht unter Stickstoffatmosphäre ausgeführt wird, sind die Verluste durch Oxydation der in saurer Lösung recht labilen Azulene ziemlich hoch.

4. Die lange Dauer der Versuche führt bei der Verwendung von Schwefelsäure zur Sulfurierung eines Teils des eingesetzten Azulens und somit zu weiteren Verlusten.

¹⁾ 92. Mitt. Helv. **33**, 1129 (1950).

²⁾ Pl. A. Plattner, E. Heilbronner & S. Weber, Helv. **32**, 574 (1949).

³⁾ L. P. Hammett, Physical Organic Chemistry, S. 267 ff., New York 1940.

⁴⁾ L. C. Craig, J. Biol. Chem. **150**, 33 (1943); **155**, 519 (1944).

⁵⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst & L. Marti, Helv. **32**, 2452 (1949).

⁶⁾ L. C. Craig, J. Biol. Chem. **155**, 519 (1944).

Aus diesen Gründen wurde das im folgenden beschriebene Verfahren ausgearbeitet, das sich für die Trennung und Anreicherung von Azulenen gut bewährt hat und bei Verwendung von Pufferlösungen an Stelle der konzentrierten Säuren auch bei der Trennung von gewöhnlichen Säuren und Basen gute Dienste leisten dürfte¹⁾.

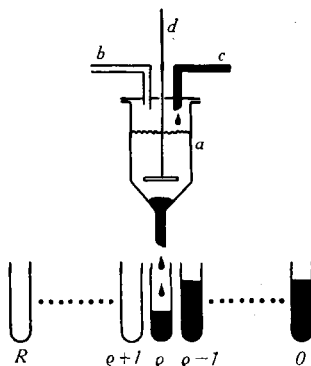


Fig. 1.

Schema der Verteilungsapparatur.

Apparatur und Prinzip.

In einem Gefäss (a), das schematisch in Figur 1 dargestellt ist, befinden sich q g Azulen in M cm³ Säure gelöst, entsprechend einer Konzentration $c^{(2)}$. Die Säurefunktion $H_0^{(2)}$ der Säure bestimmt den Verteilungskoeffizienten K' des gelösten Azulens, gegenüber einem mit der Säure nicht mischbaren Lösungsmittel, gemäss der Gleichung:

$$\log K' = A + B H_0^{(3)} \quad (1)$$

worin A und B von der Natur des Azulens, der Säure und des Lösungsmittels abhängige Konstanten sind. Für verschiedene Azulene und einige Zweiphasensysteme sind die Werte A und B in der zitierten Arbeit⁴⁾ angegeben.

Die Extraktion des Azulens wird nun schrittweise wie folgt ausgeführt: Man versetzt die saure Lösung durch den Zulauf (c) aus einer Bürette mit V cm³ des organischen Lösungsmittels, dessen Dichte grösser als die der sauren Schicht sein soll, vermischt mittels des Rührers (d) die beiden Phasen innig miteinander bis sich das Verteilungsgleichgewicht eingestellt hat (was etwa eine Minute beansprucht) und entnimmt schliesslich nach eingetretener Entmischung der beiden

¹⁾ Eine Zusammenstellung von früheren Arbeiten, in welchen Trennungen auf Grund ähnlicher Prinzipien durchgeführt wurden, findet sich in der Promotionsarbeit S. Weber, ETH., Zürich 1950.

²⁾ L. P. Hammett, Physical Organic Chemistry, I. c.

³⁾ Helv. **32**, 574 (1949).

⁴⁾ Pl. A. Plattner, E. Heilbronner & S. Weber, Helv. **32**, 580 (1949).

Phasen durch Öffnen des in der schematischen Figur 1 nicht eingezeichneten unteren Hahnens die Lösungsmittelmenge V und das in ihr gelöste Azulen als Fraktion 0 dem Gefäß (a).

Bevor man nun in gleicher Weise zur Ausführung des nächsten Schrittes geht, verdünnt man die im Gefäß (a) enthaltene saure Phase durch den Zulauf (b) aus einer Bürette mit einer bestimmten Menge (Δw) Wasser.

Diese beiden Vorgänge werden alternativ solange wiederholt, bis alles Azulen aus der Säure extrahiert ist. Man erhält so $R + 1$ Fraktionen, deren jede durch eine Laufzahl gekennzeichnet ist. Das Symbol für diese Laufzahl sei $\varrho = (0, 1, 2, 3 \dots R)$. Die Zahl ϱ kann als Parameter bei der Beschreibung des gesamten Elutionsvorganges gebraucht werden:

Wenn man den pro Fraktion eluierten Bruchteil Azulen $S(\varrho)$ als Funktion von ϱ aufträgt, so erhält man bei geeigneter Wahl der Anfangskonzentration der Schwefelsäure eine Elutionskurve, die mit zunehmender Laufzahl erst langsam ansteigt, ein Maximum durchläuft und dann sehr schnell gegen den Wert Null absinkt (vgl. Figur 2). Die Form dieser Kurve lässt sich, wie im Anhang beschrieben werden soll, unter gewissen vereinfachenden Annahmen leicht berechnen. Ebenso kann die Lage des Maximums der Elutionskurve bei Kenntnis von A und B (vgl. Gleichung 1) angegeben werden, was für die Verwendung der Methode zur Trennung verschiedener Azulene vorteilhaft ist.

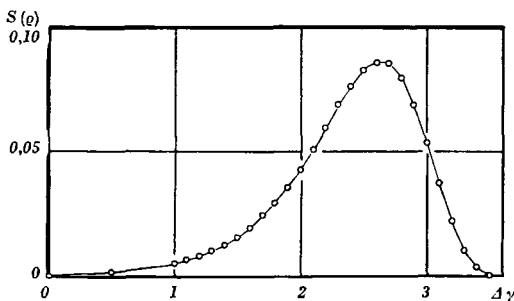


Fig. 2.

Berechnete Elutionskurve.

Berechnet nach Formel (5) mit $\alpha = 5,3 \times 10^{-3}$; $\beta = 2,3025$; $\varrho = \Delta\gamma$

Der Ordinaten-Maßstab ist so gewählt, dass die Summe aller eingezeichneten Ordinaten gleich 1 wird.

Die Resultate dieser Rechnungen seien, soweit es für ihre praktische Verwendung notwendig ist, hier bereits vorweggenommen:

Es ist zweckmässig, die Konzentration der zu Beginn vorgelegten Säure so hoch anzusetzen, dass praktisch kein Azulen mit dem organischen Lösungsmittel aus ihr extrahiert werden kann. Eine 60-proz. Schwefelsäure der Hammettschen Säurefunktion $H_0 = -4,36$ hat sich in den hier beschriebenen Fällen als genügend konzentriert erwiesen.

Zu dieser Säure werden bei jedem Schritt eine bestimmte Anzahl (Δw) cm^3 Wasser zugesetzt und somit die Säurefunktion H_0 und der Verteilungskoeffizient K' schrittweise und eindeutig geändert. Da sich mit zunehmendem Wasserzusatz auch das Volumenverhältnis der Menge (M) Säure und (V) Lösungsmittel (wobei M variabel und V konstant ist) ändert, wodurch die eluierte Menge an Azulen ausser von K' auch noch vom variablen Verhältnis der Volumina abhängt, wählten wir als Abszisse die mit der Laufzahl ϱ linear verknüpfte Grösse $\gamma = BH_0 - \log F$, deren erstes Glied die Änderung von $\log K'$ mit der *Hammett'schen* Säurefunktion und deren zweites die Volumenkorrektur enthält (vgl. Anhang).

Tabelle 1.

Schema zur Trennung von Azulen-Gemischen.

Berechnet für Azulene mit der Konstanten $B = 1,9$

Ursprüngliche Menge der Schwefelsäure 100 g.

Konzentration 60% ($H_0 = -4,36$) ($\gamma_0 = -8,30$).

(Zusatz von org. Lösungsmittel pro Schritt = 20 cm^3)

Fraktion	$BH_0 - \log F$ γ	Wasserzusatz w cm^3	Wasserzusatz pro Schritt in cm^3 Δw
0	-8,30	—	—
1	-8,00	2,0	2,0*)
2	-7,80	3,8	1,8
3	-7,60	5,6	1,8
4	-7,40	7,5	1,9
5	-7,20	9,5	2,0
6	-7,00	11,5	2,0
7	-6,80	13,6	2,1
8	-6,60	15,8	2,2
9	-6,40	18,2	2,4
10	-6,20	20,7	2,5
11	-6,00	23,4	2,7
12	-5,80	26,2	2,8
13	-5,60	29,1	2,9
14	-5,40	32,4	3,3
15	-5,20	36,0	3,6
16	-5,00	40,2	4,2
17	-4,80	44,5	4,3
18	-4,60	49,4	4,9
19	-4,40	55,0	5,6
20	-4,20	61,3	6,3
21	-4,00	68,4	7,1
22	-3,80	76,3	7,9
23	-3,60	85,4	9,1
24	-3,40	96,0	10,6
25	-3,20	108,5	12,5

*) Der Wasserzusatz wurde beim 1. Schritt etwas grösser gewählt, um von $\gamma_0 = -8,30$ sofort $\gamma = -8,00$ zu erreichen.

In der Tabelle 1 ist angegeben, wie die Wasserzusätze (Δw) pro Schritt variiert wurden, um der Änderung von γ pro Fraktion (ϱ) einen konstanten Wert zu erteilen.

Bei diesem Vorgehen erhält man für alle Azulene in erster Annäherung ähnliche Elutionskurven (vgl. Fig. 2), die sich nur durch eine Verschiebung längs der Abszisse voneinander unterscheiden. Die Lagen des Maximums dieser Kurven lassen sich bei Kenntnis der Konstanten A und B der Azulene in dem verwendeten Zweiphasensystem vorausberechnen (vgl. Formel (6) des Anhanges) oder evtl. experimentell an den reinen Komponenten eines Gemisches ermitteln.

Damit ist ähnlich wie beim *Craig*'schen Verfahren die Möglichkeit gegeben:

1. ein gegebenes Azulen auf Reinheit zu prüfen (Übereinstimmung der berechneten und gefundenen Kurven),
2. die Trennungsmöglichkeit zum voraus abzuschätzen,
3. die Fraktionen anzugeben, in welchen ein gesuchtes Azulen angereichert sein muss.

Die im folgenden beschriebenen Elutionskurven wurden in Beispiel 1, 2 und 4 mit der in Figur 1 schematisch gezeichneten und im experimentellen Teil beschriebenen Apparatur erhalten. Als organisches Lösungsmittel diente in diesen Fällen Tetrachlorkohlenstoff. Das Beispiel 3 wurde im Scheidetrichter durchgeführt, wobei Petroläther als Extraktionsmittel verwendet wurde. Da dabei nicht immer der eben angegebenen Standardmethode gefolgt wurde, wurden alle experimentellen Daten auf γ -Werte umgerechnet, so dass die folgenden Figuren in Bezug auf die Abszisse untereinander vergleichbar sind.

Beispiele.

1. Reines Guaj-azulen.

In Figur 3 ist die Elutionskurve von reinem Guaj-azulen dargestellt. Als Ordinate wurde hier wie in allen anderen Fällen die der Konzentration proportionale optische Dichte der einzelnen Fraktionen angegeben. Die theoretische Kurve (Elutionskurve der

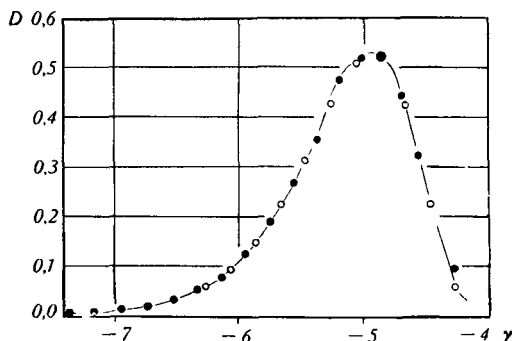


Fig. 3.

Elutionskurve von Guaj-azulen.

○ = experimentell ermittelte Werte. ● = berechnete Werte.

Figur 2) wurde dabei so eingezeichnet, dass ihr Maximum mit demjenigen der experimentellen Elutionskurve zusammenfällt. Beide stimmen innerhalb der Fehlergrenzen miteinander überein. Es kann deshalb geschlossen werden, dass die verwendete Probe Guaj-azulen keine Verunreinigungen enthält.

2. Guaj-azulen und Azulen.

In Figur 4 sind die Elutionskurven von Guaj-azulen und Azulen dargestellt, wie sie unter den Bedingungen der oben angegebenen Standardmethode erhalten werden. Im gleichen Koordinatensystem ist ausserdem die Summe der optischen Dichten eingezeichnet und, um 0,2 Einheiten längs der Ordinate verschoben, die experimentell an einem Gemisch entsprechender Zusammensetzung an Guaj-azulen (27,3 mg) und Azulen (17,56 mg) ermittelte Elutionskurve. Diese ergibt, wie aus der Figur abgelesen werden kann, folgende Anreicherungen bei einer einmaligen Ausführung der Operation und einem Zeitaufwand von wenig mehr als zwei Stunden.

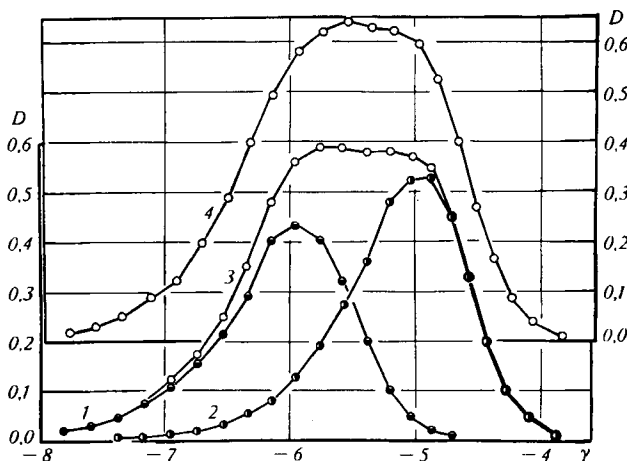


Fig. 4.

Versuch zur Trennung von Azulen und Guaj-azulen.

Unteres Koordinatensystem: 1; \bullet = Elutionskurve des reinen Azulens.

2; \bullet = Elutionskurve des reinen Guaj-azulens.

3; \circ = Summe beider Kurven.

Oberes Koordinatensystem: (Verschiebung gegen das untere Koordinatensystem = 0,2 Einheiten in D).

4; \circ = Elutionskurve des Gemisches.

Die Fraktionen links des γ -Wertes von $-5,5$ enthalten, wenn man sie vereinigt, 87% der vorhandenen Menge Azulen und 23% derjenigen des Guaj-azulens. Die Fraktionen oberhalb des Wertes von $-5,5$ enthalten die restlichen 13% des Azulens und 77% des Guaj-azulens. Diese relativen Anreicherungen sind unabhängig von den ursprünglichen, respektiven Mengen der beiden Komponenten.

3. Guaj-azulen und 2-Isopropyl-azulen.

Dass auch mit einfacheren Hilfsmitteln gute Resultate erzielt werden können, zeigt die Figur 5. Hier handelt es sich um die Trennung eines Gemisches von Guaj-azulen

(40,6 mg) und 2-Isopropyl-azulen (56 mg) mit Hilfe eines Scheidetrichters und mit Petroläther als organischem Lösungsmittel. Die fast quantitative Trennung in diesem äusserst günstigen Fall ist ohne weiteres aus der Elutionskurve ersichtlich.

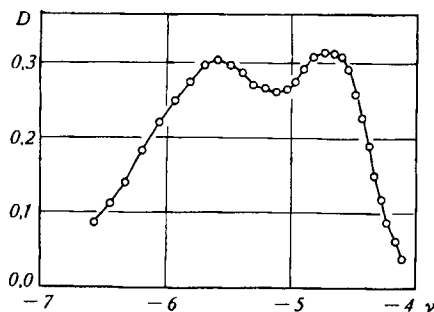


Fig. 5.

Versuch zur Trennung von Guaj-azulen und 2-Isopropyl-azulen
(organische Phase Petroläther).

4. 4- und 5-Methyl-azulen.

Neben diesen Modellversuchen wurde die Methode verwendet, um aus einem Gemisch von 4-Methyl-azulen und 5-Methyl-azulen, das bei der Synthese nach der Diazotessigester¹⁾ anfällt, die einzelnen Komponenten zu isolieren, deren Anwesenheit bisher nur auf spektroskopischem Weg²⁾ und durch Gegenstromverteilung³⁾ einer kleinen Probe des Gemisches festgestellt worden war.

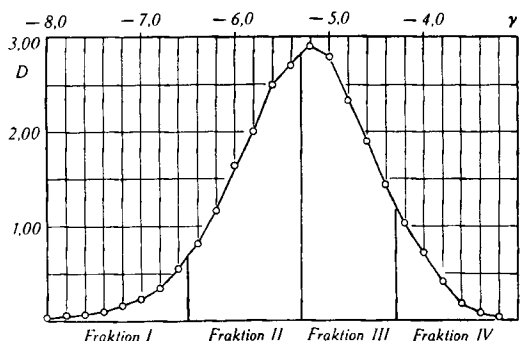


Fig. 6.

Trennung von 4-Methyl-azulen und 5-Methyl-azulen.

In Figur 6 ist das Resultat einer solchen präparativen Trennung von 150 mg des Gemisches dargestellt, und in der Tabelle 2 sind die Eigenschaften der zu den Fraktionen I bis IV zusammengefassten Einzelstufen angegeben.

¹⁾ Pl. A. Plattner & H. Roniger, *Helv.* **25**, 590 (1942).

²⁾ Pl. A. Plattner, E. Heilbronner & A. Fürst, *Helv.* **30**, 1100 (1947).

³⁾ Pl. A. Plattner, E. Heilbronner & S. Weber, *Helv.* **32**, 574 (1949).

Tabelle 2.

Frakt.	Bereich $BH_0 - \log F$ γ	Menge mg	Smp. des Trinitroben- zولات	Spektrum (<i>Loewe-Schumm</i>) in $m\mu$							
I	-8,0 \rightarrow -6,6	4,6	164-165°	678 ff	647 s	619 ff	590 m	567 ff	542 s	522 ss	
II	-6,4 \rightarrow -5,4	49,0	167-168,5°	678 ff	647 s	616 ff	588 m	567 f	542 s	523 ss	
III	-5,2 \rightarrow -4,4	58,0	148-149°	715 ff	678 f	646 ff	615 ff	588 f	566 f	543 s	
IV	-4,2 \rightarrow -3,2	9,6	142-143°	715 ff	676 s	645 ff	613 s	588 f	566 s	544 ss	

Fr. I; 4-Methyl-azulen. Smp. 174—75°¹⁾. Fr. IV; 5-Methyl-azulen. Smp. 142—43°¹⁾.

Anhang.

Berechnung der theoretischen Elutionskurven.

Es kann mit einem kontinuierlichen Ablauf der Operationen gerechnet werden, wobei die Übereinstimmung mit dem diskontinuierlich geführten Experiment bei einer Zahl $R = 15$ bis 20 von Einzelschritten innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen liegt.

Die Abnahme der Konzentration des Azulens in der sauren Phase $-dc^{(2)}$ ist mit einer infinitesimalen Änderung der Laufzahl durch die folgenden Beziehungen verknüpft.

$$-dc^{(2)} \cdot M = c^{(1)} dV = c^{(2)} K' dV = c^{(2)} K' v \frac{dV}{dQ} \quad (2)$$

Hier bedeuten:

c = die Konzentration an Azulen in der sauren (²) bzw. organischen (¹) Phase,

K' = den Verteilungskoeffizienten,

M = das Volumen der sauren Phase,

$u = dV/dQ$ = das pro Änderung der Laufzahl um eine Einheit zugegebene und wieder entnommene Volumen organisches Lösungsmittel.

Geht man von einem ursprünglichen Volumen M_0 der sauren Phase aus, so kann die Grösse $M(w) = M_0 + \text{Volumenänderung durch die Summe } (w) \text{ aller Wasserzusätze in der Form } M_0 \cdot F(w)$ geschrieben werden, wobei $F(w)$ eine dimensionslose Funktion ist, die die relative Volumenzunahme der sauren Phase im Laufe des Elutionsprozesses bedeutet.

¹⁾ Pl. A. Plattner, E. Heilbronner & A. Fürst, Helv. 30, 1100 (1947).

Da ausserdem K' über die Gleichung (1) definiert werden kann, wobei H_0 auch eine Funktion von w ist, so erhält man die Gleichung:

$$-\frac{dc^{(2)}}{c^{(2)}} = \left(\frac{u}{M_0} K_0'\right) \cdot \exp(B' \Delta H_0 - \ln F) d\varrho \quad (3)$$

mit $\Delta H_0 = H_0 - H_0^0$ und $B' = B \cdot \ln 10$.

In dieser Gleichung ist die erste Klammer eine Konstante (α), während die zweite eine Funktion $\Delta\gamma'(w)$ des Wasserzusatzes darstellt.

Die Gleichung (3) kann leicht integriert werden, wenn man $\Delta\gamma'(w) = \beta \varrho$ setzt, d. h. wenn die Wasserzusätze pro Schritt so gewählt werden, dass die Funktion $\Delta\gamma'$ sich pro Schritt um den konstanten Betrag β ändert.

Die Integration der in der Form (3a) geschriebenen Gleichung (3)

$$-\frac{dc^{(2)}}{c^{(2)}} = \alpha \exp(\beta \varrho) d\varrho \quad (3a)$$

führt zu

$$c^{(2)} = c_0^{(2)} \cdot \exp\left(\frac{\alpha}{\beta}\right) \cdot \exp\left(-\frac{\alpha}{\beta} \exp(\beta \varrho)\right) \sim c_0^{(2)} \exp\left(-\frac{\alpha}{\beta} \exp(\beta \varrho)\right) \quad (4)$$

wobei der zweite Ausdruck sich aus der Tatsache ergibt, dass praktisch $\alpha \ll \beta$, so dass $e^{\alpha/\beta} \sim 1$.

Aus (4) lässt sich der pro Einheit der Laufzahl, d. h. pro Fraktion extrahierte Bruchteil Azulen

$$S(\varrho) = -\frac{1}{c_0 M_0} \cdot \frac{d(M c^{(2)})}{d\varrho}$$

berechnen.

Dieser beträgt in erster Annäherung

$$S(\varrho) = \alpha e^{\beta \varrho} \cdot e^{-\frac{\alpha}{\beta} e^{\beta \varrho}} \quad (5)$$

Die Kurve besitzt ein Maximum für den Wert

$$\varrho(\max) = \frac{1}{\beta} \ln \beta / \alpha. \quad (6)$$

Die Form der Elutionskurve $S(\varrho)$ ist praktisch unabhängig von α und damit von A . Eine Änderung von A verschiebt lediglich die ganze Kurve parallel zur Abszisse. Das Mass der Verschiebung lässt sich aus der Gleichung (6) leicht berechnen. Damit kann auch abgeschätzt werden, ob die A -Werte zweier Azulene für eine gute Trennung genügend auseinander liegen.

Da anderseits die B -Werte der meisten Azulene einander sehr ähnlich sind und deshalb als identisch betrachtet werden können, so zeigen alle diese Azulene identische Elutionskurven, die nur in der Richtung der Abszisse gegeneinander verschoben sind.

Als Mass der Abszisse verwenden wir anstelle von ϱ den damit linear verknüpften Wert:

$$\gamma(w) = B H_0 - \log F = \gamma_0 + \Delta\gamma \text{ (vgl. Tab. 1),}$$

mit $\Delta\gamma = \Delta\gamma' \cdot \log e = \beta \cdot \varrho \cdot \log e$.

Die abgestuften Wasserzusätze Δw , die pro Schritt notwendig sind, um den linearen Zusammenhang zwischen ρ und γ zu gewährleisten, wurden rechnerisch ermittelt und sind für die verwendeten Versuchsbedingungen in Tabelle 1 angegeben.

Experimenteller Teil.

Apparatur.

Die Apparatur besteht in Anlehnung an das Schema der Figur 1 aus einem 7 cm weiten und 25 cm tiefen Gefäß, das unten einen Ansatz mit Hahn besitzt. Durch den oberen Verschluss werden die Büretten für die Zugabe von Lösungsmittel und Wasser, sowie ein Vibrationsmischer und eine Kapillare für das Durchleiten von Stickstoff eingeführt.

Ausführung der Trennungen.

Es wird genau nach dem im zweiten Abschnitt beschriebenen Verfahren und den Angaben der Tabelle I vorgegangen, wobei noch folgende Vorsichtsmassregeln zu berücksichtigen sind:

a) Sämtliche zur Verwendung gelangenden Lösungsmittel und Säuren sind vor deren Verwendung mit reinem Stickstoff auszublasen.

b) Während der ganzen Operation muss dauernd reiner Stickstoff durch die Apparatur geleitet werden, um eine Oxydation der Azulene soweit als möglich zu unterbinden.

c) Der Rührer soll so eingestellt werden, dass das Verteilungsgleichgewicht nach einer Minute intensiver Mischung erreicht wird. Die zwei Phasen sollen sich dann innert 3—4 Minuten wieder entmischen. Bei zu schwachem Rühren wird das Gleichgewicht erst nach längerer Zeit erreicht, bei zu starkem Rühren erhält man oft sich nur langsam scheidende Emulsionen.

Es erweist sich als günstig, ein totes Volumen von 5 cm³ Lösungsmittel in der Apparatur zu halten, da die Abtrennung des Lösungsmittels von der überstehenden Säure dadurch sehr erleichtert wird. Zu Beginn und am Ende jedes Versuches wurde die Säure auf ihren Gehalt titriert. Das zu trennende Gemisch oder das auf seine Reinheit zu untersuchende Azulen wird zusammen mit den ersten 20 cm³ des organischen Lösungsmittels zugegeben.

Die der Apparatur entnommenen Fraktionen wurden sofort durch eine kleine Kolonne aktiven Aluminiumoxyds filtriert, um Spuren von Säure und Feuchtigkeit zu binden.

Bestimmung der optischen Dichte.

Die optischen Dichten D der Fraktionen wurden mit einem „Evelyn“-Colorimeter mit „Filter 540“ (515—570 m μ) ermittelt¹⁾.

Gemisch von 4-Methyl- und 5-Methyl-azulen.

Das Gemisch wurde nach der Vorschrift von *Plattner & Roniger*²⁾ erhalten und das über das Trinitrobenzolat isolierte Produkt der oben beschriebenen Trennung unterworfen.

Zusammenfassung.

Es wurde eine Methode zur Trennung von Azulen auf Grund der Unterschiede ihrer Verteilungskoeffizienten im System Schwefelsäure-Tetrachlorkohlenstoff und deren Abhängigkeit von der *Hammett*-Funktion der Säure beschrieben. Beim schrittweisen Verdünnen der konz. Schwefelsäure mit Wasser treten zuerst die schwächer basischen

¹⁾ Optische Dichte $D = \log J_0/J$.

²⁾ *Pl. A. Plattner & H. Roniger, Helv.* **25**, 590 (1942).

Azulene in die Tetrachlorkohlenstoff-Phase über. Die pro Schritt extrahierten Anteile eines Azulens lassen sich berechnen, d. h. in Form einer Elutionskurve angeben.

Die Methode und die dazu entwickelte Apparatur wurden an einigen Beispielen auf ihre Leistungsfähigkeit geprüft und speziell zur Trennung eines Gemisches von 4- und 5-Methyl-azulen verwendet.

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

216. Recherches sur la caséine VI¹⁾.

Sur la transformation de la caséine en paracaséine

par Emile Cherbuliez et Pierre Baudet.

(10 X 49)

On ne sait encore que peu de chose sur la transformation de la caséine en paracaséine sous l'influence du labferment (présure), en dehors de la constatation que l'enzyme transforme la caséine (soluble sous forme de sel calcique) en un produit dit paracaséine, caractérisé par l'insolubilité de son sel de calcium, l'action enzymatique elle-même étant indépendante de la présence d'ions Ca^{++} . La conception d'une hydrolyse partielle, opérée par l'enzyme, a été abandonnée; en effet, la protéose de *Hammarsten*, dont l'apparition après emprésurage de la caséine semblait étayer cette idée, est un des constituants préformés de la caséine²⁾ et ne joue aucun rôle dans la coagulation du lait (ou d'une solution de caséinate de calcium) sous l'influence du ferment. La caséine étant un mélange de plusieurs protides, *Linderström-Lang*³⁾ a pensé que l'enzyme transforme un des constituants qui jouerait le rôle de colloïde protecteur, de manière à rendre insoluble son sel calcique; la précipitation de ce dernier entraînerait celle des autres constituants. Pour *Berridge*⁴⁾, il s'agirait d'une sensibilisation du caséinate de calcium à une dénaturation par la chaleur. Les travaux de *Nitschmann & Lehmann*⁵⁾, reprenant l'hypothèse de *Linderström-Lang*, tendent à confirmer cette dernière. Notre mémoire précédent¹⁾ démontre l'existence de ce colloïde protecteur: la caséine α dont le sel calcique soluble maintient en solution les sels calciques (insolubles en eux-mêmes) des caséines β et γ .

¹⁾ Vme communication, *Helv.* **33**, 398 (1950).

²⁾ *E. Cherbuliez & J. Jeannerat*, *Helv.* **22**, 959 (1939).

³⁾ *C. r. Trav. Lab. Carlsberg* **17**, No. 9 (1928).

⁴⁾ *N. J. Berridge*, *Nature* (London) **40**, 194 (1942).

⁵⁾ *Helv.* **30**, 804 (1947).

Azulene in die Tetrachlorkohlenstoff-Phase über. Die pro Schritt extrahierten Anteile eines Azulens lassen sich berechnen, d. h. in Form einer Elutionskurve angeben.

Die Methode und die dazu entwickelte Apparatur wurden an einigen Beispielen auf ihre Leistungsfähigkeit geprüft und speziell zur Trennung eines Gemisches von 4- und 5-Methyl-azulen verwendet.

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

216. Recherches sur la caséine VI¹⁾.

Sur la transformation de la caséine en paracaséine

par Emile Cherbuliez et Pierre Baudet.

(10 X 49)

On ne sait encore que peu de chose sur la transformation de la caséine en paracaséine sous l'influence du labferment (présure), en dehors de la constatation que l'enzyme transforme la caséine (soluble sous forme de sel calcique) en un produit dit paracaséine, caractérisé par l'insolubilité de son sel de calcium, l'action enzymatique elle-même étant indépendante de la présence d'ions Ca^{++} . La conception d'une hydrolyse partielle, opérée par l'enzyme, a été abandonnée; en effet, la protéose de *Hammarsten*, dont l'apparition après emprésurage de la caséine semblait étayer cette idée, est un des constituants préformés de la caséine²⁾ et ne joue aucun rôle dans la coagulation du lait (ou d'une solution de caséinate de calcium) sous l'influence du ferment. La caséine étant un mélange de plusieurs protides, *Linderström-Lang*³⁾ a pensé que l'enzyme transforme un des constituants qui jouerait le rôle de colloïde protecteur, de manière à rendre insoluble son sel calcique; la précipitation de ce dernier entraînerait celle des autres constituants. Pour *Berridge*⁴⁾, il s'agirait d'une sensibilisation du caséinate de calcium à une dénaturation par la chaleur. Les travaux de *Nitschmann & Lehmann*⁵⁾, reprenant l'hypothèse de *Linderström-Lang*, tendent à confirmer cette dernière. Notre mémoire précédent¹⁾ démontre l'existence de ce colloïde protecteur: la caséine α dont le sel calcique soluble maintient en solution les sels calciques (insolubles en eux-mêmes) des caséines β et γ .

¹⁾ Vme communication, *Helv.* **33**, 398 (1950).

²⁾ *E. Cherbuliez & J. Jeannerat*, *Helv.* **22**, 959 (1939).

³⁾ *C. r. Trav. Lab. Carlsberg* **17**, No. 9 (1928).

⁴⁾ *N. J. Berridge*, *Nature* (London) **40**, 194 (1942).

⁵⁾ *Helv.* **30**, 804 (1947).

Cette transformation enzymatique de la caséine peut d'ailleurs résulter encore de l'action d'autres ferments, notamment de la pepsine¹⁾, de la chymotrypsine²⁾, de la papaïne³⁾, de la trypsine⁴⁾. On ignore toutefois si les paracaséines engendrées dans ces transformations sont identiques entre elles et à la caséine labique.

Pour serrer le problème, nous avons appliqué les procédés de fractionnement développés pour la caséine, d'un côté aux produits d'emprésurage de la caséine et de ses diverses fractions, et de l'autre aux produits résultant de l'action coagulante de divers autres enzymes sur la caséine.

I. Fractionnement de la paracaséine labique.

On peut préparer des solutions de paracaséine de deux manières: incubation, par la présure, d'une solution de caséinate de sodium au pH 5,5—6,5 à 40°; ou bien traitement d'une solution de caséinate calcique par la présure et décalcification du paracaséinate de calcium (par traitements acides suivis de dissolutions au pH 7 et reprécipitations acides), suivie d'une dissolution finale dans de la soude caustique très diluée. Ce dernier procédé, plus long, fournit une paracaséine exempte de caséine δ (protéose) mais contenant encore des traces de calcium⁵⁾. Comme la protéose de *Hammarsten* ne gêne aucunement le fractionnement ultérieur, nous avons utilisé généralement le premier procédé qui fournit directement des solutions des sels sodiques des divers constituants de la paracaséine, solutions qui se prêtent au fractionnement.

Traitées comme les solutions de caséinate de sodium (voir partie expérimentale), ces solutions de paracaséinate de sodium fournissent de nouveau 4 constituants, correspondant aux caséines α , β , γ et δ ; on observe toutefois que maintenant, la séparation des fractions des types α et β est beaucoup plus aisée qu'il y a pour la caséine, point sur lequel nous reviendrons encore. Examinant les diverses fractions, on constate alors que seule, la caséine α a subi une transformation en paracaséine α , les autres constituants de la caséine se retrouvant inchangés.

a) Paracaséine α .

Après emprésurage normal (au pH 6,2) de la caséine ou de sa fraction α , on obtient la paracaséine α par précipitation au pH 4,7 à 2°. Elle présente la même composition que la caséine α , mais elle s'en distingue notamment par l'insolubilité de son sel calcique (en présence d'un excès d'ions calcium) (voir tableau 1).

¹⁾ J. H. Northrop & M. Kunitz, J. gen. Physiol. **16**, 267 (1932).

²⁾ M. Kunitz & J. H. Northrop, J. gen. Physiol. **18**, 433 et 459 (1934).

³⁾ A. K. Balls & Sam. R. Hoover, J. Biol. Chem. **121**, 737 (1937).

⁴⁾ Henri Tauber & Israel S. Kleiner, J. Biol. Chem. **104**, 271 (1934).

⁵⁾ Cherbuliez & Jeannerat, Helv. **22**, 952 (1939).

Comme α^1 , para α est formé de deux constituants, para α_1 et para α_2 , mais qui sont plus faciles à séparer que α_I et α_{II} : à l'électrophorèse, dans des conditions où la caséine α se comporte comme un corps homogène (concentration supérieure à 1 %, pH au moins 7, $\mu = 0,1$), para α présente déjà deux gradients ascendants, correspondant aux paracaséines α_1 et α_2 dans l'ordre de mobilité anodique décroissante (fig. 1).

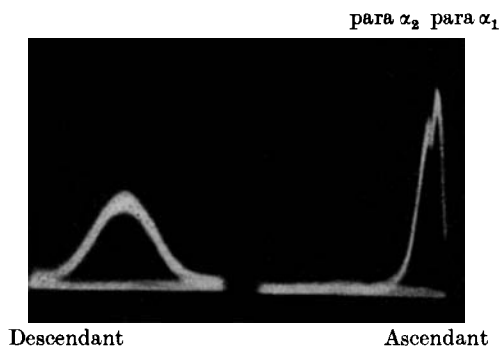


Fig. 1.

Diagramme électrophorétique de para α , pH 7,3; $\mu = 0,1$ (tampon de *Michaelis*); 4°; concentration 1,3%; 4,64 volt/cm; durée 15000 secondes.

On peut séparer (du moins approximativement) ces deux constituants par précipitation en fonction du pH en présence de sulfate

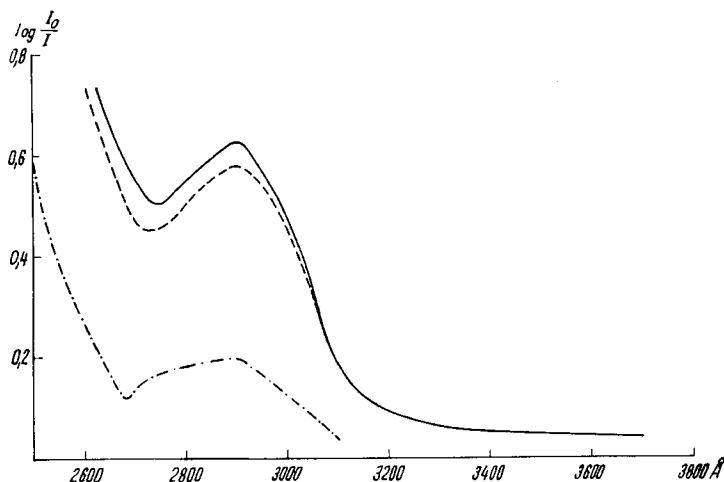


Fig. 2.

Spectres UV. des caséines para α_1 et para α_2 , et de la caséine β retirée de la paracaséine (spectrophotomètre photoélectrique *Beckman DU* à quartz). Concentrations en protéines 0,320 mg/cm³; pH 12; cuves de 10 mm.

———— para α_2 - - - - - para α_1 - · - · - · β

¹) Cf. *Cherbuliez & Baudet, Helv. 33, 398 (1950).*

d'ammonium ($\mu = 2,0$) et par précipitation en fonction de la température à pH constant, à la force ionique 2,2. Quelques caractéristiques des fractions para α_1 et para α_2 sont consignées dans le tableau 1 à côté de celles de para α ; les différences de leurs teneurs en tyrosine et en tryptophane sont révélées notamment par le spectre UV. (voir fig. 2). D'après l'examen électrophorétique, para α_2 telle que nous l'avions obtenue contenait encore environ 15 % de para α_1 (voir fig. 3).

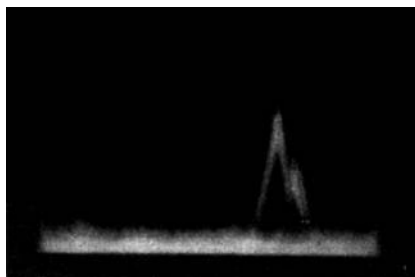
Para α_2 para α_1 

Fig. 3.

Diagramme électrophorétique de para α_2 , gradient ascendant. pH 7,3; $\mu = 0,1$ (tampon de *Michaelis*); 4° ; concentration 0,25 %; 3,08 volt/cm; durée 10800 secondes.

Tableau 1.

	para α	para α_1	para α_2 (avec env. 15 % de para α_1)
Point isoélectrique	4,7	4,5	5,1
Solub. du sel sodique	solut. claire	solut. claire	solut. claire
Solub. du sel calcique (30°, pH 5—7,5) .	insol.	insol.	insol.
Solub. ds $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ aq. ($\mu = 2,2$; pH 6; 40°)	solub. part.	soluble	insol.
Phosphore (après hydrol. alcal. ménagée ou après désagreg. perchlorique) . . .	1,1 %	1,6 %	0,85 % ¹⁾
Tyrosine	8,4 %	7,5 %	8,7 % ¹⁾
Tryptophane	1,7 %	1,4 %	1,8 % ¹⁾
Mob. électrophor. en $\text{cm}^2 \text{sec}^{-1} \text{volt}^{-1}$ à $\mu = 0,1$ sous 3,08 volt/cm au pH 7,3 .		$6,5 \cdot 10^{-5}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$ ²⁾

¹⁾ Si la para α_2 obtenue contient encore 15—18 % de para α_1 , comme le résultat de l'électrophorèse semble l'indiquer, les teneurs en phosphore, en tyrosine et en tryptophane de para α_2 pure seraient respectivement de 0,70 %, 9,0 % et 1,9 %.

²⁾ La mobilité électrophorétique est calculée à l'aide du gradient homogène et se rapporte donc à para α_2 pure.

Rapports entre caséines α_I et α_{II} et paracaséines α_1 et α_2 . Lorsqu'on soumet séparément à l'action du labferment les fractions α_I et α_{II} de la caséine, on observe chaque fois leur transformation intégrale en des corps dont les sels calciques sont insolubles. Mais α_I et α_{II} ne donnent nullement naissance à des produits homogènes; dans chaque cas, on obtient un mélange de para α_1 et de para α_2 , dans des proportions caractéristiques et différentes pour α_I et pour α_{II} , α_I fournissant davantage de para α_1 que la fraction α_{II} (α_I : environ 50 % de para α_1 et 50 % de para α_2 ; α_{II} : environ 35 % de para α_1 et 65 % de para α_2) (proportions calculées d'après les teneurs en phosphore, en tyrosine et en tryptophane des diverses fractions, les teneurs observées pour para α_2 telle qu'elle a été obtenue étant corrigées en tenant compte de 15 % de para α_1 probablement encore présents dans notre produit).

Au cours de la séparation de la paracaséine en para α_1 et para α_2 , cette dernière fraction précipite en premier lieu. Lorsque par élimination d'une certaine quantité de para α_2 , le mélange résiduel a été enrichi en para α_1 de manière à en contenir plus de 50 %, on constate que la séparation électrophorétique des deux constituants de para α devient beaucoup plus lente (v. fig. 4; image après 5 h. d'électrophorèse). Ce phénomène s'explique peut-être par une forme très allongée des molécules des caséines para α_1 et para α_2 , ce qui entraverait la mobilité par suite des grandes possibilités de contact et d'enchevêtrement, comme le suggèrent les observations de *Signer*¹⁾ sur la séparation électrophorétique de mélanges d'acide nucléique et de méthylcellulose.

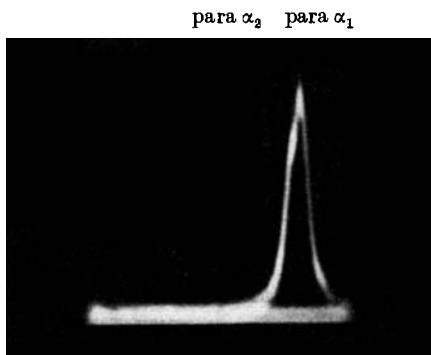


Fig. 4.

Diagramme électrophorétique d'une caséine para α dans laquelle le rapport para α_2 /para α_1 a été abaissé au-dessous de 1; pH 7,3; $\mu = 0,1$ (tampon de *Michaelis*); 4°; 3,08 volt/cm; durée 18000 secondes; gradient ascendant.

Les choses se passent donc comme si les caséines α_I et α_{II} étaient représentées par des associations, en des proportions différentes mais déterminées, des deux mêmes protéines para α_1 et para α_2 , associations qui subiraient sous l'influence du ferment une scission en ces derniers constituants. Ici, il s'agirait donc d'entités chimiques et non pas d'une association fonction des concentrations comme dans le cas des asso-

¹⁾ R. Signer & Brechbühler, Bl. Soc. Chim. Belg. **57**, 163 (1948).

ciations entre α et β^1). Les teneurs en P, tyrosine et tryptophane, observées pour les caséines α_1 et α_{11} aussi bien que pour para α_1 et para α_2 sont parfaitement compatibles avec cette hypothèse.

b) *Les fractions β , γ et δ .*

La fraction β de la paracaséine = caséine β . Après élimination de la paracaséine α au pH 4,7 à 2°, on obtient par élévation de la température à 40° une fraction correspondant à la caséine β . Le cours des opérations se distingue ici de ce qu'on observe pour la caséine native, en ce sens que la séparation des fractions α et β est beaucoup plus aisée. Cette fraction β se trouve être identique à la caséine β , comme le montre le tableau 2 consignant quelques caractéristiques de la caséine β retirée de la paracaséine (cf. les propriétés identiques de la caséine β isolée d'une caséine native, ce volume p. 399).

Tableau 2.

Propriétés de la caséine β retirée de la paracaséine.

Point isoélectrique	4,9
Solub. du sel sodique (pH 5 à 7,5)	sol.; solution claire ou trouble, selon son âge
Solub. du sel calcique (pH 5 à 7,5)	insoluble
Solub. ds tampon lactique de pH 3; $\mu = 0,1$	insoluble
Phosphore (après hydr. alcal. ménagée ou après dés-agrég. perchlorique)	0,60%
Tyrosine	2,6%
Tryptophane	0,85%
Mobilité électrophor. à pH 7,6, $\mu = 0,1$, avec 2,91 volt/cm	$2,9 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1} \text{ volt}^{-1}$

L'homogénéité de cette caséine est confirmée par l'électrophorèse (fig. 5). Spectre UV., voir fig. 2.

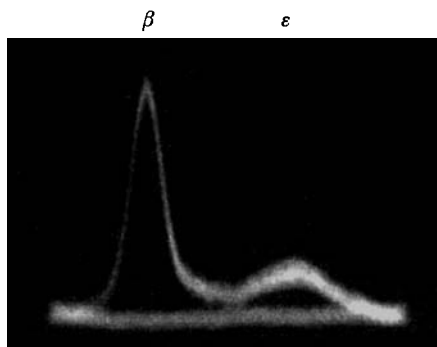


Fig. 5.

Diagramme électrophorétique de caséine β retirée de la paracaséine, gradient descendant; pH 7,6; $\mu = 0,1$ (tampon de *Michaelis*); concentration 0,8%; 4°; 2,91 volt/cm; durée 14400 secondes.

¹⁾ R. Warner, Am. Soc. **66**, 1725 (1944); E. Cherbuliez & P. Baudet, Helv. **33**, 398 (1950).

La plus grande facilité de séparation de para α et de β résulte uniquement de la transformation labique de la caséine α , sans participation des autres fractions: un mélange de caséines α et β — mélange qui ne se laisse séparer que par un fractionnement opéré en solution très diluée — donne, après emprésurage, dès la première opération de séparation des fractions β pures.

Les fractions γ (= caséine γ) et δ (= caséine δ ou protéose). Ces deux fractions sont obtenues comme dans le cas de la caséine native; elles présentent les caractères respectivement de la caséine γ et de la caséine δ (protéose).

Il résulte de ce qui précède que le labferment produit au pH normal de son activité une modification de la caséine portant exclusivement sur les caséines α_I et α_{II} (dont les sels calciques sont solubles); celles-ci sont transformées en paracaséines α_1 et α_2 (dont les sels calciques sont insolubles); en présence d'ions calcium, la précipitation des paracasinates α_1 et α_2 de calcium entraîne celle des sels calciques des caséines β et γ , la caséine δ (protéose de *Hammarsten*) restant en solution.

La composition des caséine et paracaséine de laits de mélange se présente en chiffres ronds comme suit:

Caséine			Paracaséine	
α ($\alpha_I + \alpha_{II}$)	60%	sels calc. solubles . . .	para α_1	24%
β	25%	} sels calc. insol. mais } peptisés par α	para α_2	36%
γ	10%			25%
δ	5%			10%
				(5%, soluble)

II. Action coagulante comparée du labferment et d'autres enzymes.

a) *Labferment et pepsine*. Le labferment, brut et cristallisé, ainsi que la pepsine nous ont toujours donné le même résultat *entre les pH 5,5 et 6,8*: transformation de la caséine α ($\alpha_I + \alpha_{II}$) en paracaséine α (para $\alpha_1 + \alpha_2$), sans attaque des autres constituants de la caséine. On sait que ces enzymes exercent leur action coagulante sur la caséine à des pH situés en dehors des limites dans lesquelles on observe une action protéolytique proprement dite. Que se passe-t-il au-dessous du pH 5,5?

Lorsque du caséinate de sodium est incubé au pH 5,0—5,1, à 37°, avec du labferment ou de la pepsine, on constate tout d'abord que la solution trouble devient laiteuse pour être limpide au bout d'une demi-heure. Le pH est alors de 6,2. Additionnée maintenant de chlorure de calcium, la liqueur précipite; filtrée à 40°. Elle donne un filtrat

claire qui ne se trouble que légèrement vers 80°, mais qui donne une précipitation abondante avec l'acide trichloracétique. La partie précipitée par les ions calcium ne représente qu'environ 40% de la caséine mise en oeuvre. Le fractionnement systématique des sels calciques insolubles permet d'en retirer de la para α_2 , seule fraction identique aux protéines qu'on retrouve après l'emprésurage normal: tout le reste est constitué par des protéines dont les sels calciques sont solubles: il y a eu une dégradation probablement protéolytique (nous n'en avons pas encore examiné la nature) qui accompagne l'action coagulante due de nouveau à la modification de la caséine.

b) *Chymotrypsine*. D'après *Kunitz*¹⁾, cette protéinase hydrolyse la caséine entre les pH 5,6 et 8, mais aux pH 5,0 à 5,1 elle coagulerait le lait sans protéolyse.

D'après nos observations, le produit de la transformation du caséinate de sodium sous l'influence de la chymotrypsine à ces derniers pH, à 37°, est très hétérogène. Les ions calcium n'y précipitent que 42% de l'azote protéique (contre 95% dans l'emprésurage normal), le filtrat contenant abondamment des produits précipitant à l'acide trichloracétique. Le précipité calcique est notamment exempt de β ; à l'électrophorèse, la partie des sels calciques qui précipite au pH 4,4 est décomposée en au moins 5 fractions; l'application de notre procédé de fractionnement permet d'en retirer uniquement une certaine quantité de para α_2 , tout le reste étant constitué par des protéines dont les sels calciques sont solubles, mais qui ont été entraînés d'abord par le paracaséinate α_2 de calcium. Donc, tout en provoquant la transformation de la caséine α en paracaséines α_1 et α_2 , la chymotrypsine, au pH de coagulation, modifie déjà profondément les diverses fractions de la paracaséine, dont subsiste intacte seulement une certaine partie de para α_2 .

c) *Papaïne*. On connaît depuis quelque temps l'action coagulante de la papaïne sur le caséinate de calcium²⁾. Nous n'avons toutefois pas trouvé d'indications sur la nature de la paracaséine papainique. Comme l'action hydrolysante³⁾ de cet enzyme s'étend sur un large intervalle de pH (2,5—7,0), qui comprend la zone d'action coagulante²⁾ (pH 6—6,5), il était à prévoir que la coagulation (en présence d'ions Ca^{++}) se compliquerait d'une dégradation protéolytique. Mais la coagulation de la caséine par la papaïne est très fortement activée par le cyanure; en incubant par conséquent du caséinate de calcium au pH 6,0, à 37°, avec de la papaïne activée et en inactivant le ferment dès

¹⁾ *M. Kunitz & J. H. Northrop*, J. gen. Physiol. **18**, 433 et 459 (1934).

²⁾ *A. K. Balls & Sam R. Hoover*, J. Biol. Chem. **121**, 737 (1937).

³⁾ *S. R. Hoover & E. L. C. Kokes*, J. Biol. Chem. **167**, 199 (1947).

la floculation (après 10 minutes) au moyen d'eau oxygénée, on pouvait espérer réduire à un minimum la dégradation protéolytique proprement dite.

On n'en constate pas moins une profonde altération de la caséine primitive, dont 55 % seulement sont précipités; le filtrat ne contient que des protéines ne précipitant plus avec l'ion calcium même aux températures élevées, tout en étant encore précipitées par l'acide trichloracétique. Quant au précipité calcique, il se révèle composé, comme dans le cas de la chymotrypsine, de protéines ne précipitant seules à aucun pH et donnant des sels calciques solubles, à côté d'une certaine quantité de para α_2 , unique constituant de la paracaséine labique dont on retrouve une partie.

III. Essai d'interprétation des résultats.

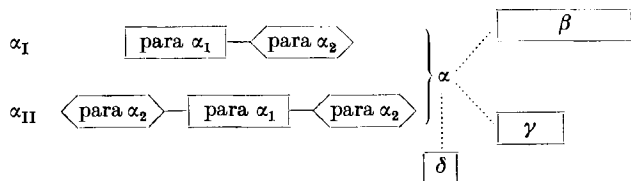
La caséine du lait de vache est constituée par une association de protéines diverses, soit des caséines $\alpha_I + \alpha_{II}$, β , γ et δ , dont les caséines α sont le «noeud». Cette association se manifeste notamment par trois faits: d'un côté, les sels calciques des caséines β et γ ; insolubles en eux-mêmes, sont maintenus en solution par les sels calciques des caséines α , qui sont solubles; de l'autre, malgré les points de précipitation différents de α_I , α_{II} , β et γ et la solubilité de δ à tous les pH, toutes ces fractions sont précipitées ensemble, à la température ordinaire, au pH 4,6; finalement, lorsqu'on élimine par un procédé de fractionnement approprié les caséines α ou lorsque ces caséines α sont altérées par l'emprésurage, la séparation des autres fractions les unes des autres devient facile.

La transformation labique aux pH compris entre 5,5 et 6,8 ne semble porter que sur les fractions α , les autres fractions (β , γ et δ) restant inchangées. Dans cette réaction, les fractions α_I et α_{II} (dont le mélange se comporte dans certaines conditions de pH et de concentration comme une protéine homogène) sont transformées chacune en un mélange des paracaséines α_1 et α_2 dont les sels calciques sont insolubles, la caséine α_I fournissant davantage de para α_1 que la caséine α_{II} (caséine α_I : environ parties égales de para α_1 et para α_2 ; caséine α_{II} : environ 1 partie de para α_1 pour 2 parties de para α_2). Les paracaséines α_1 et α_2 étant précipitées par l'ion calcium, toutes les fractions de la caséine primitive donnant des sels calciques insolubles (soit β et γ aussi bien que para α_1 et para α_2) précipitent en présence d'ions Ca^{++} sous forme du mélange appelé paracaséine, la caséine δ restant en solution et constituant la protéose de *Hammarsten*. Voici une représentation schématique de cette transformation (v. p. 1682).

Dans ce schéma, deux points restent à préciser: la nature du lien responsable de l'association entre les α d'un côté et β , γ et δ de l'autre

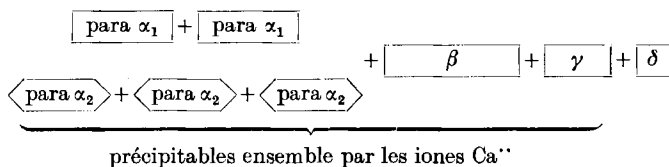
dans la caséine native, et la nature de la réaction que subissent respectivement α_I et α_{II} dans l'emprésurage qui les transforme chacune en un mélange de para α_1 et para α_2 .

Caséine



Labferment ou pepsine à pH 5,5—6,8

Paracaséine



Sur le premier point, nous ne pouvons formuler encore aucune hypothèse.

Quant au second, on peut supposer — comme cela est suggéré dans le schéma — que l'apparition des fractions para α_1 et para α_2 est le résultat d'une scission des molécules des caséines α_I et α_{II} . Comme cette transformation est effectuée par l'enzyme à un pH où il n'exerce pas d'action sur les liens peptidiques, on peut penser à l'intervention de groupes de nature différente, par exemple ester ou amide, groupes qui pourraient intéresser les restes phosphoriques. On sait en effet que la caséine déphosphorylée forme un sel calcique donnant des solutions aqueuses limpides; après rephosphorylation, les solutions des sels calciques retrouvent l'apparence laiteuse primitive; on sait aussi que la sérum-globuline (pas précipitable par Ca^{++}) devient précipitable par l'ion calcium après phosphorylation¹⁾. Si la formation des paracaséines α_1 et α_2 s'accompagnait d'une libération de fonctions phosphoriques salifiables, l'apparition de l'insolubilité de leurs sels calciques serait explicable, l'augmentation du nombre de restes phosphoriques salifiés par Ca^{++} accroissant la tendance à l'association jusqu'à amener la précipitation.

Cette hypothèse implique celle de l'augmentation des fonctions acides sous l'influence du labferment. Après avoir été affirmée²⁾, cette

¹⁾ C. Rimington, Bioch. J. **21**, 272 (1927); C. Neuberg & W. Oertel, Bioch. Z. **60**, 491 (1914).

²⁾ Cf. p.ex. L. L. van Slyke & Bosworth, J. Biol. Chem. **14**, 203 (1913).

augmentation a été contestée plus récemment¹⁾. De toute manière, une faible augmentation de l'acidité — si on table sur un poids moléculaire de l'ordre de 130 000 pour la caséine α , et sur un poids moléculaire moyen des paracaséines α_1 et α_2 de l'ordre de 26 000, l'augmentation de fonctions acides devrait être au minimum de 3 pour un poids de 130 000 d'après notre schéma, c'est-à-dire de 1 fonction sur un poids de 5000 — est délicate à constater au titrage à cause de la difficulté de débarrasser ces protéines des dernières traces de cendres. En effet, un équivalent de calcium (20) sur 45 000 représente seulement 0,05% Ca^{2+}).

Aux pH inférieurs à 5,5, une action de dégradation protéolytique vient s'ajouter à l'action emprésurante proprement dite du labferment.

La pepsine a une action analogue à celle du labferment lorsqu'elle agit à des pH de l'ordre de 5,5–6,6; aux pH plus bas (pH 5), l'action hydrolysante se fait sentir en plus; dans ce dernier cas, seule une certaine quantité de para α_2 subsiste alors intacte, à côté de produits dont les sels calciques, solubles en eux-mêmes, sont entraînés partiellement lors de la précipitation du paracaséinate α_2 de calcium. Dans le cas de la chymotrypsine et de la papaïne, l'action «emprésurante» (transformation des caséines α en para α_1 et para α_2) s'accompagne toujours d'une dégradation marquée en produits dont les sels calciques sont solubles, à l'exception d'une certaine quantité de para α_2 qui, ici encore, subsiste.

Partie expérimentale.

I. Fractionnement de la paracaséine labique et de ses constituants.

Préparation des solutions de paracaséinate de sodium. Une solution de caséine (préparée selon nos indications antérieures³⁾) à 2% au pH 6,2, préparée à l'aide de soude caustique 0,1-n. ajoutée à la suspension aqueuse de la caséine, est incubée à 40° pendant 15 min. avec du labferment. L'enzyme peut être inactivé par une chauffe de 10 min. à 80°, mais pratiquement, cette opération ne s'est pas révélée nécessaire.

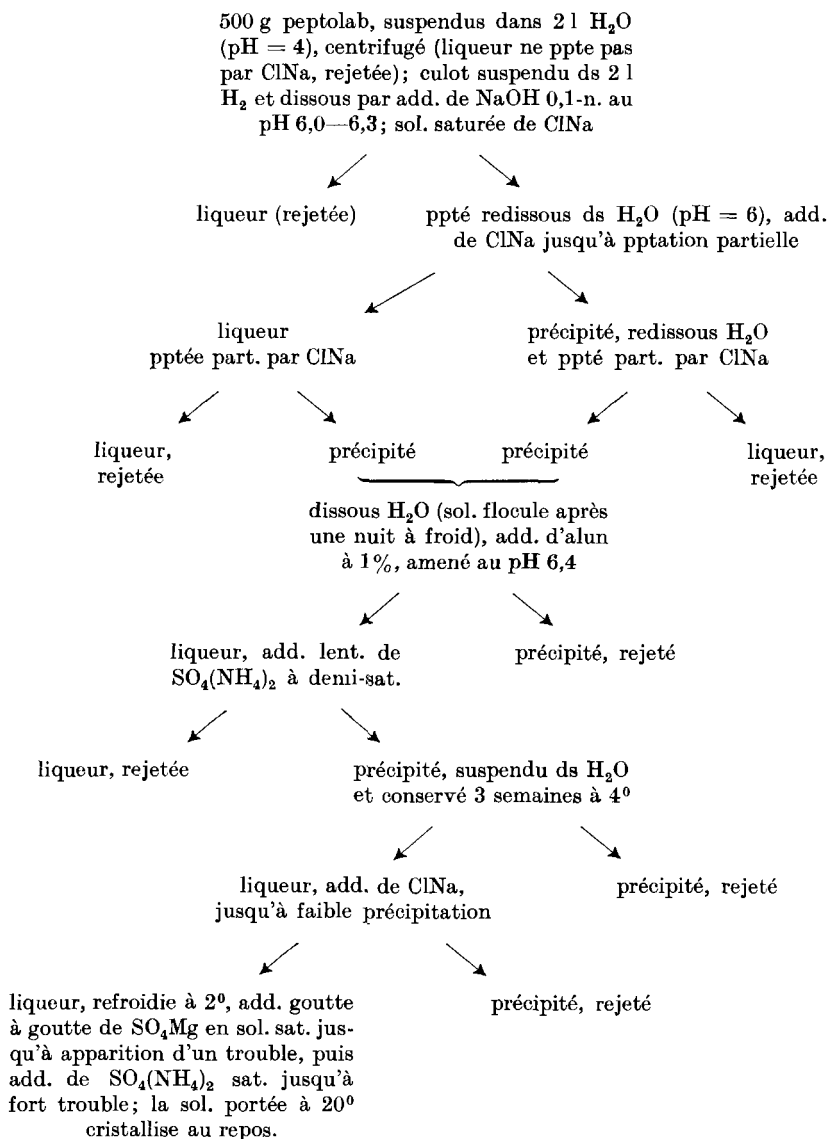
Labferment utilisé: nous avons utilisé soit une préparation commerciale liquide, provenant de la Maison *Hansen* (Danemark) et contenant 0,20% de protéines, soit une présure en poudre «peptolab» de la Maison *Spöhr* à Lugano, contenant 13% de protéines. Pour 500 cm³ de solution de caséine à 2%, on a utilisé soit 1 cm³ de présure *Hansen*, soit une quantité équivalente (par son pouvoir emprésurant) de peptolab ou de labferment

¹⁾ *Holler*, *Bioch. Z.* **255**, 160 (1932).

²⁾ *E. Cherbuliez & J. Jeannerat*, *Helv.* **22**, 952 (1939), ont constaté que le paracaséinate de calcium, décalcifié par un traitement prolongé à l'acide chlorhydrique 0,1-n., suivi d'une triple dissolution au pH 4 et précipitation isoélectrique au pH 4,6, fournissait une paracaséine contenant encore 0,19% Ca.

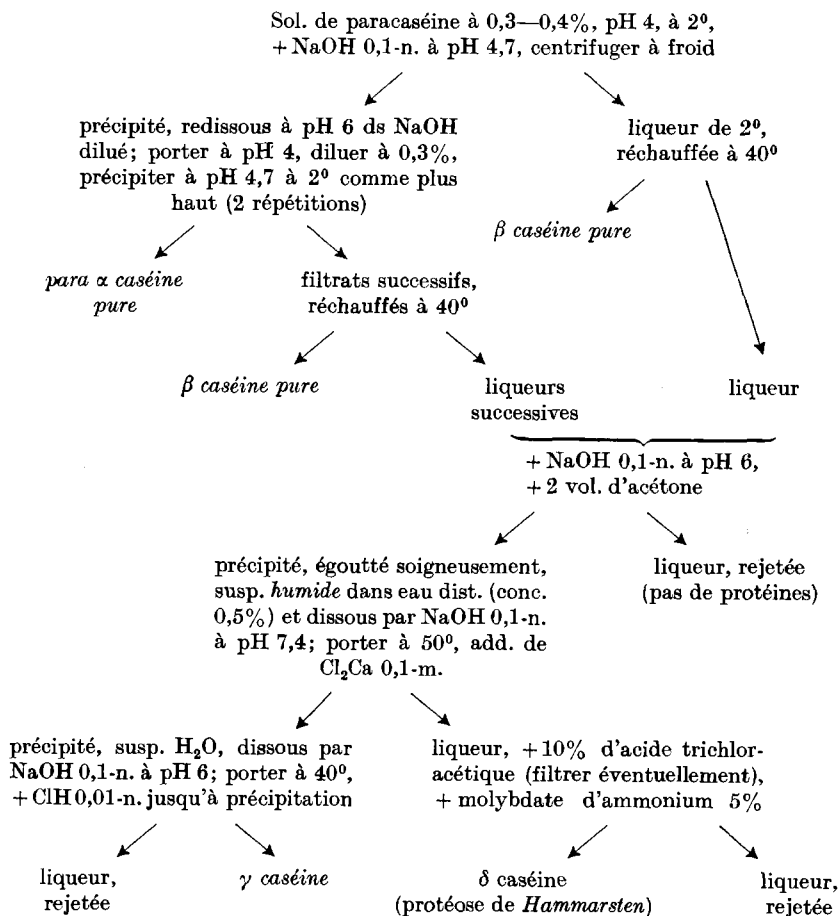
³⁾ *Helv.* **33**, 398 (1950).

cristallisé. Ce dernier a été préparé essentiellement d'après *Berridge*¹⁾ à partir de peptolab, selon le schéma suivant:

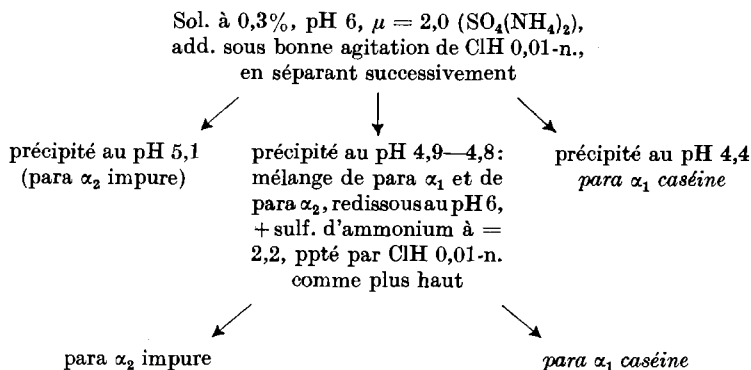


Fractionnement de la paracaséine. La solution de paracaséinate de sodium, refroidie à 2°, est portée brusquement au pH et diluée (toujours à 2°) de manière à contenir 0,3—0,4% de protéines, puis soumises aux opérations suivantes:

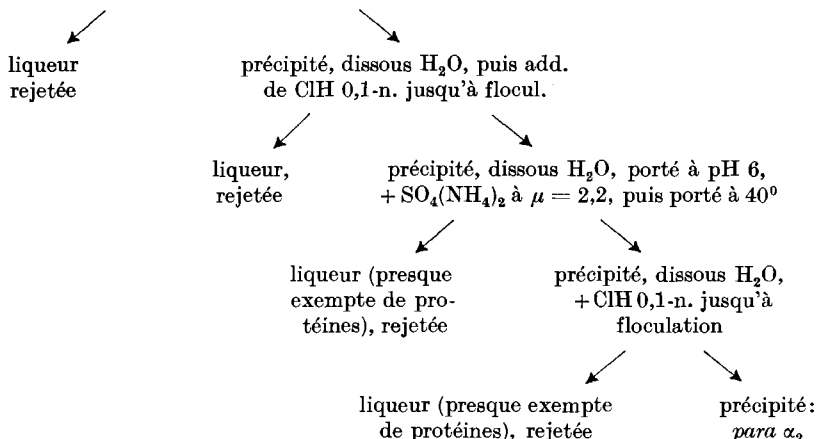
¹⁾ Biochem. J. **39**, 179 (1945).



Fractionnement de la para α caséine et des produits d'empréurage des caséines α_I et α_{II}. On prépare une solution à 0,3% du produit à fractionner, au pH 6, qu'on additionne de sulfate d'ammonium de manière à porter la force ionique à 2 (5%) et procède comme suit:



Les fractions para α_2 impures sont réunies, dissoutes à 0,3% au pH 6, additionnées de sulfate d'ammonium à $\mu = 2,2$ et la solution est portée à 30°



La paracaséine α ainsi que les produits d'emprésurage des caséines α_I et α_{II} se comportent qualitativement de la même manière; seules les proportions de para α_1 et para α_2 obtenues varient.

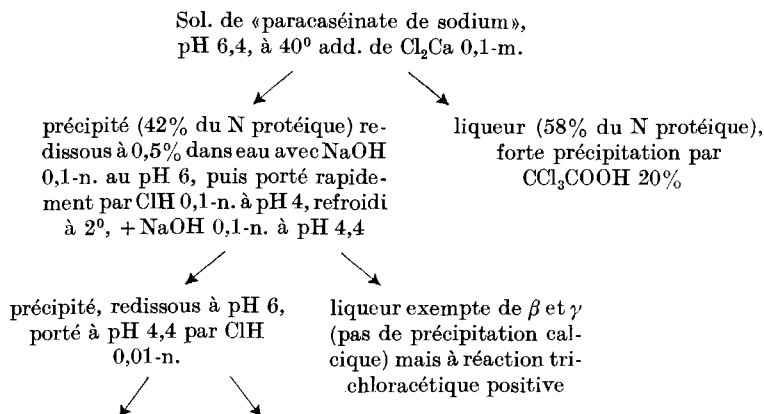
II. Fractionnement des «paracaséines» obtenues dans d'autres conditions.

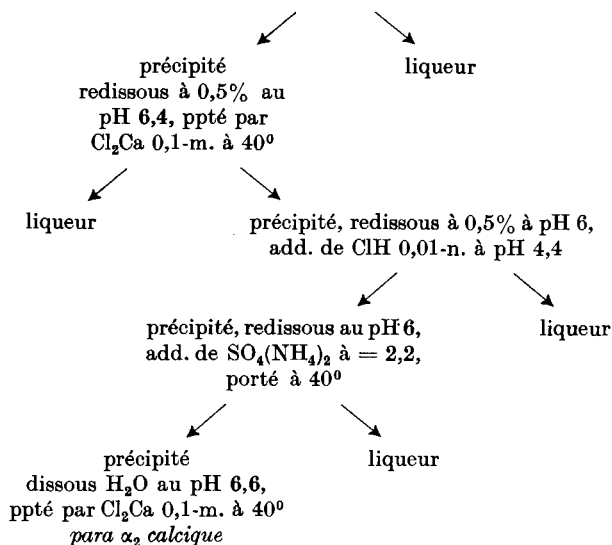
a) *Labferment et pepsine au pH 5,0—5,1*, et b) *chymotrypsine au pH 5,0—5,1*.

Enzymes utilisés: pepsine: produit commercial en poudre; chymotrypsine: produit cristallisé *Armour* (Chicago), contenant 50% de sulfate de magnésium.

Dans ces opérations conduites dans des conditions où une dégradation protéolytique se superpose à l'action labique proprement dite, nous avons séparé d'abord, après action du ferment, puis inactivation de ce dernier, les fractions précipitables par le chlorure de calcium, pour fractionner celles-ci ensuite. Voici le schéma de ces opérations, indiqué en détail pour la chymotrypsine:

250 cm³ de caséinate de sodium à 1,8%, de pH 5,1, reçoivent à 40° 7 cm³ d'une solution de chymotrypsine à 0,05%. Après 15 min. d'incubation, la solution fortement blanchie est portée 5 min. à 80° pour l'inactivation de l'enzyme. Après refroidissement, on ajoute NaOH 0,1-n. jusqu'au pH 6,4, ce qui clarifie la liqueur:





Le précipité de sel calcique de *para α₂* est transformé en *para α₂* libre par deux dissolutions à 0,3% dans de l'eau à l'aide de soude diluée à un pH ne dépassant pas 7, suivies de deux précipitations par ClH 0,01-n. au pH 5,1, la dernière précipitation ne laissant pratiquement rien dans les eaux-mères.

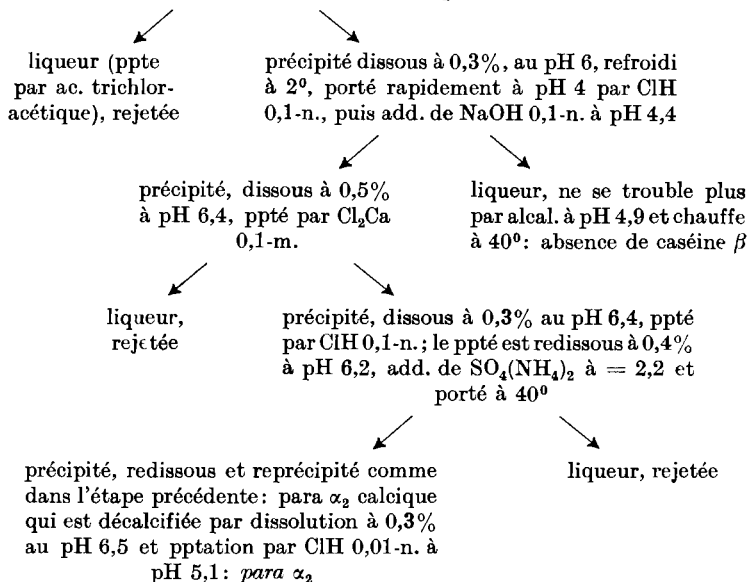
c) *Papaïne activée à pH 6.*

Enzyme utilisé: produit commercial en poudre.

Traitement de la caséine par la papaïne: v. p. suivante.

Fractionnement des protéines du précipité calcique.

Précipité dissous ds eau au pH 6,3, à la concentration de 0,4%
(sol. trouble), add. de ClH 0,1-n. à pH 4,3



Traitement de la caséine par la papaïne. 300 cm³ d'une solution de caséinate de sodium à 1,8% reçoivent 30 cm³ de chlorure de calcium 0,1-n., sont ajustée à pH 6 et portées à 40°. On y introduit 7 cm³ d'une solution de papaïne à 0,05%, activée par 0,5 cm³ CNK à 1%. Dix minutes après l'introduction du ferment, il y a coagulation. On inactive alors la papaïne par addition de 2 cm³ H₂O₂ à 3%. Le coagulum contient 55% de l'azote protéique mis en œuvre. La liqueur, qui ne se trouble pas même à 80°, est fortement précipitée par l'acide trichloracétique à 20%, mais ne présente aucune précipitation par simple acidulation. (Schéma, v. p. précédente.)

III. Méthodes analytiques: cf. notre mémoire précédent¹).

Quant au dosage du phosphore, il nous paraît utile d'insister sur l'importance du pH et du temps dans le phénomène de déphosphorylation de la caséine et de ses constituants. Tant que le pH ne dépasse pas 7, on n'observe aucune minéralisation de phosphore protéique, même après plusieurs jours à la température ordinaire (en présence de thymol, à l'abri des poussières). Cependant une fraction de paracaséine, dialysée dans un tampon au véronal au pH 7,8, a perdu après 14 jours 0,3% de phosphore. Après cette dialyse, le diagramme électrophorétique de cette fraction a montré une hétérogénéité, absente dans la même fraction après seulement trois jours de dialyse dans les mêmes conditions. Il faut donc éviter de maintenir d'une manière prolongée des solutions de caséine à des pH même inférieurs à 8, mais voisin de ce pH.

RÉSUMÉ.

Parmi les constituants de la caséine du lait de vache, seul le groupe α (α_I et α_{II}) subit une transformation lors de la transformation labique normale à un pH compris entre 5,5 et 6,8; les composants de ce groupe, α_I et α_{II} , sont scindés chacun en paracaséines α_1 et α_2 , dont les sels calciques sont insolubles. L'effet de colloïde protecteur de la caséine α étant supprimé, il y a précipitation, en présence d'ions Ca⁺⁺, des paracaséines α_1 et α_2 avec les caséines β et γ , la caséine δ restant en solution et constituant la protéose de *Hammarsten*.

La coagulation par la pepsine, réalisée à un pH de 5,5–6,6, est analogue à celle du labferment; à un pH plus bas (5,0–5,1) par contre, elle s'accompagne d'une dégradation protéolytique proprement dite qui ne laisse subsister qu'une certaine partie de para α_2 .

L'action coagulante de la chymotrypsine et de la papaïne est analogue à celle de la pepsine à pH 5; ici, la dégradation protéolytique partielle est inséparable de la coagulation.

Comme mécanisme de la transformation des caséines α_I et α_{II} en para α_1 et en para α_2 et comme cause de l'insolubilité des sels calciques de ces derniers constituants, on propose l'hypothèse d'une scission dégageant des groupes phosphoriques devenant ainsi salifiables.

Nous remercions vivement la direction des *Laiteries Réunies* à Genève, qui a bien voulu mettre à notre disposition du lait frais centrifugé à son arrivée.

Nos remerciements s'adressent également à la Maison *A. Spöhr* à Lugano, à laquelle nous sommes redevables d'une quantité importante de peptolab.

Les électrophorèses ont été faites avec l'aide précieuse de M. P. *Bernfeld*, privatdocent à l'Université, à qui nous renouvelons également l'expression de notre reconnaissance.

Laboratoire de chimie pharmaceutique de l'Université de Genève.

¹) Helv. 33, 398 (1950).

217. Über das Verhalten von Mono- und Dibrombarbitursäure gegenüber Thioamiden

von H. P. Furger.

(5. VIII. 50.)

In früheren Mitteilungen¹⁾ habe ich gemeinsam mit Herrn Prof. *Erlenmeyer* über die Synthese von Derivaten des Pyrimidino-thiazols mit Mono- und Dibrombarbitursäure als Ausgangsmaterial berichtet. Der Inhalt dieser Veröffentlichungen ist meiner in den Jahren 1942–1944 durchgeführten Dissertation entnommen. Da diese mit den entsprechenden Purinen isosteren Verbindungen von Interesse sind, wurden die angegebenen Synthesen neuerdings wiederholt²⁾. Wie mir Herr Prof. *Erlenmeyer* mitteilt, hat auch in seinem Laboratorium Herr Dr. *B. Prijs* erneut versucht, diese Verbindungen zu erhalten, und konnte hierbei die früheren Angaben nicht bestätigen. Die vorhandenen Belegpräparate³⁾ haben sich zersetzt, so dass zur Zeit keine Proben dieser Pyrimidino-thiazol-Derivate zur Verfügung stehen. Bei eigenen Wiederholungsversuchen dieser Kondensationen mit Ausgangsmaterialien, die allerdings auf anderen als den beschriebenen Wegen bereitet waren, konnte ich gleichfalls die früher nur in kleinen Mengen isolierten Verbindungen nicht fassen. Im wesentlichen erhielt ich bei meinen jetzigen Versuchen z. B. aus Mono- oder Dibrombarbitursäure bei der Umsetzung mit Thioacetamid eine Abscheidung von Schwefel und Barbitursäure.

Die gegebenen Vorschriften genügen demnach nicht zur Gewinnung dieser Pyrimidino-thiazol-Derivate. Mit einer durch direkte Bromierung der Barbitursäure nach *W. Bock*⁴⁾ gewonnenen Monobrombarbitursäure und Thioacetamid, dargestellt aus Acetamid mit Phosphorpentasulfid, ist, wie den erwähnten Versuchen zu entnehmen ist, kein 2',6'-Dioxo-2-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-pyrimidino-4',5':4,5-thiazol zu erhalten. Erst die beabsichtigte Darstellung von Derivaten dieser Reihe auf einem anderen Wege wird die Frage nach den Eigenschaften dieser Verbindungen zu entscheiden erlauben.

Kaltbrunnenstrasse 1, Basel.

¹⁾ *H. Erlenmeyer & H. P. Furger*, *Helv.* **26**, 366 (1943); *Helv.* **30**, 585 (1947).

²⁾ Herr Prof. *Robert L. McKee* hat brieflich Herrn Prof. *Erlenmeyer* über derartige Kondensationsversuche berichtet, bei denen jedoch keine schwefelhaltigen Produkte isoliert werden konnten.

³⁾ Für mehrere von diesen sind in der Dissertation stimmende C-, H-, N- und S-Werte angegeben.

⁴⁾ *W. Bock*, *B.* **55**, 3401 (1922).

218. Recherches sur l'acide hyaluronique et les substances apparentées III¹⁾.

La détermination de la structure de la chitine par oxydation avec l'ion periodate²⁾

par R. Jeanloz et E. Forchielli.

(19 VIII 50)

Dans le but d'appliquer la réaction classique d'oxydation par l'ion periodate à la détermination de la structure de polysaccharides contenant un sucre aminé, nous avons tout d'abord étudié cette réaction sur la glucosamine et trois de ses dérivés¹⁾. Nous nous sommes proposés dans le présent travail d'étudier l'oxydation de la chitine et de son dérivé, le chitosane, seuls polysaccharides connus constitués uniquement de sucres aminés.

Les propriétés physiques et chimiques de la chitine ont une grande analogie avec celles de la cellulose. Se basant sur cette ressemblance et sur le spectre de diffraction des rayons X, *Meyer & Mark*³⁾ ont proposé pour la chitine une structure analogue à celle de la cellulose. Peu après, cette hypothèse était appuyée par l'isolement d'un produit d'hydrolyse de la chitine, le chitobiose, par *Bergmann, Zervas & Silberkweit*⁴⁾; une structure de L-glucosaminido-4-glucosamine lui fut attribuée. A notre avis, les preuves apportées n'excluent toutefois pas totalement une structure 1—6. Un chitotriose fut également isolé des produits d'hydrolyse par *Zechmeister & Töth*⁵⁾, sans que sa constitution fisse l'objet de recherches. Les chaleurs d'activation de l'hydrolyse, par les acides, de la chitine et de la cellulose sont pratiquement identiques, ce qui constitue un nouvel appui pour l'hypothèse de liaisons β 1—4 dans la chitine⁶⁾7).

Nous avons préparé la chitine à partir de carapaces de homard en suivant la méthode décrite par *Brach*⁸⁾ et nous avons obtenu un produit incolore, contenant 6,6% d'azote et 20,5% de groupes acétyles. Une partie de ce produit fut dissoute dans l'acide phos-

¹⁾ 2ème communication, *R. W. Jeanloz & E. Forchielli*, J. Biol. Chem. (à l'impression).

²⁾ Communication préliminaire, *R. Jeanloz*, Exper. **6**, 52 (1950).

³⁾ *K. H. Meyer & H. Mark*, B. **61**, 1936 (1928).

⁴⁾ *M. Bergmann, L. Zervas & E. Silberkweit*, Naturwissenschaften **19**, 20 (1931); B. **64**, 2436 (1931).

⁵⁾ *L. Zechmeister & G. Töth*, B. **64**, 2028 (1931); **65**, 161 (1932).

⁶⁾ *K. H. Meyer & H. Wehrli*, Helv. **20**, 353 (1937).

⁷⁾ Une discussion approfondie des travaux concernant la structure de la chitine a été présentée par *L. Zechmeister & G. Töth* dans Fortschritte der Chemie organischer-Naturstoffe **2**, 212 (1939). ⁸⁾ *H. Brach*, Bioch. Z. **38**, 468 (1912).

phorique 85 % à 0⁰¹), reprécipité par addition d'eau et ensuite dialysé en suspension, fournissant une chitine d'aspect beaucoup plus poreux; la teneur en azote et en groupes acétyles n'a pas changé. La fusion alcaline effectuée selon Löwy²⁾, à 185° par la potasse caustique à l'abri de l'oxygène, nous a fourni un chitosane amorphe, qui fut purifié par précipitation de son chlorhydrate, libération de la forme basique et dialyse. La teneur en groupes acétyles est tombée à 1,4 %.

La longueur de chaîne a été déterminée par dosage avec l'iode, selon la méthode décrite pour la glucosamine et la N-acétylglucosamine³⁾. Les résultats obtenus montrent que la chitine native possède au minimum 30 restes et la chitine reprécipitée 25 restes de N-acétylglucosamine, alors que la longueur minimum de la chaîne du chitosane est de 20 restes de glucosamine. Meyer & Wehrli¹⁾ ont obtenu des valeurs nettement supérieures pour la chitine native par mesure de l'indice de cuivre et par viscosimétrie (100 à 150 restes de N-acétylglucosamine), alors que pour le chitosane, leurs valeurs concordent avec les nôtres (15 à 30 restes). Les valeurs obtenues pour la consommation d'oxydant et la libération d'acide formique, lors de l'oxydation par le periodate, indiquent également une longueur de chaîne inférieure à 50 restes pour la chitine et à 25 restes pour le chitosane. Le traitement par l'acide ou la base, dans les conditions décrites, semble donc surtout dégrader la micelle et ne pas attaquer trop profondément les liaisons glucosidiques.

Oxydation par l'ion periodate.

Afin de simplifier l'interprétation des résultats de l'oxydation par l'ion periodate, nous avons supposé que toutes les liaisons entre restes de N-acétylglucosamine étaient soit identiques, soit de deux sortes. Nous avons calculé les valeurs théoriques de consommation d'oxydant et de libération d'acide formique, en molécules par reste de sucre, pour des chitines composées de 20 restes et de 100 restes de N-acétylglucosamine; un calcul identique, comprenant en plus la quantité d'ammoniaque libérée, a été effectué pour des chitosanes possédant 10 et 20 restes de glucosamine⁴⁾ (tableau I).

En accord avec les résultats expérimentaux obtenus lors de l'oxydation de la N-acétylglucosamine²⁾, nous avons calculé une libération de une demi-molécule d'acide formique pour chaque reste de N-acétylglucosamine possédant le groupe aldéhydique libre. De même,

¹⁾ K. H. Meyer & H. Wehrli, Helv. **20**, 353 (1937).

²⁾ E. Löwy, Bioch. Z. **23**, 47 (1910).

³⁾ 2ème communication, R. W. Jeanloz & E. Forchielli, J. Biol. Chem. (à l'impression).

⁴⁾ Il n'a pas été tenu compte, pour ce calcul, des 1,4 % de groupes acétyles.

les valeurs théoriques de libération de l'ammoniaque ont été multipliées par un facteur correctif de 0,7, en accord avec les valeurs obtenues lors de l'oxydation de la glucosamine et de l' α -méthylglucosaminide par le periodate.

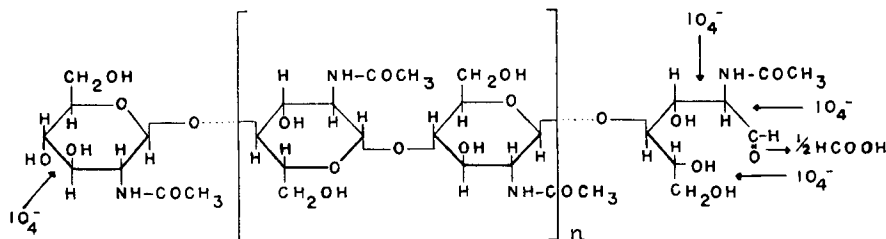


Fig. 1.

Structure de la chitine et oxydation par l'ion periodate.

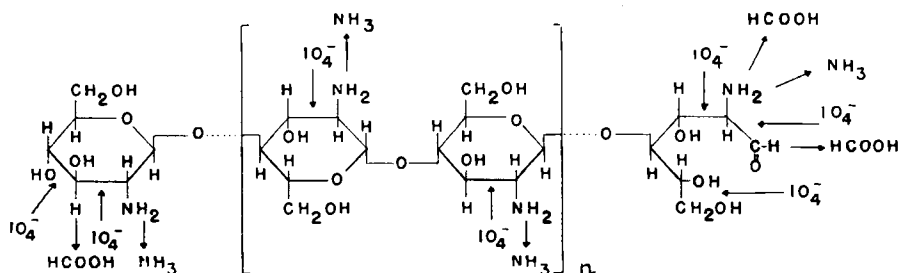


Fig. 2.

Structure du chitosane et oxydation par l'ion periodate.

La structure proposée par Meyer & Mark¹⁾ pour la chitine, et celle qui en dérive pour le chitosane, sont portées sous le numéro 4 dans le tableau et sont développées dans les figures 1 et 2, n'étant 9 et 49 pour la chitine et 4 et 9 pour le chitosane.

Tableau I.

Molécules de periodate consommées (P), d'acide formique libérées (F) et d'ammoniaque libérées (A), par reste de sucre, lors de l'oxydation de la chitine et du chitosane par l'ion periodate.

	Constitution possible	Chitine				Chitosane					
		20 restes de N-acétylglucosamine		100 restes		10 restes de glucosamine			20 restes		
		P	F	P	F	P	F	A	P	F	A
1.	1-3; 1-3	0,20	0,075	0,04	0,015	0,5	0,3	0,15	0,25	0,15	0,1
2.	1-3; 1-4	0,20	0,05	0,04	0,010	0,9	0,3	0,4	0,7	0,15	0,4
3.	1-3; 1-6	0,65	0,085	0,53	0,017	1,35	0,8	0,4	1,15	0,65	0,4
4.	1-4; 1-4	0,20	0,025	0,04	0,005	1,3	0,3	0,7	1,15	0,15	0,7
5.	1-4; 1-6	0,65	0,065	0,53	0,012	1,75	0,8	0,7	1,6	0,65	0,7
6.	1-6; 1-6	1,10	0,10	1,02	0,020	2,2	1,3	0,7	2,1	1,15	0,7

¹⁾ K. H. Meyer & H. Mark, B. 61, 1936 (1928).

L'oxydation de la chitine et du chitosane a été effectuée à 5° et à 25°, à différents pH, en observant les conditions mises au point précédemment¹⁾, soit travail en solution tamponnée, avec un large excès d'oxydant et à l'abri de la lumière.

L'oxydation de la chitine suit, en général, un cours identique à celle de l' α -méthyl-N-acétylglucosaminide. A 25° et pH 7,3, la courbe de consommation d'oxydant (figure 3) ne présente pas de palier, la quantité de periodate utilisée étant proportionnelle à la durée de la réaction. La chitine native est plus lentement oxydée que la chitine reprécipitée, cette dernière présentant une plus grande surface d'attaque due à sa plus grande porosité. Aux pH inférieurs à 5, ainsi qu'à basse température (figure 3), la courbe de consommation d'oxydant présente un palier net; la quantité de periodate utilisée est la même pour la chitine native et pour la chitine précipitée et peut être évaluée entre 0,10 et 0,12 molécules de periodate par reste de N-acétylglucosamine. La quantité d'acide formique libérée, dosée par la méthode de *Potter & Hassid*²⁾, ainsi qu'après distillation selon *Bell*³⁾, et coll., correspond à 0,018 molécules par reste de sucre.

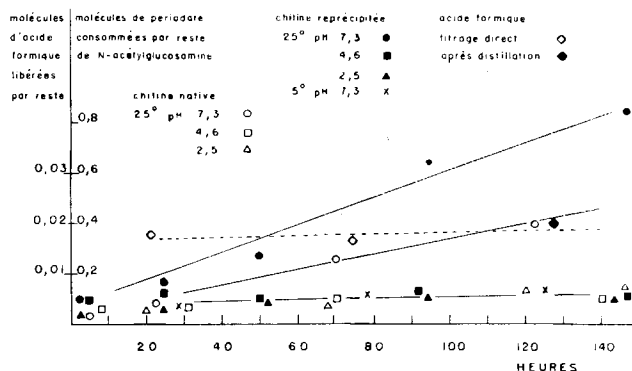


Fig. 3.

Consommation d'oxydant (traits pleins) et acide formique libéré (pointillé), lors de l'oxydation de la chitine native et de la chitine reprécipitée par l'ion periodate à divers températures et pH.

Nous avons isolé le produit résultant de l'oxydation de la chitine par un excès de periodate pendant 10 jours à 25°, à pH 7,3. Les teneurs en azote et en groupes acétyles de ce produit sont plus élevées que celles du produit de départ, respectivement 7,4% et 24,0%. Il semble que dans ces conditions l'oxydation ne se porte ni sur la liaison entre C₁ et C₂, ni sur celle entre C₂ et C₃, car il en résulterait un

¹⁾ 2me communication, *R. W. Jeanloz & E. Forchielli*, J. Biol. Chem. (à l'impression).

²⁾ *A. L. Potter & W. Z. Hassid*, Am. Soc. **70**, 3488 (1948).

³⁾ *D. J. Bell, A. Palmer & A. T. Johns*, Soc. **1949**, 1536.

abaissement de la teneur en azote et en acétyle. De même, une oxydation se propageant le long de la chaîne, à partir des extrémités qui sont oxydées les premières, n'entre pas en ligne de compte, car les teneurs en azote et en acétyle ne seraient que très peu changées. L'hypothèse la plus plausible serait une hydroxylation en C_5 , suivie de rupture de la liaison entre C_5 et C_6 .

L'oxydation du chitosane à 25° (figure 4) montre une consommation de periodate sans palier défini aux pH supérieurs à 5 et inférieurs à 3; à pH 4,1, le palier est plus net. La quantité d'ammoniaque libérée est identique aux pH 4,1 et 6,1 et peut être évaluée à 0,6—0,7 molécules par reste de glucosamine. Une valeur identique de 0,6—0,7 molécules d'ammoniaque par molécule de sucre avait déjà été obtenue lors de l'oxydation de la glucosamine et de l' α -méthylglucosaminide¹⁾.

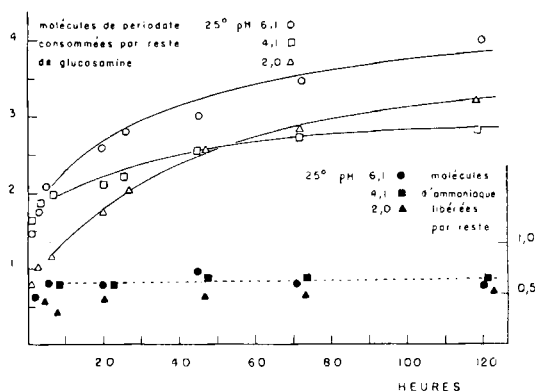


Fig. 4.

Consommation d'oxydant (traits pleins) et ammoniaque libérée (pointillés), lors de l'oxydation du chitosane par l'ion periodate, à 25° et à divers pH.

La consommation d'oxydant à 5° (figure 5) présente des paliers nets et à pH 4,1, la quantité de periodate utilisée est d'environ 2,0 molécules par reste de glucosamine; la valeur obtenue à pH 6,1 est proche, alors qu'à pH 2,0, elle est nettement inférieure. Lors de l'oxydation de l' α -méthylglucosaminide dans des conditions identiques, nous avons trouvé qu'à pH 4,5, l'oxydation dépassait la valeur théorique d'environ 0,5 molécules, alors qu'à pH 2,1, elle n'atteignait cette valeur théorique qu'après une durée de réaction de plus de 70 heures. Il nous semble donc logique d'estimer la consommation de periodate, pour la réaction primaire d'oxydation du chitosane, à 1,4—1,5 molécules par reste de glucosamine. La quantité d'acide formique libérée est d'environ 0,2 molécules par reste de glucosamine.

¹⁾ 2me communication, R. W. Jeanloz & E. Forchielli, J. Biol. Chem. (à l'impression).

Les résultats obtenus, dans l'oxydation de la chitine et du chitosane par l'ion periodate, ne peuvent s'appliquer qu'à la structure numéro 4 du tableau I. C'est ainsi une nouvelle preuve apportée à la configuration proposée par Meyer & Mark¹⁾. Par la même occasion,

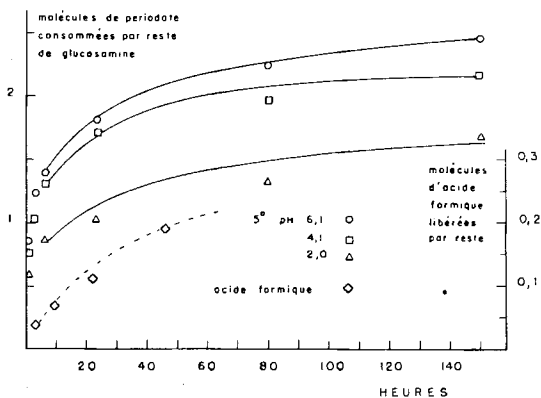


Fig. 5.

Consommation d'oxydant (traits pleins) et acide formique libéré (pointillé), lors de l'oxydation du chitosane par l'ion periodate, à 50° et à divers pH.

ces résultats montrent que l'oxydation par l'ion periodate peut permettre, sous certaines conditions, le choix d'une configuration pour des polysaccharides contenant des sucres aminés.

Nous remercions la maison G. D. Searle & Co., Chicago, pour son appui financier.

Partie expérimentale.

Préparation de la chitine native, de la chitine reprécipitée et du chitosane.

La chitine native est préparée d'après la méthode de Brach²⁾ à partir de carapaces de homards.

La chitine reprécipitée est préparée par dissolution de la chitine native dans l'acide phosphorique 85% à 0°³⁾, suivie de précipitation par dilution. Le produit est ensuite dialysé en suspension pendant plusieurs jours contre l'eau courante, puis contre l'eau distillée, centrifugé, lavé à l'alcool et à l'éther par centrifugation et séché au vide.

4,99 mg consomment 1,65 cm³ de H₂SO₄ 0,0143-n.⁴⁾

5,04 mg consomment 1,50 cm³ de NaOH 0,0159-n.

Trouvé Azote 6,6% Acétyle 20,5%

Le chitosane est préparé d'après la méthode de Löwy⁵⁾, avec les modifications suivantes: La fusion est effectuée à l'abri de l'oxygène dans un courant d'azote pur. Après précipitation comme chlorhydrate, le chitosane libre est obtenu par addition de

¹⁾ K. H. Meyer & H. Mark, B. **61**, 1936 (1928).

²⁾ H. Brach, Bioch. Z. **38**, 468 (1912).

³⁾ K. H. Meyer & H. Wehrli, Helv. **20**, 353 (1937).

⁴⁾ Avant d'être analysés, les produits ont été séchés à 110° au vide poussé en présence de pentoxyde de phosphore pendant 15 heures; ils ont été pesés en flacon fermé. Le dosage d'azote a été effectué selon la méthode de Kjeldahl et le dosage des groupes acétyles selon Z. Hadidian & N. W. Pirie, Biochem. J. **42**, 260 (1948).

⁵⁾ E. Löwy, Bioch. Z. **23**, 47 (1910).

soude caustique. Il est purifié par dialyse pendant plusieurs jours contre de l'eau distillée fréquemment renouvelée. Le précipité est ensuite centrifugé, lavé à l'alcool, puis à l'éther et chaque fois centrifugé, puis séché au vide.

7,93 mg consomment 3,14 cm³ H₂SO₄ 0,0143-n.

9,40 mg consomment 0,19 cm³ NaOH 0,0159-n.

Trouvé Azote 7,9% Acétyle 1,4%

Détermination de la longueur de chaîne.

Une prise de 80 à 100 mg de chitine est additionnée de 5 cm³ d'hydrogénocarbonate de sodium 0,2-m., de 5 cm³ de carbonate de sodium 0,2-m. et de 3,00 cm³ d'iode 0,04-n. Elle est laissée en contact pendant 20 heures à 5° à l'abri de la lumière. On ajoute alors 5 cm³ d'acide sulfurique 5-n. et 3,00 cm³ de thiosulfate de sodium 0,04-n., laisse pendant deux heures à température ambiante à l'obscurité et titre avec l'iode 0,04-n. en présence d'amidon.

80,0 mg de chitine native consomment 0,64 cm³ d'iode 0,04-n., ce qui correspond à une chaîne de 31 restes de N-acétylglucosamine.

74,2 mg de chitine reprécipitée consomment 0,80 cm³ d'iode 0,04-n., ce qui correspond à une chaîne de 23 restes.

Le dosage du chitosane est effectué d'une manière identique avec une addition de 5,00 cm³ d'iode 0,04-n. et un temps de contact de 2 heures seulement. 50,0 mg de chitosane consomment 0,72 cm³ d'iode 0,04-n., ce qui correspond à une chaîne de 21 restes de glucosamine.

Oxydation de la chitine native et de la chitine reprécipitée par le periodate.

Une série de prises de 20 à 25 mg de chitine, exactement pesées, sont introduites dans des éprouvettes fermées par un bouchon rodé. On leur ajoute 10,0 cm³ d'une solution contenant, dans 100 cm³, 3,0 cm³ de métaperiodate de sodium 0,46-m. et 4 cm³ d'hydrogénocarbonate de sodium 0,2-m., ce qui établit un pH supérieur à 7. Si l'hydrogénocarbonate est remplacé par 5 cm³ d'une solution tampon acétate de sodium-acide acétique 1:1 2-m., le pH s'établit à 4,6. L'oxydation à pH 2,5 est effectuée par addition de 10,0 cm³ d'acide periodique 0,015-m. Les éprouvettes fermées hermétiquement sont secouées mécaniquement à l'abri de la lumière à 5° ou à 25°. Un blanc est établi dans des conditions identiques.

Après une durée variable, la prise et une prise aliquote du blanc sont additionnées de 3 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de 4,00 cm³ d'arsénite de sodium 0,1-n. et de 1 cm³ d'iodure de potassium 10%, puis elles sont laissées une demi-heure à température ambiante à l'abri de la lumière. Le titrage est alors effectué par l'iode 0,04-n. en présence d'amidon, et la qualité de periodate consommée est calculée par différence entre la prise et le blanc. Les résultats exprimés en molécules de periodate par reste de N-acétylglucosamine sont portés dans la figure 3.

La détermination de l'acide formique libéré est effectuée d'après la méthode décrite par *Potter & Hassid* pour l'amylose¹⁾. Une oxydation conduite d'après cette méthode est également titrée après distillation d'après la méthode de *Bell* et coll.²⁾. Les essais sont effectués sur des prises d'environ 100 mg. de chitine reprécipitée et les résultats, exprimés en molécules d'acide formique par reste de N-acétylglucosamine, sont portés dans la figure 3.

500 mg de chitine reprécipitée sont additionnés de 50 cm³ d'hydrogénocarbonate de sodium 0,2-m. et de 1 g de métaperiodate de sodium. Le mélange est laissé à 25° à l'abri de la lumière et remué occasionnellement jusqu'à dissolution complète. Après 10 jours,

¹⁾ A. L. Potter & W. Z. Hassid, *Am. Soc.* **70**, 3488 (1948).

²⁾ D. J. Bell, A. Palmer & A. T. Johns, *Soc.* **1949**, 1536.

le pH est abaissé à 4 par addition d'acide acétique et le métaperiodate en excès est réduit par addition de glycol. La solution est dialysée contre l'eau courante pendant 24 heures, puis contre l'eau distillée fréquemment renouvelée pendant 48 heures. Le produit final d'oxydation est alors précipité par addition de 3 volumes d'alcool et d'un peu d'acétate de sodium, centrifugé et lavé plusieurs fois par centrifugation avec l'alcool et l'éther.

6,79 mg consomment 2,50 cm³ H₂SO₄ 0,0143-n.

1,665 mg consomment 0,59 cm³ NaOH 0,0159-n.

Trouvé Azote 7,4% Acétyle 24,0%

Oxydation du chitosane par le periodate.

Des prises d'environ 100 mg de chitosane, exactement pesées, sont additionnées de 6,0 cm³ de métaperiodate de sodium 0,46-m.; le pH est ajusté par addition d'hydrogénocarbonate de sodium 0,2-m. ou de tampon d'acétate de sodium-acide acétique 1:1 2-m. L'oxydation à pH 2 est effectuée par addition de 6,0 cm³ d'acide periodique 0,5-m. Les essais sont complétés à 100 cm³, laissés à l'obscurité à 5° ou à 25° et agités de temps à autre jusqu'à dissolution du chitosane, ce qui prend quelques heures. Des blancs sont établis dans des conditions identiques et la consommation de periodate est déterminée sur des prises aliquotes, comme décrit ci-dessus; elle est exprimée en molécules de periodate par reste de glucosamine et portée dans les figures 4 et 5.

L'acide formique libéré est dosé d'après *Potter & Hassid*¹⁾ sur des prises d'environ 40 mg de chitosane. La détermination d'après *Bell* et coll.²⁾ donne des résultats beaucoup plus bas et inconsistants, comme cela fut déjà observé pour la glucosamine et l' α -méthylglucosaminide³⁾.

L'ammoniaque libérée est dosée sur les mélanges d'oxydation à 25°, selon la méthode décrite pour la glucosamine et pour l' α -méthylglucosaminide³⁾. Une prise de 2,0 cm³ du mélange d'oxydation décrit ci-dessus est introduite dans l'appareil de *Markham*⁴⁾; après addition de 2 cm³ d'une suspension d'oxyde de magnésium 5%, elle est entraînée par la vapeur d'eau et titrée d'après *Markham*.

Les résultats exprimés en molécules d'acide formique et d'ammoniaque par reste de glucosamine sont portés dans les figures 4 et 5.

RÉSUMÉ.

Par oxydation de la chitine et du chitosane par l'ion periodate, il a été confirmé que les restes de N-acétylglucosamine et de glucosamine, qui les composent respectivement, sont liés en position β 1—4.

Worcester Foundation for Experimental Biology, Shrewsbury,
et Department of Physiology, Tufts College Medical School,
Boston, Mass., U.S.A.

¹⁾ *A. L. Potter & W. Z. Hassid*, Am. Soc. **70**, 3488 (1948).

²⁾ *D. J. Bell, A. Palmer & A. T. Johns*, Soc. **1949**, 1536.

³⁾ 2me communication, *R. W. Jeanloz & E. Forchielli*, J. Biol. Chem. (à l'impression).

⁴⁾ *R. Markham*, Biochem. J. **36**, 790 (1942).

219. Über die Komplexbildung zwischen α - und β -Casein und die elektrophoretische Bestimmung ihres Mengenverhältnisses in Caseinpräparaten

von Hs. Nitschmann und H. Zürcher.

(23. VIII. 50.)

Das Casein neigt in seinen wässrigen Lösungen wie wenig andere Proteine dazu, reversible Komplexe oder Assoziate zu bilden, in denen sich mehrere Molekeln zu grösseren Teilchen zusammenlagern.

Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge¹⁾ haben ergeben, dass das mittlere Teilchengewicht in Caseinlösungen eine sehr variable Grösse ist und stark von den Bedingungen, wie Konzentration, pH, Lösungsgenossen usw. abhängt. Casein ist eine Mischung von verschiedenen Proteinen, von den zwei (α und β) mengenmässig überwiegen. Reine Fraktionen wurden bisher in der Ultrazentrifuge nicht untersucht. Aus den bisherigen Untersuchungen geht also nicht hervor, ob die Assoziation nur zwischen gleichartigen Proteinmolekeln stattfindet, oder ob auch verschiedenartige, also α - mit β -Molekeln zu Komplexen zusammentreten.

Zur Beantwortung der zweiten Frage ist die Elektrophorese wegen des grossen Unterschieds in der Wanderungsgeschwindigkeit von α - und β -Casein sehr geeignet. Andererseits lässt sie einen Zusammentritt von Teilchen gleicher Ladung nicht ohne weiteres erkennen.

*L. E. Krejci, Jennings & Smith*²⁾ haben gefunden, dass das Konzentrationsverhältnis von α - und β -Casein bei der üblichen Auswertung der aufsteigenden und der absteigenden Gradienten verschieden erscheint, und sie versuchten, dies mit einer Komplexbildung zwischen den beiden Molekelarten zu deuten.

Später hat *Warner*³⁾ bei seinen elektrophoretischen Untersuchungen an isoliertem α - und β -Casein eindeutiger Anzeichen einer Komplexbildung gefunden. Er hat Mischlösungen aus reinem α -

¹⁾ *T. Svedberg, Carpenter & Carpenter*, Am. Soc. **52**, 241, 701 (1930); *F. N. Burk & Greenberg*, J. Biol. Chem. **87**, 197 (1930); *K. O. Pedersen*, Biochem. J. **30**, 948 (1936); *D. C. Carpenter*, Am. Soc. **57**, 129 (1935); *F. J. Philpot & Philpot*, Proc. Royal Soc. London (B) **127**, 21 (1939).

²⁾ *L. E. Krejci, Jennings & Smith*, J. Franklin Inst. **232**, 592 (1941); *L. E. Krejci*, ibid. **234**, 197 (1942).

³⁾ *R. C. Warner*, Am. Soc. **66**, 1725 (1944).

und reinem β -Casein in verschiedenen Mengenverhältnissen hergestellt und bei der Elektrophorese folgendes gefunden. Die Diagramme zeigten weniger freies β -Casein als eingewogen worden war. Ferner erwies sich die Beweglichkeit des α -Caseins (absteigende Grenzfläche) als um so kleiner, je mehr β -Casein die Lösung enthielt. Da β -Casein die langsamer wandernde Komponente ist, ist es klar, dass das α -Casein langsamer werden muss, wenn es β -Casein bindet. Je mehr β -Casein vorhanden ist, desto mehr wird auch vom α -Casein gebunden. Warner weist darauf hin, dass die Fläche unter dem β -Gradienten wegen der Komplexbildung kein Mass für die Gesamtmenge des vorhandenen β -Casein bildet, und dass die Differenz zwischen den beiden Werten eine Funktion der Konzentration sein muss. Warner hat diese Abhängigkeit nicht weiter untersucht, sondern erwähnt nur noch, dass die rel. Fläche des β -Gradienten von 19,3 auf 16,7% sank, wenn die Caseinkonzentration in Phosphatpuffer von 0,61 auf 1,1% erhöht wurde. Schliesslich stellte er noch fest, dass der Gehalt an freiem β -Casein mit sinkendem pH abnimmt.

Die Frage nach dem Einfluss der Konzentration auf den Gehalt an freiem β -Casein ist von Bedeutung, sobald man Elektrophoresediagramme für quantitativ-analytische Untersuchungen auswerten will. Wir haben deshalb selber ganz einfach von Lösungen von unzerlegtem, nativem Säurecasein bei verschiedenen Konzentrationen Elektrophoresediagramme aufgenommen und den Einfluss der Konzentration auf den prozentualen Flächenanteil des β -Gradienten ermittelt.

Von uns selbst nach der Methode von Hammarsten aus frischer Magermilch (Kuh, Mischmilch) hergestelltes Casein wurde unter Verwendung von $\frac{1}{30}$ -m. Phosphatpuffer vom pH 7,3 und etwas zusätzlicher Natronlauge in eine ca. 4-proz. Lösung übergeführt. Die Lösung wurde dann 3 Tage lang in der Kälte gegen denselben Puffer dialysiert. Die Verwendung von Phosphatpuffer ermöglichte es, durch eine N-Bestimmung die genaue Konzentration an Casein zu ermitteln. Die Lösungen geringerer Konzentration wurden durch Verdünnen der Stammlösung mit Puffer hergestellt.

Die Aufnahmen wurden mit einer Elektrophoreseapparatur der Firma Strübin in Basel unter Verwendung einer unterteilten Zelle und offener Elektrodengefässe gemacht. Abbildung der Gradienten nach Philpot-Svensson.

Das Ergebnis dieser Versuche ist in den ersten zwei Abbildungen wiedergegeben.

Figur 1 zeigt die Diagramme der absteigenden Gradienten. Auf die eigenartige Veränderung der Form des α -Gradienten bei höheren Konzentrationen kommen wir später zurück.

Figur 2 zeigt die Abhängigkeit des scheinbaren Gehaltes an freiem β -Casein von der Gesamtkonzentration an Casein. % β bedeutet den Flächenanteil des β -Gradienten, bezogen auf die Summe der Flächen von α und β -Gradient. Der sog. ε - oder Puffergradient

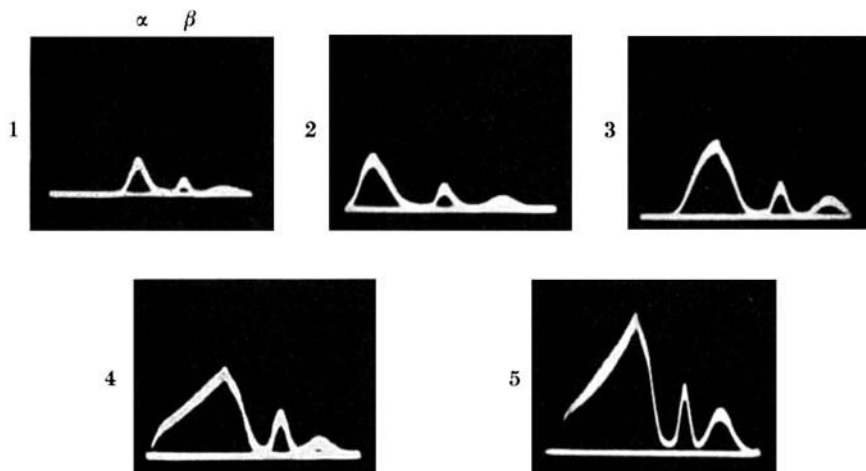


Fig. 1.

Elektrophoresediagramme (absteigende Gradienten) von Caseinlösungen verschiedener Konzentrationen.

1. 0,37%	} Alle in m./30 Phosphatpuffer
2. 0,84%	
3. 1,50%	
4. 2,60%	
5. 3,84%	
	} pH 7,3

wurde nicht berücksichtigt. Wenn man aus der Flächensumme die Gesamtkonzentration an Protein berechnen will, sollte man den ε -Gradienten zwar mitrechnen¹⁾. Hier handelt es sich aber nur um das Verhältnis von β - zu α -Gradient, deshalb wurde der ε -Gradient weggelassen. Die mit Kreuzchen wiedergegebenen Messpunkte gehören einer anderen Messreihe an, auf die wir zurückkommen.

Aus Figur 2 geht hervor, dass der Gehalt an freiem β -Casein erwartungsgemäss mit steigender Konzentration absinkt. Die Kurve hat auch wirklich ungefähr die Form wie für ein Dissoziationsgleichgewicht ($\alpha + \beta \rightleftharpoons \alpha\beta$). Trägt man die Logarithmen der %- β -Werte gegen die Gesamtkonzentration der Lösung auf, so liegen die Punkte (wenigstens für die Konzentrationen unter 3%) recht gut auf einer Geraden, die die log %- β -Achse bei ca. 1,40 schneidet. D. h. also, dass bei unendlicher Verdünnung, wo der Komplex vollständig gespalten sein sollte, elektrophoretisch ca. 25% β -Casein nachweisbar

¹⁾ L. G. Longworth & Mc.Innes, Am. Soc. **62**, 705 (1940).

sind. Schon in dem für Elektrophoreseaufnahmen üblichen Konzentrationsintervall von 1,0–1,5% wird durch die Komplexbildung bei den für die Auswertung meist verwendeten absteigenden Gradienten ein viel zu kleiner β -Caseingehalt vorgetäuscht. Den Zahlenwerten in Figur 2 darf allerdings keine zu grosse Genauigkeit beigemessen werden, da die Grenzflächenanomalien¹⁾, welche Flächenwerte und Beweglichkeiten beeinflussen, nicht ausgeschaltet waren.

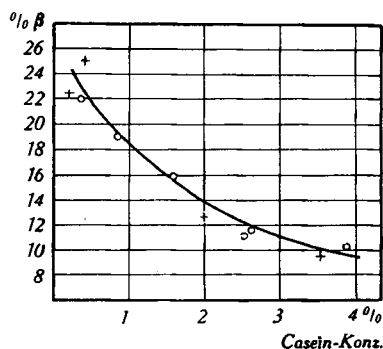


Fig. 2.

Scheinbarer Gehalt an β -Casein in Abhängigkeit von der Casein-Konzentration.

Um festzustellen, ob der ganze Abfall der β -Werte nicht überhaupt nur durch diese Grenzflächenanomalien vorgetäuscht wird, haben wir noch verschiedene Aufnahmen bei 3facher Ionenstärke aber sonst gleichen Bedingungen gemacht. Es ist bekannt, dass durch Erhöhung der Ionenstärke die Anomalien weitgehend zurückgedrängt werden können¹⁾. Die erhöhte Ionenstärke wurde teils dadurch erreicht, dass der Phosphatpuffer 3mal konzentrierter genommen wurde (m./10), teils dadurch, dass zum m./30 Puffer noch Kochsalz in einer Konzentration von 0,2-m. zugefügt wurde.

Figur 3 zeigt die Form der absteigenden Gradienten. Die aus diesen Diagrammen ermittelten Flächenanteile der β -Gradienten sind in der Figur 2 mit Kreuzchen eingesetzt. Wie man sieht, weichen sie nicht wesentlich von der Kurve ab, die mit dem m./30 Phosphatpuffer erhalten wurde. Dies berechtigt wohl zum Schluss, dass die gefundene Verschiebung im Prozentgehalt an freiem β -Casein zur Hauptsache wirklich auf die Komplexbildung mit α -Casein und nicht auf Grenzflächenanomalien zurückzuführen ist.

Bei den Beweglichkeiten kommt die Komplexbildung weniger deutlich zum Ausdruck. Es ist zu erwarten, dass in Übereinstimmung

¹⁾ Eine zusammenfassende Orientierung über diese Anomalien findet sich z. B. in *Adv. in Protein Chemistry* (Edited by *Anson and Edsall*), Vol. III, 392 (1947).

mit den Versuchen von Warner¹⁾ die Beweglichkeit des α -Gradienten mit steigender Konzentration und somit zunehmender Bindung von langsamerem β -Casein abfallen muss. u²⁾ sinkt im m./30 Phosphatpuffer von $7,8 \times 10^{-5}$ (bei 0,37% Casein) auf $6,2 \times 10^{-5}$ (bei 3,8% Casein). Es ist aber nicht ohne weiteres zu entscheiden, wie weit an diesem Abfall auch noch Viskositätseffekte und Grenzflächenanomalien mitbeteiligt sind. Dass sie es sind, geht aus der Tatsache hervor, dass auch die Beweglichkeit des β -Gradienten mit steigender Casein-Konzentration absinkt (im gleichen Konzentrationsbereich von 3,9 auf $2,7 \times 10^{-5}$), was unmöglich mit der Komplexbildung zusammenhängen kann, da ja eine Bindung von α -Casein das β -Casein schneller machen müsste.

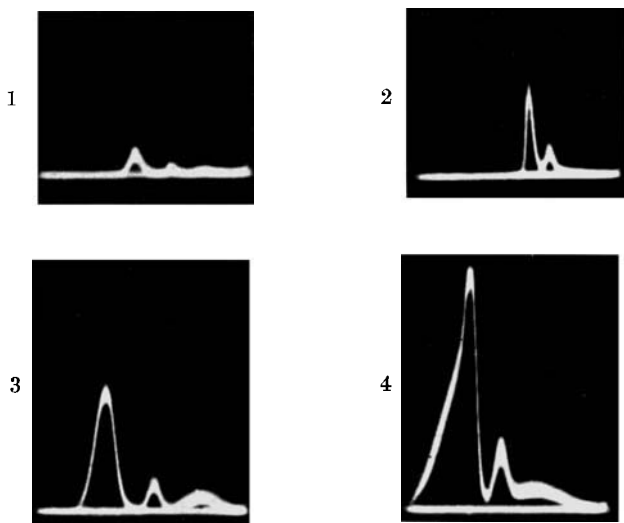


Fig. 3.

Elektrophoresediagramme (absteigende Gradienten) von Caseinlösungen verschiedener Konzentration bei erhöhter Ionenstärke.

1. 0,22% in m./10 Phosphat
 2. 0,42% in m./30 Phosphat + 0,2-m. NaCl
 3. 2,0 % in m./10 Phosphat
 4. 3,58% in m./30 Phosphat + 0,2-m. NaCl
- pH stets 7,3

Von besonderem Interesse ist schliesslich noch die eigenartige Form, die der α -Gradient bei höheren Konzentrationen annimmt. Diese extreme Asymmetrie tritt nur beim absteigenden Gradienten auf, der aufsteigende ist wie gewöhnlich sehr spitz und symmetrisch.

¹⁾ R. C. Warner, Am. Soc. **66**, 1725 (1944).

²⁾ Für die Berechnung der Wanderungsgeschwindigkeiten wurde die Flächenhalbierende der Gradienten genommen.

Zum Teil ist auch dieser Effekt wiederum auf Grenzflächenanomalien zurückzuführen; dies geht aus den Versuchen bei erhöhter Ionenstärke hervor, wo die Asymmetrie vermindert ist, bzw. erst bei höherer Caseinkonzentration auftritt. Was auch bei der hohen Ionenstärke von der eigenartigen Abdachung des Gradienten übrigbleibt, kann unseres Erachtens nach folgende zwei Gründe haben: Einmal ist damit zu rechnen, dass die Associate von α -Casein, welche β -Casein aufgenommen haben, verschiedene Mengen davon enthalten, und somit auch Unterschiede in der Wanderungsgeschwindigkeit zeigen. Ein zweiter Grund für das Auseinanderziehen des Gradienten dürfte die Polydispersität des α -Caseins sowie die beträchtliche Viskosität der konzentrierten Lösungen sein. Der absteigende α -Gradient wandert in die Caseinlösung hinein unter Zurücklassung von β -Casein. Dabei ist prinzipiell mit einer gegenseitigen, mechanischen Behinderung der Teilchen zu rechnen, die um so grösser sein wird, je mehr die Form der Teilchen von der Kugelform abweicht und je grösser ihre Konzentration ist. Von Viskositäts- und Strömungsdoppelbrechungs-Messungen her¹⁾ ist bekannt, dass die Teilchen in einer neutralen Natriumcaseinat-Lösung im Durchschnitt ziemlich stark anisodiametrisch sind. Wenn nun schon eine mechanische Bremsung der α - durch die β -Caseinteilchen stattfindet, so darf wohl als sicher angenommen werden, dass die kleineren α -Casein-Teilchen rascher vorwärts kommen als die grossen, wodurch der Gradient auseinandergezogen wird.

Wir haben zum Vergleich mit unserem System humanes Serum bei einer Proteinkonzentration von 4% im gleichen Phosphatpuffer (m./30, pH 7,3) aufgenommen. Auch hier ist der grösste Gradient (Albumin) der schnellste, wandert also voraus, ist aber nach allem, was wir wissen, monodispers.

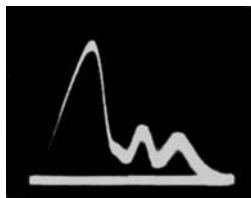


Fig. 4.

Humanes Serum, 4-proz. in m./30 Phosphatpuffer, pH 7,3.

Wie aus Figur 4 hervorgeht, ist die Asymmetrie des Albumingradienten auch wirklich sehr mässig und absolut nicht mit der des

¹⁾ *Hs. Nitschmann*, Helv. **21**, 315 (1938); *Hs. Nitschmann & H. Guggisberg*, Helv. **24**, 434, 574 (1941).

α -Caseins zu vergleichen. Bei einer 2-proz. Lösung von Serum ist der Albumingradient sogar fast noch ganz symmetrisch.

Schliesslich sei noch ein anderes, von *R. Signer & T. Brechbühler*¹⁾ untersuchtes System, nämlich die Mischung von Natriumthymonucleat und wasserlöslicher Methylcellulose, zum Vergleich herbei gezogen. Beide Substanzen haben Kettenmolekeln, sind also noch viel stärker anisodiametrisch bzw. Raum beanspruchend als Casein, und zudem auch polydispers. Hier zeigt der absteigende Gradient des vorausseilenden Nucleates schon bei einer Gesamtkonzentration von 0,7% eine extrem lang ausgezogene Abdachung, ähnlich wie unser α -Casein, welche von den Autoren ebenfalls mit der gegenseitigen Behinderung der beiden Molekelarten gedeutet wird.

Zusammenfassung.

Bei der elektrophoretischen Untersuchung von Caseinatlösungen verschiedener Konzentration (0,3 bis 3,8%) findet man bei Auswertung der absteigenden Gradienten prozentual um so weniger β -Casein, je konzentrierter die Lösung ist. Dies ist weniger durch Grenzflächenanomalien als durch die reversible Komplexbildung zwischen α - und β -Casein bedingt, die in erwarteter Weise konzentrationsabhängig ist. Das gebundene β -Casein verschwindet auf den Diagrammen im α -Casein-Gradient. Interpolation der Werte auf die Konzentration gleich Null ergibt einen Maximalwert für das β -Casein von 25%. Dies dürfte dem wirklichen Gehalt des normalen Caseins entsprechen.

Die möglichen Gründe für die extreme Asymmetrie, die der absteigende α -Gradient bei höheren Konzentrationen zeigt, werden diskutiert.

Institut für organische Chemie der Universität Bern.

¹⁾ *R. Signer & T. Brechbühler*, Bl. Soc. Chim. Belg. **57**, 163 (1948).

220. Zur Kenntnis des Polypeptidteils der Mutterkornalkaloide II (partielle alkalische Hydrolyse der Mutterkornalkaloide).

20. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll und A. Hofmann.

(24. VIII. 50.)

Die 16. Mitteilung dieser Reihe²⁾ beschreibt die Spaltung der Mutterkornalkaloide vom Polypeptidtypus mit Hydrazin. Der Peptidrest kann danach in seinem ursprünglichen Umfang als acyliertes Dipeptid gefasst werden. Durch das Hydrazin ist der eine der drei Bausteine, der bei der vollständigen alkalischen Hydrolyse als α -Ketosäure (Brenztraubensäure bzw. Dimethyl-brenztraubensäure) auftritt, zur Fettsäure reduziert worden. So wurde z. B. aus Ergotamin Propionyl-L-phenyl-alanyl-L-prolin, aus Ergocornin Isovaleryl-L-valyl-L-prolin erhalten.

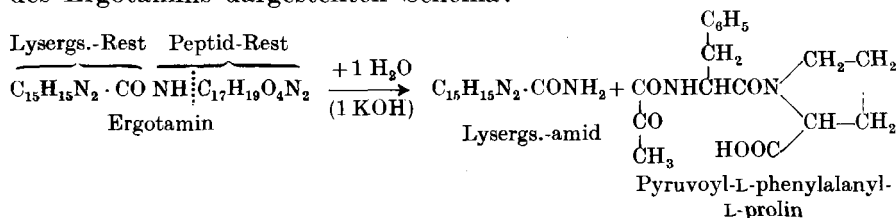
Es gelingt nun durch vorsichtige partielle Hydrolyse mit 1 Äquivalent wässrig-alkoholischer Kalilauge die Spaltung der Alkaloidmolekel so durchzuführen, dass der Peptidteil die Ketosäure enthält, während die Lysergsäure als Lysergsäure-amid anfällt. Es wurden so neben letzterem erhalten

aus Ergotamin: Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin,

aus Ergocristin: Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin,

aus Ergocornin: Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin.

Die Alkaloidmolekel zerfällt also nach folgendem, am Beispiel des Ergotamins dargestellten Schema:



Diese Aufspaltung stellt demnach keine einfache Hydrolyse einer Ester- oder Säureamid-Gruppierung dar, sie beruht vielmehr auf dem Zerfall des Bausteins, der mit dem Lysergsäure-Rest direkt verbunden ist. Dieses labile Glied der Alkaloidmolekel geht dabei in den Brenztraubensäure- bzw. Dimethylbrenztraubensäure-Rest über, während seine Aminogruppe mit der Carboxylgruppe der Lysergsäure verbunden bleibt.

¹⁾ 19. Mitteilung, Helv. **33**, 375 (1950).

²⁾ Helv. **33**, 57 (1950).

Die Struktur des sauren Peptids, wie es bei der hier beschriebenen partiellen Hydrolyse der Mutterkornalkaloide anfällt, ergab sich aus seiner Spaltung mit konzentrierter Salzsäure, wobei L-Phenylalanin, bzw. L-Valin und L-Prolin isoliert wurden, und aus der alkalischen Hydrolyse, nach welcher Brenztraubensäure bzw. Dimethyl-brenztraubensäure in Form ihrer Phenylhydrazone gefasst werden konnten. Das Vorhandensein einer Ketogruppe in den neuen dreigliedrigen Säuren liess sich durch die Bildung von kristallisierten p-Nitrophenylhydrazonen nachweisen. In Analogie zu den in der 16. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschriebenen acylierten Dipeptiden ergibt sich, dass auch in den Pyruvoyl- bzw. Dimethylpyruvoyl-dipeptiden das Prolin am Ende der Peptidkette steht. Hier wie dort weist das Prolin L-Konfiguration auf, während bei der vollständigen Hydrolyse der Mutterkornalkaloide mit Salzsäure²⁾ diese Aminosäure in der D-Form auftritt. Auch in den Diketopiperazinen, die bei der thermischen Spaltung der Mutterkornalkaloide entstehen, besitzt das Prolin D-Konfiguration³⁾. Eine schlüssige Erklärung, warum je nach der Abbaumethode bald D-, bald L-Prolin erhalten wird, vermögen wir noch nicht zu geben.

Die partielle alkalische Hydrolyse lässt sich wie erwartet sowohl mit den genuinen Alkaloiden als auch mit ihren Dihydroderivaten durchführen. Die vollständige Abtrennung des beständigeren Dihydro-lysergsäure-amids aus dem Hydrolysat gelingt jedoch leichter als die Isolierung des Lysergsäure-amids, das sich teilweise in die Isoform umlagert und in vermehrter Masse der oxydativen Zersetzung unterliegt. Die Ausbeuten an reinen Spaltprodukten der Dihydroalkaloide sind besser, und wir beschränken uns daher im experimentellen Teil auf die Beschreibung partieller alkalischer Hydrolysen von Dihydroalkaloiden.

Während bei Alkaloiden der Ergotoxingruppe, beim Dihydro-ergocornin und Dihydro-ergocristin, Ausbeuten von 73% bzw. 60% der Theorie an saurem Peptidrest erzielt wurden, verlief die partielle Hydrolyse beim Ergotamin oder Dihydro-ergotamin bedeutend weniger glatt. Die Versuchsbedingungen mussten in diesem Falle noch schonender gestaltet werden; anstatt mit 1,1 bis 1,2-Äquivalent Alkali durfte nur mit 0,8 Äquivalent Kaliumhydroxyd gespalten werden, und auch dann liessen sich nur ungefähr 10% der Theorie an Pyruvoyl-dipeptid isolieren. Die Spaltung geht bei der Hydrolyse des Ergotamins leicht weiter, oder sie setzt im Peptidrest selbst an und liefert Brenztraubensäure und das gemischte Diketopiperazin von Phenylalanin und Prolin.

¹⁾ L. c. ²⁾ W. A. Jacobs & L. C. Craig, J. Biol. Chem. **110**, 521 (1935); J. Org. Chem. **1**, 245 (1937).

³⁾ S. Smith & G. M. Timmis, Soc. **1937**, 396; A. Stoll, A. Hofmann & B. Becker, Helv. **26**, 1602 (1943).

In die vorliegende Untersuchung wurden Ergosin und Ergokryptin nicht einbezogen, weil der analoge Aufbau aller bisher bekannten natürlichen Mutterkornalkaloide vom Polypeptidtypus gesichert ist und sich daher die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse ohne weiteres auch auf Ergosin und Ergokryptin übertragen lassen.

Die unter milden Bedingungen glatt verlaufende Aufspaltung besonders der Alkaloide der Ergotoxingruppe in zwei grosse Spaltstücke, die noch alle Atome der Alkaloidmolekeln enthalten, beruht auf der Labilität des Zwischengliedes, das den Lysergsäure-Rest mit den beiden andern Aminosäuren verbindet. Dieser leichte Zerfall des Zwischengliedes erschwert anderseits die Untersuchung seiner Struktur und damit der Bindungsweise mit den benachbarten Gliedern des Alkaloidmolekels. Wir hoffen indessen, in absehbarer Zeit eine Abklärung der Konstitution dieses interessanten Zwischen Gliedes herbeizuführen und damit auch zeigen zu können, wie es sich in die Gesamtmolekel einordnet.

Experimenteller Teil.

1. Partielle alkalische Hydrolyse von Dihydro-ergocristin.

a) Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin. 4,0 g Dihydro-ergocristin wurden mit 8 cm³ Alkohol und 5,0 cm³ 1,44-n. wässriger Kalilauge (entsprechend 1,1 Äquivalent bezogen auf das Alkaloid) unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Minuten hatte sich das Alkaloid gelöst, und nach 5 Minuten begann das Dihydro-lysergsäure-amid auszukristallisieren, doch setzte man das Kochen nach Zusatz von 7 cm³ Wasser 1 Stunde fort. Nach dem Erkalten wurde das auskristallisierte Dihydro-lysergsäure-amid abgutscht (0,87 g) und mit 20-proz. Alkohol nachgewaschen. Zweimaliges Ausschütteln mit je 100 cm³ Chloroform entzog dem Filtrat noch mehr Amid. Die vereinigten, je zweimal mit 10 cm³ Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Abdampfen 1,34 g Rückstand, der zur Hauptsache aus Dihydro-lysergsäure-amid und nur wenig Dihydro-ergocristin bestand. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol war das Dihydro-lysergsäure-amid analysenrein.

$$[\alpha]_D^{20} = -125^{\circ} \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

C ₁₆ H ₁₉ ON ₃	Ber. C 71,33	H 7,11	N 15,61%
	Gef. „ 71,38	„ 7,04	„ 15,83%

Die alkalische, wässrige Mutterlauge wurde nun mit 2-n. Salzsäure auf deutlich kongosauer gestellt und einmal mit 100 cm³ und dann noch zweimal mit je 50 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Abdampfen im Vakuum 1,45 g rohes Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin als hellgelben Sirup; das sind rund 60% der Theorie.

Zur Entfernung von etwa vorhandenen kleineren, wasserlöslichen Spaltstücken wurde das Produkt in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 20 cm³ Wasser verdünnt und durch Abdampfen des Methylalkohols und Konzentrieren der wässrigen Lösung im Vakuum bei 25° Badtemperatur auf ca. 10 cm³ das saure Peptid wieder ausgefällt. Nach kurzem Stehen bei 0° wurde das überstehende Wasser von der gummiartigen Säure dekantiert, worauf man das Umfällen aus Wasser noch einmal wiederholte. Eine weitere Reinigung bestand im Auflösen der bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrockneten Substanz in 50 cm³ Äther, wobei Verunreinigungen als Trübung ungelöst blieben und durch Filtration durch eine Talknutsche beseitigt wurden. Beim Eindampfen des ätherischen Filtrats hinterblieb das Spaltprodukt als weisse, blättrige Masse, die nicht kristallisiert werden konnte. Das Dimethyl-pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin ist in Wasser schwer,

in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 20° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen.

$C_{19}H_{24}O_5N_2$ Ber. C 63,30 H 6,71 N 7,78%
 Gef. „ 63,04; 63,01 „ 6,60; 7,06 „ 7,42; 7,47%
 $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (c = 0,5 in Äthanol)

Titration: 50,5 mg Peptidsäure, gelöst in 1 cm³ 50-proz. Alkohol verbrauchten bis zum Umschlag von Phenolphthalein 2,75 cm³ 0,05-n. NaOH.

Ber. Mol.-Gew. 360 Gef. Mol.-Gew. 367

b) p-Nitro-phenylhydrazon von Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin. 0,30 g Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin und 0,30 g p-Nitro-phenylhydrazin wurden in 20 cm³ 50-proz. Alkohol gelöst und 5 Minuten auf 50° erwärmt. Die orangefarbene Lösung wurde hierauf im Vakuum eingengt, bis sie sich milchig trübte. Nach nochmaligem Erwärmen bis wieder Klärung eintrat und langsamem Abkühlen kristallisierte das p-Nitro-phenylhydrazon in gelben Nadeln aus. Es wog nach eintägigem Stehen im Eisschrank, Abnutschen und Nachwaschen mit 50-proz. Alkohol 0,35 g. Beim Umkrystallisieren aus Essigester wurden haarfeine Nadeln vom Smp. 164° erhalten. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{25}H_{26}O_6N_5$ Ber. C 60,60 H 5,90 N 14,13%
 Gef. „ 60,24 „ 6,18 „ 14,13%

Titration: Das p-Nitro-phenylhydrazon ist selbst Indikator und lässt sich daher ohne Zusatz eines solchen mit Lauge titrieren; seine Lösung färbt sich beim Auftreten von freiem Alkali tiefrot. 205 mg Substanz, gelöst in 20 cm³ 70-proz. Alkohol, verbrauchten bis zum Umschlag von Gelb nach Tiefrot 4,15 cm³ 0,1-n. Natronlauge.

Ber. Mol.-Gew. 495 Gef. Mol.-Gew. 495

c) Saure Hydrolyse von Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin. Isolierung von L-Phenylalanin und L-Prolin. 0,2 g des sauren Peptids aus Ergocristin wurden 16 Stunden mit 50 cm³ konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Den Eindampfrückstand entchlorte man auf übliche Weise mit Silbercarbonat und zerlegte das Aminosäuregemisch durch Digerieren mit Alkohol. Ungelöst blieben 60 mg L-Phenylalanin, das beim Umkrystallisieren aus wenig Wasser in viereckigen Blättchen vom Smp. 230° erhalten wurde.

$[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ (c = 0,3 in Wasser)

Das in Alkohol leicht lösliche, teilweise racemisierte L-Prolin ($[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c = 0,7 in Wasser)) wurde durch Überführen in das typische Cadmiumchlorid-Doppelsalz¹⁾ identifiziert, das aus wässrigem Alkohol in flachen Prismen vom Smp. 200—210° kristallisierte.

$C_5H_9O_2N$, $CdCl_2$, H_2O Ber. N 4,43% Gef. N 4,93%

d) Der Nachweis der Dimethylbrenztraubensäure erfolgte, indem man 50 mg des sauren Peptids aus Dihydro-ergocristin mit 1,5 cm³ 0,5-n. Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluss kochte, die abgespaltene Dimethylbrenztraubensäure aus der kongosauer gemachten Lösung mit Äther aufnahm und mit dem Ätherrückstand auf übliche Weise das Phenylhydrazon herstellte. Die durch Lösen in wenig Eisessig und Verdünnen mit Wasser umkrystallisierte Verbindung bildete gelbe Nadeln vom Smp. 146° und zeigte im Mischschmelzpunkt mit dem Phenylhydrazon aus authentischer Dimethylbrenztraubensäure keine Depression.

2. Partielle alkalische Hydrolyse von Dihydro-ergocornin.

a) Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin. Eine Suspension von 1,0 g Dihydro-ergocornin in 3 cm³ Alkohol wurde mit 1,40 cm³ 1,538-n. Kalilauge (entsprechend 1,2 Äquivalent KOH bezogen auf das Alkaloid) und 1,6 cm³ Wasser in Lösung gebracht.

¹⁾ A. Winterstein, Klein's Handbuch der Pflanzenanalyse 4, 70 (J. Springer, Wien 1933).

Man kochte 10 Minuten unter Rückfluss und impfte dann ohne abzukühlen mit Dihydro-lysergsäure-amid, das sogleich auszukristallisieren begann. Nach 15 Minuten weiterem Kochen fügte man 3 cm³ Wasser hinzu und kochte unter Rückfluss noch 1 Stunde. Die durch einstündiges Stehen bei 0° vervollständigte Kristallisation des Dihydro-lysergsäure-amids wurde abgenutscht und mit 20-proz. Alkohol nachgewaschen (0,42 g). Aus dem alkalischen Filtrat konnte durch Ausäthern noch etwas Dihydro-lysergsäure-amid gewonnen werden, so dass die Gesamtausbeute an diesem Spaltstück 0,46 g, entsprechend 96% der Theorie, betrug.

Die alkalische, mit Äther erschöpfend extrahierte wässrige Lösung wurde nun mit verdünnter Salzsäure deutlich kongosauer gemacht und daraus das saure Peptid durch dreimaliges Ausschütteln mit je 100 cm³ Äther aufgenommen. Die vereinigten, mit wenig Wasser gewaschenen Ätherauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 0,40 g nahezu reines Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin als hellgelben, zähflüssigen Sirup, was einer Ausbeute von 73% der Theorie entsprach.

Für die Analyse wurde das Präparat noch gereinigt, indem man es zunächst in 40 cm³ trockenem Äther aufnahm und eine geringe Trübung mit wenig Tierkohle und Filtration durch Talk entfernte. Dann wurde die farblose Ätherlösung zur Beseitigung etwa noch vorhandener basischer Bestandteile 2mal mit je 10 cm³ 0,1-n. Salzsäure und dann noch viermal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand bildete eine farblose, blättrige Masse, die in Wasser schwer, in Alkohol, Äther oder Chloroform spielend löslich ist und bis jetzt nicht kristallisiert werden konnte. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

C₁₅H₂₄O₅N₂ Ber. C 57,66 H 7,75 N 8,97%
Gef. „ 57,50 „ 7,06 „ 9,15%

$[\alpha]_D^{20} = - 65^\circ$ (c = 0,5 in Alkohol)

Titration: 0,133 g Substanz, gelöst in 2 cm³ 50-proz. Alkohol, verbrauchten bis zum Umschlag von Phenolphthalein 4,20 cm³ 0,1-n. NaOH.

Ber. Mol.-Gew. 312 Gef. Mol.-Gew. 316

b) p-Nitro-phenylhydrazon von Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin. Eine Lösung von 0,13 g des sauren Peptids aus Ergocornin in 1 cm³ 50-proz. Alkohol wurde mit 0,10 g p-Nitro-phenylhydrazin in 8 cm³ des gleichen Lösungsmittels versetzt. Aus der 5 Minuten bei 70° gehaltenen, orangefarbenen Lösung kristallisierte das p-Nitro-phenylhydrazon in gelben Nadeln, die nach dem Erkalten abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol nachgewaschen wurden. Ausbeute: 0,09 g; diese liess sich durch Konzentrieren der Mutterlauge noch etwas verbessern.

Zur Reinigung wurde die Verbindung in Methanol-Essigester 1:1 unter Aufkochen gelöst und die filtrierte Lösung im Vakuum etwas eingeeengt, worauf das Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin-p-nitro-phenylhydrazon in gelben Nadeln vom Smp. 232° auskristallisierte. Für die Analyse wurde das Hydrazon im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

C₂₁H₂₉O₆N₅ Ber. C 56,34 H 6,53 N 15,66%
Gef. „ 56,23 „ 6,21 „ 15,52%

c) Saure Hydrolyse von Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin; Isolierung von L-Valin und L-Prolin. 0,50 g des sauren Peptids aus Ergocornin wurden 15 Stunden mit 20 cm³ konzentrierter Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Der nach dem Entchloren mit Silbercarbonat gewonnene Eindampfrückstand wurde mit 3 cm³ Alkohol digeriert, wobei 0,16 g Aminosäure ungelöst blieben. Beim Auflösen in kochendem 50-proz. Alkohol und Verdünnen mit abs. Alkohol kristallisierte das L-Valin in den typischen 6-eckigen, glitzernden Blättchen.

$[\alpha]_D^{20} = + 25^\circ$ (c = 0,4 in 20-proz. Salzsäure)

Die alkoholische Mutterlauge des Valins hinterliess beim Eindampfen 0,16 g L-Prolin als glasige, leichtlösliche Masse.

$[\alpha]_D^{20} = - 32^\circ$ (c = 0,7 in Wasser)

Zur Identifizierung wurde das Cadmiumchlorid-Doppelsalz hergestellt, das aus wässerigem Alkohol in langgestreckten, flachen Prismen vom Smp. 210° kristallisierte.

3. Partielle alkalische Hydrolyse von Dihydro-ergotamin.

a) Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin. Eine Suspension von 1,0 g Dihydro-ergotamin in 3 cm³ Alkohol und 0,95 cm³ 1,44-n. wässriger Kalilauge (entsprechend 0,8 Äquivalent KOH bezogen auf das Alkaloid) wurde unter Rückfluss gekocht, wobei das Alkaloid sich in wenigen Minuten löste. Nach 30 Minuten wurden 3 cm³ Wasser zugesetzt und das Kochen wurde noch 15 Minuten fortgesetzt. Um die Abscheidung des Dihydro-lysergsäure-amids zu vervollständigen, setzte man nach dem Erkalten noch 8 cm³ Wasser zu und liess eine Stunde bei 0° stehen. Das auskristallisierte Dihydro-lysergsäure-amid, dem nur wenig unverändertes Ausgangsmaterial beigemischt war, wog 0,47 g.

$$[\alpha]_D^{20} = -116^{\circ} \text{ (in Pyridin)}$$

Die wässrig-alkalische Mutterlauge wurde nun mit 50 cm³ und dann noch zweimal mit je 20 cm³ Chloroform ausgeschüttelt und jeder Chloroformauszug zweimal mit wenig Wasser gewaschen. Der Rückstand der vereinigten, eingedampften Chloroform-Auszüge wog 0,27 g. Beim Aufnehmen in 5 cm³ Wasser blieben davon 0,10 g ungelöst, die aus unverändertem Dihydro-ergotamin und aus Dihydro-lysergsäure-amid bestanden. Der Eindampfrückstand des wässrigen Filtrats (0,17 g) wurde als rac. Phenylalanyl-prolin-lactam, von dem die Brenztraubensäure abgespalten war, identifiziert. Dieses kristallisierte aus wenig Methanol beim Verdünnen mit Äther in sechseckigen Platten vom Smp. 149°.

$$\begin{array}{lcl} \text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2 & \text{Ber. C } 68,81 & \text{H } 6,61 \quad \text{N } 11,48\% \\ & \text{Gef. } , 68,89 & , 6,71 \quad , 11,77\% \end{array}$$

Die alkalische, mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Lösung, die das saure Peptid enthielt, wurde nach dem Ansäuern mit Salzsäure bis kongosauer einmal mit 100 cm³ und dann noch zweimal mit je 50 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die zweimal mit wenig Wasser gewaschenen und getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 0,10 g des noch ziemlich verunreinigten Pyruvoyl-dipeptids. Aus der salzsauren wässrigen Mutterlauge konnte eine weitere Menge rac. Phenylalanyl-prolin-lactam gewonnen werden.

Das rohe Pyruvoyl-dipeptid suspendierte man in 1 cm³ Wasser, gab 0,1-n. Natronlauge bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion zu (2,5 cm³) und filtrierte von einer ungelösten Verunreinigung ab. Aus der Lösung des Natriumsalzes fällte man nun das Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin durch fraktionierte Neutralisation mit 0,1-n. Salzsäure aus. Die beiden ersten Fällungen, insgesamt 24 mg, bestanden aus dihydro-lysergsäurehaltigen Verunreinigungen, worauf Farbreaktionen hinweisen, und wurden verworfen. Die folgenden Fällungen, insgesamt 70 mg, löste man zur weiteren Reinigung in 2 cm³ Methanol und verdünnte mit 12 cm³ Äther, wobei sich noch wenig hellbraune Verunreinigungen abschieden. Das farblose Filtrat hinterliess beim Eindampfen 55 mg analysenreines Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin als weissen, amorphen Rückstand, der in Alkohol sehr leicht, in Äther mässig, in Wasser schwerlöslich ist und sich nicht kristallisieren liess. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$$\begin{array}{lcl} \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2 & \text{Ber. C } 61,41 & \text{H } 6,07 \quad \text{N } 8,43\% \\ & \text{Gef. } , 61,45 & , 6,03 \quad , 8,73\% \end{array}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -62^{\circ} (\pm 4^{\circ}) \text{ (c = 0,4 in Alkohol)}$$

Titration: 30,0 mg Peptidsäure, gelöst in 1 cm³ 50-proz. Alkohol, verbrauchten bis zum Umschlag von Phenolphthalein 0,90 cm³ 0,1-n. NaOH.

$$\text{Ber. Mol.-Gew. } 332 \quad \text{Gef. Mol.-Gew. } 333$$

b) p-Nitro-phenylhydrazon von Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin. Eine Lösung von 56 mg des sauren Peptids aus Dihydro-ergotamin und 26 mg p-Nitro-phenylhydrazin in 2 cm³ 95-proz. Alkohol wurde 20 Minuten auf 60° erwärmt. Da weder beim Erkalten noch beim Konzentrieren der tief orangefarbigten Lösung eine Ausscheidung

erfolgte, dampfte man die Lösung im Vakuum zur Trockne ein und fällte den Rückstand zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial aus wenig Eisessig durch Verdünnen mit Wasser um. Das so vorgereinigte Produkt schied sich aus Alkohol beim Verdünnen mit Wasser vorerst ölig ab, kristallisierte dann aber beim Aufbewahren im Eisschrank. Die Verbindung ist sehr zersetzlich, so dass beim weiteren Umkristallisieren grosse Verluste eintraten, ohne dass man zu einem reinen Produkt gelangt wäre, wie der unscharfe Smp. von 110–150° und die Analyse zeigten.

$C_{23}H_{25}O_6N_5$	Ber. C 59,07	H 5,39	N 14,99%
	Gef. „ 59,54	„ 5,93	„ 15,85%

Zusammenfassung.

Durch partielle alkalische Hydrolyse liessen sich die Mutterkornalkaloide vom Polypeptidtypus bzw. ihre Dihydroderivate derart aufspalten, dass einerseits Lysergsäure-amid bzw. Dihydro-lysergsäure-amid, andererseits der Peptidteil als dreigliedriges, saures Spaltstück erhalten wurden. Aus Dihydro-ergotamin wurde Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin, aus Dihydro-ergocristin Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin und aus Dihydro-ergocornin Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin abgespalten. Von den neuen Spaltstücken, die an und für sich nicht kristallisieren, liessen sich kristallisierte p-Nitrophenylhydrazone herstellen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

221. Oxydation von Acetessigester, Benzoylessigsäure-äthylester und Dibenzoylmethan durch Persäuren

von P. Karrer, J. Kehrle und R. M. Thakkar.

(24. VIII. 50.)

Die Einwirkung von Persäuren auf β -Ketocarbonsäuren und β -Diketone haben J. Böseken & J. Jacobs¹⁾ untersucht. Sie zeigten dabei, dass diese Verbindungen mit Persäuren wahrscheinlich in ihren Enolformen reagieren. Dies ergibt sich einerseits aus den Endprodukten der Reaktion, andererseits daraus, dass sich β -Ketosäuren bzw. β -Diketone, die an der zwischen den beiden CO-Gruppen liegenden Methylengruppe monoalkyliert sind, mit Persäuren langsam, wenn sie dialkyliert sind, überhaupt nicht umsetzen.

Beispielsweise sind die Endprodukte der Oxydation von Acetessigester mit Peressigsäure Äthylalkohol und Oxalsäure-monoäthylester. Als an Stelle von Peressigsäure Perbenzoesäure verwendet wurde, gelang es Böseken & Jacobs, ein Zwischenprodukt des Abbaus

¹⁾ R. 55, 804 (1936).

erfolgte, dampfte man die Lösung im Vakuum zur Trockne ein und fällte den Rückstand zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial aus wenig Eisessig durch Verdünnen mit Wasser um. Das so vorgereinigte Produkt schied sich aus Alkohol beim Verdünnen mit Wasser vorerst ölig ab, kristallisierte dann aber beim Aufbewahren im Eisschrank. Die Verbindung ist sehr zersetzlich, so dass beim weiteren Umkristallisieren grosse Verluste eintraten, ohne dass man zu einem reinen Produkt gelangt wäre, wie der unscharfe Smp. von 110–150° und die Analyse zeigten.

$C_{23}H_{25}O_6N_5$	Ber. C 59,07	H 5,39	N 14,99%
	Gef. „ 59,54	„ 5,93	„ 15,85%

Zusammenfassung.

Durch partielle alkalische Hydrolyse liessen sich die Mutterkornalkaloide vom Polypeptidtypus bzw. ihre Dihydroderivate derart aufspalten, dass einerseits Lysergsäure-amid bzw. Dihydro-lysergsäure-amid, anderseits der Peptidteil als dreigliedriges, saures Spaltstück erhalten wurden. Aus Dihydro-ergotamin wurde Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin, aus Dihydro-ergocristin Dimethylpyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolin und aus Dihydro-ergocornin Dimethylpyruvoyl-L-valyl-L-prolin abgespalten. Von den neuen Spaltstücken, die an und für sich nicht kristallisieren, liessen sich kristallisierte p-Nitrophenylhydrazone herstellen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

221. Oxydation von Acetessigester, Benzoylessigsäure-äthylester und Dibenzoylmethan durch Persäuren

von P. Karrer, J. Kehrle und R. M. Thakkar.

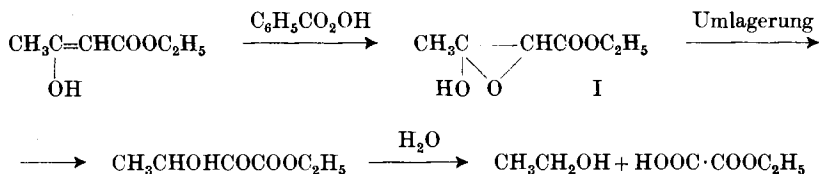
(24. VIII. 50.)

Die Einwirkung von Persäuren auf β -Ketocarbonsäuren und β -Diketone haben J. Böseken & J. Jacobs¹⁾ untersucht. Sie zeigten dabei, dass diese Verbindungen mit Persäuren wahrscheinlich in ihren Enolformen reagieren. Dies ergibt sich einerseits aus den Endprodukten der Reaktion, andererseits daraus, dass sich β -Ketosäuren bzw. β -Diketone, die an der zwischen den beiden CO-Gruppen liegenden Methylengruppe monoalkyliert sind, mit Persäuren langsam, wenn sie dialkyliert sind, überhaupt nicht umsetzen.

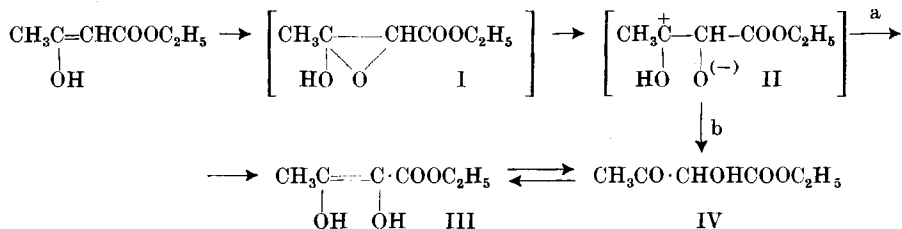
Beispielsweise sind die Endprodukte der Oxydation von Acetessigester mit Peressigsäure Äthylalkohol und Oxalsäure-monoäthylester. Als an Stelle von Peressigsäure Perbenzoesäure verwendet wurde, gelang es Böseken & Jacobs, ein Zwischenprodukt des Abbaus

¹⁾ R. 55, 804 (1936).

festzuhalten, dem sie die epoxydische Formel I zuerteilten. Den Gesamtabbau formulierten sie daher wie folgt:



Bei der Nacharbeitung der Versuche von *Böeseken & Jacobs* hat sich gezeigt, dass das Zwischenprodukt des Abbaus, dem die Autoren die Struktur I erteilen und das nur in geringen Mengen isoliert werden kann, in Wirklichkeit die Eigenschaften eines Endiols besitzt. Es reduziert sehr leicht *Tillmans'* Reagens (Dichlorphenol-indophenol), auf das Endiole allgemein ansprechen, nicht aber Verbindungen vom Typus der Cyclohalbacetale (z. B. I oder Zucker). Die Oxydation des Acetessigesters muss daher in folgender Weise aufgefasst werden:



Das Zwischenprodukt I ist nicht beständig; durch Aufrichtung der Sauerstoffbrücke entsteht die „polarisierte“ Form II, die ebenfalls keine Beständigkeit hat und sich in das Endiol III umlagert. Die Reaktion ist ein eindrucksvolles Beispiel der Polarisierbarkeit bestimmter 1,2-Epoxyd-Bindungen.

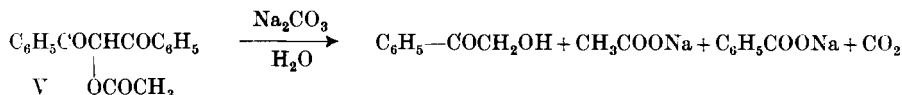
Das Endiol III (2,3-Dioxy-buten-(2)-säure-äthylester) ist eine sehr unbeständige, nicht längere Zeit unverändert haltbare Verbindung. Daher waren die von uns isolierten Präparate — trotz gut stimmender Analysenergebnisse — nie einheitlich, was sich sowohl aus den Absorptionsspektren wie aus den Reduktionswerten gegen *Tillmans'* Reagens ergab. Es lagert sich leicht in die Oxyketonform IV um und steht mit dieser im Gleichgewicht. Möglicherweise vollzieht sich die Umlagerung von II in IV auf dem Weg b) direkt.

Man suchte darum nach einer auf analoge Weise entstandenen, aber leichter fassbaren Endiolform einer anderen Substanz und fand eine solche im Oxydationsprodukt des Dibenzoylmethans. Als wir dieses in Chloroformlösung mit Benzopersäure oxydierten, gelang es, daraus eine kristallisierte, einheitliche Verbindung zu erhalten, die sich bei 100° gelb färbt und bei 110—111° eine gelbe Schmelze liefert.

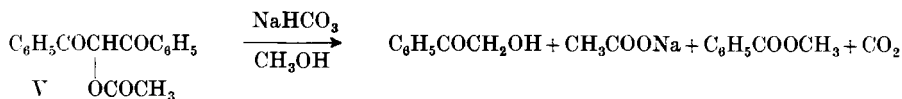
Diese erwies sich identisch mit einer Substanz, welche *Blatt & Hawkins*¹⁾ durch saure Hydrolyse des Dibenzoylcarbinolacetates (V) in geringer Ausbeute erhalten hatten und der die Formel VI zukommt.



Sowohl Dibenzoylcarbinol (VI) wie sein Acetat (V) sind nach den Beobachtungen von *Blatt & Hawkins* alkaliempfindlich. Durch wässrige Sodalösung werden sie beim Kochen in Benzoesäure (Essigsäure) und Benzoylcarbinol zerlegt:



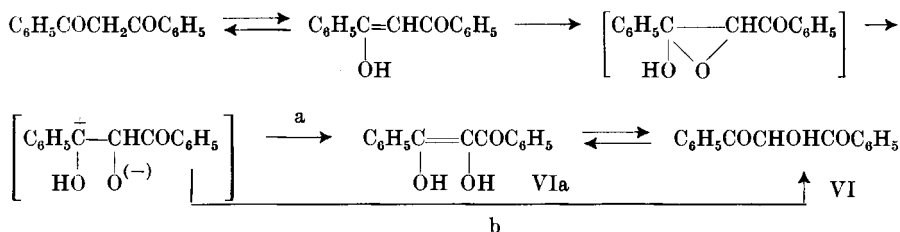
Führt man die Spaltung in Gegenwart von Alkohol aus, so entsteht neben Benzoylcarbinol Benzoesäureester:



Dieselben Autoren beobachteten, dass Dibenzoylcarbinol bei der Vakuumdestillation in Benzoylcarbinol-benzoat (Smp. 120°) übergeht:



Das von uns aus Dibenzoylmethan mittels Benzopersäure erhaltene Oxydationsprodukt zeigt in diesen Reaktionen dasselbe Verhalten wie das Dibenzoylcarbinol von *Blatt & Hawkins*. Es ist daher aus dem Dibenzoylmethan ohne Zweifel auf folgendem Wege entstanden²⁾:



Das Benzoylcarbinol wird nicht nur durch heisse Sodalösung, sondern auch schon durch eine Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei gewöhnlicher Temperatur in den Benzoesäureester des Benzoylcarbinols umgelagert.

¹) *A. H. Blatt & W. Lincoln Hawkins, Am. Soc.* **58**, 81 (1936).

²⁾ Ob der Weg a) oder b) befolgt wird (letzterer durch Wanderung des Protons an O^{\ominus}), kann nicht entschieden werden.

In einem wesentlichen Punkt gehen wir aber mit *Blatt & Hawkins* nicht einig. Diese Autoren behaupten, dass Dibenzoylcarbinol (VI) nicht enolisiert sei, bzw. die Endiolform VIa nur in alkalischem Milieu existiere. Sie gründen ihre Meinung darauf, dass die Verbindung — im Gegensatz zum Vitamin C — Jodlösung nicht entfärbe. Die folgenden Darlegungen sollen zeigen, dass diese Auffassung irrtümlich ist und dass Dibenzoylcarbinol mit der Endiolform VIa ein Gleichgewicht bildet.

a) Titrationen mit *Tillmans'* Reagens (Dichlorphenol-indophenol). Die Titrationen wurden bei verschiedenem pH in homogener Phase ausgeführt. Das ist möglich, wenn man 1,5 mg Substanz in 1 cm³ Methanol löst und zur klaren Lösung 2 cm³ eines Citronensäure-Natriumphosphat-Puffers hinzufügt. Die Titrationen erfolgten in Stickstoffatmosphäre und wurden bis zur beständigen Blaufärbung geführt. Wie aus den folgenden Zahlen ersichtlich ist, können bei pH 5 bis 99% Endiol titriert werden:

pH 7 ermittelter scheinbarer Endiolgehalt 55,6; 64,6%

pH 6 ermittelter scheinbarer Endiolgehalt 84; 82,6%

pH 5,4 ermittelter scheinbarer Endiolgehalt 95,1; 95,4%

pH 5 ermittelter scheinbarer Endiolgehalt 98; 98,7%

Die Geschwindigkeit der Titration nimmt mit fallendem pH stark ab. Bei pH 7—8 ist die Entfärbung der Farbstofflösung besonders im Anfang momentan, bei pH 5 dagegen sehr langsam. Wir kommen darauf zurück.

b) Titrationen mit Jodlösung. Im Gegensatz zu den Angaben von *Blatt & Hawkins* kann Dibenzoylcarbinol bzw. seine Endiolform mit Jod scharf titriert werden. Diese Titration erfolgt sogar schneller und ist noch schärfer erfassbar als diejenige mit *Tillmans'* Reagens. Man löst 1,5 mg Substanz in 1 cm³ Methanol, fügt 2 cm³ Citronensäure-Natriumphosphat-Puffer hinzu und titriert bei pH 5 bis 5,4 mit 0,01-n. Jodlösung. Der scheinbare Enolgehalt bei verschiedenen Messungen schwankte zwischen 97 bis 98%; in weniger saurem Bereich (pH 6—7) gehen die erfassbaren Enolgehalte aus gleich zu erörternden Gründen zurück.

c) Bei der *Zerewitinoff*-Bestimmung wurden im Dibenzoylmethan 0,830% aktiver Wasserstoff festgestellt. Für 1 aktives H berechnet sich 0,416%, für 2 aktive H 0,833%. Der gefundene Wert stimmt somit mit einer weitgehenden Enolisierung überein.

Aus diesen und nachfolgend mitgeteilten Beobachtungen ergibt sich, dass Dibenzoylcarbinol (VI) mit seiner Endiolform (VIa) bzw. der Endiolatform in gepufferten Lösungen in einem Gleichgewicht steht, dessen Lage und Einstellungsgeschwindigkeit vom pH abhängig sind. OH-Ionen begünstigen die Endiol- bzw. die Endiolatbildung; da aber das Endiol unbeständig ist und durch OH-Ionen sehr leicht in Benzoylcarbinol-benzoat umgelagert wird, fallen die Enoltitrationen in weniger stark saurem Medium (z. B. pH 6—7) tiefer aus

als bei niedrigeren pH (z. B. 5). Die kristalline Form des Dibenzoylcarbinols ist wahrscheinlich kaum enolisiert. Das Endiol selbst besitzt gelbe Farbe.

Die Tatsache, dass ein steigender OH'-Gehalt das Gleichgewicht zu Gunsten der Endiolform verschiebt, ergibt sich daraus, dass der Endpunkt der Titration um so langsamer erreicht wird, je saurer die Lösung gepuffert ist. Gibt man z. B. zu einer bei pH 7 gepufferten Lösung auf einmal 80% der Jodmenge, welche maximal bei diesem pH verbraucht wird, so tritt innerhalb 55 Sekunden Entfärbung ein; bei pH 6 beträgt die Entfärbungszeit $3\frac{1}{2}$ Minuten, bei pH 5 16 Minuten 10 Sekunden.

Nimmt man als Mass des Endiolgehaltes diejenige Jodmenge, die bei normaler Titrationsgeschwindigkeit, d. h. tropfenweisem Zusatz innerhalb 2–3 Sekunden verbraucht wird, so ergeben sich in den verschiedenen Pufferlösungen ungefähr folgende Prozentgehalte der Endiolform des Dibenzoylcarbinols:

pH 4	ungefährer Endiolgehalt	2–5 %
pH 5	ungefährer Endiolgehalt	10–15 %
pH 5,4	ungefährer Endiolgehalt	16–20 %
pH 6	ungefährer Endiolgehalt	35–45 %
pH 6,4	ungefährer Endiolgehalt	50–55 %
pH 7	ungefährer Endiolgehalt	65–75 %

Dass die Schnelligkeit der Einstellung des Gleichgewichts zwischen Carbonyl- und Endiolform vom pH der Lösung abhängt und die Enolisierung durch OH' katalysiert wird, zeigt qualitativ folgender Versuch: Gibt man zu gleich konzentrierten Lösungen des Dibenzoylcarbinols bei verschiedenem pH auf einmal 90% der für vollständige Oxydation berechneten Jodmengen, wartet bis zum Verschwinden der Jodstärke-Reaktion, fügt im Moment der Entfärbung einen neuen Tropfen Jodlösung hinzu und misst hierauf die Zeit, in welcher die von ihm hervorgerufene Blaufärbung verschwindet, so ergeben sich vergleichbare Werte der Geschwindigkeiten der Enolisierung der Carbonylform in Abhängigkeit von der Acidität. Das Jod in diesem Tropfen Jodlösung wird nur von nachgeliefertem Endiol und nicht von vorhandenem verbraucht. Das Ergebnis dieser Messungen war folgendes:

Verbrauch von 1 Tropfen 0,01-n. Jodlösung bei pH 7 in 3 Sek.

Verbrauch von 1 Tropfen 0,01-n. Jodlösung bei pH 6 in 8 Sek.

Verbrauch von 1 Tropfen 0,01-n. Jodlösung bei pH 5 in 50 Sek.

Diese Versuchsergebnisse liefern auch die Erklärung, warum sich — in Übereinstimmung mit *Blatt & Hawkins* — ungepufferte Lösungen von Dibenzoylcarbinol mit Jod nicht titrieren lassen; die durch die ersten Tropfen Jodlösung gebildete Jodwasserstoffsäure verhindert eine Enolisierung der Carbonylform bzw. drängt diese Enolisierung zurück.

Die Endiolform (VIa) des Dibenzoylcarbinols besitzt gelbe Farbe, wie dies seine Formel erwarten lässt. Darauf ist es zurückzu-

führen, dass ganz frische Lösungen der Verbindung in Methanol-Citratpuffer-Gemisch bei pH 7 stark gelb, bei pH 6 schwach gelb, bei pH 5 farblos erscheinen. In Übereinstimmung mit den vorstehenden Ausführungen geht daraus die Abhängigkeit des Enolgehaltes solcher Lösungen vom pH hervor. Bei der Titration gelber, auf pH 7 gepufferter Lösungen der Substanz mit Jod nimmt die gelbe Farbe in dem Masse ab, wie die Oxydation des Endiols fortschreitet. Umgekehrt lässt sich zeigen, dass solche Lösungen Jod nur so lange reduzieren als sie gelbe Farbe besitzen. Lässt man sie 25–30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen, während welcher Zeit ihre gelbe Farbe als Folge der Umlagerung des Endiols in Benzoylcarbinol-benzoat verschwindet, so hat sie auch ihr Reduktionsvermögen für Jod eingebüsst.

Die Geschwindigkeit der Umlagerung des Endiols VIa in Benzoylcarbinol-benzoat ist nicht allein vom pH abhängig — sie ist bei pH 8 und pH 7 gross, bei pH 5 viel langsamer, aber leicht nachweisbar —, sondern auch von der Natur des Lösungsmittels und der Temperatur. Alkoholische Lösungen des Dibenzoylcarbinols werden beim Stehen, noch schneller beim Erwärmen, gelb; in ihnen findet dementsprechend auch rasche Isomerisierung zum Benzoylcarbinol-benzoat statt. Die Schmelze des Dibenzoylcarbinols erscheint tief gelb und enthält demnach viel Endiolform: durch Destillation, d. h. Erhitzen, haben *Blatt & Hawkins* die Umlagerung in das Benzoylcarbinol-benzoat vollzogen. — In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass sich alkoholische Lösungen des Dibenzoylcarbinols im Kontakt mit Platin-katalysator momentan gelb färben und die Substanz aus farbloser Benzollösung in einer Aluminiumoxydkolonnen als tief gelbe Zone haftet.

Unsere bisherigen Ausführungen über die Tautomerisierungsvorgänge beim Dibenzoylcarbinol werden unterstützt durch spektrographische Messungen. Zunächst geben wir eine Zusammenstellung einiger ähnlich gebauter Verbindungen und deren Eisen(III)-chloridreaktionen, Farben und Absorptionsmaxima in Abhängigkeit von ihrem Enolisierungsgrad (s. nebenstehende Tabelle).

Diese Übersicht, welche durch die Kurven der Fig. 1 (S. 1718) noch unterstützt wird, zeigt, dass die bei allen vorerwähnten Verbindungen vorhandene Absorptionsbande mit Maxima bei 242–254 $m\mu$ der Carbonylform $C_6H_5COCX_2COC_6H_5$ zukommt, während die Inflexion bzw. das Absorptionsmaximum bei 330–345 $m\mu$ von der Enolform $C_6H_5C(OH)=CXCOC_6H_5$ herrührt. Diphenyltriketon-hydrat (Verb. 5), das keiner Enolisierung fähig ist, besitzt bei 340–350 $m\mu$ überhaupt kein Absorptionsmaximum, während dieses bei den übrigen Verbindungen 1–4 in dem Masse stärker hervortritt, je mehr die Substanz zur Enolisierung neigt. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, erscheint Dibenzoylcarbinol als eine in alkoholischer Lösung wenig, aber deutlich enolisierte Substanz.

Verbindung	Enolisierungs- grad	Gehalt an Carbonylform	FeCl ₃ -Reaktion
1. C ₆ H ₅ COCH ₂ COC ₆ H ₅	sehr stark	wenig	sehr stark
2. C ₆ H ₅ COCHCOC ₆ H ₅	schwach	viel	schwach
3. C ₆ H ₅ COCHCOC ₆ H ₅ OCOCH ₃	sehr schwach	sehr viel	sehr schwach
4. C ₆ H ₅ COCH(OH)·COC ₆ H ₅ CH ₃	sehr schwach	sehr viel	keine
5. C ₆ H ₅ COC(OH) ₂ COC ₆ H ₅	0%	100%	keine

Verbindung	Farbe	Absorptionsmaxima bzw. Inflexionen in Alkohol
1. C ₆ H ₅ COCH ₂ COC ₆ H ₅	gelb	254 mμ stark, 345 mμ stark
2. C ₆ H ₅ COCHCOC ₆ H ₅	farblos	251 mμ stark, 340 mμ schwach
3. C ₆ H ₅ COCHCOC ₆ H ₅ OCOCH ₃	farblos	245 mμ stark, 330 mμ Inflexion
4. C ₆ H ₅ COCH(OH)·COC ₆ H ₅ CH ₃	farblos	242 mμ stark, 330 mμ Inflexion
5. C ₆ H ₅ COC(OH) ₂ COC ₆ H ₅	farblos	250 mμ stark, — mμ keine Bande

Wenn die Zuordnung des Absorptionsmaximums 340–350 mμ zur Enolform des Dibenzoylcarbinols richtig ist, lässt sich voraussehen, dass die maximale Extinktion dieser Bande im stark sauren Gebiet, in welchem Dibenzoylcarbinol wenig enolisiert ist, tief ist und mit zunehmendem pH ansteigt. Wir haben daher Absorptionsspektren dieser Verbindung in verschiedenen gepufferten Lösungen aufgenommen. Zu den Messungen wurden Lösungen von 0,001 g Substanz in 4 cm³ Alkohol und 4 cm³ Wasser und 2 cm³ Pufferlösung benutzt und die Aufnahmen unmittelbar nach Zugabe des Puffers gemacht. Wie Fig. 2 erkennen lässt, nimmt ε_{340–350} mμ mit steigendem pH der Lösung, wie erwartet, zu.

Die schon erwähnte Unbeständigkeit der Endiolform des Dibenzoylcarbinols, dessen Veränderung durch OH' stark katalysiert wird, kann auch durch Figur 3 veranschaulicht werden. Diese zeigt das Absinken des Extinktionskoeffizienten für die Bande 350 mμ in einer auf pH 7 gepufferten Lösung innerhalb 7 Minuten. Die oberste Kurve a) ist diejenige unmittelbar nach der Herstellung der Lösung, die Kurve b) die Aufnahme nach 7 Minuten; die dazwischen liegenden Kurven entsprechen zwischen 1 und 7 Minuten liegenden Zeiten. Kurve c) ist die Aufnahme nach 20 Minuten. — In einer auf pH 8 gepufferten Lösung war die Absorptionsbande mit Maximum 350 mμ schon nach 20 Sekunden verschwunden.

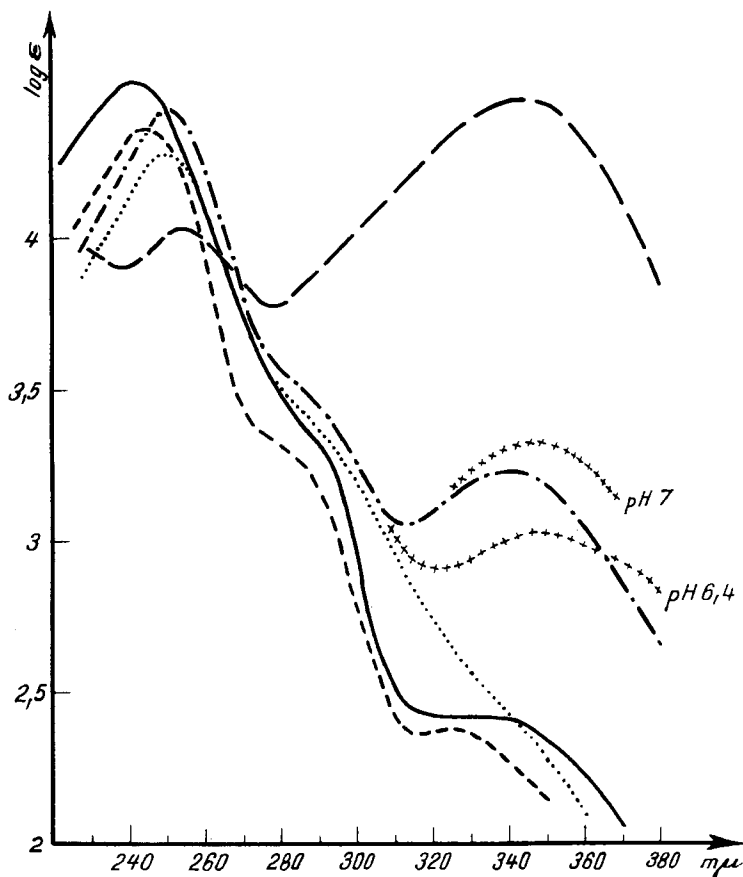


Fig. 1.

- Dibenzoylmethan (Verb. 1), gelb, stark enolisiert, intensive FeCl_3 -Reaktion.
- - - - Dibenzoylcarbinol-acetat (Verb. 2), weiss, schwach enolisiert, schwach positive FeCl_3 -Reaktion.
- - - Methyl-dibenzoylmethan (Verb. 3), weiss, fast nicht enolisiert, erst in 20 Minuten Dunkelfärbung.
- Dibenzoylcarbinol (Verb. 4), weiss, sehr schwach enolisiert, mit FeCl_3 keine Reaktion.
- Diphenyltriketonehydrat (Verb. 5), farblos, nicht enolisierbar.
- xxxxxx Dibenzoylcarbinol bei pH 7.
- ++++ Dibenzoylcarbinol bei pH 6,4.

Die eigenartige, durch OH' Ionen, sowie durch Temperatursteigerung begünstigte Umlagerung der Endiolform des Dibenzoylcarbinols in Benzoylcarbinol-benzoat kann vorläufig in Bezug auf ihre Ursache nicht sicher erklärt werden. Wahrscheinlich spielt sich die Reaktion über folgende Zwischenstufen ab:

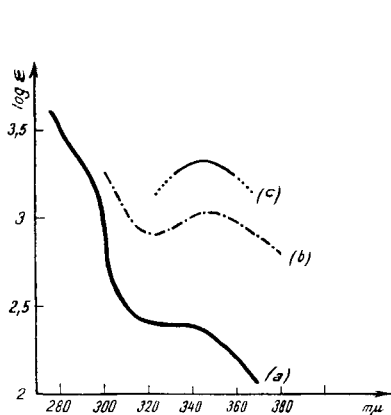
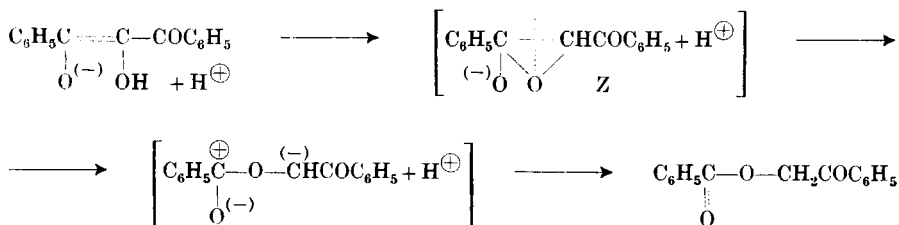


Fig. 2.

Dibenzoylcarbinol in Alkohol
 ungepuffert – Kurve (a)
 gepuffert pH 6,4, Kurve (b)
 gepuffert pH 7, Kurve (c)

Ein Spektrum bei pH 8 kann nicht mehr aufgenommen werden, da das Maximum bei 340–350 μ innerhalb von 20 Sek. verschwindet.

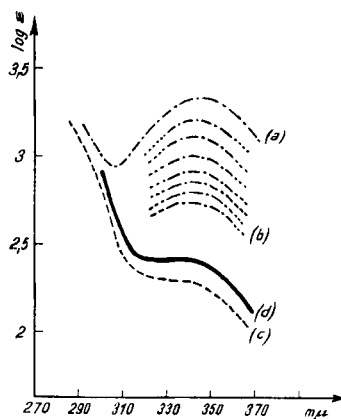


Fig. 3.

Dibenzoylcarbinol in Alkohol
 gepuffert bei pH 7.
 Unmittelbar nach der Pufferung, Kurve (a)
 7 Minuten nach der Pufferung, Kurve (b)
 20 Minuten nach der Pufferung, Kurve (c)

Dibenzoylcarbinol in Alkohol
 ungepuffert, Kurve (d).

Da das Zwischenprodukt Z in dieser Umlagerungsreaktion auch Zwischenprodukt bei der Herstellung des Dibenzoylcarbinols nach unserer Methode ist, wird es erklärlich, dass bei der Oxydation von Dibenzoylmethan mit Benzopersäure neben Dibenzoylcarbinol grosse Mengen Benzoylcarbinol-benzoat entstehen.

Schliesslich möchten wir noch auf die grosse Ähnlichkeit der Absorptionsspektren der Ascorbinsäure und des Dibenzoylcarbinols hinweisen (vgl. Fig. 4). Auch Ascorbinsäure wird bei pH 7 und insbesondere bei pH 8 so schnell verändert, dass in diesem Bereich keine spektralen Aufnahmen mehr möglich sind. Ein Unterschied zwischen Ascorbinsäure und Dibenzoylcarbinol liegt darin, dass sich die Carbonylform der ersteren, die in der kristallisierten Ascorbinsäure

vorliegt, schon bei niedrigerem pH und mit grösserer Geschwindigkeit in die Endiolform umlagert; daher lässt sich Ascorbinsäure in saurem Gebiet mit *Tillmans'* Reagens oder Jod schneller als Dibenzoylcarbinol titrieren.

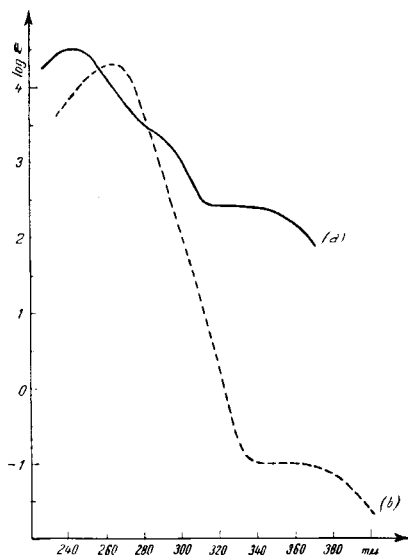


Fig. 4.

Dibenzoylcarbinol in Alkohol, Kurve (a)

Ascorbinsäure in Wasser, nach *Mohler & Lohr*¹⁾, Kurve (b).

Vergleichstabelle:

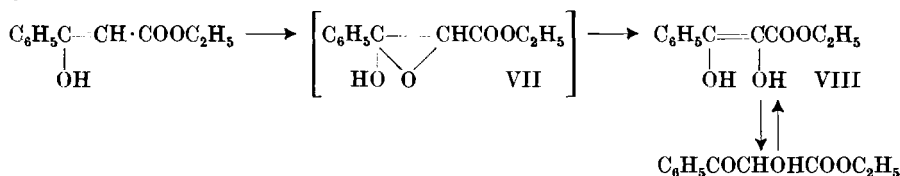
	Vitamin C	Dibenzoylcarbinol
Grosses Maximum in Alkohol . .	245 mμ	242 mμ
log ε	3,98	4,55
Grosses Maximum in Wasser . . .	265 mμ	— mμ
Inflectionspunkt	344 mμ in Wasser	330 mμ in Alkohol

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, würden die Maxima der Ascorbinsäure in Alkohol eng unter diejenigen des Dibenzoylcarbinols rücken.

Ein drittes Endiol gewannen wir durch Oxydation von Benzoylessigsäure-äthylester mit Perbenzoesäure. Das Oxydationsprodukt, der α -Oxybenzoylessigsäure-äthylester bzw. α , β -Dioxyzimtsäure-äthylester (VIII) dürfte sich analog den beiden anderen besprochenen Bei-

¹⁾ *Mohler & Lohr*, *Helv.* **21**, 485 (1938).

spielen als Umlagerungsprodukt des unbeständigen 1,2-Epoxyds VII gebildet haben:



α -Oxybenzoylessigsäure-äthylester bzw. α, β -Dioxyzimtsäure-äthylester, eine in der Kälte farblos, in der Wärme gelb aussehende Substanz, reduziert *Tillmans'* Reagens stark; infolge leichter Veränderung der Substanz in alkalischer Lösung liefern Titrationen mit Dichlorphenol-indophenol nur in schwach saurem Bereich (pH = 6) annähernd richtige Werte (95% der Theorie). Die Schnelligkeit der Reduktion des *Tillmans'* Reagens ist aber in alkalischem Bereich am grössten. Die Stabilitätsverhältnisse und die Einstellung der Gleichgewichte zwischen Carbonylform und Endiol- bzw. Endiolat-Form sind ähnliche, wie wir sie ausführlich beim Dibenzoylcarbinol bzw. dessen Endiolform geschildert haben.

Experimenteller Teil.

Oxydation von Dibenzoylmethan mit Perbenzoesäure in Chloroform.

Eine Lösung von 65 g Dibenzoylmethan in wenig Chloroform wird in einem Rundkolben in ein kaltes Wasserbad getaucht und zu der kalten Lösung in drei Portionen innerhalb von einer halben Stunde die genau berechnete Menge Perbenzoesäure hinzugefügt. Nach 14 Stunden ist die Reaktion beendet.

Der gelbe Kristallbrei, den man nach Entfernung des Chloroforms im Vakuum erhielt, wurde einer fraktionierten Kristallisation aus absolutem Methanol unterworfen. Zu diesem Zweck löste man ihn in möglichst wenig Methanol, aus dem sich beim starken Kühlen und Kratzen die erste Kristallfraktion ausschied. Die Mutterlauge wurde — ohne Erwärmen — im Vakuum eingeeengt, und es wurde durch starke Abkühlung und Reiben mit dem Glasstab eine zweite Kristallfraktion gewonnen. Die in dieser Weise systematisch fortgesetzte, fraktionierte Kristallisation führte zu 5 Fraktionen, in welchen folgende Substanzen nachgewiesen wurden:

1. Fraktion: Benzoesäure, Benzoesäureester des Benzoylcarbinols.
2. „ Benzoesäureester des Benzoylcarbinols, Dibenzoylcarbinol.
3. „ Dibenzoylmethan und Dibenzoylcarbinol.
4. „ Dibenzoylcarbinol mit wenig Benzoesäure und Dibenzoylmethan.
5. „ Mischung aller vier vorerwähnten Stoffe.

Zur Prüfung auf die vier genannten Verbindungen kann man folgende Reaktionen vornehmen: eine Spatelspitze der Fraktion wird in wenig CH_3OH gelöst und mit 3–4 cm³ gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt. Benzoesäure macht sich durch CO_2 -Entwicklung erkennbar, viel Dibenzoylcarbinol bzw. dessen Endiolform verursacht gelbe Färbung, Dibenzoylmethan und Benzoylcarbinol-benzoat veranlassen eine weisse, milchige Trübung. Um zwischen den letzten beiden Substanzen zu unterscheiden, verdünnt man mit Wasser, zieht mit Äther aus, verdampft den Äther und prüft den Rückstand mit FeCl_3 : Dibenzoylmethan veranlasst eine intensive braunviolette Eisenchloridreaktion. Der positive Hydroxamsäure-Test zeigt den Benzoeester des Benzoylcarbinols an.

Die stark Dibenzoylcarbinol-haltigen Fraktionen haben wir durch Kristallisation aus Methanol weiter gereinigt, bis deren Smp. mindestens 85° erreicht hatte. Hierauf wurden sie aus siedendem Ligroin (Kp. 60—90°) wiederholt umkristallisiert. (Sehr unreine Dibenzoylcarbinolfractionen fallen aus Ligroin ölig aus; eine Vorreinigung durch Kristallisation aus Methanol ist daher notwendig, obwohl in Methanollösung die Isomerisierung zum Benzoylcarbinol-benzoat beträchtlich ist). Das reine Dibenzoylcarbinol kristallisiert aus Ligroin in feinen, farblosen, zu Drusen vereinigten Nadelchen. Smp. ca. 110° (nach Gelbwerden bei ca. 100°). 250 mg lösen sich in ca. 150—200 cm³ siedendem Ligroin. Ausbeute 3,5 g reine Verbindung.

$C_{16}H_{12}O_3$ (240,1) Ber. C 74,96 H 5,04% Gef. C 75,01 H 5,02%

Dinitrophenylhydrazon: Die nach *Brady*¹⁾ vorbereitete schwefelsaure Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin gibt mit einer alkoholischen Lösung des Dibenzoylcarbinols in kurzer Zeit eine Fällung, die, aus Eisessig umkristallisiert, bei 164—165° schmilzt.

$C_{21}H_{16}O_6N_4$ Ber. C 59,98 H 3,83 N 13,34%
(420,1) Gef. „ 60,01 „ 3,97 „ 13,49%

Mikrohydrierung: 16,87 mg Dibenzoylcarbinol wurden nach dem Aushydrieren von 16 mg Platinoxid in 15 cm³ Alkohol zu dem Lösungsmittel hinzugefügt. Die Aufnahme betrug 8 Mol. Wasserstoff pro Mol. Dibenzoylcarbinol, so dass auch beide Phenylringe aushydriert wurden.

Eine Wiederholung der Mikrohydrierung zeigte dasselbe Resultat. Bemerkenswert ist, dass, sobald das Dibenzoylcarbinol mit dem Platinoxid in Kontakt kommt, eine Gelbfärbung auftritt, die langsam bei der Hydrierung verschwindet.

Umwandlung des Dibenzoylcarbinols in den Benzoesäureester des Benzoylcarbinols.

50 mg Dibenzoylcarbinol werden in möglichst wenig Methanol gelöst und mit 2 cm³ gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Sofort entsteht eine gelbe Färbung, die in kurzer Zeit vollkommen verschwindet. Man fügt 8 cm³ Wasser hinzu und extrahiert die trübe Lösung mit Äther. Die trockene Ätherlösung wird vom Äther befreit und der Rückstand aus wenig Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 119°, identisch mit dem Benzoesäureester des Benzoylcarbinols. Ausbeute praktisch quantitativ.

Oxydation von Acetessigester mit Perbenzoesäure.

Zu 23,45 g Acetessigester wurde eine Lösung von 24,9 g Perbenzoesäure in Chloroform hinzugefügt und das Reaktionsgemisch während 5 Tagen bei 0° stengelassen. Hierauf haben wir es sehr schnell mit einer konz. wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat, welche die zur Neutralisation der Benzoesäure bzw. Perbenzoesäure notwendige Menge Natriumhydrogencarbonat enthielt, ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hat man den Rückstand im Vakuum bei 14 mm Druck über einer gut arbeitenden Fraktionierkolonne fraktioniert. Zuerst destillierte unveränderter Acetessigester über. Zwischen 98—102° (14 mm) folgte die Fraktion des Endiols. Wir haben sie unmittelbar nach der Destillation aus einem Kugelrohr beim selben Druck nochmals fraktioniert und dabei als Hauptfraktion eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 98—101° (14 mm) aufgefangen. Die Verbindung hat unmittelbar nach der Destillation schwach gelbe Farbe, die aber beim Aufbewahren, besonders im Kontakt mit der Luft, rasch verschwindet. Das Präparat wurde im Hochvakuum eingeschmolzen.

$C_8H_{10}O_4$ (146,1) Ber. C 49,27 H 6,91% Gef. C 49,37 H 6,88%

Trotz der gut stimmenden Analysenzahlen ist das Präparat nicht einheitlich und verändert sich schnell. Schon nach wenigen Stunden ist sein Absorptionsspektrum verändert und diese Änderung setzt sich im Laufe von einigen Tagen kontinuierlich fort. Wir verzichten daher darauf, die aufgenommenen Absorptionsspektren näher zu beschreiben.

¹⁾ *Brady*, Soc. 1931, 757.

Tillmans'-Reagens wird von dem Endiol (2,3-Dioxy-buten-(2)-säureäthylester) langsam aber kontinuierlich entfärbt, am stärksten bei ca. pH 6. Wir haben bei einem der von uns hergestellten Präparate z. B. folgende Werte gemessen:

Substanzgewicht .	2,350 mg	2,571 mg	4,716 mg	1,992 mg
<i>Tillmans'</i> Reagenz	76,0 cm ³	51,0 cm ³	20,0 cm ³	7,0 cm ³
pH	6	7	8	9
Endiol in % . .	76,6%	46,97%	10,4%	—

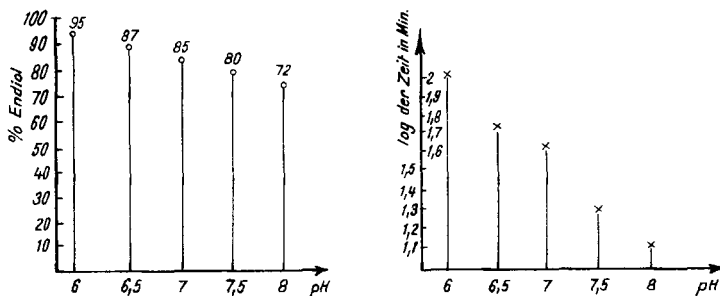
Oxydation von Benzoylessigsäure-äthylester mit Perbenzoesäure in Chloroform.

8 g Benzoylessigsäure-äthylester wurden mit der äquimolekularen Menge Benzoesäure versetzt. Da die Oxydation exotherm verläuft, ist es notwendig, das Reaktionsgefäß von Zeit zu Zeit in Eiswasser zu tauchen. Nach 3 Stunden lässt man das Gemisch bei Zimmertemperatur noch weitere 8 Stunden stehen, wonach die Reaktion beendet ist. Mit gesättigter kalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die Benzoesäure ausgeschüttelt. In diesem Fall ist die Umlagerungs- oder Zersetzungsgefahr des gebildeten Endiols weniger gross.

Die trockene Chloroformlösung haben wir im Vakuum eingedampft und den Rückstand im Hochvakuum in 3 Fraktionen aufgeteilt. (Destillation im Kugelrohr zwischen 90 und 100° bei 0,02 mm Hg.) Proben der einzelnen Fraktionen wurden mit *Tillmans'* Reagens auf Endiolgehalt untersucht. Es zeigte sich, dass die dritte Fraktion ca. 60% Endiol enthält, die zweite ca. 50% und die erste ca. 30%. Durch Wiederholung der Hochvakuumdestillation der dritten Fraktion stieg der Endiolgehalt auf 82%. Nach zwei weiteren Destillationen wurde ein Produkt erhalten, das bei der Titration mit *Tillman's* Reagens in Pufferlösung pH 6 95% Endiolgehalt zeigte. Die Analyse dieses Produktes ergab die für α, β -Dioxyzimtsäureäthylester geforderten Werte.

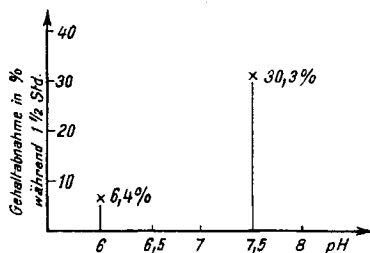
$C_{11}H_{12}O_4$	Ber. C 63,46	H 5,77	OC_2H_5 21,64%
	Gef. ,, 63,54	„ 6,00	„ 21,83%

Titrationen bei verschiedenen pH:



Die Titration haben wir folgendermassen ausgeführt: eine Einwaage von 7–8 mg wurde in einem mit Sauerstoff-freiem Stickstoff durchspülten Gefäss mit 1 cm³ Methanol verdünnt und mit 10 cm³ des entsprechenden Puffers versetzt, worauf man mit einer durch *Mohr's*ches Salz eingestellten *Tillmans'-Lösung*¹⁾ titrierte. Da einerseits mit abnehmendem pH höhere Reduktionswerte erhalten werden, andererseits aber in saurem Gebiet die Geschwindigkeit der Reduktion stark abnimmt, haben wir als geeignetsten pH-Bereich pH = 6 gewählt. Parallelversuche mit Substanzproben, die so lange im Puffer lagerten, als die Titration in diesem pH-Gebiet in Anspruch nahm, zeigten eine deutliche Gehaltabnahme an Endiol, und zwar um so mehr, je alkalischer das Medium ist. Bei pH 6 war die Gehaltabnahme an Endiol innerhalb 1½ Stunden 6,4%.

¹⁾ A. J. Lorenz & L. J. Arnold, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **10**, 687 (1938).



Die reinste Fraktion des α , β -Dioxyzimtsäure-äthylesters hat folgende Eigenschaften: in der Kälte ist sie eine farblose Flüssigkeit, bei Zimmertemperatur sehr schwach gelblich, in der Wärme gelb. Sie destilliert im Kugelrohr bei ca. 90°/0,02 mm Hg. Im alkalischen Medium wird *Tillman's* Reagens durch das Endiol sehr schnell entfärbt. Aus Kupferacetat fällt die Verbindung in kurzer Zeit bei Zimmertemperatur elementares Kupfer. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin liefert die Substanz sehr langsam einen schwer löslichen roten Niederschlag.

Die Oxydation des α , β -Dioxy-zimtsäure-äthylesters mit Kupferacetat führt zum 2,3-Diketo-3-phenyl-propionsäure-äthylester. 300 mg Dioxy-zimtsäure-äthylester wurden mit einem Überschuss an einer mit Kupferacetat gesättigten wässrigen Lösung bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Oxydation begann augenblicklich; schwammiges Kupferoxydul schied sich aus. Nach einer Stunde haben wir die blaue, ca. 200 cm³ betragende Lösung dreimal mit je 50 cm³ Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge mit Natriumsulfat getrocknet und den Äther im Vakuum verdampft, wobei ein dickflüssiger, farbloser Rückstand zurückblieb. Beim gelinden Erwärmen im Vakuum verlor dieser Wasser und nahm intensiv gelbe Farbe an. Aus feuchter Luft oder aus wässrigen Lösungsmitteln nahm die Substanz schnell wieder Wasser auf und entfärbte sich dabei. Sie wurde nach dem Trocknen im Hochvakuum destilliert, wobei sie im Kugelrohr unter 0,02 mm Druck bei ca. 90° überging.

$C_{11}H_{10}O_4$ (206,08) Ber. C 64,05 H 4,88% Gef. C 63,24 H 5,12%

Der etwas zu tiefe Kohlenstoffgehalt der äusserst hygroskopischen Substanz ist auf geringe Wasseraufnahme zurückzuführen. Ihre Eigenschaften entsprechen denjenigen des 2,3-Diketo-3-phenyl-propionsäure-äthylesters; sie reduziert *Tillman's* Reagens nicht und ist tief gelb gefärbt. Die Ausbeute war 85% der Theorie.

Zusammenfassung.

Bei der Oxydation von gewissen β -Ketocarbonsäureestern und β -Diketonen in Chloroform mit Benzoeperensäure entstehen Endiole, bzw. ihre tautomeren Carbonylformen, die wahrscheinlich aus primär gebildeten Epoxyden durch Umlagerung hervorgehen. So wurden aus Dibenzoylmethan Dibenzoylcarbinol bzw. 1-Phenyl-2-benzoyl-äthen-1,2-diol, aus Acetessigsäureäthylester 2,3-Dioxy-buten-(2)-säure-äthylester (III) und aus Benzoylessigsäure-äthylester α -Oxybenzoylessigsäure-äthylester bzw. α , β -Dioxyzimtsäure-äthylester (VIII) gebildet.

Diese Endiole bzw. ihre Endiolate reduzieren Dichlorphenol-indophenol (*Tillmans'* Reagens), sowie Jod und sind leicht zersetzlich.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

222. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

19. Mitteilung¹⁾

Über die Konstitution der Oxy-ketone E und G aus dem Harn von trächtigen Stuten

von V. Prelog und B. Vaterlaus.

(28. VIII. 50.)

Neben anderen Verbindungen mit 13 Kohlenstoffatomen wurden aus dem Harn von trächtigen Stuten zwei isomere Oxyketone $C_{13}H_{24}O_2$ E und G isoliert²⁾. Auf Grund ihrer Überführung in das Diketon D $C_{13}H_{22}O_2$, für welches die Konstitution eines 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonons (I) bewiesen werden konnte, nahm man an, dass es sich entweder um 5-Oxy-cis-tetrahydro-jonone (II) oder um 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonole (III) handle. Die letztere Möglichkeit schien uns wahrscheinlicher zu sein, da die beiden Verbindungen fast keine oder sehr schwache Farbenreaktionen auf die CH_3CO -Gruppierung zeigten. Wegen Mangel an Material liess sich früher eine exakte Lokalisierung der Sauerstoff-Funktionen nicht durchführen. Da wir inzwischen bei der Aufarbeitung einer grösseren Menge³⁾ von neutralen Lipoiden aus Stutenharn die beiden Oxy-ketone E und G in etwas grösseren Mengen erhalten haben, konnten wir dies jetzt nachholen. Es hat sich dabei gezeigt, dass unsere auf Grund der Farbenreaktionen ausgesprochene Vermutung, dass in den beiden Oxy-ketonen die 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonole vorliegen, nur für das Oxyketon E zutrifft. Für das isomere Oxy-keton G wurde dagegen die Konstitution eines 5-Oxy-cis-tetrahydro-jonons bewiesen.

Die beiden Oxy-ketone E und G wurden zuerst nochmals mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig oxydiert. Die Identität der Oxydationsprodukte mit 5-Oxo-tetrahydro-jonon wurde diesmal nicht nur durch Vergleich der kristallinen Derivate, sondern auch durch Aufnahme der Absorptionsspektren im IR. bewiesen, so dass kein Zweifel bestehen kann, dass die Sauerstoff-Funktionen in beiden Oxy-ketonen an denselben Kohlenstoffatomen sitzen.

Bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* gab jedoch das Oxyketon G nicht das dem 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonol entsprechende cis-Tetrahydro-jonol (VII), sondern einen damit isomeren kristallinen Alkohol $C_{13}H_{26}O$, welcher demnach ein 5-Oxy-cis-tetrahydro-

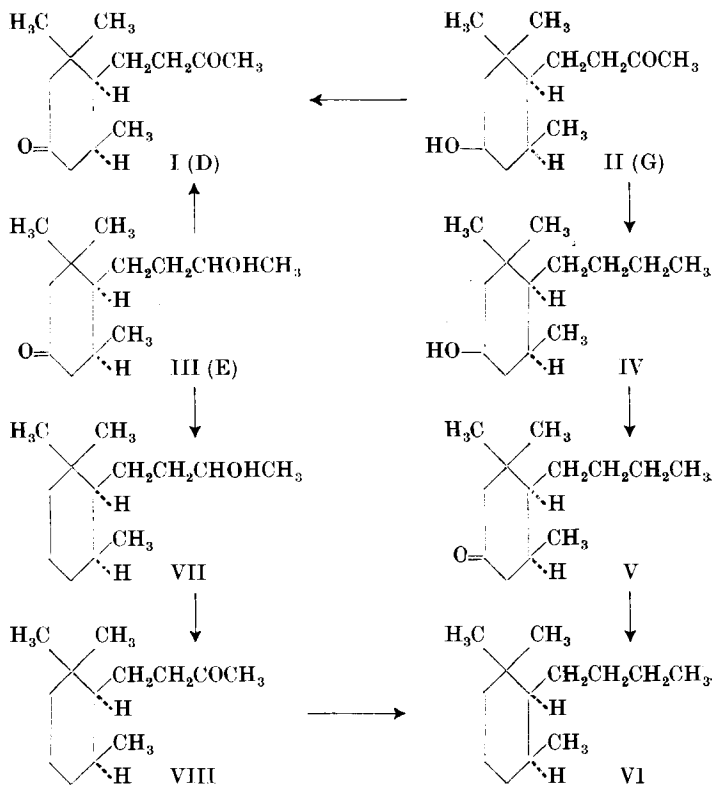
¹⁾ 18. Mitt. Helv. **33**, 1276 (1950).

²⁾ V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach & R. Schneider, Helv. **31**, 1800 (1948).

³⁾ Es wurden die neutralen Lipide aus 160000 Liter Harn verarbeitet; vgl. Helv. **32**, 2082 (1949).

jonan (IV) sein muss. Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd konnte der Alkohol in ein gesättigtes Keton $C_{13}H_{24}O$ übergeführt werden, welches also das bisher nicht beschriebene 5-Oxo-cis-tetrahydrojonan (V) darstellt. Dieses letztere wurde noch zur Kontrolle nach *Wolff-Kishner* reduziert, wobei das bekannte cis-Tetrahydrojonan (VI)¹⁾ entstand. Für das Oxy-keton G folgt daraus eindeutig die Struktur eines 5-Oxy-cis-tetrahydro-jonons (II).

Die Reduktion des Oxy-ketons E nach *Wolff-Kishner* ergab erwartungsgemäss das cis-Tetrahydro-jonol (VII)¹⁾, welches mit Chrom(VI)-oxyd zu dem bekannten cis-Tetrahydro-jonon (VIII)¹⁾ oxydiert werden konnte. Bei dem Oxy-keton E handelt es sich also wirklich, wie früher vermutet wurde, um das 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonol (III).



Die Absorptionsspektren der Oxy-ketone E und G im IR. (vgl. Fig. 1) stehen im Einklang mit den chemischen Befunden, indem im Spektrum des Oxy-ketons G die für die CH_3CO -Gruppierung charakteristische Bande bei $8,5 \mu$ vorkommt, welche im Spektrum des Oxy-ketons E fehlt.

¹⁾ Vgl. V. Prelog & H. Frick, *Helv.* **31**, 417 (1948).

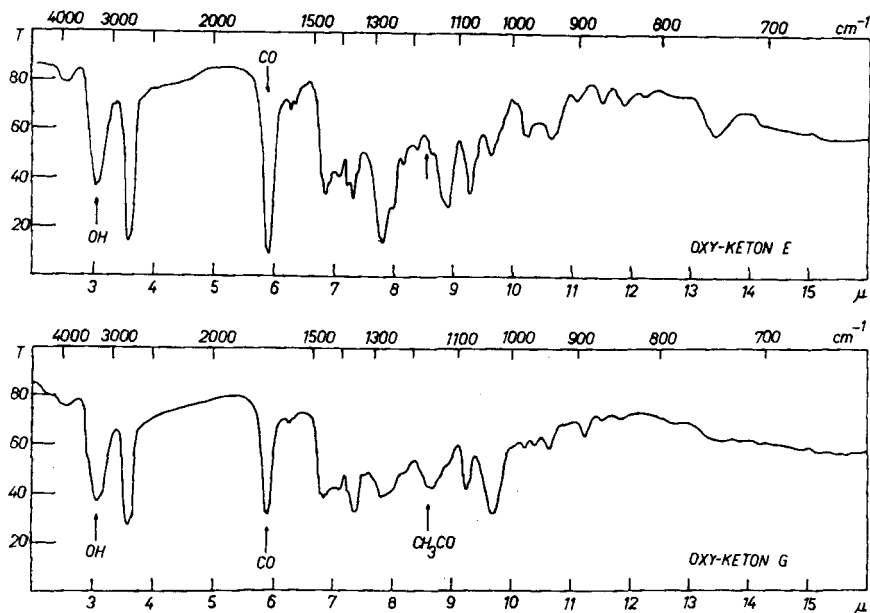


Fig. 1.

Wir danken der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel für das Ausgangsmaterial.

Für die Durchführung der Arbeit konnten Mittel aus den *Eidg. Arbeitsbeschaffungskrediten* verwendet werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

Oxy-keton E, 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonol (III).

Das Phenylsemicarbazon kristallisierte in gut ausgebildeten, farblosen Nadeln und schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol bei 185–186°.

3,665 mg Subst. gaben 9,343 mg CO₂ und 2,927 mg H₂O
 $C_{20}H_{31}O_2N_3$ Ber. C 69,53 H 9,05% Gef. C 69,57 H 8,94%

Das freie Oxy-keton E erhielt man durch Destillation von 1,395 g Phenylsemicarbazon mit 7,5 g wasserfreier Oxalsäure im Wasserdampfstrom. Die wässerigen Destillate sättigte man mit Kochsalz und schüttelte sie erschöpfend mit Äther aus. Nach der üblichen Aufarbeitung, Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers blieben als Rückstand 0,61 g eines Öls, das durch chromatographische Analyse an 3,0 g Aluminiumoxyd (Akt. III) gereinigt wurde. 100 mg der chromatographisch gereinigten Verbindung rektifizierte man zur Analyse dreimal im Kragenkölbchen. Kp_{0,01} 139–141° (Badtemperatur).

3,038 mg Subst. gaben 8,179 mg CO₂ und 3,091 mg H₂O
 $C_{13}H_{24}O_2$ Ber. C 73,53 H 11,39% Gef. C 73,47 H 11,39%

Das Absorptionsspektrum im IR. ist in Figur 1 dargestellt.

cis-Tetrahydro-jonol (VII) und cis-Tetrahydro-jonon (VIII) aus 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonol.

511 mg des 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonols wurden mit 0,26 g Hydrazinhydrat und einer Natriummethylat-Lösung aus 0,41 g Natrium und 17 cm³ absolutem Methanol während 12 Stunden im Einschlussrohr auf 180–200° erhitzt. Durch Verdünnen des Reaktions-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im IR. wurden mit dem *Baird*-Spektrographen in Substanz aufgenommen.

gemisches mit Wasser, nachfolgendem Ausschütteln mit Äther und Waschen mit verdünnter Salzsäure und Wasser konnten nach der allgemeinen Aufarbeitung 0,49 g des öligen *cis*-Tetrahydro-jonols isoliert werden.

Eine essigsäure Lösung von 427 mg des Alkohols in 13,6 cm³ Eisessig wurde durch langsames Zutropfen von 490 mg Chrom(VI)-oxyd in 22 cm³ Eisessig unter Wasserkühlung oxydiert. Nach 12 Stunden versetzte man die blaugrüne Lösung mit der 4fachen Volummenge an Wasser und schüttelte mit Petroläther aus. Die Auszüge wurden mit 1-n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen des Petroläthers und Abdampfen blieben 0,33 g eines Öls zurück, welches an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert wurde. 100 mg des chromatographisch gereinigten *cis*-Tetrahydro-jonons wurden durch dreimalige Destillation im Kragenkölbchen bei 13 mm und 125—126° Badtemperatur zur Analyse und Aufnahme des Absorptionsspektrums im IR. vorbereitet.

3,950 mg Subst. gaben 11,472 mg CO₂ und 4,314 mg H₂O
 C₁₃H₂₄O Ber. C 79,53 H 12,32% Gef. C 79,26 H 12,22%

Das Phenylsemicarbazon des Ketons kristallisierte in seidenglänzenden, farblosen Nadeln und schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol bei 108—109°. Es gab mit einem authentischen Vergleichspräparat vom Smp. 108° keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

3,939 mg Subst. gaben 10,517 mg CO₂ und 3,299 mg H₂O
 C₂₀H₃₁ON₃ Ber. C 72,90 H 9,48% Gef. C 72,92 H 9,38%

cis-Tetrahydro-jonan (VI).

Aus 113 mg *cis*-Tetrahydro-jonon stellte man durch Reduktion mit 0,06 g Hydrazinhydrat und einer Natriummethyllat-Lösung aus 0,09 g Natrium und 2,0 cm³ absolutem Methanol im Einschlussrohr bei 180—200° während 13 Stunden den Kohlenwasserstoff her. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 71 mg des Kohlenwasserstoffs, welcher zur Reinigung durch 2,5 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) filtriert und in einem Kragenkölbchen dreimal rektifiziert wurde.

4,093 mg Subst. gaben 12,819 mg CO₂ und 5,257 mg H₂O
 C₁₃H₂₆ Ber. C 85,63 H 14,37% Gef. C 85,47 H 14,37%

Das Absorptionsspektrum im IR. war identisch mit demjenigen eines authentischen Vergleichspräparates¹⁾.

Oxydation des Oxy-ketons E zu 5-Oxo-*cis*-tetrahydro-jonon (I).

90 mg Oxy-keton E gelöst in 3 cm³ Eisessig oxydierte man unter Wasserkühlung mit 100 mg Chrom(VI)-oxyd in 5 cm³ Eisessig. Nach der Aufarbeitung wurden 50 mg des öligen 5-Oxo-tetrahydro-jonons erhalten, welches zur Analyse in einem Kragenkölbchen rektifiziert wurde.

3,400 mg Subst. gaben 9,258 mg CO₂ und 3,141 mg H₂O
 C₁₃H₂₂O₂ Ber. C 74,24 H 10,55% Gef. C 74,31 H 10,34%

Das aufgenommene Absorptionsspektrum im IR. war identisch mit demjenigen eines authentischen Vergleichspräparates¹⁾.

Oxy-keton G, 5-Oxy-*cis*-tetrahydro-jonon (II).

Das Phenylsemicarbazon schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 139—140°.

3,736 mg Subst. gaben 9,516 mg CO₂ und 3,028 mg H₂O
 C₂₀H₃₁O₂N₃ Ber. C 69,53 H 9,05% Gef. C 69,51 H 9,07%

Das freie Oxy-keton G erhielt man durch Spalten von 3,18 g Phenylsemicarbazon mit 16 g wasserfreier Oxalsäure im Wasserdampfstrom. Das durch Ausschütteln der Destillate mit Äther erhaltene Öl (1,57 g) wurde an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. IV)

¹⁾ Helv. 31, 1802 (1948).

chromatographiert. Zur Analyse rektifizierte man dreimal im Kragenkölbchen im Hochvakuum, $K_{P_{0,02}}$ 98–100° (Badtemperatur).

4,390 mg Subst. gaben 11,807 mg CO_2 und 4,365 mg H_2O

$C_{13}H_{24}O_2$ Ber. C 73,53 H 11,39% Gef. C 73,40 H 11,13%

Das Absorptionsspektrum im IR. ist in Figur 1 dargestellt.

5-Oxy-cis-tetrahydro-jonan (IV).

800 mg des Oxy-ketons G wurden mit 0,41 g Hydrazinhydrat und einer Natrium-methylat-Lösung aus 0,64 g Natrium und 13,5 cm³ absolutem Methanol 9 Stunden im Einschmelzrohr auf 180–200° erhitzt. Der aus dem Reaktionsgemisch auf übliche Weise isolierte Alkohol (692 mg) war kristallisiert und wurde zur weiteren Reinigung mehrmals im Hochvakuum sublimiert, Smp. 57°.

1,380 mg Subst. gaben 3,984 mg CO_2 und 1,647 mg H_2O

$C_{13}H_{26}O$ Ber. C 78,72 H 13,21% Gef. C 78,79 H 13,36%

5-Oxo-cis-tetrahydro-jonan (V).

480 mg des kristallinen Alkohols wurden in 16 cm³ Eisessig gelöst und mit 540 mg Chrom(VI)-oxyd in 24 cm³ Eisessig durch langsames Zutropfen unter Kühlung mit fließendem Wasser oxydiert. Das Reaktionsgemisch liess man über Nacht stehen, verdünnte es anderntags mit der 4fachen Volumenmenge Wasser und schüttelte das Keton mit Petroläther aus. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten 395 mg eines Öls gewonnen werden, welches zur Analyse dreimal im Kragenkölbchen im Vakuum destilliert wurde, Sdp._{12mm} 129–131° (Badtemperatur).

3,244 mg Subst. gaben 9,439 mg CO_2 und 3,544 mg H_2O

$C_{13}H_{24}O$ Ber. C 79,53 H 12,32% Gef. 79,41 H 12,22%

Das Phenylsemicarbazon des Ketons schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 186,5–187,5°.

3,720 mg Subst. gaben 9,948 mg CO_2 und 3,127 mg H_2O

$C_{20}H_{31}ON_3$ Ber. C 72,90 H 9,48% Gef. C 72,98 H 9,41%

cis-Tetrahydro-jonan (VI).

Aus 153 mg 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonan stellte man durch Erhitzen im Einschlussrohr bei 180–200° während 12 Stunden mit 0,08 g Hydrazinhydrat und einer Natrium-methylat-Lösung aus 0,12 g Natrium und 2,6 cm³ absolutem Methanol den Kohlenwasserstoff her. Das Reduktionsprodukt wurde zur Reinigung durch eine Säule aus 3,0 g Aluminiumoxyd (Akt. I) filtriert und im Kragenkölbchen über Natrium im Vakuum zur Analyse destilliert, Sdp._{12mm} 85–87° (Badtemperatur).

4,066 mg Subst. gaben 12,754 mg CO_2 und 5,169 mg H_2O

$C_{13}H_{26}$ Ber. C 85,63 H 14,37% Gef. C 85,60 H 14,23%

Das Absorptionsspektrum im IR. war mit dem Spektrum eines authentischen Vergleichspräparates¹⁾ identisch.

Oxydation von Oxy-keton G zu 5-Oxo-cis-tetrahydro-janon (I).

Zu 180 mg Oxy-keton G in 6 cm³ Eisessig tropfte man eine Lösung von 200 mg Chrom(VI)-oxyd in 10 cm³ Eisessig langsam unter Wasserkühlung zu und liess das Reaktionsgemisch über Nacht stehen. Nach der üblichen Aufbereitung erhielt man 125 mg 5-Oxo-cis-tetrahydro-janon. Zur Analyse wurde in einem Kragenkölbchen dreimal destilliert.

3,682 mg Subst. gaben 9,996 mg CO_2 und 3,460 mg H_2O

$C_{13}H_{22}O_2$ Ber. C 74,24 H 10,55% Gef. C 74,09 H 10,52%

Zum Vergleich mit einem authentischen Präparat²⁾ wurden die Absorptionsspektren im IR. aufgenommen. Sie erwiesen sich als praktisch identisch.

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

¹⁾ Helv. 31, 1802 (1948).

²⁾ Helv. 31, 1803 (1948).

Zusammenfassung.

Für das Oxy-ke-ton E aus dem Harn trächtiger Stuten wurde die Konstitution eines 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonols (III) bewiesen.

Das Oxy-ke-ton G ist dagegen nicht ein Stereoisomeres des Oxy-ke-ton E, wie früher vermutet wurde, sondern besitzt die Konstitution eines 5-Oxy-cis-tetrahydro-jonons (II).

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

223. Zur Kenntnis der Diterpene.

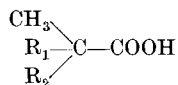
60. Mitteilung¹⁾.

Über Abbaureaktionen an der Carboxylgruppe der Dehydro-abietinsäure

von A. Brossi, H. Gutmann und O. Jeger.

(29. VIII. 50.)

Durch Oxydation des aus Dehydro-abietinsäure (I)²⁾ zugänglichen tert.-Diphenyl-carbinols V mit Chromsäure sollen nach *H. H. Zeiss*³⁾ Benzophenon und 1-Keto-12-methyl-7-isopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren (VI) entstehen, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon bei 176,5—177° schmilzt. Da der oxydative Abbau der tertiären Carbonsäuren vom Typus



für die Konstitutionsaufklärung und für Umwandlungsreaktionen bei alicyclischen Naturstoffen von allgemeinem Interesse ist und da uns die von *Zeiss* angegebene Interpretierung ungewöhnlich schien, haben wir seine Versuche nachgearbeitet.

Vorerst haben wir durch Umsetzung des Dehydro-abietinsäure-methylesters (II)⁴⁾ mit Phenylmagnesiumbromid und chromatographische Trennung der Reaktionsprodukte das kristalline, bei 140° schmelzende tert.-Diphenyl-carbinol C₃₂H₃₈O (V) hergestellt, während

¹⁾ 59. Mitt. Helv. **33**, 722 (1950).

²⁾ *L. F. Fieser & W. P. Campbell*, Am. Soc. **60**, 159 (1938).

³⁾ Am. Soc. **69**, 302 (1947); **70**, 858 (1948).

⁴⁾ *E. E. Fleck & S. Palkin*, Am. Soc. **60**, 921 (1938); *O. Jeger, O. Dürst & G. Büchi*, Helv. **30**, 1853 (1947).

Zusammenfassung.

Für das Oxy-ke-ton E aus dem Harn trächtiger Stuten wurde die Konstitution eines 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonols (III) bewiesen.

Das Oxy-ke-ton G ist dagegen nicht ein Stereoisomeres des Oxy-ke-tones E, wie früher vermutet wurde, sondern besitzt die Konstitution eines 5-Oxy-cis-tetrahydro-jonons (II).

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

223. Zur Kenntnis der Diterpene.

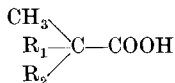
60. Mitteilung¹⁾.

Über Abbaureaktionen an der Carboxylgruppe der
Dehydro-abietinsäure

von A. Brossi, H. Gutmann und O. Jeger.

(29. VIII. 50.)

Durch Oxydation des aus Dehydro-abietinsäure (I)²⁾ zugänglichen tert.-Diphenyl-carbinols V mit Chromsäure sollen nach *H. H. Zeiss*³⁾ Benzophenon und 1-Keto-12-methyl-7-isopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren (VI) entstehen, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon bei 176,5—177° schmilzt. Da der oxydative Abbau der tertiären Carbonsäuren vom Typus



für die Konstitutionsaufklärung und für Umwandlungsreaktionen bei alicyclischen Naturstoffen von allgemeinem Interesse ist und da uns die von *Zeiss* angegebene Interpretierung ungewöhnlich schien, haben wir seine Versuche nachgearbeitet.

Vorerst haben wir durch Umsetzung des Dehydro-abietinsäure-methylesters (II)⁴⁾ mit Phenylmagnesiumbromid und chromatographische Trennung der Reaktionsprodukte das kristalline, bei 140° schmelzende tert.-Diphenyl-carbinol C₃₂H₃₈O (V) hergestellt, während

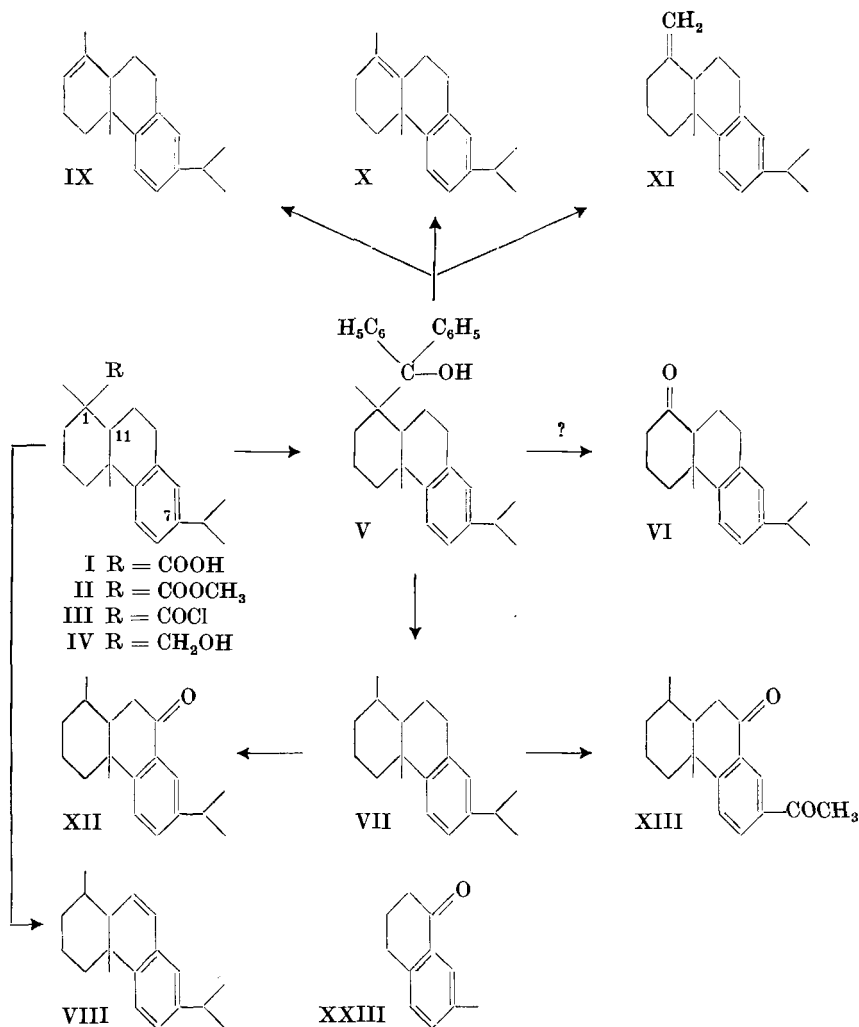
¹⁾ 59. Mitt. Helv. **33**, 722 (1950).

²⁾ *L. F. Fieser & W. P. Campbell*, Am. Soc. **60**, 159 (1938).

³⁾ Am. Soc. **69**, 302 (1947); **70**, 858 (1948).

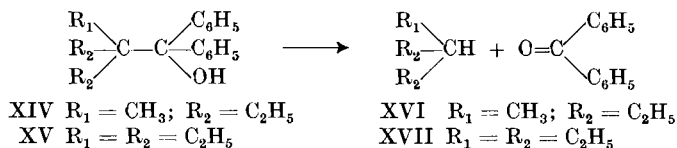
⁴⁾ *E. E. Fleck & S. Palkin*, Am. Soc. **60**, 921 (1938); *O. Jeger, O. Dürst & G. Büchi*, Helv. **30**, 1853 (1947).

H. H. Zeiss diese Verbindung als ein bei 186–191° (8–9 mm) siedendes Öl beschreibt. Da für eine Verbindung vom Molekulargewicht 438 kaum ein so tiefer Siedepunkt zu erwarten ist, haben wir die Möglichkeit erwogen, dass sich das tert.-Diphenyl-carbinol V beim Erhitzen



zersetzt und *H. H. Zeiss* nicht dieses, sondern dessen Zersetzungsprodukte oxydiert hat. Für eine solche Annahme sprach auch die Beobachtung von *P. Ramart-Lucas*¹⁾, dass die tert.-Diphenyl-carbinole XIV und XV beim Kochen unter Atmosphärendruck in die entsprechenden Trialkyl-methane (XVI bzw. XVII) und Benzophenon zerfallen.

¹⁾ Ann. chim. [8] 30, 349 (1913).



Wir haben festgestellt, dass ein solcher Zerfall beim Carbinol V tatsächlich eintritt, und zwar (a) bei den von *H. H. Zeiss* angegebenen Bedingungen (Vakuumdestillation bei 8–9 mm) wie auch (b) beim Erhitzen in einem im Hochvakuum evakuierten Glasrohr auf ungefähr 220°. Im ersten Falle (a) konnten aus den Zersetzungsprodukten nach chromatographischer Trennung ein Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{28}$ und Benzophenon isoliert werden. Die Verbindung $C_{19}H_{28}$ weist im UV. (Fig. A, Kurve 1)¹⁾ und im IR. (Fig. B, Kurve 1)²⁾ ein für Benzolderivate charakteristisches Absorptionsspektrum auf und besitzt demnach wahrscheinlich die Konstitution VII. Das auf obigem Wege gewonnene Präparat von $C_{19}H_{28}$ ist an Hand der spezifischen Drehung und des IR.-Absorptionsspektrums deutlich verschieden von den drei isomeren Kohlenwasserstoffen $C_{19}H_{28}$, die vor kurzem in unserem Laboratorium³⁾ durch thermische Zersetzung von Dehydro-abietinsäure-chlorid (III) zum Styrolanalogon VIII und katalytische Hydrierung des letzteren gewonnen worden waren und für welche gleichfalls die Struktur VII in Betracht zu ziehen ist. Es lässt sich jedoch nicht entscheiden, ob in diesen vier Präparaten von $C_{19}H_{28}$ einheitliche Verbindungen oder Gemische von Stereoisomeren vorliegen, da bei ihrer Bildung aus der Dehydro-abietinsäure und aus V die Asymmetriezentren 1 und zum Teil auch 11 berührt wurden.

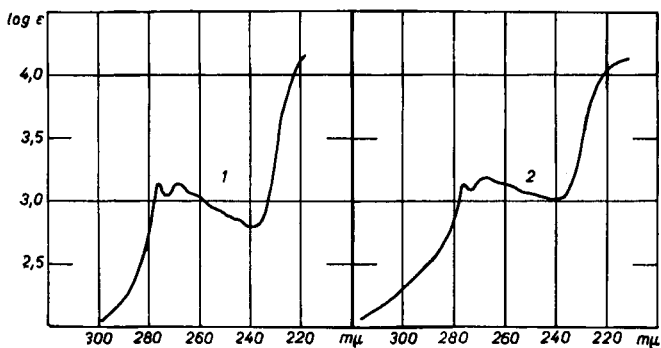


Fig. A.

Kurve 1: Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{28}$ (VII)Kurve 2: Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{28}$ (IX, X oder XI)

¹⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

²⁾ Aufgenommen auf einem *Baird*-, „double beam“-Spektrographen. Herrn Dr. *Hs. H. Günthard* danken wir bestens für die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren.

³⁾ *G. W. Perold & O. Jeger*, *Helv.* **32**, 1085 (1949).

Bei der zweiten Zersetzungsvariante von V — (b) Erhitzen in einem im Hochvakuum zugeschmolzenen Rohr auf 220° — konnten nach identischer Aufarbeitung der Reaktionsprodukte gleich wie im ersten Falle die Verbindung VII (IR.-Absorptionsspektrum Fig. B,

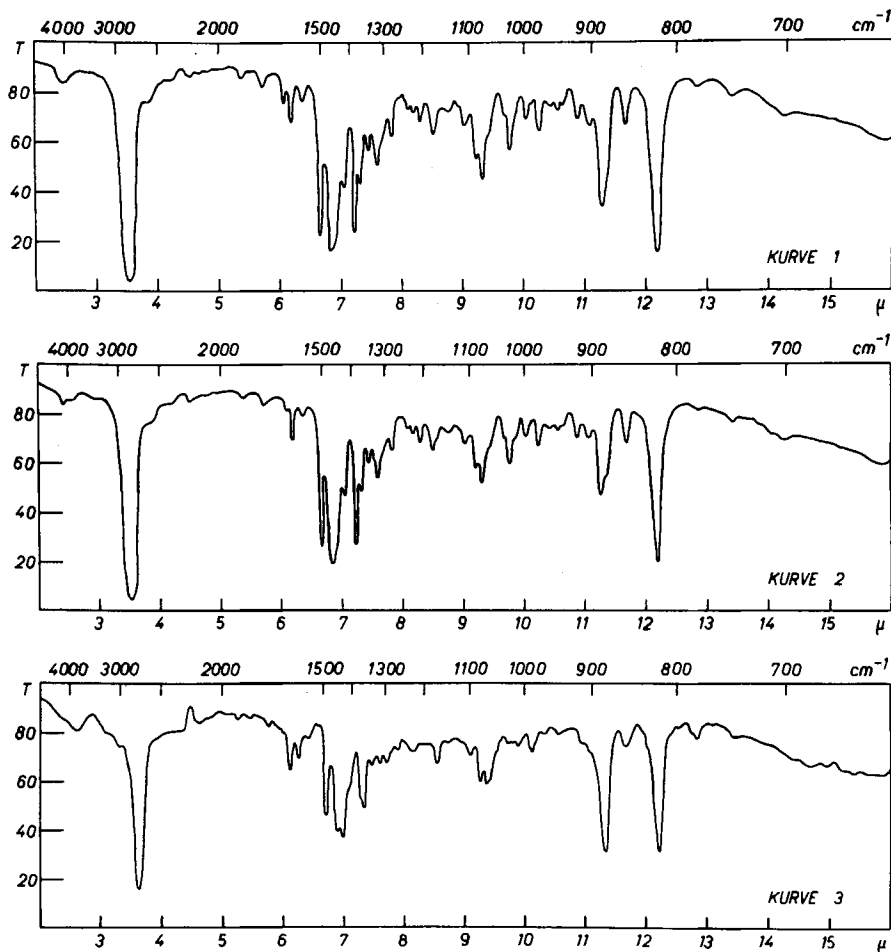


Fig. B.

Kurve 1: Verbindung VII durch Vakuumdestillation von V

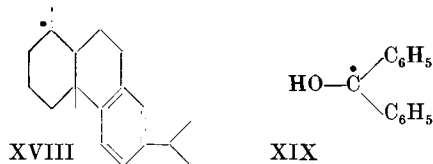
Kurve 2: Verbindung VII durch Erhitzen von V auf 220°

Kurve 3: Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{26}$ (IX, X oder XI)

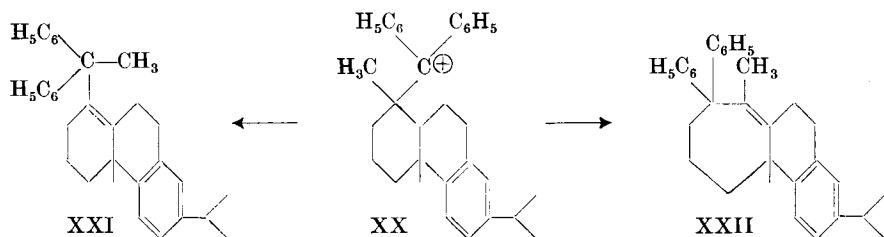
Kurve 2) und Benzophenon und zudem in ungefähr 10-proz. Ausbeute ein Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{26}$ und Benzhydrol isoliert werden. Die Bildung des ungesättigten Kohlenwasserstoffes $C_{19}H_{26}$, dessen zusätzliche Doppelbindung mit dem Benzolring nicht konjugiert ist (UV.-Absorptionsspektrum Fig. A, Kurve 2; IR.-Absorptionsspektrum Fig. B, Kurve 3), war an Hand der Versuche von *P. Ramart-Lucas*

nicht von vornherein zu erwarten gewesen. Im Zersetzungsprodukt $C_{19}H_{26}$, dessen isolierte Doppelbindung durch Oxydation mit Osmiumtetroxyd zu einem amorphen Diol nachgewiesen wurde, liegt wahrscheinlich ein Gemisch von Isomeren mit verschiedener Lage der Doppelbindung vor, für welche die Strukturformeln IX, X und XI in Betracht kommen.

Die Bildung der Kohlenwasserstoffe $C_{19}H_{28}$ und $C_{19}H_{26}$ sowie von Benzophenon und Benzhydrol beim Zerfall des tert.-Diphenylcarbinols V kann man auf eine intermolekulare Disproportionierung der primär entstehenden Radikale XVIII und XIX zurückführen.



Wir sind zur Zeit mit der Untersuchung dieser Reaktion beschäftigt und möchten hier nur noch erwähnen, dass bei einer sauer katalysierten Wasserabspaltung aus V — Einwirkung von siedendem Eisessig — in guter Ausbeute ein Kohlenwasserstoff $C_{32}H_{36}$ entsteht. Diese Verbindung weist im UV. ein für Benzolderivate typisches Absorptionsspektrum auf; die bei der Wasserabspaltung eingeführte Doppelbindung ist also nicht in Konjugation zum Benzolkern gewandert. Da diese Doppelbindung an Hand des IR.-Absorptionsspektrums von $C_{32}H_{36}$ (Fig. D, Kurve 1) vierfach substituiert ist, kann man annehmen, dass das bei der Wasserabspaltung aus V gebildete Carboniumion XX sich zu einer Verbindung der Struktur XXI oder XXII stabilisiert hat.



Nachdem so bewiesen worden war, dass *H. H. Zeiss* nicht das Carbinol V, sondern den Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{28}$ (VII) bzw. ein Gemisch von $C_{19}H_{28}$ (VII) und $C_{19}H_{26}$ [IX, X oder (und) XI] mit Chromsäure oxydierte, haben wir noch die Verbindung VII unter gleichen Bedingungen oxydiert, wobei saure und neutrale Oxydationsprodukte entstanden. Aus den letzteren liess sich mit *Girard*-Reagens T ein Gemisch von Ketonen isolieren, aus welchem durch chromatographische Auftrennung zwei Ketone der Zusammensetzung $C_{19}H_{26}O$ und $C_{18}H_{22}O_2$ gewonnen wurden. Das UV.-Absorptionsspektrum von

$C_{19}H_{26}O$ (Fig. C, Kurve 1) lässt Ähnlichkeit mit demjenigen von 7-Methyl-tetralon-(1) (XXIII)¹⁾ erkennen, so dass für dieses Keton die Konstitution XII in Erwägung gezogen werden darf. Die Verbindung $C_{18}H_{22}O_2$ lieferte ein Bis-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] und enthält demnach zwei Carbonylgruppen. Wir nehmen an, dass bei den ziemlich energischen Oxydationsbedingungen zum Teil auch die Isopropylgruppe in Stellung 7 angegriffen und in eine Acetylgruppe übergeführt worden ist³⁾, so dass diesem Diketon mit Vorbehalt die Strukturformel XIII zuzuschreiben ist. In der Figur C, Kurve 2 ist das UV.-Absorptionsspektrum von XIII abgebildet.

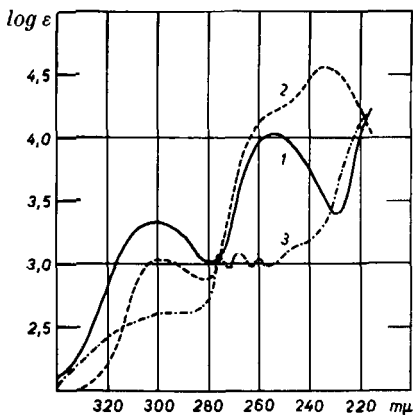


Fig. C.

Kurve 1: Keton $C_{18}H_{26}O$ (XII)

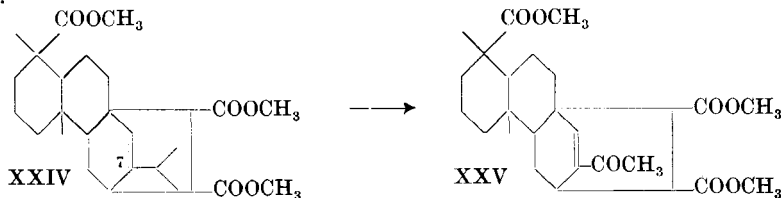
Kurve 2: Diketon $C_{18}H_{22}O_2$ (XIII)

Kurve 3: Kohlenwasserstoffgemisch $C_{20}H_{28}$ aus Dehydro-abietinol (IV)

¹⁾ F. Krollpfeiffer & W. Schäfer, A. **430**, 215 (1922); B. **56**, 624 (1923).

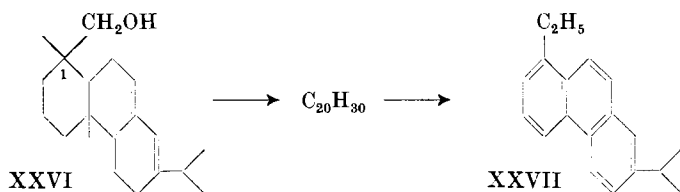
²⁾ Das von uns aufgenommene UV.-Absorptionsspektrum des 7-Methyl-tetralons-(1) hat die Maxima bei 303 und 251 mμ ($\log \epsilon = 3,48$ und 4,22). In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass die UV.-Absorptionsmaxima von Acetophenon und des unsubstituierten Tetralons-(1), welche die gleiche chromophore Gruppe wie die Verbindungen XII und XXIII enthalten, in den kurzwelligeren Teil des Spektrums verschoben sind. So wurden für Acetophenon [H. Ley & H. Wingchen, B. **67**, 501 (1934)] die Maxima bei 278 und 240 mμ ($\log \epsilon = 3,02$ und 4,12) und für das Tetralon-(1) [P. Ramart-Lucas & M. J. Hoch, Bl. [5] **2**, 327 (1935)] bei 279 und 239 mμ ($\log \epsilon = 3,17$ und 4,03) gefunden.

³⁾ Es ist schon von L. Ruzicka & St. Kaufmann, Helv. **23**, 1346 (1940), gezeigt worden, dass bei der Einwirkung von Ozon auf den Trimethylester XXIV die Verbindung XXV entsteht, wobei die Isopropylgruppe in Stellung 7 zu einer Acetylgruppe abgebaut wird.



Vgl. auch die Oxydation von Cumol mit Chromsäure-Schwefelsäure, wobei in 65% Ausbeute Acetophenon entsteht; H. Meyer & K. Bernhauer, M. **53/54**, 724 (1929).

Obwohl es uns nicht gelungen ist, bei der Oxydation des Kohlenwasserstoffes VII das Keton VI zu fassen, war es dennoch möglich, dass *H. H. Zeiss* diese Verbindung isoliert hatte. Zur endgültigen Klärung, ob dies tatsächlich der Fall war, haben wir das Abbauprodukt VI auf einem eindeutigen Wege hergestellt. Bereits vor längerer Zeit wurde in unserem Laboratorium gezeigt¹⁾, dass bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Abietinol (XXVI) unter Retropinakolin-Umlagerung eine Zweikohlenstoffkette am C-Atom 1 des Phenanthrengerüstes gebildet wird, was durch Dehydrierung des dabei entstehenden Kohlenwasserstoffes $C_{20}H_{30}$ zum 1-Äthyl-7-isopropyl-phenanthren (Homo-reten, XXVII) bewiesen worden war^{1) 2)}; die Lage der bei der Wasserabspaltung eingeführten Doppelbindung war jedoch bisher noch nicht untersucht worden.



Wir haben nun durch Reduktion des Dehydro-abietinsäuremethylesters (II) mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther-Dioxan-Lösung das Dehydro-abietinol (IV)³⁾ hergestellt und diesen Alkohol in Anlehnung an die früher für Abietinol ausgearbeitete Vorschrift in ätherischer Lösung mit Phosphorpentachlorid umgesetzt. Dabei bildete sich neben chlorhaltigen Produkten, die noch nicht untersucht wurden, ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen $C_{20}H_{28}$, das im UV. die in der Figur C, Kurve 3 und im IR. die in der Figur D, Kurve 2 abgebildeten Absorptionsspektren aufweist. Bei der Dehydrierung mit Palladium-Kohle lieferte auch dieses Kohlenwasserstoffgemisch in guter Ausbeute das Homo-reten (XXVII).

Bei der Ozonisation des Gemisches der Kohlenwasserstoffe $C_{20}H_{28}$ in Äthylchlorid bei -60° konnte Acetaldehyd in Form seines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons isoliert werden. Die nicht flüchtigen Ozonisationsprodukte wurden vorsichtig mit Kaliumpermanganat nachoxydiert und anschliessend in neutrale und saure Anteile aufgetrennt. Aus den ersteren gelang es, durch wiederholte Behandlung mit *Girard*-Reagens T und chromatographische Reinigung in guter Ausbeute ein bei $30-32^{\circ}$ schmelzendes Keton $C_{18}H_{24}O$ zu gewinnen, in dem das gesuchte 1-Keto-12-methyl-7-isopropyl-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydro-phenanthren (VI) vorliegt. Das daraus hergestellte 2,4-

¹⁾ *L. Ruzicka & J. Meyer*, *Helv.* **5**, 581 (1922).

²⁾ *R. D. Haworth*, *Soc.* **1932**, 2717.

³⁾ *L. F. Fieser & W. P. Campbell*, *Am. Soc.* **61**, 2528 (1939), haben diesen Alkohol durch Druckhydrierung von II mit Kupfer-Chromit-Katalysator gewonnen.

Dinitro-phenylhydrazon schmilzt bei 83—85° und ist also eindeutig verschieden vom Zeiss'schen 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, wodurch bewiesen wurde, dass dieser Autor die Verbindung VI nicht in Händen hatte.

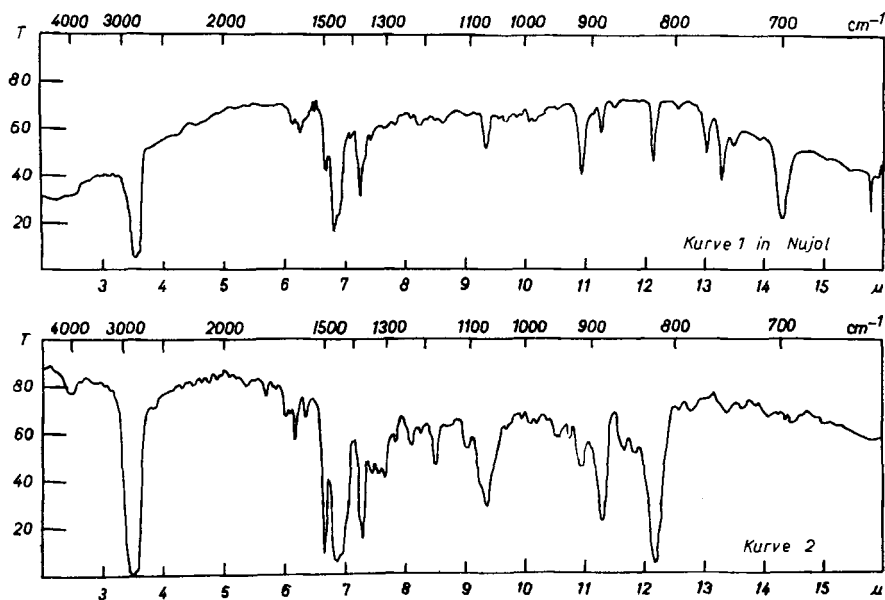


Fig. D.

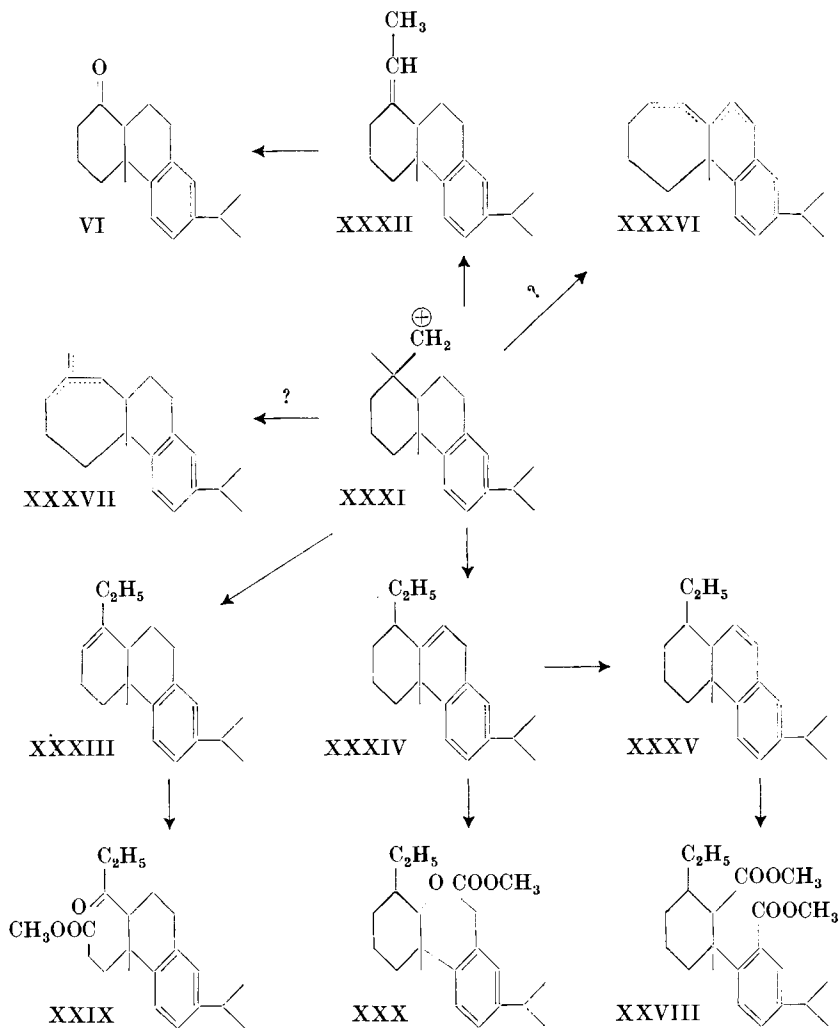
Kurve 1: Kohlenwasserstoff $C_{32}H_{38}$ (XXI oder XXII)

Kurve 2: Kohlenwasserstoffgemisch $C_{20}H_{28}$ aus Dehydro-abietinol (IV)

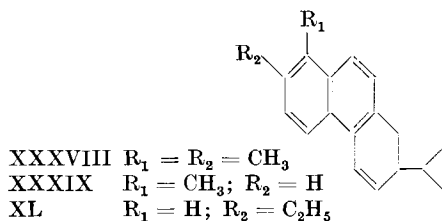
Die sauren Ozonisationsprodukte von $C_{20}H_{28}$ wurden verestert und das Estergemisch mit *Girard*-Reagens T in ketonische und nicht-ketonische Anteile aufgetrennt. Die letzteren besitzen die Zusammensetzung $C_{22}H_{32}O_4$, enthalten zwei Methoxygruppen und weisen wohl die Konstitution XXVIII auf. Für den noch nicht untersuchten Keto-ester, dessen Analyse auf die Zusammensetzung $C_{21}H_{30}O_3$ stimmt, könnten die Strukturformeln XXIX bzw. XXX in Betracht gezogen werden.

An Hand der Konstitution der Ozonisationsprodukte des Gemisches der Kohlenwasserstoffe $C_{20}H_{28}$ ist gezeigt worden, dass das durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf IV entstehende Carboniumion XXXI sich hauptsächlich zum ungesättigten Kohlenwasserstoff XXXII stabilisiert. In kleiner Menge entstehen¹⁾ auch die Isomeren XXXIII bzw. XXXIV und durch Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation zum aromatischen Ring C das Styrol-analogon XXXV.

¹⁾ Es könnten auch Kohlenwasserstoffe der Struktur XXXVI und (oder) XXXVII entstehen, wobei in den Formeln durch punktierte Striche die möglichen Lagen der



Doppelbindung angedeutet sind. Die Dehydrierung der ersteren dieser Verbindungen



sollte zu Homo-reten (XXVII) oder zu 1,2-Dimethyl-7-isopropyl-phenanthren (XXXVIII) führen. Die Dehydrierung von XXXVII könnte theoretisch Reten (XXXIX), 2-Äthyl-7-isopropyl-phenanthren (XL) und (oder) Homo-reten (XXVII) liefern.

In nachfolgenden Abhandlungen werden wir über analoge Abbaureaktionen an der Carboxylgruppe weiterer Diterpensäuren berichten.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

A. Umsetzungen des tert.-Diphenyl-carbinols V.

Dehydro-abietinsäure-methylester (II).

Der Dehydro-abietinsäure-methylester wurde nach den Angaben von *O. Jeger, O. Dürst & G. Büchi*²⁾ hergestellt, wobei jedoch die Aufarbeitung des rohen Dehydroesters etwas modifiziert wurde. Dieser wurde nämlich zur Reinigung im Hochvakuum destilliert (Kp._{0,15} 160°) und hierauf in Petrolätherlösung durch die 8–10fache Menge Aluminiumoxyd (Akt. I/II) filtriert. Das Filtrat kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 59–61°. $[\alpha]_D = +60^\circ$ ($c = 1,34$).

Überführung des Dehydro-abietinsäure-methylesters (II) in das tert.-Diphenyl-carbinol V.

Das Carbinol V wurde genau nach der Vorschrift von *H. H. Zeiss*³⁾ hergestellt, wobei es jedoch zur Reinigung nicht destilliert, sondern an einer Säule von Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Aus 25 g Dehydro-abietinsäure-methylester erhielt man nach der Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid und nach dem Behandeln mit Wasserdampf 32,8 g rohes Carbinol als gelbe, glasartige Masse, die an 1 kg Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert wurde.

Fraktion	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1–6	5,8 l Petroläther	0,51 g Öl
7	0,1 l Petroläther-Benzol (9:1)	0,16 g Öl
8–10	1,5 l Petroläther-Benzol (9:1)	0,57 g Kristalle, Smp. 65–67°
11–17	4,5 l Petroläther-Benzol (9:1)	0,04 g Öl
18–19	1,0 l Petroläther-Benzol (1:1)	0,10 g Öl
20–22	1,5 l Petroläther-Benzol (1:1)	3,13 g Kristalle, Smp. 50–52°
23–28	3,0 l Petroläther-Benzol (1:1)	1,07 g Öl
29–31	2,8 l Petroläther-Benzol (1:1)	1,53 g Kristalle, Smp. 134–135°
32–44	9,8 l Benzol	7,62 g Kristalle, Smp. 136–137°
45–51	4,7 l Benzol-Äther (4:1) . .	3,58 g Kristalle, Smp. 130–132°
52–61	7,0 l Äther	2,78 g Kristalle, Smp. 131–134°
62	0,5 l Methanol	7,87 g Kristalle, Smp. 128–130°
63–65	1,9 l Methanol	1,00 g Öl

Die Fraktionen 8–10 erwiesen sich auf Grund von Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Diphenyl, während die Fraktionen 20–22 an Hand der Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial charakterisiert wurden.

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

²⁾ Helv. **30**, 1857 (1947).

³⁾ Am. Soc. **69**, 303 (1947).

Die Fraktionen 29–62 wurden vereinigt, einmal aus Methanol und viermal aus Petroläther umkristallisiert. Man erhielt so Prismen vom Smp. 139,5–140°, die zur Analyse 14 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurden.

3,788 mg Subst. gaben 12,159 mg CO₂ und 2,976 mg H₂O
 C₃₂H₂₈O Ber. C 87,62 H 8,73% Gef. C 87,60 H 8,79%

$$[\alpha]_D = +59^\circ (c = 1,03)$$

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,16$.

Es liegt das tert.-Diphenyl-carbinol V vor.

Thermische Zersetzung des tert.-Diphenyl-carbinols V.

a) Durch Destillation im Wasserstrahlvakuum. 1,5 g Substanz wurden in einem Hickman-Kolben bei 11 mm Druck destilliert. Bei einer Badtemperatur von 215–250° destillierten 1,24 g eines dickflüssigen Öls (Kp₁₁ 170–182°¹⁾). Dieses wurde an 125 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) in Petrolätherlösung chromatographiert. Mit Petroläther wurden 620 mg Öl eluiert, das im Hochvakuum (0,06 mm) bei 112° siedete; $n_D^{17,5} = 1,537$.

3,452 mg Subst. gaben 11,278 mg CO₂ und 3,338 mg H₂O
 C₁₉H₂₈ Ber. C 88,99 H 11,01% Gef. C 89,16 H 10,82%

$$[\alpha]_D = +102^\circ (c = 1,32)$$

Es liegt der Kohlenwasserstoff VII vor.

Mit Benzol-Äther (3:1) liessen sich ferner 360 mg Kristalle vom Smp. 45–48° eluieren, die sich auf Grund der Mischprobe als Benzophenon erwiesen.

b) Durch Erhitzen in einem im Hochvakuum evakuierten Einschlussrohr. 4,0 g Substanz wurden in Portionen zu 1 g im Hochvakuum (0,1 mm) in Glasrohre eingeschlossen. Die Proben wurden hierauf während 30 Minuten in einem Metallbad aufca. 220° erhitzt. Als Produkt erhielt man 3,95 g eines dünnflüssigen, gelblichen Öls, das, in Petroläther gelöst, an 400 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert wurde.

Fraktion	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1–3	1,0 l Petroläther	1,58 g Öl
4–6	2,5 l Petroläther	0,41 g Öl
7–8	0,8 l Petroläther-Benzol (1:1)	0,32 g Öl
9–11	2,5 l Petroläther-Benzol (1:1)	Spur Öl
12	0,4 l Benzol	Spur Öl
13–17	2,3 l Benzol-Äther (3:1) . .	1,07 g Kristalle, Smp. 45–48°
18–20	0,4 l Methanol	0,46 g Kristalle, Smp. 63–64°

Die Fraktionen 1–3 wurden vereinigt und im Hochvakuum destilliert; man erhielt so 1,48 g eines farblosen, dickflüssigen Destillates vom Kp_{0,1} 113°. Eine Probe davon wurde zur Analyse nochmals im Hochvakuum destilliert; $n_D^{20,5} = 1,540$.

3,116 mg Subst. gaben 10,140 mg CO₂ und 3,097 mg H₂O
 C₁₉H₂₈ Ber. C 88,99 H 11,01% Gef. C 88,81 H 11,11%

$$[\alpha]_D = +92^\circ (c = 0,94)$$

Es liegt der Kohlenwasserstoff VII vor.

¹⁾ H. H. Zeiss, Am. Soc. **69**, 303 (1947), gibt für sein Präparat den Sdp. 186–191° (8–9 mm) an.

Die Fraktionen 5–6 wurden ebenfalls vereinigt und im Hochvakuum destilliert. Dabei erhielt man bei 0,05 mm Druck eine bei einer Badtemperatur von 120–130° siedende Hauptfraktion; $n_D^{21} = 1,551$.

3,896 mg Subst. gaben 12,832 mg CO₂ und 3,525 mg H₂O
 C₁₉H₂₆ Ber. C 89,70 H 10,30% Gef. C 89,88 H 10,12%
 $[\alpha]_D = +130^\circ$ ($c = 0,27$)

Es liegt ein Gemisch der Kohlenwasserstoffe IX, X und (oder) XI vor.

Die Fraktionen 13–17 erwiesen sich auf Grund von Schmelzpunkt und Mischprobe als Benzophenon. Auch das bei 241–241,5° schmelzende 2,4-Dinitro-phenylhydrazon gab mit authentischem Benzophenon-2,4-dinitro-phenylhydrazon keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Fraktionen 18–20 wurden vereinigt und dreimal aus Petroläther umkristallisiert. Das Analysenpräparat wurde bei 0,1 mm Druck und 65° Blocktemperatur sublimiert und schmolz dann bei 67,5°.

3,775 mg Subst. gaben 11,690 mg CO₂ und 2,251 mg H₂O
 C₁₃H₁₂O Ber. C 84,75 H 6,57% Gef. C 84,51 H 6,67%

Auf Grund von Schmelzpunkt und Mischprobe liegt Benzhydrol vor.

Oxydation des Gemisches der Kohlenwasserstoffe C₁₉H₂₆ [IX, X und (oder) XI] mit Osmiumtetroxyd.

76 mg Kohlenwasserstoffgemisch wurden mit 80 mg Osmiumtetroxyd in 1 cm³ Pyridin 7 Tage im Dunkeln stehen gelassen. Nach Entfernung des Pyridins im Vakuum wurde der dunkelbraune Rückstand mit einer Lösung von 250 mg Kaliumhydroxyd und 600 mg Mannit in einem Gemisch von 15 cm³ Alkohol, 2 cm³ Wasser und 1 cm³ Benzol 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde in Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 62 mg Rohprodukt, das an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert wurde. 200 cm³ Äther eluierten 25 mg einer amorphen Substanz, die nach der Lage im Chromatogramm als eine Diolfraction anzusehen ist.

Oxydation des Kohlenwasserstoffs C₁₉H₂₈ (VII) mit Chromsäure¹).

1,1 g Substanz wurden mit 2,3 g Chromtrioxyd bei 80° oxydiert. Man erhielt so 0,31 g saure und 0,74 g neutrale Produkte. Letztere reagierten bei 0° nicht mit Natriumhydrogensulfit, mit Girard-Reagens T liessen sich dagegen aus dem Neutralteil 0,55 g Ketone isolieren, die an einer Säule von 16 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden.

Fraktion	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz	Smp. des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons
1	100 cm ³ Petroläther	105 mg Öl	192–194°
2	100 cm ³ Petroläther	60 mg Öl	186–189°
3	100 cm ³ Petroläther	50 mg Öl	
4	100 cm ³ Petroläther	30 mg Öl	
5	100 cm ³ Petroläther	35 mg Öl	
6	100 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	60 mg Öl	229–231°
7–9	650 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	65 mg Kristalle, Smp. 123–126°	288–289°
10	150 cm ³ Benzol-Äther (1:1) . .	20 mg Öl	

¹) Gearbeitet wurde genau nach der von H. H. Zeiss, Am. Soc. **70**, 860 (1948), für sein angebliches tert.-Diphenyl-carbinol V beschriebenen Vorschrift.

Die Fraktionen 1 und 2 wurden vereinigt und bei 0,02 mm Druck und einer Badtemperatur von 150—160° aus einem kleinen Kragenkölbchen destilliert; $n_D^{23} = 1,551$.

3,724 mg Subst. gaben 11,508 mg CO₂ und 3,216 mg H₂O
 C₁₉H₂₆O Ber. C 84,39 H 9,69% Gef. C 84,33 H 9,66%
 $[\alpha]_D = +43^\circ$ ($c = 0,66$)

Es liegt die Verbindung XII vor.

Das 2, 4-Dinitro-phenylhydrazon wurde dreimal aus Äthylacetat umkristallisiert und schmolz dann bei 196,5—198° (orange-rote Nadelchen). Zur Analyse wurde es 15 Stunden bei 0,1 mm Druck und 80° getrocknet.

3,742 mg Subst. gaben 9,248 mg CO₂ und 2,286 mg H₂O
 C₂₅H₃₀O₄N₄ Ber. C 66,64 H 6,71% Gef. C 67,44 H 6,84%

Die vereinigten Fraktionen 7—9 wurden zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert und zur Analyse bei 0,02 mm Druck und 115° Blocktemperatur sublimiert, worauf das in Nadeln kristallisierende Produkt bei 123—125° schmolz.

3,672 mg Subst. gaben 10,750 mg CO₂ und 2,675 mg H₂O
 C₁₈H₂₂O₂ Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. C 79,89 H 8,15%
 $[\alpha]_D = +62^\circ$ ($c = 0,66$)

Es liegt die Verbindung XIII vor.

Das in feinen orange-roten Nadelchen kristallisierende Bis-[2, 4-dinitro-phenylhydrazon] war in den üblichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich und wurde zur Analyse viermal aus Chloroform-Äthylacetat umkristallisiert. Es schmolz dann unter Zersetzung bei 288°. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum 20 Stunden bei 90° getrocknete Probe.

3,642 mg Subst. gaben 7,666 mg CO₂ und 1,565 mg H₂O
 3,160 mg Subst. gaben 0,511 cm³ N₂ (19°, 721 mm)
 C₃₀H₃₀O₈N₈ Ber. C 57,13 H 4,80 N 17,77%
 Gef. „ 57,44 „ 4,81 „ 17,93%

Überführung des tert.-Diphenyl-carbinols V in einen Kohlenwasserstoff
 C₃₂H₃₆ (XXI oder XXII).

500 mg Substanz wurden 4½ Stunden in 20 cm³ Eisessig gekocht. Dann goss man in Wasser und nahm das ausgeschiedene Produkt in Äther auf. Man erhielt so 480 mg Rohprodukt, das an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert wurde. 300 cm³ Petroläther eluierten 370 mg Substanz, die nach sechsmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther Nadeln vom Smp. 175° gab. Das Analysenpräparat wurde 14 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

3,748 mg Subst. gaben 12,555 mg CO₂ und 2,938 mg H₂O
 C₃₂H₃₆ Ber. C 91,37 H 8,63% Gef. C 91,42 H 8,77%
 $[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 0,98$)

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,14$.

B. Umsetzungen des Dehydro-abietinols (IV).

Überführung des Dehydro-abietinsäure-methylesters (II) in Dehydro-abietinol (IV)¹⁾.

15,0 g Substanz wurden in einer Mischung von 100 cm³ Äther-Dioxan (1:1) gelöst, mit 3,0 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt und die Mischung am Rückfluss erhitzt. Nach Zerstörung des überschüssigen Hydrids mit verdünnter Salzsäure wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt so 14,4 g Substanz, die in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 450 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden. 500 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) eluierten 140 mg Ausgangsprodukt. Mit 1,5 l Benzol und 1,5 l

¹⁾ Vgl. auch L. F. Fieser & W. P. Campbell, Am. Soc. **61**, 2532 (1939).

Äther wurden insgesamt 13,4 g Substanz aus der Säule eluiert, welche in einem *Hickman*-Kolben im Hochvakuum destilliert wurden; $K_{p,0,1}$ 156—157°; $n_D^{20} = 1,554$. Zur Analyse wurde eine kleine Probe nochmals im Hochvakuum destilliert.

4,559 mg Subst. gaben 14,008 mg CO_2 und 4,368 mg H_2O
 $C_{20}H_{30}O$ Ber. C 83,86 H 10,56% Gef. C 83,85 H 10,72%
 $[\alpha]_D = +55^0$ ($c = 1,32$)

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{max} = 270$ m μ , $\log \epsilon = 3,4$.

Es liegt die Verbindung IV vor.

Das 3,5-Dinitro-benzoat¹⁾ wurde in der üblichen Weise hergestellt. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man Nadelchen vom Smp. 123—124°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,905 mg Subst. gaben 9,674 mg CO_2 und 2,361 mg H_2O
 $C_{27}H_{32}O_6N_2$ Ber. C 67,48 H 6,71% Gef. C 67,61 H 6,76%

Überführung von Dehydro-abietinol (IV) in ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen $C_{20}H_{28}$.

6,7 g Substanz wurden in 100 cm³ trockenem Äther gelöst und mit 5,0 g Phosphor-pentachlorid bei Zimmertemperatur versetzt. Nach 12 Stunden wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet, die neutralen Reaktionsprodukte (5,8 g) in Petroläther gelöst und an einer Säule von 200 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert. Mit 1,5 l Petroläther wurden insgesamt 1,6 g einer Kohlenwasserstoff-Fraktion erhalten, die im Hochvakuum (0,08 mm) im Kragenkolben bei 150—155° Badtemperatur siedete; $n_D^{25} = 1,553$, Färbung mit Tetranitromethan braun. Zur Analyse wurde eine kleine Probe nochmals destilliert.

3,340 mg Subst. gaben 10,942 mg CO_2 und 3,143 mg H_2O
 $C_{20}H_{28}$ Ber. C 89,49 H 10,51% Gef. C 89,40 H 10,53%
 $[\alpha]_D = +215^0$)

Es liegt ein Gemisch der Kohlenwasserstoffe XXXII, XXXIII, XXXIV und (oder) XXXV vor.

Ozonisation des Gemisches der Kohlenwasserstoffe $C_{20}H_{28}$ [XXXII, XXXIII, XXXIV und (oder) XXXV].

1,25 g Kohlenwasserstoffgemisch wurden in 5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und das Gemisch nach Zugabe von 25 cm³ Äthylchlorid bei –60° während 45 Minuten mit einem Ozonstrom von 4% Ozon (10 Stundenlitern) behandelt. Das überschüssige Ozon wurde durch Einblasen von Sauerstoff entfernt und das Ozonid nach Zugabe von 25 cm³ Wasser durch einstündiges Kochen unter Rückfluss gespalten. Die Dämpfe der dabei entstandenen leichtflüchtigen Bestandteile entwichen mit dem Äthylchlorid und passierten eine Waschflasche mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazinlösung. Es konnten 200 mg eines gelben Dinitro-phenylhydrazons erhalten werden, dessen Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkristallisieren bei 164—165° lag. Das Produkt ist nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit dem 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Acetaldehyds.

3,996 mg Subst. gaben 6,274 mg CO_2 und 1,300 mg H_2O
 2,414 mg Subst. gaben 0,542 cm³ N_2 (19°, 724 mm)
 $C_8H_8O_4N_4$ Ber. C 42,86 H 3,60 N 24,99%
 Gef. „ 42,84 „ 3,63 „ 25,01%

Das nach dem Verkochen erhaltene Gemisch wurde mit Essigsäure angesäuert, mit 10 cm³ 0,1-n. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt und über Nacht geschüttelt. Nach Zerstörung des überschüssigen Permanganats mit Natriumhydrogensulfid-Lösung

¹⁾ L. F. Fieser & W. P. Campbell, Am. Soc. **61**, 2533 (1939).

²⁾ Der Mittelwert von 6 Bestimmungen, die mit verschiedenen Präparaten ausgeführt wurden.

wurde aufgearbeitet. Es wurden 790 mg Neutralteil und 400 mg Natronlaugenauszug erhalten.

a) Neutralteil: Dieser wurde zweimal mit *Girard*-Reagens T behandelt und an 24 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. 500 cm³ Benzol eluierten 600 mg Keton; Kp._{0,04} 140—150° (Badtemperatur), $n_D^{20} = 1,549$, Smp. 30—32°. Zur Analyse wurde eine kleine Probe aus einem Kragenkölbchen im Hochvakuum destilliert.

3,693 mg Subst. gaben 11,391 mg CO₂ und 3,074 mg H₂O
 C₁₈H₂₄O Ber. C 84,32 H 9,44% Gef. C 84,18 H 9,31%
 $[\alpha]_D = +120^\circ$ ($c = 1,40$)

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,9$.

Es liegt Verbindung VI vor.

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon wurde in der üblichen Weise hergestellt. Zur Reinigung wurde das Derivat in Benzol gelöst und an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Äther wurde ein gelbes Produkt erhalten, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser nach vorherigem Sintern bei 83—85° schmolz. Zur Analyse wurde die Substanz während 48 Stunden im Hochvakuum (0,1 mm) getrocknet.

3,612 mg Subst. gaben 8,689 mg CO₂ und 2,186 mg H₂O
 3,072 mg Subst. gaben 0,347 cm³ N₂ (22°, 728 mm)
 C₂₄H₂₈O₄N₄ Ber. C 66,03 H 6,47 N 12,84%
 Gef. „ 65,65 „ 6,77 „ 12,52%

Das Semicarbazon wurde in Pyridin hergestellt und auf übliche Weise aufgearbeitet. Der Neutralteil wurde in Benzol gelöst und an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Das Äthereluat wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 204—205° unter Zersetzung. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 10,146 mg CO₂ und 2,931 mg H₂O
 3,037 mg Subst. gaben 0,374 cm³ N₂ (25°, 723 mm)
 C₁₉H₂₇ON₃ Ber. C 72,80 H 8,68 N 13,41%
 Gef. „ 72,86 „ 8,63 „ 13,42%

b) Saure Anteile: 1,3 g der Natronlaugenauszüge (aus mehreren Ansätzen) wurden mit Diazomethan verestert und zweimal mit *Girard*-Reagens T behandelt. Es wurden so 380 mg ketonische und 620 mg nichtketonische Anteile erhalten. Zur Analyse wurde der Ketoester im Kragenkolben im Hochvakuum destilliert und eine Mittelfraktion genommen; Kp._{0,03} 120—140° (Badtemperatur).

3,673 mg Subst. gaben 10,276 mg CO₂ und 3,039 mg H₂O
 C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,35 H 9,25%

Es liegt Verbindung XXIX oder XXX vor.

Der nichtketonische Anteil wurde im Hochvakuum destilliert und eine Mittelfraktion im Kragenkolben erneut destilliert; Kp._{0,05} 175—185° (Badtemperatur), $n_D^{20} = 1,528$.

4,224 mg Subst. gaben 11,347 mg CO₂ und 3,305 mg H₂O
 C₂₂H₃₂O₄ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,31 H 8,76%
 $[\alpha]_D = +26^\circ$ ($c = 0,87$)

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,3$.

Es liegt Verbindung XXVIII vor.

Dehydrierung des Gemisches der Kohlenwasserstoffe XXXII, XXXIII, XXXIV und (oder) XXXV zum Homo-reten (XXVII).

770 mg des Kohlenwasserstoffgemisches wurden mit 400 mg 10-proz. Palladium-Kohle 8 Stunden auf 300—330° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde im *Soxhlet*-Apparat

mit Äther extrahiert und an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert. Die ersten 100 cm³ Petroläther eluierten 150 mg des nicht dehydrierten Kohlenwasserstoffgemisches, während mit weiteren 500 cm³ Petroläther 120 mg eines kristallinen Kohlenwasserstoffes eluiert wurden, dessen Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol auf 78–79° stieg. Das Produkt ist nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit Homo-reten (XXVII), das aus Abietinol (XXVI)¹⁾ hergestellt wurde. Das UV-Absorptionsspektrum beider Produkte ist identisch ($\lambda_{\max} = 335, 300, 280$ und 255μ ; $\log \epsilon = 2,5; 4,15; 4,2$ und $4,8$).

3,861 mg Subst. gaben 13,014 mg CO₂ und 2,823 mg H₂O
 C₁₉H₂₀ Ber. C 91,88 H 8,12% Gef. C 91,98 H 8,18%

Das Homo-reten gibt mit 1,3,5-Trinitro-benzol ein strohgelbes Trinitro-benzolat. Der Schmelzpunkt des Produktes liegt nach viermaligem Umkristallisieren aus Feinsprit und Trocknen während 48 Stunden im Hochvakuum bei 131–132°.

3,744 mg Subst. gaben 8,905 mg CO₂ und 1,729 mg H₂O
 2,974 mg Subst. gaben 0,246 cm³ N₂ (22°, 728 mm)
 C₂₅H₂₃O₆N₃ Ber. C 65,07 H 5,02 N 9,11%
 Gef. „ 64,91 „ 5,17 „ 9,17%

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

Zusammenfassung.

1. Es wurde gezeigt, dass bei der thermischen Zersetzung des aus Dehydro-abietinsäure (I) zugänglichen tert.-Diphenyl-carbinols V ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen C₁₉H₂₈ (VII) und C₁₉H₂₆ (IX, X oder XI) sowie Benzophenon und Benzhydrol entstehen. Die Oxydation von C₁₉H₂₈ mit Chromsäure führte zu einem Gemisch von sauren und neutralen Oxydationsprodukten. Aus den letzteren liessen sich die Ketone C₁₉H₂₆O (XII) und C₁₈H₂₂O₂ (XIII) isolieren.

2. Durch eindeutige Abbaureaktionen wurde die Dehydro-abietinsäure (I) in das 1-Keto-12-methyl-7-isopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren (VI) übergeführt. Die so gewonnene Verbindung VI ist verschieden von einem von H. H. Zeiss (l. c.) durch Oxydation der Zersetzungsprodukte von V mit Chromsäure hergestellten Präparat, dem dieser Autor ebenfalls die Konstitution VI zugeschrieben hat.

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

¹⁾ L. Ruzicka & J. Meyer, Helv. 5, 588 (1922).

224. Veilchenriechstoffe.

36. Mitteilung¹⁾.

Herstellung des Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylesters und des Dehydro- γ -cyclogeraniols

von K. Seitz, G. Büchi und O. Jeger.

(29. VIII. 50.)

In der 21. Mitteilung dieser Reihe²⁾ berichteten wir über die Reduktion von Isophoroncarbonsäure-äthylester (I) nach *Meerwein-Ponndorf*. Dabei erhielten wir einen Oxy-ester $C_{12}H_{20}O_3$, aus dem sich durch Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxyd ein doppelt ungesättigter Ester $C_{12}H_{18}O_2$ herstellen liess. Bei der energischen Verseifung dieses Präparates mit 20-proz. Kalilauge in *n*-Butanol entstand eine doppelt ungesättigte, bei 111° scharf schmelzende Säure $C_{10}H_{14}O_2$, die bei der erschöpfenden Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig die cis-Dihydro-cyclogeraniumsäure (IX) und bei der partiellen Hydrierung mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in alkoholischer Lösung die α -Cyclogeraniumsäure (X) lieferte. Die Lage der Doppelbindungen von $C_{10}H_{14}O_2$ wurde durch Oxydationsversuche zu ermitteln versucht. Beim Abbau mit Chromsäure unter Zusatz von Schwefelsäure entstand in sehr guter Ausbeute die asym.-Dimethylbernsteinsäure und bei der Ozonisation in Eisessig-Lösung die Mesitonsäure (XI). An Hand dieser Ergebnisse wurde früher für die Säure $C_{10}H_{14}O_2$ die Konstitution einer Dehydro- α -cyclogeraniumsäure (VII) vorgeschlagen. Gegen eine solche Annahme sprechen aber das UV.- und das IR.-Absorptionsspektrum von $C_{10}H_{14}O_2$. Im UV. zeigt das Präparat zwei Absorptionsmaxima bei 270 und 232 $m\mu$, $\log \epsilon = 2,8$ bzw. 4,15 (Fig. A, Kurve 1)³⁾, während für die reine Dehydro- α -cyclogeraniumsäure nur ein einziges Absorptionsmaximum bei ca. 260–270 $m\mu$ zu erwarten ist⁴⁾. Aus dem IR.-Absorptionsspektrum⁵⁾ (Fig. B, Kurve 1) geht ferner deutlich die Anwesenheit einer semicyclischen Methylen-Gruppe hervor [starke δ (CH)-Bande bei 890 cm^{-1}]. Wir haben deshalb in Betracht gezogen, dass die

¹⁾ 35. Mitt. Helv. **32**, 2560 (1949).

²⁾ O. Jeger & G. Büchi, Helv. **31**, 134 (1948).

³⁾ Die in dieser Arbeit mitgeteilten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

⁴⁾ Für Cyclohexadien wurde ein Maximum von 260 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,55$ (in Äther) gefunden; K. Dimroth, Z. angew. Ch. **52**, 545 (1939).

⁵⁾ Herrn Dr. Hs. H. Günthard danken wir bestens für die Aufnahme und Diskussion der IR.-Absorptionsspektren, die auf einem *Baird*-,double beam“-Spektrographen aufgenommen worden sind.

bei 111° scharf schmelzende Säure keine einheitliche Verbindung ist, sondern ein Gemisch von Dehydro- α -cyclogeraniumsäure (VII) und Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure (IV) darstellt. Das langwellige Absorptionsmaximum im UV. bei 270 m μ rührt dabei von den beiden konjugierten Doppelbindungen des α -Isomeren her; das kurzwellige Maximum bei 232 m μ kann man dagegen auf die beiden konjugierten Doppelbindungen der Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure zurückführen. Die Entstehung der letzteren Verbindung wäre z. B. einer Allylumlagerung des Isophorolcarbonsäure-äthylesters (II) zu XII und anschließender Wasserabspaltung zuzuschreiben.

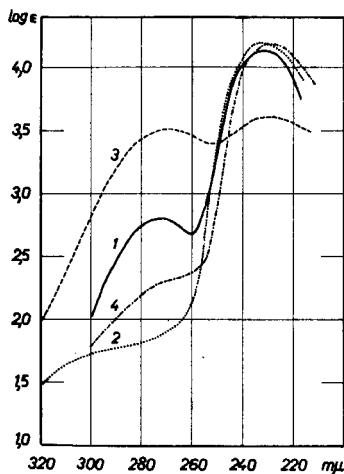
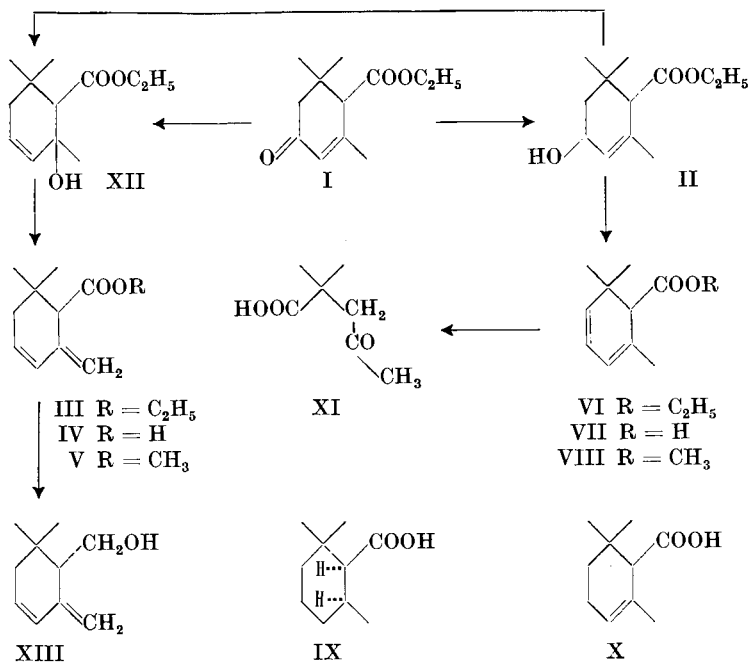


Fig. A.

- Kurve 1: Präparat $C_{10}H_{14}O_2$ vom Smp. 111°
 Kurve 2: Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V)
 Kurve 3: Gemisch von V und VIII aus der Destillation
 Kurve 4: Dehydro- γ -cyclogeraniol (XIII)

Zur endgültigen Abklärung des Sachverhaltes haben wir die Untersuchung des Präparates $C_{10}H_{14}O_2$ erneut aufgenommen. Durch Umkristallisieren oder Sublimieren ist es uns nicht gelungen, die Säure vom Smp. 111° in ihre Komponenten zu zerlegen. Dagegen war es möglich, durch fraktionierte Destillation des Methylester-gemisches in einer *Craig*-Mikrokolonne den höher siedenden Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V) in reiner Form zu gewinnen, der im UV. nur noch ein einziges Absorptionsmaximum bei 232 m μ , $\log \epsilon = 4,2$ (Fig. A, Kurve 2) aufweist. Das α -Isomere wurde in reiner Form noch nicht gewonnen, konnte aber in den tiefer siedenden Fraktionen stark angereichert werden (UV.-Absorptionsspektrum Fig. A, Kurve 3). Im IR.-Absorptionsspektrum des reinen Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylesters (Fig. B, Kurve 2) tritt die für eine semi-cyclische Doppelbindung charakteristische δ (CH)-Bande bei 890 cm^{-1}

stark in Erscheinung, ferner liegt an Hand dieses Spektrums ein System konjugierter C=C-Doppelbindungen vor, das zur Carbo-methoxygruppe nicht konjugiert ist. Das Bandensystem für die Gruppierung $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{CH}_2$ (1647 cm^{-1} , mittel und 1622 cm^{-1} , mittel) entspricht genau demjenigen der Butadienverbindungen.



Bei der Verseifung des reinen γ -Esters (V) mit 20-proz. Kalilauge in n-Butanol entstand wiederum das ursprüngliche, bei 111° schmelzende Gemisch der Säuren IV und VII.

Schliesslich haben wir den Dehydro- γ -cyclogeraniumsäuremethylester (V) mit Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung reduziert und auf diesem Wege den doppelt ungesättigten Alkohol Dehydro- γ -cyclogeraniol (XIII) erhalten, der einen fencholartigen Geruch aufweist¹⁾. Im UV. zeigt dieses Präparat ein einziges Absorptionsmaximum bei $230\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,2$ (Fig. A, Kurve 4). Das IR.-Absorptionsspektrum dieser Verbindung ist in Fig. B, Kurve 3, abgebildet.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Herrn Dr. M. Stoll von der Firma *Firmenich & Cie.*, Genf, danken wir bestens für diese Mitteilung.

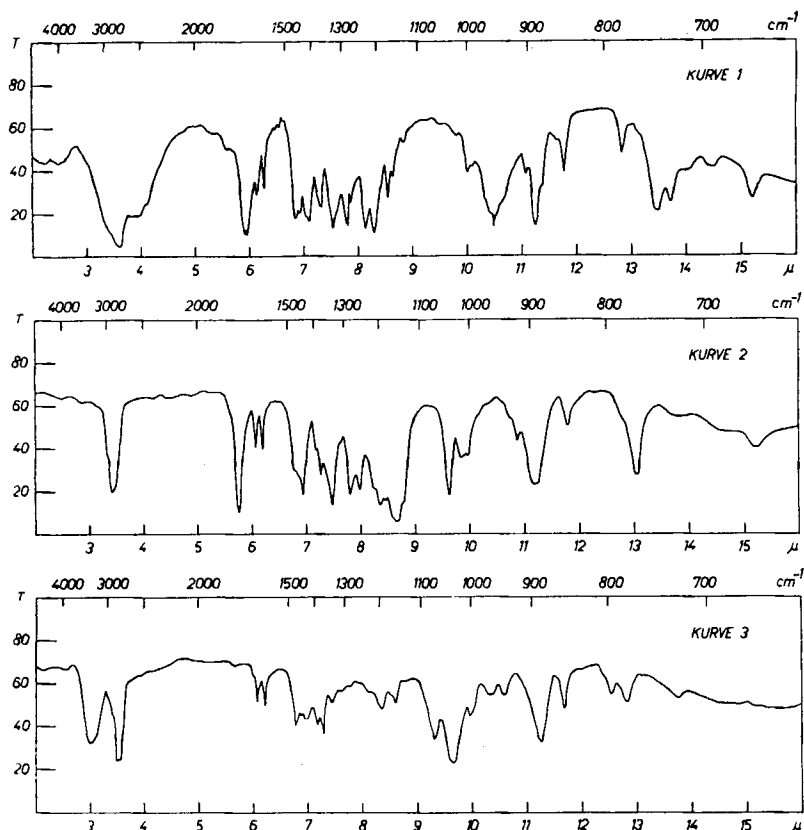


Fig. B.

Kurve 1: Präparat $C_{10}H_{14}O_2$ vom Smp. 111°

Kurve 2: Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V)

Kurve 3: Dehydro- γ -cyclogeraniol (XIII)

Experimenteller Teil¹⁾.

Fraktionierung des Gemisches der Methylester V und VIII.

1 g der Säure $C_{10}H_{14}O_2$ vom Smp. 110 – 111° wurde in 50 cm^3 Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan verestert. Das Methylestergemisch wurde zunächst am Wasserstrahlvakuum aus einem kleinen *Hickman*-Kolben destilliert. Das zwischen 96 – 105° (Badtemperatur) übergehende Destillat — 930 mg einer farblosen Flüssigkeit — wurde anschliessend in einer *Craig*-Mikrokolonne von 10 cm Länge und ca. 10 theoretischen Böden bei 11 mm Hg destilliert. Die Destillationsgeschwindigkeit betrug ca. 100 mg/Std. Die Badtemperatur wurde im Laufe der Destillation von 97° auf 103° erhöht, währenddem die Manteltemperatur von 57° auf 60° anstieg. Der Verlauf der Fraktionierung wurde verfolgt, indem von jeder einzelnen Fraktion der Brechungs-exponent mit einem *Leitz-Jelley*-Mikrorefraktometer bestimmt wurde (vgl. Fig. C).

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt.

Durch nochmalige Fraktionierung der vereinigten Fraktionen 8–13 wurde der höher siedende Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V) in reiner Form erhalten.

3,908 mg Subst. gaben 10,483 mg CO₂ und 3,089 mg H₂O
 $C_{11}H_{16}O_2$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,20 H 8,84%
 $d_4^{21} = 0,9903$; $n_D^{21} = 1,4862$; M_D Ber. 51,52 Gef. 52,27

UV.-Absorptionsspektrum: Fig. A, Kurve 2.

IR.-Absorptionsspektrum: Fig. B, Kurve 2.

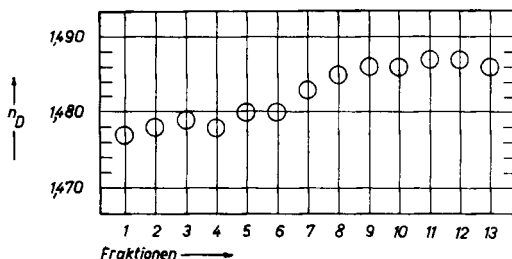


Fig. C.

Aus den Fraktionen 1–6 konnte auch bei wiederholter Fraktionierung kein reiner Dehydro- α -cyclogeraniumsäure-methylester (VIII) isoliert werden. Selbst die Spitzenfraktionen waren stets schon mit dem höhersiedenden γ -Isomeren verunreinigt. Die an Dehydro- α -cyclogeraniumsäure-methylester reichste Fraktion besass folgende Daten:

Absorptionsspektrum im UV.: (Fig. A, Kurve 3)

$\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,5$ $\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,6$ $n_D^{21} = 1,475$

Verseifung von Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V).

46 mg reiner Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V) wurden mit 200 mg Kalilauge in 1,5 cm³ n-Butanol über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand im Hochvakuum aus einem Glasrohr destilliert. Zwischen 60–80° ging ein farbloses Öl über, das spontan zu kristallisieren begann. Die winzigen Stäbchen wurden aus Methanol-Wasser umkristallisiert und anschliessend sublimiert. Die Verbindung schmolz bei 110–115° und gab mit dem ursprünglichen Gemisch der Säuren IV und VII vom Smp. 110–111° keine Schmelzpunktserniedrigung.

Absorptionsspektrum im UV.: $\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,1$

$\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,1$

Herstellung von Dehydro- γ -cyclogeraniol (XIII).

380 mg Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V) wurden in 75 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 400 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 15 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die übliche Aufarbeitung erfolgte unter Zusatz von Eis, worauf das Reaktionsprodukt aus einem Kragenkölbchen am Wasserstrahlvakuum destilliert wurde. Von der zwischen 110–116° übergelenden Hauptfraktion wurde eine kleine Probe analysiert.

3,681 mg Subst. gaben 10,599 mg CO₂ und 3,513 mg H₂O
 $C_{10}H_{16}O$ Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 78,58 H 10,68%
 $d_4^{21} = 0,9529$; $n_D^{21} = 1,5042$; M_D Ber. 46,77 Gef. 47,32

UV.-Absorptionsspektrum: Fig. A, Kurve 4.

IR.-Absorptionsspektrum: Fig. B, Kurve 3.

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

Zusammenfassung.

1. Es wurde gezeigt, dass in der von *O. Jeger & G. Büchi* (l. c.) beschriebenen, aus Isophoronsäure-äthylester (I) zugänglichen Säure $C_{10}H_{14}O_2$ nicht die Dehydro- α -cyclogeraniumsäure (VII), sondern ein Gemisch von VII und der isomeren Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure (IV) vorliegt. Durch fraktionierte Destillation des Gemisches der entsprechenden Methylester liess sich der Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V) in reiner Form gewinnen.

2. Durch Reduktion von V mit Lithiumaluminiumhydrid wurde das Dehydro- γ -cyclogeraniol (XIII) hergestellt.

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

225. Über die Konstitution des Eleutherins¹⁾.

(Inhaltstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. III)

von **H. Schmid, A. Ebnöther** und **Th. M. Meijer**.

(30. VIII. 50.)

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über die Isolierung und Konstitutionsaufklärung des Naphtalides Eleutherol aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (Iridaceae)²⁾. Aus den nach der Abtrennung des Eleutherols anfallenden Mutterlaugen konnten jetzt zwei neue, gelb gefärbte Körper gewonnen werden, für die wir die Namen Eleutherin und Isoeleutherin vorschlagen möchten. Die vorliegende Arbeit behandelt die Konstitutionsermittlung des Eleutherins.

Anlässlich der Aufarbeitung der Knollen stellten wir fest, dass sich zwischen ihren Blättern, besonders an der unteren Seite, eine gelbe, teilweise kristalline Abscheidung vorfindet, die mit konz. Schwefelsäure eine rote Farbreaktion gibt und die — wie aus dem Absorptionsspektrum Figur 1 hervorgeht — aus einem Gemenge von Eleutherin und Eleutherol besteht. Ob dieser Ablagerung eine tiefere Bedeutung zukommt, können wir von hier aus nicht entscheiden. Erwähnt sei noch, dass der Gehalt der Knollen an Eleutherin etwa 4⁰/₁₀₀ beträgt.

Eleutherin (I) kristallisiert in schönen gelben Stäbchen vom Smp. 175⁰ und ist optisch aktiv: $[\alpha]_D = +346^0$ (Chloroform). Die Verbindung

¹⁾ Teil eines vor der Basler Chemischen Gesellschaft am 11. Mai 1950 gehaltenen Vortrages.

²⁾ *H. Schmid, Th. M. Meijer & A. Ebnöther, Helv. 33, 595 (1950).*

Zusammenfassung.

1. Es wurde gezeigt, dass in der von *O. Jeger & G. Büchi* (l. c.) beschriebenen, aus Isophoronsäure-äthylester (I) zugänglichen Säure $C_{10}H_{14}O_2$ nicht die Dehydro- α -cyclogeraniumsäure (VII), sondern ein Gemisch von VII und der isomeren Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure (IV) vorliegt. Durch fraktionierte Destillation des Gemisches der entsprechenden Methylester liess sich der Dehydro- γ -cyclogeraniumsäure-methylester (V) in reiner Form gewinnen.

2. Durch Reduktion von V mit Lithiumaluminiumhydrid wurde das Dehydro- γ -cyclogeraniol (XIII) hergestellt.

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

225. Über die Konstitution des Eleutherins¹⁾.

(Inhaltstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. III)

von **H. Schmid, A. Ebnöther** und **Th. M. Meijer**.

(30. VIII. 50.)

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über die Isolierung und Konstitutionsaufklärung des Naphtalides Eleutherol aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (Iridaceae)²⁾. Aus den nach der Abtrennung des Eleutherols anfallenden Mutterlaugen konnten jetzt zwei neue, gelb gefärbte Körper gewonnen werden, für die wir die Namen Eleutherin und Isoeleutherin vorschlagen möchten. Die vorliegende Arbeit behandelt die Konstitutionsermittlung des Eleutherins.

Anlässlich der Aufarbeitung der Knollen stellten wir fest, dass sich zwischen ihren Blättern, besonders an der unteren Seite, eine gelbe, teilweise kristalline Abscheidung vorfindet, die mit konz. Schwefelsäure eine rote Farbreaktion gibt und die — wie aus dem Absorptionsspektrum Figur 1 hervorgeht — aus einem Gemenge von Eleutherin und Eleutherol besteht. Ob dieser Ablagerung eine tiefere Bedeutung zukommt, können wir von hier aus nicht entscheiden. Erwähnt sei noch, dass der Gehalt der Knollen an Eleutherin etwa 4⁰/₁₀₀ beträgt.

Eleutherin (I) kristallisiert in schönen gelben Stäbchen vom Smp. 175⁰ und ist optisch aktiv: $[\alpha]_D = +346^0$ (Chloroform). Die Verbindung

¹⁾ Teil eines vor der Basler Chemischen Gesellschaft am 11. Mai 1950 gehaltenen Vortrages.

²⁾ *H. Schmid, Th. M. Meijer & A. Ebnöther, Helv. 33, 595 (1950).*

reduziert heisse ammoniakalische Silbernitrat-Lösung und wird durch kochende Säuren und Alkalien tiefgreifend verändert. Dihydroeleutherin (II) erweist sich Alkalien gegenüber als stabil. Charakteristisch für I ist die rotorange Halochromiefärbung mit konz. Schwefelsäure.

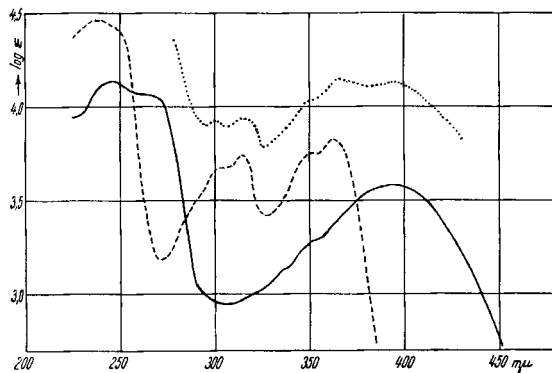
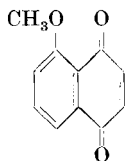


Fig. 1.

- Eleutherin in (Alkohol)
 - - - - - Eleutherol (in Alkohol)
 gelbe Abscheidung aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (in Alkohol). Da die Konzentration nicht bestimmt wurde, hat man statt $\log \epsilon$ den \log der Extinktion in willkürlicher Höhe aufgetragen.

Eleutherin (I) besitzt die empirische Formel $C_{16}H_{16}O_4$. Es enthält neben einer Methoxyl- zwei C-Methylgruppen, aber kein nach *Zerewitinoff* bestimmbares aktives H-Atom. Zwei Sauerstoffatome sind in einer Chinongruppierung vertreten, was u. a. die reversible Reduktion mit Dithionit wahrscheinlich macht, wobei eine rote (Chinhydron)-Zwischenstufe durchschritten wird. Da Eleutherin auch mit Carbonylreagentien keine Reaktion einging, dürfte das vierte O-Atom in ätherartiger Bindung vorliegen.

Das Absorptionsspektrum des Eleutherins (I) (Fig. 2) weist weitgehende Ähnlichkeit mit demjenigen des Juglonmethyläthers¹⁾ auf.



Juglonmethyläther

Diese Beziehung liess sich durch Oxydation des Eleutherins erhärten, wobei — neben Acetaldehyd — 3-Methoxyphthalsäure (XVII) entstand. Aus der praktisch übereinstimmenden Lage der langwelligen

¹⁾ Siehe Kurve, Helv. **33**, 601 (1950).

Maxima in den Spektren beider Chinone (394 und 395 $m\mu$) ist ferner zu schliessen, dass Eleutherin an C_2 und C_3 nicht durch Sauerstoff, sondern durch Kohlenstoff substituiert ist, andernfalls wäre eine deutliche Verschiebung des Maximums nach längeren Wellen zu erwarten¹⁾.

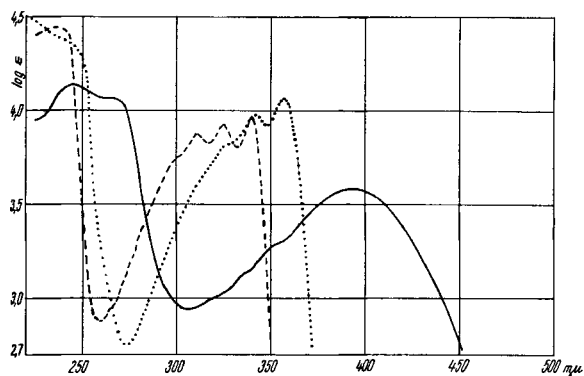


Fig. 2.

- Eleutherin (I) (in Alkohol)
 - - - Dihydro-eleutherin-monomethyläther (III) (in Alkohol)
 Furanoides Reduktionsprodukt XVIII (in Alkohol)

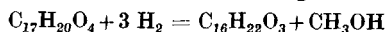
Überraschend war deshalb der Befund, dass Eleutherin (I) bei der unter Standardbedingungen ausgeführten reduzierenden Acetylierung nicht in das erwartete Diacetat, sondern in Dihydro-eleutherin-monoacetat $C_{16}H_{17}O_3 \cdot OCOCH_3$ (IV) überging. Analog verlief die reduzierende Methylierung, wobei Lauge-unlöslicher Dihydro-eleutherin-monomethyläther $C_{16}H_{17}O_3 \cdot OCH_3$ (III) entstand. Sowohl IV als auch III enthalten eine nach *Zerewitinoff* nachweisbare OH-Gruppe, die sich erst unter energischen Bedingungen acetylieren, bzw. methylieren liess. So gewannen wir aus III durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid Dihydro-eleutherin-monomethyläther-acetat (VI) und mit Dimethylsulfat in siedendem Aceton bei Gegenwart von 40-proz. Lauge Dihydro-eleutherin-dimethyläther (VII). Da wir in der Literatur kein Beispiel für ein ähnliches Verhalten von Naphtochinonen auffinden konnten, schien uns der exakte Nachweis dieser Gruppierung im Eleutherin unerlässlich geworden zu sein.

Wir versuchten deshalb Eleutherin (I) in Form seines Dihydro-dimethyläthers VII zu einer Dimethoxybenzol-tetracarbonsäure abzubauen. Die Oxydation nahm die unerwünschte Richtung, indem zuerst oxydative Entmethylierung unter Bildung von I eintrat, welches dann zu XVII weiter abgebaut wurde. Der Versuch lehrt, dass das Mittelstück (B) so lange nicht in einem Abbauprodukt gefasst werden

¹⁾ Vgl. *C. J. P. Spruit*, R. **68**, 309 (1949), und dort angegebene Literatur.

kann, als im Eleutherin (I), frei oder potentiell, ein energetisch begünstigtes 1,4-Naphtochinon-System vorliegt. Dieses muss vor der Oxydation zerstört werden.

Wir haben zu diesem Zweck die Hydrierung von Eleutherin-abkömmlingen studiert. Dihydro-eleutherin-monomethyläther (III) nahm in Eisessig mit PtO_2 als Katalysator 3 Mole H_2 auf. Es entstand unter Abspaltung einer Methoxylgruppe als Methanol und Absättigung eines Benzolkernes Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-monomethyläther (IX) nach der Gleichung:



Die eliminierte OCH_3 -Gruppe stammt dabei aus demjenigen Benzolkern, der im Endprodukt in der hydrierten Form vorliegt. Da bei analogem Hydrierungsverlauf Dihydro-eleutherin-monoäthyläther (V) in Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-monoäthyläther (X) und das Dihydromonoacetat IV in XI überging, folgt, dass bei diesen Hydrierungen stets Ring A (in I) abgesättigt wird. Bemerkenswerterweise wies Eleutherin (I) selbst das gleiche Verhalten auf: 4 Mol H_2 führten es in Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin (VIII) über; als Nebenprodukt isolierte man, offenbar durch Luftoxydation bei Gegenwart des Platinkatalysators während der Aufarbeitung entstanden, das gelbe Tetrahydro-desmethoxyeleutherin (XII).

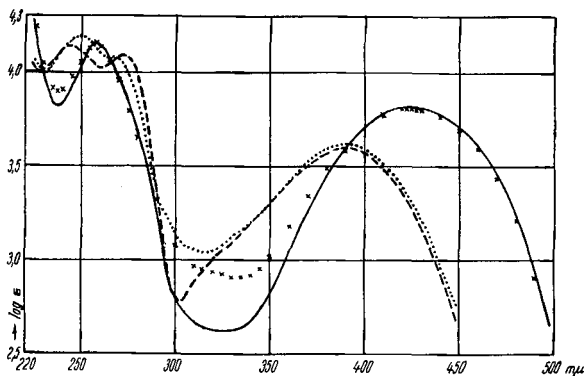


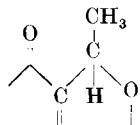
Fig. 3.

- ψ -Eleutherin (XXIII) (in Alkohol)
- Oxychinon XXII (in Alkohol)
- 1,4-Dimethoxy-pyromellithsäure-anhydrid (XV) synth. (in konz. Schwefelsäure)
- xxxxxxxx 1,4-Dimethoxy-pyromellithsäure-anhydrid (XV) aus Eleutherin (in konz. Schwefelsäure)

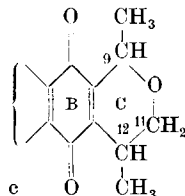
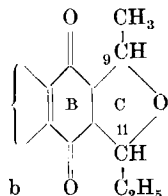
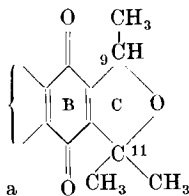
Durch reduzierende Verseifung unter Methylierung stellte man sich aus XI den Benzohydrochinon-Abkömmling Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-dimethyläther (XIII) dar, welcher durch Permanganatoxydation, zuerst in alkalischer, dann in saurer Lösung, in

die gewünschte 1,4-Dimethoxy-pyromellithsäure (XV) übergang, die man als Dianhydrid XIV vom Smp. 280—283° fasste. Die freie Säure XV zersetzt sich beim Erhitzen über 200°. Die Verbindung XV bzw. XIV war bisher unbekannt. Die zum Vergleichsprodukt führende Synthese ging vom Durochinon aus. Der daraus durch reduzierende Methylierung gewonnene 2,3,5,6-Tetramethyl-hydrochinondimethyläther XVI lieferte mit Permanganat ein auf Grund der Mischprobe und der Spektren (Fig. 3) mit dem Abbauprodukt identisches Anhydrid XIV. Dieses Resultat beweist, dass Eleutherin tatsächlich einen an C₂ und C₃ substituierten Juglonmethylläther darstellt. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass Versuche, Eleutherin durch Zinkstaub-Destillation zu einheitlichen alkylierten Naphtalinkohlenwasserstoffen abzubauen, ungünstig verliefen.

Auf Grund der bisher mitgeteilten Befunde stehen für Eleutherin die Formeln a, b, c (s. unten) und I zur Auswahl. Die Methoxylgruppe im Ring A stellen wir vorläufig ausser Betracht. Aus der Summenformel, sowie dem Fehlen einer Doppelbindung in den Seitenketten — Eleutherin reagierte auch mit Perphthalsäure nicht — geht die Anwesenheit eines an C₂ und C₃ angeschlossenen Heteroringes hervor. Unter diesen Umständen kann der bei der Oxydation von Eleutherin anfallende Acetaldehyd nur aus folgender Gruppierung stammen:



Formel a fällt weg, weil im Eleutherin zwei optisch aktive C-Atome vorkommen¹⁾. In b sind C₉ und C₁₁ in Bezug auf den Chinonkern und die Ätherbrücke symmetrisch eingebaut, d. h. bei der Oxydation müssten aus b neben Acetaldehyd auch Propionaldehyd entstehen, was aber nicht der Fall ist. Einzig c und I sind möglich.



Versuche, durch oxydativen Abbau einen Entscheid zwischen diesen beiden Strukturformeln zu fällen, verliefen nicht ganz befriedigend (siehe experimenteller Teil). Wir haben aber durch das Studium der *Clemmensen*-Reduktion von Eleutherin das Problem lösen können. Bei der mit amalgamiertem Zink, Salzsäure und Toluol in Wasserstoffatmosphäre ausgeführten Reaktion entstand eine farblose, optisch aktive Verbindung C₁₆H₁₈O₃ (XVIII) in der formal eine >C=O-

¹⁾ Vgl. eine folgende Mitteilung.

Gruppe in I gegen $>\text{CH}_2$ ersetzt ist. Das Reduktionsprodukt besitzt aber die Konstitution XVIII, wofür die folgenden Tatsachen sprechen:

1. Das furanoide Reduktionsprodukt enthält eine schwer acetylierbare kryptophenolische Hydroxylgruppe. Das Acetat XIX schmilzt bei 138–139°.

2. Bei der Ozonisierung entstand 3-Methoxyphthalsäure (XVII), aber kein Acetaldehyd.

3. Durch Einwirkung von katalytisch erregtem Wasserstoff wurde, wie im Fall der anderen Eleutherinabkömmlinge auch, Ring A unter Abspaltung der OCH_3 -Gruppe hydriert, wobei XXI entstand.

4. Eine Perphthalsäureoxydation von XVIII führte zum Ergebnis, dass das Reduktionsprodukt unter Gelbfärbung rasch ein Sauerstoffatom aufnimmt. Man isolierte das kristalline, optisch aktive Oxychinon XXII, das unter *Clemmensen*-Bedingungen wieder in XVIII zurückverwandelt wurde. Das Oxychinon gab mit Chromsäure das Ketochinon XXIII, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$, das wir als Eleutherin-isomeres als ψ -Eleutherin bezeichnen möchten. Während alle bisher besprochenen Eleutherinderivate optisch aktiv sind, ist ψ -Eleutherin (XXIII) optisch inaktiv. Das Verschwinden der optischen Aktivität beim Übergang XXII \rightarrow XXIII zeigt, dass die zweite CH_3 -Gruppe im Isopyranring C nicht am C_{12} (Formel c), sondern am C_{11} (Formel I) haftet. Die Formel XXIII des ψ -Eleutherins liess sich in schöner Weise durch Ozonisierung bestätigen. Als leichtflüchtige Produkte isolierte man hierbei Propionsäure (aus der Äthylseitenkette) und, über das Zwischenprodukt Acetessigsäure, Aceton und Essigsäure. Die beiden Fettsäuren hat man vorteilhaft papierchromatographisch in Form der Kaliumhydroxamate mit n-Hexanol als Lösungsmittel nachgewiesen¹⁾.

Bezüglich des von I zu XVIII bei der *Clemmensen*-Reduktion führenden Reaktionsweges lassen sich die folgenden Vorstellungen machen (s. Schema S. 1758).

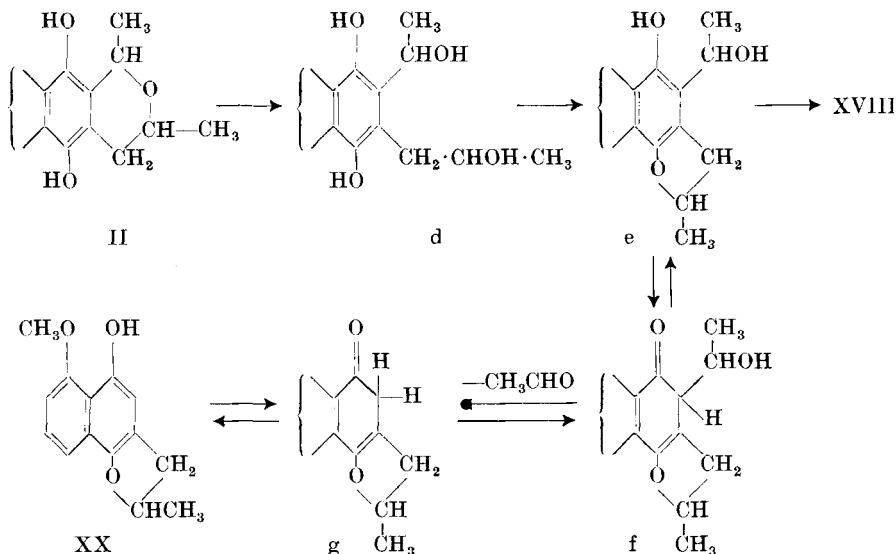
Zunächst wird Eleutherin (I) in das farblose Dihydro-eleutherin (II) umgewandelt, ein ja augenfälliger Vorgang. In II spaltet die Säure den Isopyranring zu d auf²⁾. Nun tritt wieder Ringschluss, jetzt aber mit der reaktionsfähigen phenolischen Hydroxylgruppe unter Bildung von e ein und schliesslich wird durch den naszierenden Wasserstoff die Oxyäthylseitenkette zur Äthylgruppe reduziert. Der letzte Vorgang findet in der durch amalgamiertes Zink und Salzsäure bewirkten Reduktion von Benzylalkoholen eine Parallele³⁾. In sehr geringer Menge konnten wir bei der *Clemmensen*-Reduktion von Eleutherin (I) das äthylfreie furanoide Reduktionsprodukt XX isolieren. Der Nachweis von XX spricht für das Auftreten des Intermediärproduktes e; dessen

¹⁾ K. Fink & R. M. Fink, Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med. **70**, 654 (1949).

²⁾ Vgl. die in einer folgenden Abhandlung beschriebene Isomerisierung von Eleutherin zu Alloeutherin mit Phosphorsäure.

³⁾ W. Steinkopf & A. Wolfram A **430**, 113 (1923).

tautomere Form f enthält eine Aldolgruppierung, aus der heraus die Eliminierung der Oxyäthylseitenkette in Form von Acetaldehyd möglich ist¹⁾, wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Aldolkondensation nicht nur durch Alkali, sondern auch durch Säuren katalysiert wird. Die Reduktion $e \rightarrow$ XVIII erfolgt aber viel zu rasch, als dass die Reaktionsfolge $e \rightarrow$ XX grösseres Gewicht erlangen könnte.

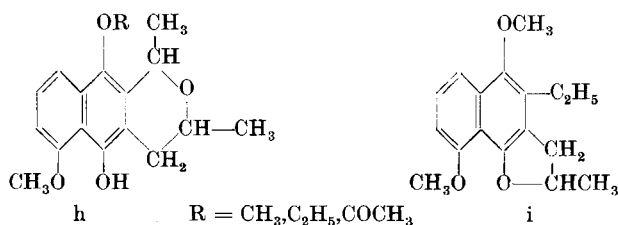


Die bisher erzielten Abbauresultate beweisen für Eleutherin die Formel I streng, mit Ausnahme der Stellung der Methoxylgruppe im Ring A; für letztere kommt bekanntlich nur die Stellung 5 oder 8 in Frage.

Die Zuweisung der Stellung 8 gründet sich auf die Beobachtung, dass im Dihydro-eleutherin eine der beiden phenolischen Hydroxylgruppen infolge sterischer Hinderung sehr reaktionsträge ist, wie dies z. B. aus der Bildung und den Eigenschaften von III und IV hervorgeht. Der an C_2 und C_3 angeschlossene Isopyranring kann allein einen solchen Einfluss nicht ausüben; ein Phenolhydroxyl besitzt ja normales Reaktionsvermögen. Frühere Versuche mit Eleutherol¹⁾ zeigten hingegen den deutlich abschirmenden Effekt einer peri-ständigen Methoxylgruppe auf. Das Problem reduziert sich somit auf die Beantwortung der Frage, welche der beiden OH-Gruppen im Dihydro-eleutherin (C_1 -OH oder C_4 -OH) die reaktionsträge ist, mit a. W. nach der Konstitution der monoalkylierten bzw. acetylierten Dihydro-eleutherine III, V und IV. Die OCH_3 -Gruppe des Ringes A sitzt dann in peri-Stellung zu jener trägen OH-Gruppe. Den erwähnten hy-

¹⁾ Vgl. die ähnlichen Verhältnisse beim Eleutherol. *Helv.* **33**, 595 (1950).

drierten Eleutherinabkömmlingen kommen die alternativen Formelbilder III, V, IV oder h zu.



Bei der *Clemmensen*-Reduktion von Dihydro-eleutherin-monomethyläther entstanden nun die drei folgenden Stoffe: zur Hauptsache der Alkohol XXIV, dessen Konstitution aus seiner durch Bleitetraacetat bewirkten Überführung in das Oxychinon XXII folgte. Daneben isolierte man eine Verbindung C₁₇H₂₀O₄ vom Smp. 127°, die sich als Molekelverbindung aus 1 Mol. Dihydro-eleutherin-monomethyläther (III) und 1 Mol. Dihydro-alloeutherin-monomethyläther¹⁾ entpuppte. In sehr kleiner Ausbeute bildete sich schliesslich das furanoide Reduktionsprodukt XXV, das sich von XVIII nur durch entgegengesetzte¹⁾ Konfiguration am C₁₁ unterscheidet. Der Verbindung i, das erwartete Reaktionsprodukt, wenn h zutreffend wäre, trat hingegen nicht auf. Somit ist für Dihydro-eleutherin-monomethyläther die Formel III zutreffend. Aus Analogiegründen gelten dann auch die Formeln IV und V für das Monoacetat und den Monoäthyläther. Im Eleutherin (I) selbst trägt daher das Kohlenstoffatom 8 die (native) Methoxylgruppe. In Übereinstimmung damit stehen die kryptophenolischen Eigenschaften der Hydroxylgruppe in XVIII.

Von Interesse ist noch der Vergleich der Absorption-Spektren von I, XXII und XXIII (Fig. 2 und 3). Die drei Chinone unterscheiden sich darin nur sehr wenig: Das langwellige Maximum des Eleutherins (I) wird bei der Öffnung des Isopyranringes bei praktisch gleich bleibender Extinktion um 3 m μ nach kürzeren Wellen verschoben. Andererseits bewirkt der furanoide Ringschluss eine Verschiebung des charakteristischen Dreibandensystems im Dihydroeleutherin um 15–17 m μ nach dem sichtbaren Gebiet, wie aus dem Vergleich der Spektren von III und XVIII hervorgeht (Fig. 2).

Bemerkenswert ist ferner der Unterschied in den Farbreaktionen mit konz. Schwefelsäure, die von Eleutherin (I), seinen Dihydroabkömmlingen (III, IV, V, VII) und vom furanoiden Reduktionsprodukt XVIII gegeben werden. Die Farbreaktion mit I ist rotorange, diejenige von XVIII grün, während III, IV und V zuerst eine intensive rotviolette Farbe zeigen, die aber bald in Grün übergeht. VII gibt nur schwache Gelbfärbung.

¹⁾ Siehe eine folgende Mitteilung.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass mit Ausnahme von VII und XXIV alle in dieser Abhandlung beschriebenen Verbindungen in kristallisiertem Zustand erhalten werden konnten. Der im Eleutherin (I) nachgewiesene Dimethylisopyranring scheint in dieser Form zum ersten Male in einem Naturprodukt angetroffen worden zu sein.

Der „*Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich*“ danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil.

Isolierung von Eleutherin aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.

In einer früheren Mitteilung haben wir bereits die Extraktion der Knollen von *Eleutherine bulbosa* beschrieben¹⁾. Aus der Fraktion „B“ trennte man zunächst durch Umlösen aus Benzol das Eleutherol ab. Die gelb gefärbten Mutterlaugen hat man in Äther aufgenommen und erschöpfend mit verd. Kalilauge ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Äther-Lösung wurde nun eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 8,5 g eines Gemisches aus Eleutherin und Isoeleutherin. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Hochvakuumdestillation noch weitere, geringe Anteile desselben Stoffgemenges gewinnen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol und Alkohol und durch Hochvakuumsublimation bei 150–160° (Luftbadtemperatur) konnten schliesslich 6,2 g reines Eleutherin erhalten werden. Weitere Mengen befinden sich, zusammen mit Isoeleutherin in den Mutterlaugen; diese liessen sich nur chromatographisch auftrennen²⁾.

Eleutherin kristallisiert in schönen gelben Stäbchen vom Smp. 175°.

C ₁₆ H ₁₆ O ₄	Ber. C	70,55	H	5,93	OCH ₃	11,40	2 CH ₃ (an C geb.)	11,03%
(272,13)	Gef. „	70,66	„	5,85	„	11,69	„ „ „ „	11,01%
	„	70,34	„	5,74				
	„	70,71	„	6,13				

Die Verbindung enthält keinen aktiven Wasserstoff.

$$[\alpha]_D^{15} = +346^{\circ} \pm 3^{\circ} \quad (c = 1,011; \text{CHCl}_3)^3)$$

λ_{max}	246 m μ	393 m μ
$\log \epsilon$	4,135	3,579 (in Alkohol)

Eleutherin ist leicht löslich in Benzol, Aceton, Chloroform und Eisessig; mässig löslich in Alkohol, Methanol und Äther, sehr schwer löslich in Petroläther und Wasser. Löslich in konz. Schwefelsäure mit intensiv rotoranger Farbe.

Eleutherin wird mit Na₂S₂O₄ in alkoholisch-sodaalkalischer Lösung über eine rote (Chinhydron) Zwischenstufe entfärbt; beim Schütteln mit Luft tritt die gelbe Farbe wieder auf. Ammoniakalische Silbernitrat-Lösung wird in der Wärme reduziert. Beim Erwärmen von Eleutherin in wässrig-alkoholischer Lauge mit Zinkstaub tritt Rotfärbung und später eine gelbbraune Farbe auf; beim Abkühlen wird die Lösung wieder rot. Man isolierte neben viel Harz nur unverändertes Ausgangsmaterial (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt). Beim Erhitzen von Eleutherin mit 2-n. KOH und wenig Dioxan wird die Verbindung vollständig zersetzt. Man isolierte in sehr geringer Menge 3-Methoxyphthalsäureanhydrid vom Smp. und Mischmp. 158–159°.

80 mg Eleutherin wurden mit 200 mg Na₂S₂O₄ und 20 cm³ 3-proz. Natronlauge im Wasserstoffstrom zum Sieden erhitzt und dabei langsam 12 cm³ Wasser abdestilliert. Das Destillat gab mit p-Nitrophenylhydrazin-HCl keine Fällung. Nach weiterem 1 ½ stün-

¹⁾ Helv. **33**, 602 (1950).

²⁾ Siehe eine folgende Mitteilung.

³⁾ Alle Drehungen wurden im 1-dm-Rohr bestimmt.

digem Sieden wurde angesäuert und der erhaltene Niederschlag zweimal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Braune Nadeln vom Smp. 147–158°. Es handelt sich um unreines Chinhydron.

$C_{16}H_{16}O_4$, $C_{16}H_{18}O_4$ (546,59) Ber. C 70,31 H 6,28% Gef. C 70,67 H 6,39%

Mit konz. Schwefelsäure violette Farbreaktion, die nach kurzer Zeit über Blau nach Grün umschlägt.

Nach weiteren Umkristallisationen erhielt man schliesslich durch Luftoxydation wieder reines Eleutherin (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt; rotorange Schwefelsäure-Farbreaktion, spez. Drehung).

Eleutherin verharzte bei der Einwirkung von heisser HCl, HJ oder mit Pyridin-HCl vollständig.

Eleutherin liess sich nicht acetylieren und ging mit Hydroxylamin unter verschiedenen Bedingungen keine Reaktion ein.

Dihydro-eleutherin-derivate.

Katalytische Hydrierung von Eleutherin. 116,5 mg Eleutherin wurden in 6 cm³ Eisessig gelöst und mit PtO₂ und Wasserstoffs geschüttelt. Nach der sehr rasch erfolgten Aufnahme eines Mol. Wasserstoffs wurde die Lösung farblos. Im Verlauf von 44 Stunden wurden sehr langsam noch etwa 3 Mol. H₂ aufgenommen. Die Hydrierung kam dann zum Stillstand. Man dampfte die an der Luft wieder gelb gewordene Lösung im Vakuum ein und destillierte den Rückstand unter 0,02 mm aus dem Kugelrohr:

Fr. 1 150° (Luftbadtemp.) braunes, später erstarrendes Öl.

Fr. 2 165–175° „ farblose Kristalle.

Fr. 1 wurde nochmals destilliert und dann 3mal aus Leichtbenzin unter Druck umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Smp. 98–99°. Es handelt sich um Desmethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-eleutherin, das offenbar aus dem Hydrochinon (Fr. 2) beim Öffnen der Hydriergefässe durch Luftoxydation bei Gegenwart des Platinkatalysators entstanden ist.

$C_{15}H_{18}O_3$ (246,14) Ber. C 73,12 H 7,37% Gef. C 73,11 H 7,18%

Die Hauptfraktion 2 wurde sublimiert und 3mal aus Äther unter Druck umgelöst. Farblose Kristalle, die sich an der Luft braun färben. Smp. 176–182° (Zersetzung). Es handelt sich um das Desmethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-dihydro-eleutherin.

$C_{15}H_{20}O_3$ Ber. C 72,53 H 8,12 2 aktiv. H 0,813%

(248,16) Gef. „ 73,06 „ 8,25 „ „ 0,705% kein OCH₃

Dihydro-eleutherin-monoacetat. Eine Lösung von 270 mg Eleutherin in 2 cm³ Pyridin und 8 cm³ Essigsäureanhydrid wurde unter Kühlung mit 796 mg Zinkstaub versetzt. Die Lösung erwärmte sich und wurde nach wenigen Sekunden hell. Man liess noch 20 Minuten stehen, trennte vom Zink ab und dampfte im Vakuum bei 40° ein. Den Rückstand hat man mit Eiswasser verrieben, abgesaugt, getrocknet und bei 0,01 mm und 140–150° (Luftbadtemperatur) destilliert. Das erstarrte Destillat (249 mg) wurde aus Benzol-Petroläther und Alkohol-Wasser umgelöst. Smp. 150°.

$C_{18}H_{20}O_5$ Ber. C 68,35 H 6,33 OCH₃ 9,81 1 aktiv. H 0,316 3 CH₃ (an C geb.) 14,26% (316,16) Gef. „ 68,28 „ 6,49 „ 9,93 1 „ „ 0,315 3 „ „ „ 12,68%

$[\alpha]_D^{15} = +197^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,774; Chloroform)

$[\alpha]_D^{19} = +195^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,357; Chloroform)

Dihydro-eleutherin-monoacetat löst sich in konz. Schwefelsäure tief violett. Die Farbe geht über dunkelblau in Grün über. Nach mehreren Stunden wird die Lösung von der Oberfläche her langsam braunrot. Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Das Monoacetat wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung bei Gegenwart von Methanol auch nach langer Einwirkungszeit nicht veräthert.

Dihydro-eleutherin-monomethyläther. Zu einer turbinierten Lösung von 2 g NaOH und 0,8 g Na₂S₂O₄ in 40 cm³ Wasser hat man unter Durchleiten von Wasser-

stoff 0,2 g Eleutherin zugesetzt und auf 50° erwärmt. Nach 15 Minuten war das Eleutherin gelöst. Man liess nun während vier Stunden 4 g Dimethylsulfat in 40 cm³ Äther langsam zutropfen. Danach wurde 1 g Natronlauge zugefügt und nochmals 2 g Dimethylsulfat in ätherischer Lösung zutropfen gelassen. Die Ätherlösung hat man abgetrennt und wie üblich weiter verarbeitet. Durch Destillation bei 120—130° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm erhielt man ein rotes Öl, das beim Anreiben kristallisierte. Dihydro-eleutherin-monomethyläther schmolz nach dem Umlösen aus Wasser-Alkohol und Methanol bei 114—115°. Fast farblose Nadeln. Ausbeute 120 mg.

$C_{17}H_{20}O_4$ Ber. C 70,80 H 7,00 2 OCH₃ 21,53%
(288,16) Gef. „ 70,66 „ 6,84 „ 21,78%

$$[\alpha]_D^{13} = +206^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,826; \text{Chloroform})$$

Löslich in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe, die bald in Grün übergeht. Nach mehreren Stunden wird die Lösung von der Oberfläche her braunrot.

Dihydro-eleutherin-monomethyläther-acetat. 70 mg Dihydro-eleutherin-monomethyläther, 150 mg wasserfreies Natriumacetat und 2,5 cm³ Essigsäureanhydrid wurden 6½ Stunden zum Sieden erhitzt. Anschliessend dampfte man im Vakuum ein und vertrieb den Rückstand mit Eiswasser. Die erhaltenen Kristalle wurden aus wässrigem Methanol (Norrit) und Methanol umgelöst. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert. Smp. 167—168°.

$C_{19}H_{22}O_5$ Ber. C 69,05 H 6,72 2 OCH₃ 18,79%
(330,18) Gef. „ 69,04 „ 6,57 „ 19,28%

$$[\alpha]_D^{20} = +127^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,083; \text{Chloroform})$$

Bei milder Einwirkung des Acylierungsmittels keine Reaktion.

Dihydro-eleutherin-dimethyläther. Zu einer kräftig siedenden Lösung von 100 mg Monoäther in 10 cm³ Aceton wurden 1,2 g Dimethylsulfat und dann abwechselnd 8mal je 0,3 cm³ Dimethylsulfat und 0,4 cm³ 50-proz. Kalilauge zugegeben. Nach einstündigem Kochen hat man nochmals 5 cm³ Aceton, 1 cm³ Dimethylsulfat und 0,5 cm³ Kalilauge zugefügt. Nach einstündigem Sieden wurde mit Wasser verdünnt, auf alkalische Reaktion gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der ölige Rückstand bei 80° unter 12 mm von leicht flüchtigem (Dimethylsulfat, Acetonyl-aceton) befreit und dann bei 0,01 mm und 125—135° (Luftbadtemperatur) destilliert. Man erhielt in 92-proz. Ausbeute den Dimethyläther als schwach gelbliches Öl. Zur Reinigung wurde an Aluminiumoxyd (Aktivität I, 1,2 × 10 cm) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	
1—6	120 cm ³ Petroläther und Benzol-Petroläther 1:5	Spuren Öl
7—16	320 cm ³ Benzol-Petroläther 2:5	hellgelbes Öl (Hauptmenge)
17—19	140 cm ³ Benzol-Petroläther 2:5	Öl und Spuren Festschmelze
20—22	300 cm ³ Benzol-Petroläther 1:1	Öl und Festschmelze

Die Fraktionen 7—16 wurden vereinigt und nochmals destilliert.

$C_{18}H_{22}O_4$ Ber. C 71,48 H 7,34 3 OCH₃ 30,80%
(302,18) Gef. „ 71,37 „ 7,35 „ 30,66%

$$[\alpha]_D^{20} = +90^\circ \pm 3^\circ \quad (c = 0,776; \text{Chloroform})$$

Dihydro-eleutherin-monoäthyläther. 200 mg Eleutherin wurden in 30 cm³ Wasser, das 0,5 g NaOH und 0,6 g Na₂S₂O₄ enthielt, im Wasserstoffstrom verküpt. Zu dieser Lösung hat man unter Rühren bei 45°, dann bei 70° im Laufe von 5½ Stunden abwechselnd 22mal je 0,5 cm³ Diäthylsulfat und 2 cm³ 12-proz. NaOH zugegeben.

Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man durch Hochvakuumdestillation bei 130° (Luftbadtemperatur) ein Öl, das an Aluminiumoxyd (Aktivität II, $1,3 \times 12$ cm) chromatographiert wurde.

Fraktion	Lösungsmittel	
1—3	75 cm ³ Petroläther	Öl und Kristalle (Diäthyläther?)
4—9	150 cm ³ Petroläther	Öl, kristallisiert beim Anreiben
10—13	125 cm ³ Benzol-Petroläther 1:5	Kristalle [mit Fr. 10
14—17	250 cm ³ Benzol [und 1:3	Öl

Die Fraktionen 4—13 wurden vereinigt und aus Alkohol-Wasser und Methanol umkristallisiert. Smp. der farblosen Kristalle 97—98°. Ausbeute 65 mg.

$C_{18}H_{22}O_4$ (302,18) Ber. C 71,48 H 7,34% Gef. C 71,36 H 7,31%

Tetrahydro-dihydro-eleutherin-derivate.

Hydrierungen von Dihydro-eleutherin-derivaten. a) 129,2 mg Dihydro-eleutherin-monomethyläther gelöst und 5 cm³ Eisessig nahmen mit 115 mg PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt innerhalb drei Stunden 3 Mol H₂ auf. Danach kam die Hydrierung zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert und der Eindampfdruckstand aus Alkohol-Wasser und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 140—141°.

$C_{16}H_{22}O_3$ Ber. C 73,23 H 8,46 1 OCH₃ 11,83%
(262,18) Gef. „ 73,48 „ 8,16 „ 12,22%

Es handelt sich um den 5,6,7,8-Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-monomethyläther.

b) 54,1 mg Dihydro-eleutherin-monoäthyläther in 5 cm³ Eisessig wurden mit 50 mg PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt. In fünf Stunden wurden 13,16 cm³ H₂ aufgenommen. Ber. für 3 Mol. 13,32 cm³. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Alkohol-Wasser und Äther-Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 143°. Im Gemisch mit dem Hydrierungsprodukt des Methyläthers (a; Smp. 140—141°) wurde eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung beobachtet (124—129°). Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

$C_{17}H_{24}O_3$ Ber. C 73,86 H 8,76 OC₂H₅ 16,31%
(276,19) Gef. „ 73,69 „ 8,57 „ 16,35%

Es handelt sich um den 5,6,7,8-Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-monoäthyläther.

c) 144 mg Dihydro-eleutherin-monoacetat in 5 cm³ Eisessig wurden mit 120 mg PtO₂ hydriert. Nach der Aufnahme von 34,3 cm³ H₂ (722 mm, 20,8°) d. s. 3 Mol., wurde die Hydrierung abgebrochen und aufgearbeitet. Das Hydrierungsprodukt wurde durch Hochvakuumsublimation und durch Umlösen aus Alkohol-Wasser gereinigt. Smp. 173—175°.

$C_{17}H_{22}O_4$ Ber. C 70,30 H 7,64 OCH₃ 0 %
(290,18) Gef. „ 70,20 „ 7,97 „ 0,0%

$[\alpha]_D^{20} = +154^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,002; Chloroform)

Es handelt sich um das 5,6,7,8-Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-monoacetat.

5,6,7,8-Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-dimethyläther. 73 mg des obigen Acetats wurden mit 40 cm³ Wasser, 2 g Natronlauge und 0,5 g Na₂S₂O₄ unter Rühren und Durchleiten von Wasserstoff auf 40° erwärmt. Es trat sofortige Lösung ein. Im Laufe von vier Stunden hat man 3,2 g Dimethylsulfat in 40 cm³ Äther langsam zutropfen lassen. Zum Schluss wurde noch eine Stunde erwärmt. Man schüttelte mit Äther aus und nahm den öligen Eindampfdruckstand in 15 cm³ siedendem Aceton auf.

Nun wurde mit 1,2 cm³ Dimethylsulfat und dann abwechselnd 8 mal hintereinander mit je 0,3 cm³ Dimethylsulfat und je 0,4 cm³ 50-proz. Kalilauge versetzt. Anschliessend wurde noch eine Stunde kräftig gekocht, abgekühlt, auf alkalische Reaktion gebracht und ausgeäthert. Die gründlich gewaschene Ätherlösung gab ein Öl, aus dem leichtflüchtige Bestandteile zuerst im Vakuum der Wasserstrahlpumpe entfernt wurden. Durch Destillation bei 120° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm erhielt man ein Öl, das z. T. erstarrte. Smp. des 5,6,7,8-Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-dimethyläthers nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 98—99°. Ausbeute 45 mg.

C₁₇H₂₄O₃ (276,18) Ber. C 73,86 H 8,76% Gef. C 73,99 H 8,59%

Dieselbe Verbindung kann auch durch Hydrieren von Dihydro-eleutherin-dimethyläther oder durch energische Methylierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-monomethyläther gewonnen werden.

Ozonisierung von Eleutherin.

Durch eine Lösung von 260 mg Eleutherin in wenig trockenem Chloroform wurden 16 Mol eines 1,8-proz. Ozon-Sauerstoffgemisches unter Kühlung durchgeleitet. Im Vakuum befreite man vom Lösungsmittel, liess zwei Stunden mit 20 cm³ Wasser stehen und erhitzte $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss zum Sieden. Anschliessend wurden einige cm³ abdestilliert. Die im Destillat mit p-Nitrophenylhydrazin-HCl auftretende Fällung wurde aus Alkohol-Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 125—126°. Keine Erniedrigung im Gemisch mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Acetaldehydes.

C₈H₉O₂N₃ (179,09) Ber. C 53,63 H 5,03% Gef. C 53,22 H 4,90%

Die wässrige Lösung des Destillationsrückstandes haben wir mit Kaliumchlorid gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde bei 0,01 mm destilliert. Unterhalb 100° (Luftbadtemperatur) gingen einige Tröpfchen eines farblosen Öles über, aus dem sich aber keine einheitliche Verbindung gewinnen liess.

Zwischen 105—115° (Luftbadtemperatur) sublimierten gelbliche, von Öl durchsetzte Kristalle. Sie schmolzen nach Reinigung durch Sublimation und Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 159—160°. Ausbeute 21,2 mg. Die Verbindung zeigt starke blaue Fluoreszenz im UV.-Licht. Im Gemisch mit authentischem 3-Methoxy-phtalsäureanhydrid wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

C₉H₆O₄ Ber. C 60,67 H 3,37 OCH₃ 17,42%
(178,05) Gef. „ 60,56 „ 3,80 „ 17,47%

Dieselben Abbauprodukte, nämlich Acetaldehyd und 3-Methoxyphthalensäure, wurden beim Ozonabbau von Dihydro-eleutherin-monoacetat isoliert.

421 mg Eleutherin hat man in 7,5 cm³ Eisessig und 7,5 cm³ 20-proz. Schwefelsäure in der Hitze gelöst. In einem Destillationskolben wurde dann unter Durchleiten von CO₂ so zum gelinden Sieden erhitzt, dass stets etwas Wasser abdestillierte. Man liess langsam eine Lösung von 1,36 g Kaliumdichromat in 18 cm³ Wasser zutropfen. Nach der Zugabe von 8 cm³ (4 O-Atome) Dichromatlösung entstand im Destillat mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid eine Fällung, die sich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt (124—125°) als identisch mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Acetaldehyds erwies.

Aus dem dunkelgefärbten Destillationsrückstand isolierte man durch Ätherextraktion gelbe Nadeln, die nach dem Umlösen aus Aceton-Äther und Äther unter Druck bei 175—176° schmolzen. Im Gemisch mit Eleutherin lag der Smp. bei 152°. Es handelt sich um das Alloeutherin¹⁾.

C₁₆H₁₆O₄ (272,13) Ber. C 70,55 H 5,93% Gef. C 70,76 H 5,83%

1) Siehe eine folgende Mitteilung.

Oxydation von 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-desmethoxy-dihydro-eleutherin-dimethyläther.

Zu einer siedenden, turbinierten Aufschlämmung von 105 mg des im Titel genannten Äthers in 15 cm Wasser liess man während drei Stunden 16 cm³ 5-proz. Kaliumpermanganatlösung zutropfen; die Lösung war dann etwa 40 Minuten gegenüber Permanganat beständig (Verbrauch 20 O-Atome). Überschüssiges Permanganat wurde mit wenigen Tropfen Methanol zerstört, vom Braunstein abgenutscht und dieser gründlich mit Wasser ausgekocht. Das Filtrat hat man auf kongosaure Reaktion gestellt, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers hat man den dunkeln Rückstand in 0,5-n. NaOH gelöst, filtriert und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Zu dieser Lösung liess man vorsichtig 5-proz. Kaliumpermanganatlösung zutropfen, bis etwa 5 O-Atome verbraucht waren. Der ausgeschiedene Braunstein wurde mit wenig NaHSO₃ reduziert, dann wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Den Ätherrückstand haben wir mit 2 cm³ Essigsäureanhydrid zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde bei 180–200° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm Druck sublimiert und die gelben Kristalle zweimal aus Aceton-Petroläther umgelöst. Smp. 280–283° (Zersetzung und Dunkelfärbung). Ausbeute 30 mg.

C ₁₂ H ₁₀ O ₈	Ber. C 51,79	H 2,16	2 OCH ₃	22,32%
(278,05)	Gef. „ 51,47	„ 2,23	„	22,15%

Äquivalentgewicht: Ber. 69,5 Gef. 68,9

Die Substanz fluoresziert in verd. Lösung (Äther, Aceton) stark violett; in konzentrierter Lösung blau-grün. Der Mischschmelzpunkt mit dem Dianhydrid von synthetischer 3,6-Dimethoxy-pyromellithsäure (Smp. 288–291°) lag bei 284–287°. Auch die UV.-Spektren und die übrigen Eigenschaften sprechen für Identität beider Verbindungen.

3,6-Dimethoxy-pyromellithsäure: 15,6 mg des Anhydrides wurden in verd. Lauge gelöst, angesäuert und mit Äther extrahiert. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde zweimal aus Essigester-Petroläther umgelöst. Farbloses Pulver, das sich beim Erhitzen ab 200° langsam zersetzt und bei 260° unter Schwarzfärbung langsam schmilzt.

C ₁₂ H ₁₀ O ₁₀	Ber. C 45,84	H 3,21	OCH ₃	19,76%
(314,08)	Gef. „ 45,95	„ 3,83	„	20,03%

Beim Versuch, Dihydro-eleutherin-dimethyläther mit Permanganat in Aceton zu oxydieren, beobachtete man oxydative Entmethylierung unter Rückbildung von Eleutherin. Dieses sowie sein Abbauprodukt, die 3-Methoxyphthalsäure waren die einzigen Stoffe, die sich hierbei isolieren liessen. (Schmelzpunkt- und Mischschmelzpunkt.)

Synthese von 3,6-Dimethoxy-pyromellithsäure.

Dimethoxydurol: 2 g Durochinon hat man in 50 cm³ Wasser, das 8 g Na₂S₂O₄ und 25 cm³ 20-proz. Kalilauge enthielt, unter Rühren und Einleiten von Wasserstoff bei 60° in Lösung gebracht. Danach wurden 12 mal in Abständen von je 15 Minuten je 5 cm³ Dimethylsulfat und 30 cm³ 20-proz. Kalilauge zugefügt. Zum Schluss rührte man noch 2½ Stunden. Man schüttelte die alkalische Lösung mit Äther aus und erhielt schliesslich aus Methanol 1,26 g Dimethoxydurol vom Smp. 112–113°.

Eine turbinierte, siedende Aufschlemmung von 0,5 g Dimethoxydurol in 20 cm³ Wasser hat man allmählich mit 5-proz. Permanganatlösung versetzt. Die Oxydation verlief nur sehr langsam, da die Substanz in Wasser praktisch unlöslich und wasserdampf-flüchtig ist und sich daher in den kälteren Teilen der Apparatur absetzt. Man fügte zum Ablösen des Destillates von Zeit zu Zeit 1 cm³ Benzol zu. Nach fünf Tagen und der Zugabe von 10% überschüssigem Permanganat war fast alles in Lösung gegangen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein Produkt, das schon bei 160–180° schmolz. Die Oxydation wurde daher fortgesetzt, bis die Reaktionsmischung nach der Zugabe von 18 cm³ 5-proz. KMnO₄-Lösung drei Stunden gegenüber Permanganat beständig war. Die Aufarbeitung lieferte 150 mg Kristalle vom Smp. 220–250°, die zwei Stunden mit

Essigsäureanhydrid gekocht wurden. Der Eindampfrückstand gab bei der Destillation unter 0,01 mm eine ölige Fraktion bei 160—180° (Luftbadtemperatur) und ein gelbes Sublimat bei 180—210° (Luftbadtemperatur). Die letzte Fraktion lieferte nach dem Umlösen aus Aceton-Petroläther und Sublimation 70 mg 3,6-Dimethoxy-pyromellithsäure-dianhydrid vom Smp. 288—291°.

$C_{12}H_8O_8$	Ber. C 51,79	H 2,16	2 OCH_3	22,32%
(278,05)	Gef. „ 51,72	„ 2,57	„	22,05%

Reduktion von Eleutherin nach Clemmensen.

500 mg Eleutherin, gelöst in 5 cm³ Toluol, wurden mit 5 g amalgamierter Zinkwolle, 12 cm³ konz. Salzsäure und 5 cm³ Wasser unter Durchleiten von Wasserstoff 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser hat man von unverbrauchtem Zink abgossen und ausgeäthert. Die gründlich mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschene Ätherphase hat man getrocknet und eingedampft. Der braune Rückstand wurde aus Alkohol und wenig Wasser umkristallisiert, die erhaltenen Kristalle bei 130—150° (Luftbadtemperatur) unter 0,03 mm destilliert und noch zweimal aus Alkohol umgelöst. Smp. 121,5—122,5° (175 mg). 20 mg des gleichen Stoffes liessen sich aus den Mutterlaugen isolieren.

$C_{16}H_{18}O_3$	Ber. C 74,38	H 7,03	OCH_3 12,02	1 aktiv.	H 0,388%
(258,14)	Gef. „ 74,42	„ 7,07	„ 12,39	„	„ 0,330%

$$[\alpha]_D^{19} = -1,1^0 \pm 0,5^0 \quad (c = 3,67; \text{Chloroform})$$

Das furanoide Reduktionsprodukt gibt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion; ammoniakalische Silbernitrat-Lösung wird beim Erhitzen reduziert; die längere Zeit beständige Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure ist grün. Keine Farbreaktion mit Dichlorchinon-chlorimid. Keine Reaktion mit diazotiertem Anilin in alkalischer Lösung.

Das Hydrierungsprodukt liess sich auch bei längerer Einwirkung von ätherischer Diazomethan-Lösung bei Gegenwart von 50% Methanol nicht methylieren.

Das furanoide Reduktionsprodukt entstand in etwa 30-proz. Ausbeute, als die Clemmensen-Reduktion mit nicht amalgamierter Zinkwolle, mit oder ohne Zinkchlorid-Zusatz, ausgeführt wurde.

Chromatographie von unreinem furanoidem Reduktionsprodukt: 100 mg schlecht schmelzendes Reduktionsprodukt aus früheren Ansätzen, sowie 250 mg Reduktionsprodukt aus einem Gemisch von Eleutherin und Isoeleutherin¹⁾ wurden in Benzol-Petroläther-Lösung an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. 70 cm³ Benzol-Petroläther 3:10 eluierten 287 mg furanoides Reduktionsprodukt vom Smp. 105—111°. Es handelt sich um ein Gemisch von links- und rechtsdrehender Form. Das Eluat der nachfolgenden 120 cm³ Benzol-Petroläthermischung (3:10) gab nach dem Umlösen aus Alkohol 26 mg farblose Kristalle, die nach öfterem Umkristallisieren aus Alkohol bei 103—104° schmolzen. Grüne Schwefelsäure-Farbreaktion.

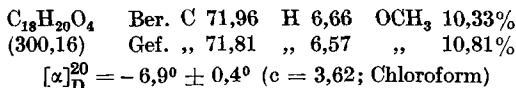
$C_{14}H_{14}O_3$	Ber. C 73,01	H 6,13	OCH_3 13,48%
(230,11)	Gef. „ 72,21	„ 6,03	„ 13,30%

Es handelt sich sehr wahrscheinlich um die Verbindung XX. Als man das oben erwähnte, optisch nicht einheitliche Reduktionsprodukt vom Smp. 105—111° an neutralem Al_2O_3 der Aktivität I chromatographierte, bildete sich teilweise eine gelbe Substanz vom Smp. 123—125°, die optisch nicht einheitliches Oxychinon XXII darstellte. Wie dieses gab die Substanz vom Smp. 123—125° eine violette Schwefelsäurefarbreaktion, die auf Zusatz von Zinkspänen nach grün umschlägt.

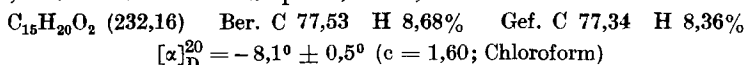
$C_{16}H_{18}O_4$	Ber. C 70,04	H 6,60	OCH_3 11,32	1 aktiv.	H 0,37%
(274,14)	Gef. „ 69,84	„ 6,16	„ 11,25	„	„ 0,49%

¹⁾ Zur Zeit der Ausführung dieser Versuche war noch nicht bekannt, dass Eleutherin und Isoeleutherin bei der Clemmensen-Reduktion Produkte geben, die sich nur durch entgegengesetzte Konfiguration unterscheiden.

Acetat: 70 mg furanoides Reduktionsprodukt hat man mit 150 mg wasserfreiem Natriumacetat und 2,5 cm³ Essigsäureanhydrid 2½ Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum bildeten sich nach dem Verreiben mit Eiswasser Kristalle, die aber ein Gemisch von unverändertem Ausgangsmaterial mit dem Acetat darstellten. Die Acetylierung wurde daher nochmals während fünf Stunden wiederholt. Nach dem Umlösen aus Methanol (Norrit!) schmolz das Acetat bei 138–139°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.



Katalytische Hydrierung. 63 mg furanoides Reduktionsprodukt wurden in 5 cm³ Essigsäure mit 20 mg PtO₂ und Wasserstoff geschüttelt. Nach 160 Minuten waren 3,1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wurde unterbrochen, die vom Katalysator befreite Lösung im Vakuum eingedampft. Zur Reinigung hat man aus Petroläther-Aceton (sehr wenig) und 2 mal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Man erhielt 36 mg farblose, verfilzte Nadeln vom Smp. 134,5–135,5°.



Es handelt sich um die Verbindung XXI.

Ozonisierung des furanoiden Reduktionsproduktes. 100 mg Substanz, in wenig Äthylchlorid gelöst, hat man bei –20° mit etwa 6 Mol eines 1,8-proz. Ozon-Sauerstoffgemisches behandelt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde bei Gegenwart von 25 mg Zinkstaub und einer Spur Hydrochinon und Silbernitrat mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat gab mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid nur Spuren einer Fällung.

Den Destillationsrückstand hat man mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde bei 0,02 mm destilliert. Unter 100° (Luftbadtemperatur) destillierte in geringer Menge ein stark sauer reagierendes Öl, das nochmals bei 115–120° (Luftbadtemperatur) unter 12 mm destilliert wurde.



Es dürfte sich bei dieser Säure im wesentlichen um eine Oxybuttersäure handeln.

Bei der Weiterführung der Hochvakuumdestillation sublimierten bei 120–130° (Luftbadtemperatur) farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren bei 159–160° schmolzen und sich als identisch mit 3-Methoxyphthalsäureanhydrid erwiesen.

Vergleichende Titration von Eleutherin und seinem furanoiden Reduktionsprodukt mit Phtalmonopersäure.

Man bereitete sich Lösungen von 272,2 mg (0,001 Mol) Eleutherin und 258,2 mg (0,001 Mol) furanoidem Reduktionsprodukt in 10 cm³ Chloroform, die mit 10 cm³ einer ätherischen Phtalmonopersäure (1 cm³ = 0,0483 g Persäure) versetzt wurden. Gleichzeitig setzte man eine Blindprobe von 10 cm³ Persäure in 10 cm³ Chloroform an. Die Proben wurden in gut schliessenden Schliffkölbchen bei 0° aufbewahrt. Von Zeit zu Zeit wurden aus den Lösungen mit der gleichen Pipette aliquote Teile entnommen und in diesen der Gehalt an unverbrauchter Persäure jodometrisch ermittelt. Im Vergleich zur Blindprobe wurden die folgenden Persäuremengen verbraucht.

nach	Eleutherin	Furanoides Reduktionsprodukt
4 Std.	0,16 cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃	2,82 cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃ (0,94 O-Atome)
6 Std.	0,03 cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃	3,40 cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃ (1,14 O-Atome)
21 Std.	—	3,77 cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃ (1,25 O-Atome)

Eleutherin konnte selbst nach 12-tägiger Einwirkung von Phtalmonopersäure unverändert zurückgewonnen werden (Schmelz- und Mischschmelzpunkt). Die Lösung des furanoiden Reduktionsproduktes färbte sich langsam gelb unter Bildung eines Chinons.

Präparativer Ansatz: Man liess eine ätherische Lösung von 168 mg furanoidem Reduktionsprodukt mit 27,1 mg Phtalmonopersäure 2—3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Verdünnen mit Äther hat man gründlich mit Natriumhydrogencarbonat-, mit Kaliumjodid-, mit Natriumthiosulfat-, mit Natriumhydrogencarbonat- und schliesslich mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Der Eindampfrückstand lieferte nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther, Äther und Methanol-Wasser 105 mg gelbe Kristalle vom Smp. 136,5—137°. Es handelt sich um das Oxychinon XXII.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274,14)

Ber. C 70,04 H 6,60 1 OCH_3 11,32 1 aktiv. H 0,365%
 Gef. „ 70,26; 69,82 „ 6,98; 6,97 „ 11,74; 11,29 „ „ 0,415; 0,307%
 $[\alpha]_D^{19} = +12,0^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 1,677$; Chloroform)

Das Oxychinon XXII löst sich in konz. Schwefelsäure mit intensiv rotvioletter Farbe. Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Beim Erwärmen mit 2-n. Kalilauge erfolgte Zersetzung. Mit $Na_2S_2O_4$ in wässrig-alkoholischer Lösung bei Gegenwart von wenig Soda erfolgte reversible Entfärbung. Beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid trat Zersetzung ein. Mit Pyridin-Essigsäureanhydrid bei 30° entstand ein gelbes, öliges Acetat.

ψ -Eleutherin.

Man liess eine Lösung von 50 mg Oxychinon XXII in 3 cm³ Eisessig mit einer solchen von 12,4 mg Chromsäure in 2 cm³ Eisessig und drei Tropfen Wasser 18 Stunden bei 37° stehen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt und der Ätherauszug mit Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen. Der Eindampfrückstand gab nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser, Äther-Petroläther und Äther 18 mg gelbe Nadeln vom Smp. 127—128°. Es handelt sich um ψ -Eleutherin.

$C_{16}H_{16}O_4$ (272,13) Ber. C 70,55 H 5,93% Gef. C 70,53 H 5,79%

$[\alpha]_D = 0,6^\circ$ ($c = 1,42$; Chloroform)

ψ -Eleutherin gibt einen positiven *Legal*-Test. Mit Kaliumhypoiodid in wässriger Tetrahydrofuranlösung entstand beim gelinden Erwärmen Jodoform, das durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt identifiziert wurde.

Ozonabbau von ψ -Eleutherin. Durch eine Lösung von 50 mg ψ -Eleutherin in wenig Äthylchlorid leitete man unter Kühlung mit Eis-Kochsalz 6 Liter eines 1,5-proz. Ozon-Sauerstoffgemisches. Die farblose Lösung hat man im Vakuum eingedampft und den Rückstand bei Gegenwart von wenig Schwefelsäure mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat gab mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung eine kristalline Fällung, die nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser und nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 147—149° schmolz. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Acetons.

Das Filtrat des Hydrazons wurde zum grossen Teil über einen absteigenden *Liebig*-Kühler eingedampft. Das Destillat hat man mit Kaliumchlorid gesättigt und mit wenig Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem vorsichtigen Einengen des Äthers wurde mit einigen Tropfen ätherischer Diazomethanol-Lösung methyliert und das Lösungsmittel über eine Kolonne vollständig abgedampft. Den öligen Rückstand führte man nach den Angaben von *K. Fink & R. M. Fink* in die Kaliumhydroxamat-Lösung und unterwarf diese an *Whatman*-Papier Nr. 1 mit feuchtem n-Hexanol der Papierchromatographie (bei verschiedenen Konzentrationen). Nach dem Ansprühen mit Eisen(III)-chlorid-Lösung zeigten sich bei allen Konzentrationen blau-violette Flecken mit RF-Werten von 0,21 und 0,44. Beim gleichen Versuch (auf dem gleichen Papier) beobachtete man für das Hydroxamat aus Essigsäure einen RF-Wert = 0,22 und für dasjenige aus Propionsäure ein RF = 0,44. Auf Grund der Farbintensität der Flecken ergibt sich ein Verhältnis Essigsäure:Propionsäure $\sim 1:2$. Beim Ozonabbau von ψ -Eleutherin entstanden somit als leichtflüchtige Stoffe Aceton, Essigsäure und Propionsäure.

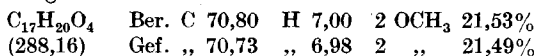
Clemmensen-Reduktion von Dihydro-eleutherin-monomethyläther.

200 mg des im Titel genannten Äthers, 2 g amalgamiertes Zink, 2 cm³ Toluol, 5 cm³ konz. Salzsäure und 2 cm³ Wasser hat man in Wasserstoffatmosphäre 16 Stunden zum Sieden erhitzt. Nachher verdünnte man mit Wasser und schüttelte mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde gründlich mit Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den in wenig Benzol-Petroläther-Gemisch (1:1) aufgenommenen Rückstand hat man an 15 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) chromatographiert.

Fractionen	Lösungsmittel	cm ³	Aussehen
1–2	Benzol-Petroläther 1:1	20	schmierig
3	Benzol-Petroläther 1:1	10	Kristalle
4	Benzol-Petroläther 1:1	10	schmierig
5–9	Benzol-Petroläther 1:1	50	Kristalle
10–14	Benzol-Petroläther 2:1	50	Kristalle
15–17	Benzol-Petroläther 3:1	30	nil
18–20	Benzol	30	nil
21–26	Benzol-Äther 9:1 Äther	60	Öl Spuren schmieriges Öl

Fraktion 3 ergab nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 3 mg farblose Kristalle vom Smp. 118–119°. Grüne Schwefelsäure-Farbreaktion. Im Gemisch mit dem furanoiden Reduktionsprodukt aus Eleutherin deutliche Schmelzpunkterniedrigung. Im Gemisch mit dem entsprechenden Reduktionsprodukt aus Isoeleutherin¹⁾ lag der Smp. bei 119–120°.

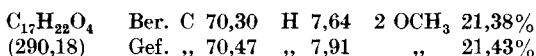
Die Fraktionen 5–14 wurden zweimal aus Methanol umgelöst. Smp. 126–127° (Sintern 125°) (40 mg). Zur Analyse hat man bei 135–140° (Luftbadtemperatur) unter 0,005 mm Druck als gelbliches Öl destilliert.



$$[\alpha]_D^{21} = +79^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 1,454; Chloroform)}$$

Löslich in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe, die alsbald nach grün umschlägt. Es handelt sich bei der Verbindung vom Smp. 126–127° um eine Molekelverbindung aus 1 Teil Dihydro-eleutherin-monomethyläther und 1 Teil Dihydro-alloeleutherin-monomethyläther¹⁾, wofür sich ein $[\alpha]_D = 72^\circ \pm 3^\circ$ (Chloroform) berechnet. 5,88 mg beider Monoäther wurden vereinigt und aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 126–127° (Sintern 125°). Keine Schmelzpunkterniedrigung im Gemisch mit der Verbindung aus Fraktionen 5–14.

Die Fraktionen 21–26 hat man zweimal bei 140–150° (Luftbadtemperatur) unter 0,005 mm Druck destilliert. Man erhielt 70 mg eines leicht gelb gefärbten, viskosen Öles; es handelt sich um den Alkohol XXIV.



$$[\alpha]_D^{21} = +67^\circ \pm 6^\circ \text{ (c = 2,30; Chloroform)}$$

Oxydation zum Oxychinon XXII. 47,8 mg des oben erwähnten Alkohols hat man in 2 cm³ trockenem Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 86 mg Bleitetraacetat in 3 cm³ Chloroform und 0,2 cm³ Eisessig versetzt. Die Lösung färbte sich nach kurzer Zeit gelb. Nach 20 Stunden verdünnten wir mit Äther und schüttelten mit einer

¹⁾ Siehe eine folgende Mitteilung.

Lösung von 1 g Kaliumjodid und 12 g Natriumacetat in 25 cm³ Wasser und anschliessend sofort mit verd. Natriumthiosulfat-Lösung gut durch. Nach dem Waschen mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung dampfte man ein und kochte den Rückstand mit Äther aus. Aus dem Eindampfrückstand des Ätherauszuges erhielt man durch Umlösen aus Methanol-Wasser 24 mg gelbe Kristalle vom Smp. 136°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem auf anderem Weg bereiteten Oxychinon XXII.

$$[\alpha]_D^{18} = +11^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1,000; \text{Chloroform})$$

Zusammenfassung.

Aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* wurde ein bisher unbekanntes, rechtsdrehendes Naphtochinon, Eleutherin (I), isoliert und in seiner Konstitution aufgeklärt. I enthält einen Dimethylisopyranring; es konnte unter Ringöffnung über das furanoide Reduktionsprodukt XVIII in das gelbe, optisch inaktive ψ -Eleutherin (XXIII) umgewandelt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

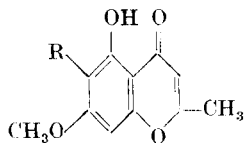
226. Über die Inhaltstoffe von *Eugenia caryophyllata* (L.) Thunbg. V.

Isolierung des Isoeugenitins

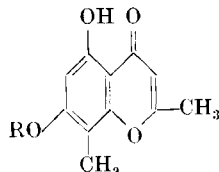
von H. Schmid und A. Bolleter.

(30. VIII. 50.)

Aus den Nelken von wild wachsender *Eugenia caryophyllata* konnten wir bisher die Chromone Eugenin (I)¹), Eugenitin (II)²) und Isoeugenitol (III)³) isolieren und ihre Konstitution aufklären. Die Formeln liessen sich auch synthetisch bestätigen⁴). Man durfte erwarten, dass auch das in Stellung 7 methylierte Isoeugenitol (III), das Isoeugenitin (IV), als Naturstoff auftreten wird. Die letztgenannte Verbindung vom Smp. 147–148° erhielten wir schon früher durch Umlagerung aus Eugenitin (II)²) und auf synthetischem Wege⁴).



I: R = H
II: R = CH₃



III: R = H
IV: R = CH₃

¹) Th. M. Meijer, R. **65**, 843 (1946); Th. M. Meijer & H. Schmid, Helv. **31**, 1603 (1948).

²) H. Schmid, Helv. **32**, 813 (1949).

³) H. Schmid & A. Bolleter, Helv. **32**, 1358 (1949).

⁴) H. Schmid & A. Bolleter, Helv. **33**, 917 (1950).

Lösung von 1 g Kaliumjodid und 12 g Natriumacetat in 25 cm³ Wasser und anschliessend sofort mit verd. Natriumthiosulfat-Lösung gut durch. Nach dem Waschen mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung dampfte man ein und kochte den Rückstand mit Äther aus. Aus dem Eindampfrückstand des Ätherauszuges erhielt man durch Umlösen aus Methanol-Wasser 24 mg gelbe Kristalle vom Smp. 136°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem auf anderem Weg bereiteten Oxychinon XXII.

$$[\alpha]_D^{18} = +11^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1,000; \text{Chloroform})$$

Zusammenfassung.

Aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* wurde ein bisher unbekanntes, rechtsdrehendes Naphtochinon, Eleutherin (I), isoliert und in seiner Konstitution aufgeklärt. I enthält einen Dimethylisopyranring; es konnte unter Ringöffnung über das furanoide Reduktionsprodukt XVIII in das gelbe, optisch inaktive ψ -Eleutherin (XXIII) umgewandelt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

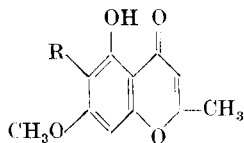
226. Über die Inhaltstoffe von *Eugenia caryophyllata* (L.) Thunbg. V.

Isolierung des Isoeugenitins

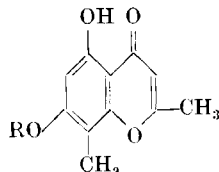
von H. Schmid und A. Bolleter.

(30. VIII. 50.)

Aus den Nelken von wild wachsender *Eugenia caryophyllata* konnten wir bisher die Chromone Eugenin (I)¹), Eugenitin (II)²) und Isoeugenitol (III)³) isolieren und ihre Konstitution aufklären. Die Formeln liessen sich auch synthetisch bestätigen⁴). Man durfte erwarten, dass auch das in Stellung 7 methylierte Isoeugenitol (III), das Isoeugenitin (IV), als Naturstoff auftreten wird. Die letztgenannte Verbindung vom Smp. 147–148° erhielten wir schon früher durch Umlagerung aus Eugenitin (II)²) und auf synthetischem Wege⁴).



I: R = H
II: R = CH₃



III: R = H
IV: R = CH₃

¹) Th. M. Meijer, R. **65**, 843 (1946); Th. M. Meijer & H. Schmid, Helv. **31**, 1603 (1948).

²) H. Schmid, Helv. **32**, 813 (1949).

³) H. Schmid & A. Bolleter, Helv. **32**, 1358 (1949).

⁴) H. Schmid & A. Bolleter, Helv. **33**, 917 (1950).

Es gelang nun, aus der mit Natriumhydrogen- und Natriumcarbonat-Lösung, sowie mit 1–2 proz. Kalilauge erschöpfend extrahierten ätherischen Mutterlauge durch Ausziehen mit 5-proz. Kalilauge das gesuchte Isoeugenitin (IV) in geringer Menge rein abzutrennen. Die Identifizierung erfolgte durch den Smp. (147,5–148°), die Mischprobe und die Analyse. Auch in der blauen Eisen(III)-chlorid-Farbreaktion und den Absorptionsspektren (Fig. 1) konnten zwischen Naturprodukt und Vergleichspräparat keine Unterschiede beobachtet werden. Es ist interessant, dass das in den Spektren von Eugenin (I)¹⁾ und Eugenitin (II)²⁾ nur angedeutete Maximum bei 329 m μ im Absorptionsspektrum von Isoeugenitin (IV) ausgeprägt auftritt.

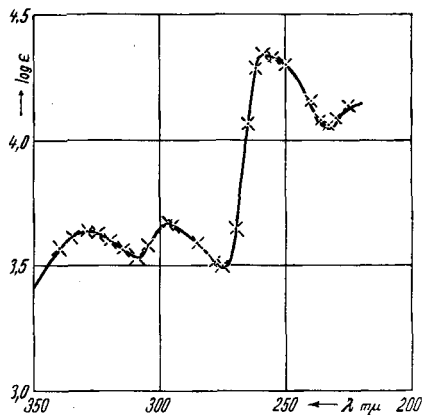


Fig. 1.

Isoeugenitin (in Alkohol)

— nat. Isoeugenitin

x synth. Isoeugenitin

Der „Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich“ danken wir für die gewährte Hilfe.

Experimenteller Teil.

Die bereits in einer früheren Arbeit³⁾ erwähnten, mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumcarbonat-Lösung erschöpfend ausgeschüttelten Mutterlaugen aus Nelken wild wachsender *Eugenia caryophyllata* wurden in stark verdünnter, ätherischer Lösung in einen Perkulator von 1 m Länge eingefüllt. Während mehreren Wochen wurde hierauf Kaliumhydroxydlösung steigender Konzentration nach folgendem Schema langsam durchtropfen gelassen (s. Tabelle S. 1772).

Aus den angesäuerten Fraktionen schied sich neben einem bereits früher isolierten Stoff (Eugenin⁴⁾) aus der Fraktion 5 ein flockiger, braunschwarzer Niederschlag ab. Nach mehrtägigem Stehen saugte man das dunkle Pulver ab und wusch mit Wasser nach.

¹⁾ Th. M. Meijer, R. **65**, 843 (1946); Th. M. Meijer & H. Schmid, Helv. **31**, 1693 (1948).

²⁾ H. Schmid, Helv. **32**, 813 (1949).

³⁾ Helv. **32**, 1358 (1949).

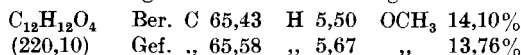
⁴⁾ Helv. **31**, 1603 (1948).

Fraktion	KOH-Konz.	Laugenmenge	Isolierte Substanz
1	0,5%	10,8 l	Öl, nicht untersucht
2	0,5%	5,7 l	fast farblose Nadeln (Eugenin)
3	2%	8,0 l	Öl mit wenig festen Bestandteilen, nicht untersucht
4	5%	3,2 l	Öl, nicht untersucht
5	5%	0,8 l	braunschwarze Flocken

Der Rückstand wurde nun in 2 Portionen bei 0,04 mm aus einem Kugelhörnchen destilliert. Bis 170° (Badtemperatur) kam ein gelbes Öl über. Es hinterblieb viel dunkler Rückstand. Das Öl wurde zweimal aus Alkohol umgelöst und die erhaltenen Kristalle anschliessend bei 110—115° (Luftbadtemperatur) unter 0,001 mm sublimiert, wobei man etwas Vor- und Nachlauf abtrennte. Nach dem Umlösen aus Aceton-Petroläther erhielt man 110 mg gelbliche Nadeln vom Smp. 139—143°. Nach weiteren Kristallisationen aus Alkohol und Aceton-Wasser stieg der Smp. auf 143—144°. Das Produkt wurde nun in benzolischer Lösung an neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II—III, 45 × 8 mm) adsorbiert. Die Säule färbte sich dabei intensiv gelb. Im Durchlauf fing man die folgenden Fraktionen auf:

Fraktion 1	Benzol	viel Kristalle, Smp. 146—147°
Fraktion 2	Benzol	wenig Kristalle, Smp. 146—147°
Fraktion 3	Benzol	wenig Kristalle, Smp. 145—147°
Fraktion 4	Benzol + 3% Äther	wenig Kristalle, Smp. 147°
Fraktion 5	Benzol + 30% Äther	wenig Kristalle, Smp. 144—146°
Fraktion 6 }	Äther	wenig Kristalle, Smp. 142—145°
Fraktion 7 }		

Die Fraktionen 1—4 wurden vereinigt und aus 80-proz. Alkohol umgelöst. Smp. der leicht gelblichen Nadeln 147,5—148° unter teilweiser, vorhergehender Sublimation. Der Smp. der erstarrten Schmelze lag um 7° tiefer. Beim Animpfen beobachtete man wieder den höheren Smp. Es handelt sich dabei offenbar um Dimorphie. Die Mischprobe mit authentischem Isoeugenitin¹⁾ (Smp. 147—147,5°) schmolz bei 147—147,5°. Die blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion und die Absorptionsspektren zeigen ebenfalls die Identität der beiden Verbindungen. Ausbeute ca. 25 mg.



Sämtliche Mutterlaugen mit Ausnahme der ersten wurden vereinigt, in wenig Chloroform gelöst und mit reichlich Äther verdünnt. Diese Lösung wurde in Portionen so oft mit 5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, bis auf Zusatz von Säure nur mehr eine schwache Trübung auftrat. Die ausgeschiedenen Nadeln saugte man nach längerem Stehen bei 0° ab. Nach dem Trocknen löste man in Benzol und filtrierte durch eine Säule von neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II—III, 30 × 8 mm). Die mit Benzol und mit Benzol-10% Äther-Gemisch eluierbaren Anteile lieferten nach dem Umlösen aus Alkohol noch 47 mg wenig reines Isoeugenitin vom Smp. 133—142°.

Zusammenfassung

Aus den Nelken wild wachsender *Eugenia caryophyllata* (L.) Thunbg. wurde das Isoeugenitin (2,8-Dimethyl-5-oxy-7-methoxychromon) isoliert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. **32**, 813 (1949) und **33**, 917 (1950).

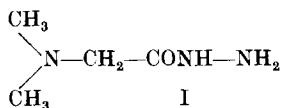
227. N-Dimethylglycin-hydrazid-hydrochlorid, Reagenz zur Isolierung und Charakterisierung von Carbonyl-Derivaten

von M. Viscontini und J. Meier.

(30. VIII. 50.)

Die verschiedenen *Girard*-Reagenzien haben sich in den letzten Jahren für die Organiker als wichtige Hilfsmittel erwiesen; die geringen Unvollkommenheiten, welche man ihnen vorwerfen konnte, haben ihre Bedeutung zur Isolierung von Ketonen kaum vermindert. Auch die Isolierung von Aldehyden ist, trotz der gegenteiligen Meinung der Entdecker¹⁾ dieser Reagenzien möglich. *Lederer & Nachmias*²⁾ haben gezeigt, dass die Reagenzien T und P, wenn sie rein, d. h. vollkommen von Hydrazin-hydrochlorid befreit sind, mit den Aldehyden lösliche Hydrazone bilden, die leicht mit verdünnter Salzsäure verseift werden können. Leider sind die Reagenzien von *Girard & Sandulesco* selten so rein, und dieser Umstand bildet einen der vorhin erwähnten kleinen Nachteile; ausserdem sind sie sehr hygroskopisch und schwierig aufzubewahren; meist ist man gezwungen, sie kurz vor der Verwendung zuzubereiten. Schliesslich eignen sich die mit ihrer Hilfe hergestellten Hydrazone wegen ihrer Wasserlöslichkeit bei allen pH-Werten schlecht zur Isolierung.

Nun verschwinden aber alle diese Nachteile, die an die Gegenwart einer quaternären Ammoniumsalzgruppe in der Molekel der Reagenzien gebunden sind, wenn man Derivate verwendet, die eine tertiäre Aminogruppe in ihrer Molekel einschliessen. So hat sich in unseren Händen das Hydrazid des N-Dimethylglycins (I) als gutes Reagenz auf Aldehyd und Ketone erwiesen.



Seine Synthese, die im experimentellen Teil beschrieben ist, bietet nicht mehr Schwierigkeiten als diejenige des Reagenz T. Wir isolieren das Hydrazid in Form des nicht hygroskopischen Monohydrochlorids, welches sich leicht umkristallisieren lässt. Dieses Reagenz, für welches wir die Benennung „Reagenz D“ (Dimethyl) vorschlagen, kann ohne besondere Vorsichtsmassnahmen aufbewahrt, gelagert und sogar mehrere Wochen an der Luft stehen gelassen werden, ohne dass die Kristalle dadurch eine Veränderung erleiden.

¹⁾ *Girard & Sandulesco, Helv. 19, 1098 (1936).*

²⁾ *Lederer & Nachmias, Bl. 1949, 400.*

Das Dihydrochlorid des Reagenz D ist schon zum Studium des Polarogramms des Iso-dehydro-androsterons¹⁾ benutzt worden. Die Autoren, die es verwendet haben, sind sich der Wichtigkeit dieser Substanz nicht bewusst geworden, wahrscheinlich weil deren Synthese schwierig ist, weil sie nicht erkannten, dass die mit ihm hergestellten Hydrazone leicht isoliert werden können und da ihr Dihydrochlorid hygroskopisch ist.

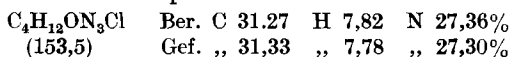
In Form des Monohydrochlorids reagiert Reagenz D mit Aldehyden und Ketonen, in Alkohol oder Wasser, mit oder ohne Essigsäure, nach Erwärmen oder bei Zimmertemperatur, sehr rasch.

Die auf diese Weise erhaltenen Hydrochloride der Hydrazone weisen ähnliche Eigenschaften auf wie die Hydrazone mit quaternären Ammoniumsalzgruppen und werden in der Kälte unter dem Einfluss von n. oder 2 n. Salzsäure leicht hydrolytisch zerlegt. Bei der Neutralisation ihrer wässrigen Lösungen mit Soda fallen die freien Hydrazone aus, die im allgemeinen gut kristallisiert sind und scharfe Schmelzpunkte besitzen. Als Beispiele beschreiben wir im experimentellen Teil die Gewinnung und die Reinigung eines Aldehydhydrazons, eines Steronhydrazons und die Trennung eines Gemisches von Cholesterin und von Cholestenon.

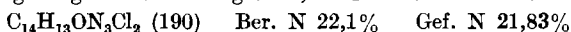
Experimenteller Teil.

N-Dimethylglycin. Um leicht und mit guter Ausbeute N-Dimethylglycin zu gewinnen, empfehlen wir folgendes Verfahren: Man löst in gut gekühltem Benzol 2 Mole reines Dimethylamin und gibt langsam 1 Mol Monochloressigsäure-äthylester dazu. Nach 24 Stunden filtriert man das Dimethylamin-hydrochlorid, aus dem man das freie Amin zurückgewinnen kann, ab und rektifiziert, nachdem das Benzol durch Destillation entfernt worden ist, den zurückgebliebenen Ester im Vakuum. Das reine Produkt destilliert bei 48—49°/12 mm. Die Ausbeute übersteigt bei sorgfältiger Arbeitsweise 80%.

N-Dimethylglycin-hydrazid-hydrochlorid. Man erwärmt während zwei Stunden auf dem Wasserbad eine Lösung von 5,5 g N-Dimethylglycin-äthylester und 2 g Hydrazinhydrat in 10 cm³ abs. Alkohol. Hierauf lässt man die Lösung 24 Stunden stehen, verdünnt sie mit 40 cm³ Alkohol, kühlt sie auf 0° ab und fügt vorsichtig 5-n. Salzsäure hinzu. Das Hydrazidmonohydrochlorid fällt nach dem Kratzen der Gefässwandungen aus; man fügt mehr Salzsäure hinzu, bis die Ausfällung beendet ist, jedoch soll die Flüssigkeit ständig eine leicht alkalische Reaktion aufweisen. Das auf diese Weise erhaltene Produkt bildet ein mikrokristallines Pulver und ist bereits rein. Man erhält durch Auflösen im Wasser und Ausfällen mit Alkohol gut ausgebildete Kristalle. Die Ausbeuten betragen ca. 80% der Theorie. Smp. 181°.



N-Dimethylglycin-hydrazid-dihydrochlorid. Man löst das Monohydrochlorid in sehr wenig Wasser auf und fügt 5-n. Salzsäure bis zur sauren Reaktion hinzu. Um die Spaltung des Hydrazids, welche sehr leicht vor sich geht, zu vermeiden, ist dabei starke Kühlung notwendig. Nach Zugabe von absolutem Alkohol fällt ein kristallisiertes, nicht hygroskopisches Dihydrochlorid vom Smp. 214,5° aus. Auf dem Laboratoriumstisch einige Tage der Luft ausgesetzt, erleidet es keinerlei Veränderung.



¹⁾ Barnett & Morris, Biochem. J. **40**, 450 (1946).

Isolierung des Cholestenons mit Reagenz D. Man löst etwas Cholestenon in einer alkoholischen Lösung, welche 10% Essigsäure und 10% Reagenz D enthält, in der Weise, dass ein leichter Überschuss an Reagenz D vorhanden ist (1,25:1). Hierauf wird $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlung verdünnt man mit 10 cm³ eisgekühltem Wasser. Die Lösung bleibt dabei klar.

Nun gibt man Salzsäure hinzu, bis die Lösung ungefähr 2-n. ist. Sie trübt sich schnell, und das Cholestenon wird fast quantitativ ausgefällt.

Bei einem Versuch mit 200 mg Cholestenon wurden 180 mg zurückgewonnen (Mischschmelzpunkt mit reinem Cholestenon ergibt keine Depression: 82°).

Wenn man die saure Lösung, welche das Hydrazon gelöst enthält, mit 2-n. Soda genau neutralisiert, so scheidet sich ein Gel des freien Hydrazons aus. Die Fällung ist vollständiger und das Gel trennt sich leichter, wenn man ein wenig Kochsalz hinzufügt. Man filtriert durch ein grosses Filterpapier und trocknet das Gel über Phosphorpentoxyd. Wird das so erhaltene Produkt in Benzol gelöst, die Lösung vom ungelösten Kochsalz abfiltriert, so kann die Verbindung aus der Benzollösung durch Zugabe von Petroläther wieder ausgefällt werden. Man trocknet sie über Phosphorpentoxyd. Schmelzpunkt unscharf 180–190°.

$C_{31}H_{53}ON_3$ (483) Ber. N 8,65% Gef. N 8,46%

Das Derivat ist gut löslich in Alkohol und Benzol, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.

Trennung eines Gemisches von Cholesterin-Cholestenon. Man behandelt ein Gemisch von gleichen Teilen Cholesterin und Cholestenon mit dem Reagenz D unter den oben beschriebenen Bedingungen. Wenn man die alkoholische Lösung mit eisgekühltem Wasser verdünnt, erhält man einen voluminösen Niederschlag von Cholesterin, den man in Äther aufnimmt. Um die Emulsion, welche sich dann bildet, besser zu trennen, fügt man eine grosse Menge Kochsalz hinzu. Durch Ansäuern der wässrigen Lösung erhält man nach ungefähr einer Stunde einen Niederschlag von reinem Cholestenon (Mischschmelzpunkt mit Ausgangsmaterial: keine Depression).

N-Dimethylglycin-hydrazon des m-Nitrobenzaldehyds. Man bereitet eine wässrige Lösung mit 10% des Reagenzes D. Hierauf trägt man den pulverisierten Aldehyd ein und schüttelt die Mischung kräftig, bis der Aldehyd vollkommen aufgelöst ist. Dann filtriert man Verunreinigungen ab.

Fügt man zu dieser Lösung starke Säure, so erhält man sofort reinen m-Nitrobenzaldehyd, der mit dem Ausgangsprodukt keine Depression ergibt. Smp. 59°.

Das N-Dimethylglycin-hydrazon des Aldehyds wird ausgefällt, wenn man die saure Lösung mit 2-n. Soda genau neutralisiert. Umkristallisation aus Alkohol/Wasser. Smp. 143°.

$C_{11}H_{14}O_3N_4$ Ber. C 52,75 H 5,6 N 22,4 %
(250) Gef. „ 52,53 „ 5,78 „ 22,54%

Das Hydrazon ist löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser und Äther. Es löst sich in einem Überschuss von Soda.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung eines neuen Reagenzes, des N-Dimethylglycin-hydrazid-hydrochlorids beschrieben, das sich wie *Girard*-Reagenz zur Isolierung von Aldehyden und Ketonen eignet.

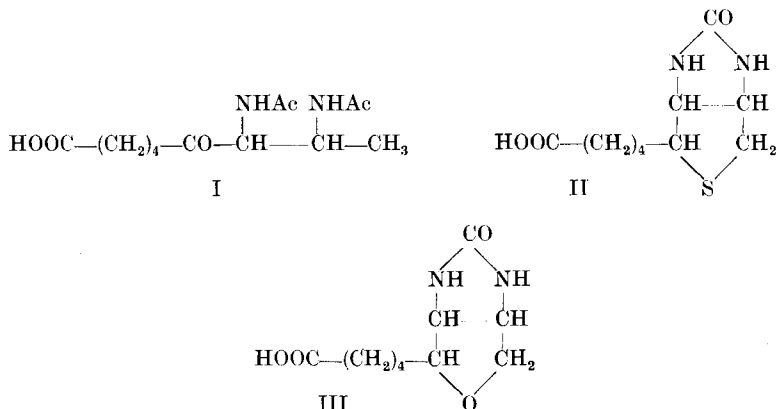
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

228. Synthesen in der Biotinreihe. II. Derivate der 7,8-Diamino-6-keto-9-oxy-nonansäure und des Oxybiotins

von C. A. Grob und F. Reber.

(30. VIII. 50.)

Wir beschrieben kürzlich die Synthese der beiden diastereomeren 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäuren (I)¹⁾. Wie in jener Mitteilung erwähnt, wurde gleichzeitig auch die Herstellung der analogen ω -substituierten Säuren vom Typus der Verbindung X, welche das Kohlenstoffgerüst des Biotins (II) enthalten, unternommen. Obschon sich diese Verbindungen zum Aufbau von Derivaten des Oxybiotins²⁾ (O-Heterobiotin)³⁾ (III) eignen, gelang uns ihre Überführung in Verbindungen mit der Struktur des Biotins nicht. Es zeigte sich vielmehr, dass die Säuren X, XV und XVII beim Versuche, den Thiophanring über die C-Atome 6 und 9 zu schliessen, in noch undurchsichtiger Weise reagieren. Diese schon längere Zeit zurückliegenden Versuche mussten vorzeitig abgebrochen werden und sind deshalb nicht abgeschlossen. Die wichtigsten Resultate geben wir im folgenden bekannt.



Der Aufbau der substituierten Nonansäuren X, XV und XVII erfolgte nach dem in der 1. Mitteilung eingehend beschriebenen Verfahren, ausgehend von Nitromethyl-cyclohexen (V). Es wurden jedoch an Stelle von Acetaldehyd Äther des Glykolaldehyds, wie Äthoxy-acetaldehyd (IVa) bzw. Benzyloxy-acetaldehyd (IVb) zur Einführung

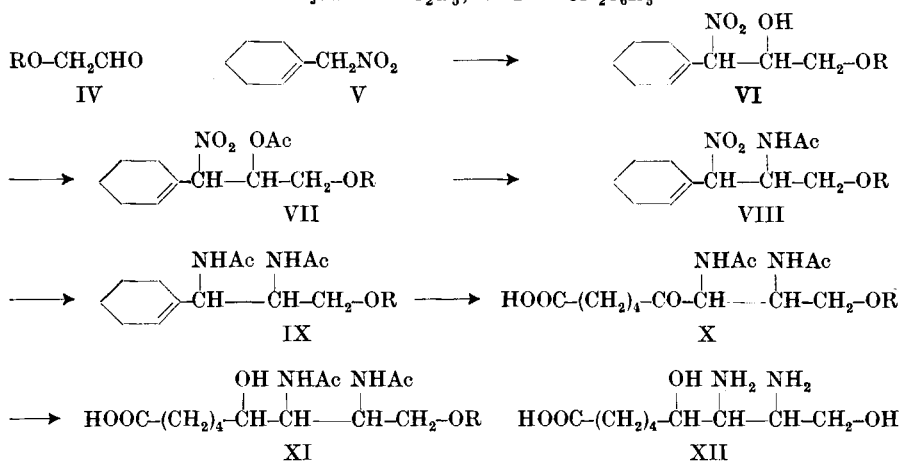
¹⁾ C. A. Grob & W. von Tscharner, *Helv.* **33**, 1070 (1950).

²⁾ K. Hofmann, *Am. Soc.* **67**, 694, 1459 (1945).

³⁾ R. Duschinsky, L. A. Dolan, D. Flower & S. H. Rubin, *Arch. Biochem.* **6**, 480 (1945).

der Kohlenstoffatome 8 und 9 verwendet. Die einzelnen Stufen (V bis X) sind auf folgendem Schema angegeben:

a: R jeweils = C_2H_5 ; b: R = $CH_2C_6H_5$



Das 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-3-äthoxy-propan (VIa) lag als Gemisch der beiden Diastereomeren vor und wurde als solches zu VIIa acetyliert und mit Ammoniak in VIIIa übergeführt. Vom Nitroacetamino-derivat VIIIa wurden beide diastereomeren Formen isoliert, nämlich ein kristallines vom Smp. 80° (A-Reihe) und ein öliges (B-Reihe). Die beiden Racemate, welche wechselseitig ineinander überführbar sind, wurden getrennt weiter verarbeitet. Die Reduktion zu IXa und die oxydative Spaltung des Cyclohexenringes mit Ozon erfolgte auch hier ohne Schwierigkeit. In dieser Weise wurden die beiden diastereomeren Ketosäuren Xa vom Smp. 124° (A-Reihe) und 102° (B-Reihe) erhalten.

Die katalytische Hydrierung der Ketogruppe in Xa erfolgt relativ leicht, was im Gegensatz zu unseren Beobachtungen an der ω -unsubstituierten Verbindung I steht. Wie früher erwähnt¹⁾, liess sich diese Verbindung unter keinen Umständen zur entsprechenden 6-Oxysäure reduzieren. Wir haben zur Zeit keine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten.

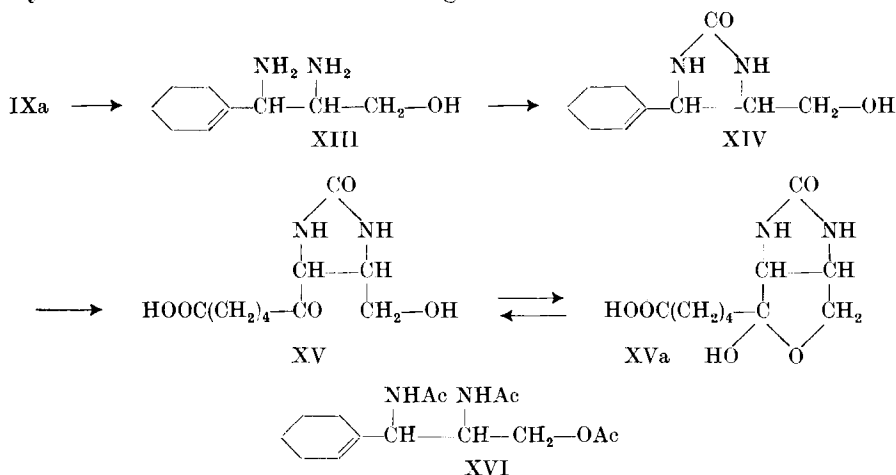
Die Ketosäure Xa (B-Reihe) wurde als Natriumsalz über Raney-Nickel hydriert. Aus dem Reaktionsgemisch konnte nur eine 6-Oxysäure XIa vom Smp. 156° kristallisiert erhalten werden. Bemerkenswerterweise lieferte die isomere Ketosäure Xa (A-Reihe) unter den gleichen Bedingungen dieselbe Oxysäure vom Smp. 156° neben öligen Isomeren. Dieses Resultat kann nur so gedeutet werden, dass unter den alkalischen Bedingungen teilweise Inversion an C-7, welches der Carbonylgruppe benachbart ist, eintritt. Die in der Mutter-

¹⁾ Siehe 1. Mitteilung.

lauge verbliebenen isomeren Oxysäuren konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Die Reduktion des Methylesters der Ketosäure Xa (A-Reihe) über *Raney*-Nickel bei 20 Atm. und 100° lieferte ein kristallisiertes Gemisch isomerer Methylester von XIa. Beim Versuche diese Verbindungen mittels 48-proz. Bromwasserstoffsäure zur 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäure (XII) zu hydrolysieren, trat weitgehende Zersetzung der Molekel ein. Offenbar ist die α,δ -Dioxy- β,γ -diamino-Gruppierung empfindlich gegen starke Säure.

Diese Resultate bewogen uns, die analoge Ketosäure XV, in welcher die beiden Aminogruppen in einem Imidazolidonring eingebaut sind, herzustellen. Es wurde daher die Verbindung IXa (B-Reihe) mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure zur Diamino-oxy-Verbindung XIII gespalten und der Imidazolidonring mit Phosgen zu XIV geschlossen. Auffallenderweise verläuft auch hier die Ozonisierung der cyclischen Verbindung bedeutend schlechter als die der offenkettigen Verbindung IXa¹). Immerhin konnte das 4-Oxymethyl-5-(ω -carboxy-valeryl)-imidazolidon (XV) vom Smp. 152° in 35-proz. Ausbeute erhalten werden. Diese Verbindung dürfte weitgehend in der Cyclohalbacetal-Form XVa vorliegen.



In diesem Zeitpunkt erhielten wir Kenntnis einer Arbeit von *Duschinsky & Dolan*²⁾, in welcher die Herstellung einer Verbindung derselben Struktur XV vom Smp. 140° (u. Zers.) durch Hydrierung eines entsprechend substituierten Imidazolderivates beschrieben wird. Erstere Verbindung liess sich durch weitere Hydrierung über Platin in Eisessig in biologisch aktives Oxybiotin (O-Heterobiotin) (III) überführen, in welchem die Ringe cis-ständig verknüpft sind.

¹⁾ Siehe 1. Mitteilung.

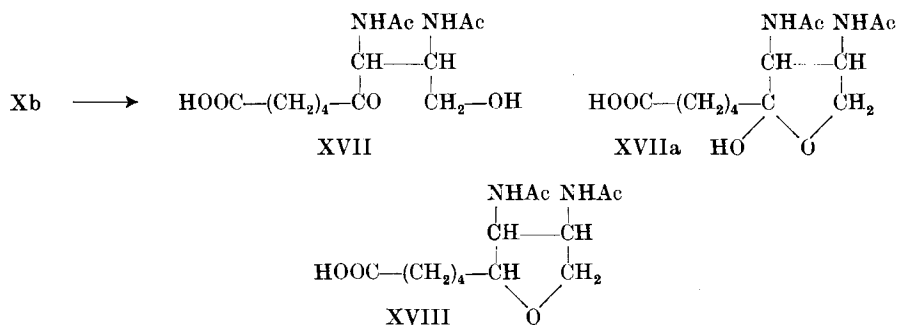
²⁾ *R. Duschinsky & L. A. Dolan*, Festschrift *E. C. Barell*, p. 164, Basel 1946.

Aus diesem Grunde müssen in unserer Verbindung XV (B-Reihe) vom Smp. 152° die beiden Substituenten am Imidazolidonring transständig angeordnet sein. Die Verbindung von *Duschinsky & Dolan* entspricht somit sterisch den Derivaten unserer A-Reihe. Wir haben auf die Durchführung der analogen Reaktionsfolge bei der Verbindung IXa (A-Reihe) in Anbetracht der erwähnten Arbeit verzichtet.

Es hatte sich bisher gezeigt, dass die Verbindungen IXa und XIa die ziemlich drastischen Bedingungen, welche nötig sind, um die Äthoxygruppe abzuspalten, schlecht vertragen. Es wurde deshalb die Reaktionsfolge V bis X unter Verwendung von Benzyloxy-acetaldehyd¹⁾ als Ausgangsmaterial durchgeführt. Bekanntlich werden Benzyläther unter bedeutend milderen Bedingungen sauer hydrolysiert und sind zudem durch katalytische Hydrierung spaltbar. Die einzelnen Reaktionen verliefen glatt. Grosse Schwierigkeiten bot jedoch die Auftrennung der beiden diastereomeren Racemate IXb, was erst durch verlustreiche fraktionierte Kristallisation gelang. Beide Isomere schmolzen bei 166°, gaben zusammen aber eine deutliche Depression. Es wurde grösstenteils mit Isomerengemischen weitergearbeitet.

Bei der Hydrolyse des Isomerengemisches IXb mit 15-proz. Salzsäure wurde die Benzylgruppe abgespalten. Die so erhaltene Diamino-oxy-Verbindung XIII lieferte nach der Acetylierung zwei isomere Triacetyl-derivate XVI vom Smp. 228° und 157°. Erstere war identisch mit der aus IXa (B-Reihe) durch Hydrolyse und Reacetylierung erhaltenen Verbindung.

Die Ozonisierung der Verbindung IXb lieferte die gesuchte Ketosäure Xb, welche aber als Isomerengemisch vorlag und nur schwer aufzutrennen war. Sie lieferte kristallisierte Methylester.



Bei der Reduktion der Ketosäure Xb über Palladium-Kohle wurde schnell ein Mol Wasserstoff aufgenommen unter Abspaltung des Benzylrestes als Toluol und unter Bildung der sirupösen Oxy-ketosäure XVII. Diese dürfte wiederum weitgehend in der tautomeren Form XVIIa vorliegen. Bei der Weiterhydrierung über Palladium-

¹⁾ *S. Sabatay & D. N. Mira*, C. r. **194**, 617 (1932).

Kohle wurde langsam ein zweites Mol Wasserstoff unter Bildung einer Verbindung $C_{13}H_{22}O_5N_2$ aufgenommen, welche nur das Tetrahydrofuran-derivat XVIII sein kann. Dieser Ringschluss findet seine Parallele in der erwähnten Überführung des Imidazolidonderivates XV in Oxybiotin (II). Hier liegt somit ein weiterer Weg zum Aufbau von Verbindungen mit der Struktur des Oxybiotins vor.

Interessant sind die Ergebnisse der mikrobiologischen Prüfung einiger der hergestellten Verbindungen. Folgende Tabelle zeigt die Biotin-Wirkung gemessen an einer Melasse-Brennhefe, an *Lactobacillus arabinosus*, *Lactobacillus helveticus* und *Streptococcus faecalis*. Die Aktivitäten beziehen sich auf Biotin = 1.

	Hefe	Lb. arabino- sus	Lb. helveti- cus	Str. faecalis
Biotin	1	1	1	1
DL-Desthiobiotin	aktiv ¹⁾	1:500 000	1:100 000	1:500 000
7,8-Bis-acetylamino-6-keto-9-äthoxy-nonansäure (Xa):	1:200 000	—	—	—
7,8-Bis-acetylamino-6-keto-9-benzyloxy-nonansäure (Xb):	—	1:50 000	1:50 000	1:100 000
		} vermutlich } A-Reihe		

Es besitzt also jeweils eine der beiden diastereomeren Ketosäuren Xa bzw. Xb eine nicht unbeträchtliche Biotinwirkung, was möglicherweise mit deren Überführbarkeit in Oxybiotin zusammenhängt. Die Zahlen beziehen sich auf die DL-Verbindungen, in welchen vermutlich nur ein Antipode biologisch aktiv ist.

Die Verbindung XV, für welche, wie bemerkt, trans-Konfiguration folgt, ist erwartungsgemäss völlig unwirksam. Die beiden isomeren Ketosäuren der Struktur I erwiesen sich auch bei allen vier Mikroorganismen als völlig unwirksam. Andere Substanzen konnten leider nicht mehr untersucht werden.

Wir danken der *Haco Gesellschaft AG.*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit. Ferner danken wir Herrn Prof. *T. Reichstein* für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, und Herrn Dr. *V. Kocher*, Mikrobiologisches Laboratorium St. Jakob, Basel, für die Durchführung der Biotinbestimmungen.

Experimenteller Teil.

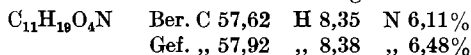
Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler-Block* bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-3-äthoxy-propan (VIa). 17 g Äthoxyacetal²⁾ wurden mit 17 cm³ Wasser und 7 Tropfen 2-n. Salzsäure auf dem Dampfbad unter Durchleiten von Stickstoff erhitzt. Nachdem das Gemisch homogen geworden war, wurde noch 20 Minuten weiter erhitzt. Die abgekühlte Lösung des Aldehyds wurde mit

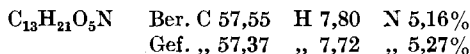
¹⁾ *V. du Vigneaud* und Mitarb., J. Biol. Chem. **146**, 475 (1942).

²⁾ *E. Späth*, M. **36**, 4 (1915).

14,1 g Nitromethylcyclohexen¹) in 16 cm³ 95-proz. Alkohol und dann unter Eiskühlung mit 0,8 cm³ 50-proz. Kalilauge versetzt. Das Gemisch wurde während 50 Stunden bei ca. 35° stehen gelassen und dann unter Eiskühlung mit 0,3 cm³ Eisessig versetzt. Die saure Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit verd. KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Äthers verbliebene Öl wurde im Vakuum fraktioniert. Bei 12 mm wurde zunächst Alkohol entfernt. Die weitere Destillation bei 0,3 mm lieferte nach wenig Vorlauf von unverändertem Nitromethylcyclohexen 14 g (58%) Nitroalkohol, Sdp. 125–130°, $n_D^{18} = 1,4918$. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert und ein hellgelbes Öl erhalten, welches teilweise durchkristallisierte und ein Isomergemisch darstellte.

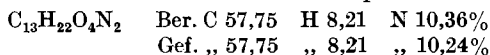


1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetoxy-3-äthoxy-propan (VIIa). 12,9 g Nitroalkohol wurden tropfenweise mit 6,5 g frisch destilliertem Acetylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluss versetzt und zur Einleitung der Reaktion leicht erwärmt. Bis zum Abklingen der Reaktion wurde mit einem Wasserbad von 20° gekühlt. Anschliessend wurde 1 Stunde auf 50° erwärmt. Nach Zusatz von Äther wurde mit Wasser gewaschen, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes bei 0,03 mm lieferte 14,3 g (95%) eines hellgelben, dickflüssigen Öls, Sdp. 109–112°, $n_D^{23} = 1,4718$.



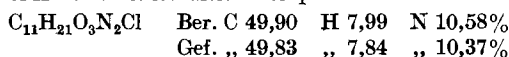
1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-amino-3-äthoxy-propan. 125 cm³ Dioxan wurden bei 20° mit trockenem Ammoniak gesättigt. Unter Einleiten von Ammoniak und mech. Rühren wurden 19,7 g obiger Acetoxyverbindung, gelöst in 95 cm³ Dioxan, innerhalb 1½ Stunden zugetropft. Bei schwachem Ammoniakstrom wurde noch 5 Stunden weitergerührt und darauf vom Ammoniumacetat abgenutscht und überschüssiger Ammoniak durch schwaches Evakuieren abgesaugt.

Acetylderivat VIIIa. Die Dioxanlösung wurde langsam mit 95 cm³ Acetanhydrid versetzt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei ca. 50° zur Trockne verdampft, der Rückstand in viel Äther aufgenommen, dieser mehrmals mit wenig KHCO₃-Lösung und dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (19,4 g) wurde in Äther gelöst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt, wobei sich Stäbchen des höher schmelzenden Isomeren (A-Reihe) (6,92 g), Smp. 67–76°, ausschieden. Kristallisation aus Äther-Petroläther oder Essigester-Petroläther erhöhte den Schmelzpunkt auf 78–80°.



Obige ätherische Mutterlauge wurde zur Abtrennung des restlichen Nitro-acetylamins während 1 Stunde mit 60 cm³ 2-n. NaOH geschüttelt. Die alkalische Lösung des Natriumsalzes wurde mit Äther gewaschen und unter Eiskühlung mit 8 cm³ Eisessig neutralisiert. Das ausfallende Öl wurde mit Äther extrahiert und dieser mit verd. KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieben 10,73 g eines gelben Öles, das zur Hauptsache das zweite Isomere (B-Reihe) darstellte und auch bei –70° nicht kristallisierte. Totalausbeute 90%.

Hydrochlorid. Eine wie oben beschrieben hergestellte Lösung des Nitroamins in Dioxan wurde bei möglichst tiefer Temperatur zur Trockne verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und unter Eiskühlung vorsichtig mit einer ätherischen HCl-Lösung versetzt. Der entstandene Kristallbrei wurde abgenutscht, mit abs. Äther gewaschen und die feinen Nadeln aus Methanol-Äther umkristallisiert. Smp. 146–149° unter Zersetzung.



¹) C. A. Grob & W. v. Tschanner, Helv. 33, 1070 (1950).

Benzoylderivat. Das wie oben isolierte Nitroamin wurde mit einem kleinen Überschuss von Benzoylchlorid und Pyridin 4 Stunden auf 40° erwärmt, mit Wasser versetzt und 1 Stunde stehen gelassen. Dann wurde Äther zugegeben, mit KHCO_3 -Lösung, 2-n. HCl und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die ätherische Lösung eingedampft. Aus Methanol-Äther wurden Nadeln, Smp. 139—140°, erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$	Ber. C 65,04	H 7,28	N 8,43%
	Gef. „ 65,27	„ 7,41	„ 8,10%

1-Cyclohexenyl-1, 2-bis-acetylamino-3-äthoxy-propan (IXa).

A-Reihe. 4 g amalgamiertes Aluminiumgriess wurden mit einer Lösung von 1,3 g des obigen Nitro-acetylamins (Smp. 78—80°) überschichtet. Unter mech. Rühren wurden langsam 8 cm³ Wasser zugetropft und anfänglich mit Wasser gekühlt. Nach 15stündigem Rühren wurde vom Aluminiumhydroxyd abgenutscht und letzteres gründlich mit heissem Methanol extrahiert. Die vereinigten Äther- und Methanollösungen wurden eingedampft, der sirupöse Rückstand (1,0 g) in wenig Äther gelöst und mit 2 cm³ Acetanhydrid übergossen. Es schied sich sofort das kristallisierte Bis-acetylamin-derivat aus. Eindampfen und Kristallisation aus Äther lieferte 1,07 g (79%) Prismen, Smp. 166—168°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 63,80	H 9,28	N 9,92%
	Gef. „ 63,56	„ 9,05	„ 9,81%

B-Reihe. Die analoge Reaktion des öligen Nitroacetylamins, welches ein Isomeren-gemisch darstellt, lieferte ungefähr gleiche Mengen der beiden isomeren Bis-acetylaminoderivate. Aus der Äther-Acetanhydridlösung kristallisierte das höher schmelzende Isomere in Prismen, Smp. 212—214°, welche aus Aceton umkristallisiert wurden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 63,80	H 9,28	N 9,92%
	Gef. „ 64,00	„ 9,34	„ 10,07%

Durch Einengen obiger Acetylierungslösung wird das tiefer schmelzende Isomere (Smp. 166—168°) erhalten. Ein Gemisch beider Isomeren kann leicht durch Kristallisation aus Aceton, in welchem das höher schmelzende Isomere schwerer löslich ist, getrennt werden.

Überführung von VIIIA (A-Reihe) in VIIIA (B-Reihe). 2,78 g Nitroacetylamin (A-Reihe), Smp. 76—79°, wurden durch längeres Schütteln in 13 cm³ 2-n. NaOH gelöst und die hellgelbe Lösung unter Eiskühlung vorsichtig mit 2,3 cm³ Eisessig angesäuert. Das abgeschiedene, farblose Öl wurde in Äther aufgenommen, mit KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieben 2,73 g öliges Isomeregemisch, welches nicht kristallisierte.

Um den Anteil der beiden Isomeren festzustellen, wurde wie oben mit Aluminiumanagmal reduziert und acetyliert. Aus der ätherischen Acetylierungslösung wurden 850 mg Bis-acetyl-amino-Verbindung der B-Reihe, Smp. 213—214° erhalten. Durch Eindampfen der Mutterlauge und Kristallisation aus Äther wurden 1,47 g Bis-acetyl-amino-Derivat der A-Reihe, Smp. 154—165° erhalten. Totalausbeute 82%.

1-Cyclohexenyl-1, 2-diamino-3-äthoxy-propan-dihydrochlorid.

B-Reihe. Nach 4stündigem Kochen von IXa (Smp. 211—213°) mit konz. Salzsäure unter Rückfluss kristallisierte das Dihydrochlorid aus, welches nach Verdünnen der Lösung mit Äthanol abgenutscht wurde. Durch Kristallisation aus Äthanol wurden Blättchen, Smp. 265—267° Zers. erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ON}_2\text{Cl}_2$	Ber. C 48,71	H 8,92	N 10,33%
	Gef. „ 48,50	„ 8,85	„ 10,31%

A-Reihe. Die analoge Hydrolyse des Isomeren vom Smp. 165—167° lieferte ein in Alkohol leichter lösliches Dihydrochlorid, Smp. 246—256° unter Zers.

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ON}_2\text{Cl}_2$	Ber. C 48,71	H 8,92	N 10,33%
	Gef. „ 48,68	„ 8,98	„ 10,34%

1-Cyclohexenyl-1, 2-diamino-3-oxy-propan-dihydrobromid (XIII). 3 g IXa (B-Reihe) Smp. 212–214°, wurden mit 30 cm³ 48-proz. Bromwasserstofflösung während 4½ Stunden im Ölbad auf 140–150° erhitzt. Die braune Lösung wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Die erhaltenen 1,95 g (55%) Kristalle wurden nochmals aus Äther umkristallisiert, Smp. 272–274° Zers.

$C_9H_{20}ON_2Br_2$ Ber. C 32,55 H 6,07 N 8,44 Br 48,13%
Gef. „ 32,53 „ 5,95 „ 8,54 „ 48,13%

Triacetylderivat. Durch Acetylierung der freien Base aus obiger Verbindung mit Acetanhydrid und Pyridin wurde die Triacetyl-Verbindung erhalten, welche nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 227–228° schmolz.

$C_{15}H_{24}O_4N_2$ Ber. C 60,79 H 8,16 N 9,45%
Gef. „ 60,74 „ 7,94 „ 9,20%

7, 8-Bis-acetylamino-6-keto-9-äthoxy-nonansäure (Xa).

A-Reihe. 1 g IXa (Smp. 164–168°) wurde in 22 cm³ alkoholfreiem Chloroform gelöst und unter Kühlung mit Trockeneis-Aceton die berechnete Menge Ozon durchgeleitet, wobei sich das Ozonid kristallin ausschied. Die bei Raumtemperatur klar gewordene Lösung des Ozonids wurde innerhalb 20 Minuten in 5 cm³ Wasser von 95° derart eingetropft, dass das Chloroform laufend verdampfte. Die wässrige Lösung wurde zu einer Suspension von Silberoxyd (aus 6 g AgNO₃) in 5 cm³ Wasser gegossen und unter Rühren tropfenweise mit 3,6 cm³ 1-n. NaOH versetzt. Nach einstündigem Rühren wurde abgenutscht, mit 3,6 cm³ 1-n. HCl versetzt, von wenig AgCl filtriert und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde 2mal mit heissem Aceton extrahiert. Die Acetonlösungen hinterliessen beim Eindampfen 1,15 g eines hellgelben Sirups, der mit wenig Aceton bei –10° 820 mg (70%) Kristalle, Smp. 92–108°, lieferte. Durch zweimalige Kristallisation aus Aceton wurden Büschel feinsten Nadeln, Smp. 122–124°, erhalten.

$C_{15}H_{26}O_6N_2$ Ber. C 54,53 H 7,93 N 8,48%
Gef. „ 54,24 „ 7,77 „ 8,69%

Methylester (A-Reihe). Obige Ketosäure in Methanol gelöst, wurde mit ätherischer Diazomethanolösung methyliert. Aus Aceton-Äther wurden Kristalle vom Smp. 122–125° erhalten. Kristallisation aus Aceton-Äther lieferte ein mikrokristallines Pulver, Smp. 126–127°.

$C_{16}H_{28}O_6N_2$ Ber. C 55,80 H 8,19 N 8,14%
Gef. „ 55,94 „ 8,14 „ 8,21%

B-Reihe. 1 g IXa (Smp. 211–213°) in 22 cm³ alkoholfreiem Chloroform wurde auf gleiche Weise ozonisiert und aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (1,1 g) wurde aus wenig Aceton umkristallisiert und lieferte 700 mg (60%) Kristalle, Smp. 100–102°. Aus der Mutterlauge kann noch mehr Säure isoliert werden.

$C_{15}H_{26}O_6N_2$ Ber. C 54,53 H 7,93 N 8,48%
Gef. „ 54,62 „ 7,92 „ 8,30%

7, 8-Bis-acetylamino-6-oxy-9-äthoxy-nonansäure (XIa).

A-Reihe. 870 mg Ketosäure Xa (Smp. 121–124°) wurden in 12 cm³ Wasser gelöst und nach Zusatz von 2,7 cm³ 1-n. NaOH mit Raney-Nickel aus 1 g Legierung bei 20° unter Normaldruck hydriert. Nach 3½ Stunden waren 57,7 cm³ (89%) Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Nickel abgenutscht, mit 2,7 cm³ 1-n. HCl neutralisiert und im Vakuum bei 30° zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Aceton extrahiert und ergab 780 mg eines farblosen Sirups, welcher aus wenig Aceton bei –20° 220 mg Kristalle vom Smp. 152–155° lieferte. Kristallisation aus Aceton-Äther erhöhte den Smp. auf 154–156°.

$C_{15}H_{28}O_6N_2$ Ber. C 54,19 H 8,49 N 8,43%
Gef. „ 53,99 „ 8,37 „ 8,49%

Das in der Mutterlauge verbliebene ölige Isomere konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

B-Reihe. 200 mg Ketosäure Xa (Smp. 100—102°) wurden in 4 cm³ Wasser unter Zusatz von 0,65 cm³ 1-n. NaOH mit *Raney*-Nickel aus 200 mg Legierung bei 17° unter Normaldruck hydriert. Innerhalb 3½ Stunden wurden 14,5 cm³ (97%) Wasserstoff aufgenommen. Die analoge Aufarbeitung ergab einen farblosen Sirup, welcher aus wenig Aceton Kristalle vom Smp. 151—154° lieferte. Nach Kristallisation aus Aceton-Äther schmolzen diese bei 154—156° und waren auf Grund des Mischschmelzpunktes identisch mit obiger Substanz.

Reduktion des Methylesters von Xa (A-Reihe). 470 mg des Methylesters (Smp. 126—127°) in 5 cm³ Methanol wurden mit *Raney*-Nickel aus 500 mg Legierung während 1½ Stunden bei 105° und 20 Atm. hydriert. Die Aufarbeitung ergab 430 mg Sirup, aus welchem durch Kristallisation aus Aceton 340 mg feinsten Nadeln, Smp. 104—123°, erhalten wurden. Das Isomerengemisch wurde nicht aufgetrennt.

$C_{16}H_{30}O_6N_2$	Ber. C 55,47	H 8,73	N 8,09%
	Gef. „ 55,46	„ 8,41	„ 8,20%

Obiges Isomerengemisch wurde mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stunden bei 120°, dann 2 Stunden bei 95° erhitzt. Bei der Aufarbeitung des dunkel gefärbten Reaktionsproduktes konnte nur Ammoniumbromid isoliert werden.

4-Oxymethyl-5-cyclohexenyl-imidazolidon (XIV) (B-Reihe). 2 g Dihydrobromid aus XIII (Smp. 272—274°) wurden in 125 cm³ 10-proz. Sodalösung gelöst und bei 0° Phosgen durchgeleitet, bis die Lösung kongosauer reagierte. Die Lösung wurde neutralisiert, filtriert und stark eingengt. Nach einigem Stehen wurden die ausgeschiedenen Kristalle von XIV abgenutscht und die Mutterlauge zur Trockne verdampft. Durch Extraktion des Rückstandes mit Äthanol wurde noch mehr XIV erhalten. Das Produkt wurde durch Lösen in wenig Methanol und Zusatz von Wasser kristallisiert und lieferte 1,05 g (90%) XIV, Smp. 164—168°. Kristallisation aus Wasser erhöhte den Smp. auf 168—170°.

$C_{10}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 61,20	H 8,22	N 14,27%
	Gef. „ 61,38	„ 8,25	„ 14,11%

Acetat von XIV. Obiges Produkt wurde mit Acetanhydrid und Pyridin acetyliert und lieferte ein Acetylderivat, welches nach Kristallisation aus wässrigem Methanol bei 128° schmolz.

$C_{12}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 60,48	H 7,61	N 11,76%
	Gef. „ 60,69	„ 7,46	„ 11,85%

4-Oxymethyl-5-(ω -carboxyvaleryl)-imidazolidon (XV) (B-Reihe). 1,2 g XIV (Smp. 166—169°) wurden in 32 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst und unter Eiskühlung mit einem geringen Überschuss an Ozon behandelt. Es wurde bei 60° im Vakuum zur Trockene verdampft und der schaumige Rückstand in 10 cm³ Wasser gelöst und 10 Minuten auf 80° erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Silberoxyd (aus 10 g AgNO₃) versetzt und unter Rühren bei 20° 1-n. NaOH zugetropft bis die alkalische Reaktion auf Phenolphthalein bestehen blieb. Nach 2½ Stunden wurde abgenutscht, mit 2-n. HCl eben kongosauer gemacht, filtriert und das klare Filtrat im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde mit viel heissem Aceton extrahiert und die Lösung eingedampft. Der sirupöse Rückstand (1,5 g) wurde in wenig heissem wässrigem Aceton aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich 530 mg (35%) Nadeln, Smp. 148—152°, aus. Nochmalige Kristallisation aus Wasser erhöhte den Schmelzpunkt nicht. Die Substanz war hygroskopisch und wurde zur Analyse 24 Stunden über Calciumchlorid im Exsikkator getrocknet.

$C_{10}H_{16}O_5N_2$	Ber. C 49,17	H 6,60	N 11,47%
	Gef. „ 49,07	„ 6,74	„ 11,32%

Benzyl-oxo-acetaldehyd-diäthylacetal¹⁾. 25 g unter Xylol zerstäubtes Natrium wurden mit 40 cm³ abs. Äther bedeckt und innert 1 Stunde 210 g Benzylalkohol

¹⁾ In Anlehnung an die Vorschrift von *S. Sabatay & D. N. Mira*, loc. cit., hergestellt.

zugetropft. Darauf wurde der Äther abdestilliert und auf dem Drahtnetz gekocht, bis alles Natrium reagiert hatte. Es wurde mit 165 cm³ Bromacetal versetzt und im Ölbad unter Rückfluss gekocht, bis die Reaktionslösung neutral reagierte (8½ Stunden). Die abgekühlte Lösung wurde in 400 cm³ Wasser gegossen, die wässrige Schicht abgetrennt, ausgeäthert, der ätherische Extrakt mit der oberen Schicht vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation bei 10 mm ergab neben etwas unverändertem Benzylalkohol 150,5 g (62%) Acetal, Sdp. 132–140°, $n_D^{19} = 1,488$.

Benzyloxy-acetaldehyd (IVb). 57,5 g des obigen Acetals wurden mit 142 cm³ Aceton, 57 cm³ Wasser und 1,5 cm³ 2-n. HCl unter Durchleiten von Stickstoff auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung homogen geworden war (ca. 20 Minuten), wurde das Aceton langsam abdestilliert und dann noch weitere 1½ Stunden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde zwischen Äther und Wasser verteilt, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Fraktionierung bei 10 mm ergab 25 g (87%) Aldehyd, Sdp. 108–114°, $n_D^{17} = 1,5372$, neben höher siedenden Anteilen und einem dickflüssigen Rückstand.

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-3-benzyloxy-propan (VIb). 4 g Nitromethylcyclohexen wurden mit einer Lösung von 112 mg Kalium in 5,6 cm³ Äthanol und 1 cm³ Wasser versetzt. Unter Rühren und Aussenkühlung wurden langsam 4,3 g Benzyloxy-acetaldehyd zugetropft. Nach 40stündigem Stehen bei 20° wurde mit Eis und 0,5 cm³ Eisessig versetzt, eingengt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen des Äthers mit KHCO₃-Lösung und Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und das hinterbliebene Öl in Äther gelöst. Beim Versetzen mit Petroläther schieden sich 2,6 g Kristalle vom Smp. 92–93° aus. Die Mutterlauge, welche das ölige Isomere enthielt, hinterliess nach dem Eindampfen und Trocknen im Hochvakuum bei 110° 3,4 g Öl, welches nicht kristallisierte. Die Ausbeute an kristallisiertem Isomerem betrug zwischen 26 und 39%.

$C_{11}H_{21}O_4N$	Ber. C 65,96	H 7,27	N 4,81%
	Gef. „ 66,09	„ 7,03	„ 4,82%

1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetamino-3-benzyloxy-propan (VIIIb). 40 g Nitroalkohol VIb (Smp. 92–93°) wurden mit 70 cm³ Acetylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Stunde auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieben 45,7 g Öl, die nicht kristallisierten. Diese wurden in 100 cm³ Dioxan gelöst und unter Rühren und Einleiten von Ammoniak innerhalb 30 Minuten zu 150 cm³ mit Ammoniak gesättigtem Dioxan zugetropft. Nach weiterem Einleiten von Ammoniak während 2½ Stunden wurde abgenutscht, der überschüssige Ammoniak im Vakuum abgesaugt und die Lösung des Nitroamins mit 140 cm³ Acetanhydrid unter Kühlung versetzt. Nach Stehen bei 20° während 15 Stunden wurde im verminderten Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Es schieden sich sofort 41,7 g (91%) feine Nadeln, Smp. 106–115°, ab. Aus der mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschenen Mutterlauge konnte nach Trocknen über Natriumsulfat noch wenig Material gewonnen werden. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester-Äther (1:1) kann ein Isomeres vom Smp. 104° rein abgeschieden werden.

$C_{18}H_{24}O_4N_2$	Ber. C 65,05	H 7,28	N 8,43%
	Gef. „ 65,22	„ 7,03	„ 8,25%

1-Cyclohexenyl-1, 2-bis-acetyl-amino-3-benzyloxy-propan (IXb). 84 g amalgamiertes Aluminiumgriess unter 100 cm³ Äther wurden mit 25 g VIIIb in 100 cm³ Methanol versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 170 cm³ Wasser wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, über Nacht stengelassen und vom Aluminiumhydroxyd abfiltriert. Letzteres wurde gründlich mit Methanol ausgekocht und die Auszüge zur Trockne verdampft. Das verbliebene Öl wurde in Äther-Chloroform aufgenommen, wobei etwas Acetamid ungelöst blieb. Dieses wurde durch Ausschütteln mit Wasser entfernt. Die Äther-Chloroform-Schicht wurde mit 20 cm³ Acetanhydrid versetzt und einige Zeit stengelassen. Nach dem Eindampfen zur Trockne im Vakuum und Behandeln

des Rückstandes mit Äther kristallisierten 11,9 g IXb, Smp. 138—150°. Durch wiederholte Kristallisation aus Essigester kann das Isomerengemisch in Prismen vom Smp. 165—166° und Nadeln vom Smp. 164—166° getrennt werden. Der Mischschmelzpunkt beider Isomeren liegt bei 146—161°. Analyse der Prismen:

$C_{20}H_{28}O_3N_2$	Ber. C 69,73	H 8,20	N 8,13%
	Gef. „ 69,46	„ 8,23	„ 8,14%

1-Cyclohexenyl-1,2-bis-acetylamino-3-acetoxy-propan (XVI). 5 g IXb (Isomerengemisch vom Smp. 138—150°) wurden mit einem Gemisch von 25 cm³ konz. Salzsäure und 25 cm³ Wasser während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde ausgeäthert und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit 10 cm³ Acetanhydrid und 2,6 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt und im Vakuum wieder zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Chloroform und Wasser verteilt, die Chloroformlösung mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohe Acetylierungsprodukt wurde in 30 cm³ heissem Aceton gelöst. Beim Erkalten schieden sich 0,75 g Kristalle, Smp. 227—228°, aus, welche mit dem aus IXa (B-Reihe) hergestellten Triacetylderivat identisch waren. Die Mutterlauge lieferte nach Eindampfen und Wiederaufnehmen in Äther 1,3 g Substanz (A-Reihe), welche nach Kristallisation aus Aceton-Äther bei 155—157° schmolz. Durch Nachacetylierung der Mutterlauge konnten noch 200 mg vom Smp. 157—165° erhalten werden.

$C_{15}H_{24}O_4N_2$	Ber. C 60,79	H 8,16%
	Gef. „ 61,05	„ 8,05%

7,8-Bis-acetylamino-6-keto-9-benzyloxy-nonansäure (Xb). 3,3 g IXb wurden in Chloroform wie üblich ozonisiert und aufgearbeitet. Nach der Nachoxydation mit Silberoxyd und Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde die Ketosäure aus der wässrigen Lösung mit Chloroform extrahiert. Die getrocknete und eingedampfte Chloroformlösung lieferte 3,6 g eines farblosen Sirups, aus welchem durch Kristallisation aus Essigester 2,9 g (75%) feinste Nadeln vom Smp. 104—110° erhalten wurden. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton oder Essigester erhöhte den Smp. auf 124—126°.

$C_{20}H_{28}O_6N_2$	Ber. C 61,21	H 7,19	N 7,14%
	Gef. „ 61,35	„ 7,46	„ 6,89%

Methylester. 690 mg Ketosäure Xb vom Smp. 100—110° in 3 cm³ Methanol wurden mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Aus Aceton-Äther wurden 660 g Nadeln, Smp. 106—124° erhalten. Hieraus konnte durch weitere Kristallisation aus Aceton-Äther das eine Isomere, Smp. 124—125°, isoliert werden.

$C_{21}H_{30}O_6N_2$	Ber. C 62,05	H 7,44	N 6,89%
	Gef. „ 62,16	„ 7,52	„ 6,91%

7,8-Bis-acetylamino-6-keto-9-oxy-nonansäure (XVII). 500 mg Keto-säure Xb, Smp. 104—110°, wurden in 10 cm³ Methanol mit 350 mg vorhydrierter 20-proz. Palladiumkohle bei 20° hydriert. Nach 3½ Stunden war ein Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung gab die Oxy-ketosäure als farbloses Öl, welches nicht kristallisierte. Die Hydrierung des Natriumsalzes in Wasser über Raney-Nickel bei 70° und 115 Atm. lieferte unter Toluolabspaltung einen wasserlöslichen Sirup, der nicht kristallisierte.

Reduktion des Methylesters von Xb. 610 mg Methylester wurden analog mit 450 mg Palladiumkohle bei 20° hydriert, wobei die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Die Aufarbeitung lieferte 390 mg Oxy-ketosäureester als Sirup. Dieser lieferte mit Dinitrophenylhydrazin-sulfat ein Dinitrophenylhydrazon. Aus Methanol gelbe Nadeln, Smp. 206—213°, unter Zers.

$C_{20}H_{28}O_9N_6$	Ber. C 48,38	H 5,89	N 16,93%
	Gef. „ 48,03	„ 6,13	„ 16,53%

2-(ω-Carboxybutyl)-3,4-bis-acetylamino-tetrahydrofuran (XVIII). Bei der Weiterhydrierung der Oxy-ketosäure XVII über Palladiumkohle wurde langsam

ein weiteres Mol Wasserstoff aufgenommen unter Bildung einer Substanz, welche nach Kristallisation aus Aceton bei 136–148° schmolz. Weitere Kristallisation aus Aceton lieferte ein mikrokristallines Pulver, Smp. 150–152°.

$C_{13}H_{22}O_5N_2$	Ber. C 54,54	H 7,75	N 9,78%
	Gef. „ 54,46	„ 7,75	„ 9,62%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von Derivaten der diastereomeren 7,8-Diamino-6-keto-9-oxy-nonansäuren nach dem früher mitgeteilten Verfahren beschrieben.

Diese Verbindungen liessen sich nicht durch Überbrückung der C-Atome 6 und 9 durch Schwefel in Thiophanderivate überführen. Dagegen gelingt die Überführung in Tetrahydro-furanderivate vom Typus des Oxybiotins nach zum Teil bekannten Verfahren.

Die 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-9-äthoxy-nonansäure liess sich zur entsprechenden Oxsäure reduzieren.

Die Biotinaktivität einiger der hergestellten Verbindungen wurde gemessen.

Organisch-chemische und Pharmazeutische Anstalten
der Universität Basel.

229. Die Struktur der Acetylderivate des β -Aminocrotonsäure-äthylesters

von C. A. Grob.

(30. VIII. 50.)

Für eine Untersuchung auf einem anderen Gebiete wurde das Ultraviolett-Spektrum des β -Acetylamino-crotonsäure-esters (Ia), welcher theoretisch in einer cis- und in einer trans-Form auftreten kann, benötigt. Die Durchsicht der Literatur ergab, dass bis heute zwei Acetylderivate des β -Aminocrotonsäure-äthylesters (Ib) beschrieben worden sind. Das eine vom Smp. 63° wurde erstmals von *Canzoneri & Spica*¹⁾ aus Acetessigester und Acetamid in Gegenwart von Aluminiumchlorid erhalten und als Ia formuliert. Später erhielt *Collie*²⁾ dieselbe Verbindung aus Aminocrotonsäure-äthylester (Ib) und Acetanhydrid.

¹⁾ *Canzoneri & Spica*, G. **14**, 491 (1884).

²⁾ *J. N. Collie*, A. **226**, 294 (1884).

ein weiteres Mol Wasserstoff aufgenommen unter Bildung einer Substanz, welche nach Kristallisation aus Aceton bei 136–148° schmolz. Weitere Kristallisation aus Aceton lieferte ein mikrokristallines Pulver, Smp. 150–152°.

$C_{13}H_{22}O_5N_2$	Ber. C 54,54	H 7,75	N 9,78%
	Gef. „ 54,46	„ 7,75	„ 9,62%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von Derivaten der diastereomeren 7,8-Diamino-6-keto-9-oxy-nonansäuren nach dem früher mitgeteilten Verfahren beschrieben.

Diese Verbindungen liessen sich nicht durch Überbrückung der C-Atome 6 und 9 durch Schwefel in Thiophanderivate überführen. Dagegen gelingt die Überführung in Tetrahydro-furanderivate vom Typus des Oxybiotins nach zum Teil bekannten Verfahren.

Die 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-9-äthoxy-nonansäure liess sich zur entsprechenden Oxsäure reduzieren.

Die Biotinaktivität einiger der hergestellten Verbindungen wurde gemessen.

Organisch-chemische und Pharmazeutische Anstalten
der Universität Basel.

229. Die Struktur der Acetylderivate des β -Aminocrotonsäure-äthylesters

von C. A. Grob.

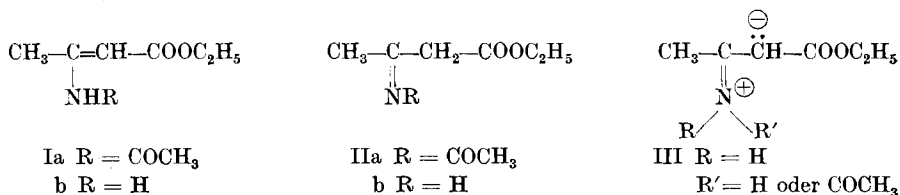
(30. VIII. 50.)

Für eine Untersuchung auf einem anderen Gebiete wurde das Ultraviolett-Spektrum des β -Acetylamino-crotonsäure-esters (Ia), welcher theoretisch in einer cis- und in einer trans-Form auftreten kann, benötigt. Die Durchsicht der Literatur ergab, dass bis heute zwei Acetylderivate des β -Aminocrotonsäure-äthylesters (Ib) beschrieben worden sind. Das eine vom Smp. 63° wurde erstmals von *Canzoneri & Spica*¹⁾ aus Acetessigester und Acetamid in Gegenwart von Aluminiumchlorid erhalten und als Ia formuliert. Später erhielt *Collie*²⁾ dieselbe Verbindung aus Aminocrotonsäure-äthylester (Ib) und Acetanhydrid.

¹⁾ *Canzoneri & Spica*, G. **14**, 491 (1884).

²⁾ *J. N. Collie*, A. **226**, 294 (1884).

In der Folge zeigte *Benary*¹⁾, dass die Acetylierung des β -Aminocrotonsäure-äthylesters mit Acetylchlorid und Pyridin je nach den Bedingungen zu zwei verschiedenen Verbindungen führt, nämlich zur bereits bekannten Verbindungen vom Smp. 63° oder zu einer damit isomeren Verbindung vom Smp. 110°. Letztere nannte er die labile α -Form, weil sie durch Erhitzen, bzw. Kontakt mit Säure in die stabile β -Form vom Smp. 63 übergeht.



Für die beiden Verbindungen zog er drei Strukturen in Betracht, nämlich die cis- und die trans-Form von Ia, sowie die Ketimin-Form IIa. Eine eindeutige Zuordnung konnte damals nicht gemacht werden, insbesondere deshalb nicht, weil noch ungewiss war, ob der β -Aminocrotonsäure-ester selbst als Enamin- oder als Ketimin-Verbindung zu formulieren sei (Ib bzw. IIb). Seither haben *v. Auwers & Susemihl*²⁾ an Hand der Molekularrefractionen und *Glickman & Cope*³⁾ mittels der UV.-Spektren gezeigt, dass die Umsetzungsprodukte des Acetessigesters mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen als Enamine $\text{>N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ und nicht als Ketimine $-\text{N}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ aufzufassen sind. Die Enamin-Struktur im Sinne von Ia wurde auch von *v. Auwers & Wunderling*⁴⁾ für die beiden Acetyl-derivate Ia aus den spezifischen Exaltationen der Molekularrefractionen abgeleitet. Eine konfigurative Zuordnung dieser cis-trans isomeren Verbindungen konnte aber nicht gegeben werden. Es wurde deshalb die im folgenden beschriebene Untersuchung durchgeführt.

Einen weiteren Beweis für die Enamin-Struktur obiger Acetyl-derivate mussten die UV.-Spektren liefern. Zu diesem Zweck wurde β -Aminocrotonsäure-äthylester (Ib) nach *Benary* acetyliert. Bei Verwendung von überschüssigem Pyridin wurde das labile α -Isomere vom Smp. 110° erhalten, während bei einem Überschuss an Acetylchlorid das stabile β -Isomere vom Smp. 63° entstand. In beiden Fällen konnte durch Destillation der Mutterlaugen ein drittes, noch unbekanntes Isomeres vom Smp. 51° in ca. 30-proz. Ausbeute isoliert werden. Figur 1 zeigt die UV.-Spektren der drei Acetylierungsprodukte zusammen mit dem Spektrum des β -Aminocrotonsäure-äthylesters, für welches, wie erwähnt, die Enamin-Struktur feststeht. Die starke

¹⁾ *E. Benary*, B. **42**, 3912 (1909).

²⁾ *K. v. Auwers & W. Susemihl*, B. **63**, 1072 (1930).

³⁾ *S. A. Glickman & A. C. Cope*, Am. Soc. **67**, 1017 (1945).

⁴⁾ *K. v. Auwers & H. Wunderling*, B. **65**, 79 (1932).

Absorption im Bereiche 265–275 $m\mu$ zeigt, dass die α - und β -Formen tatsächlich cis-trans isomere Enamine der Struktur Ia darstellen. Das dritte Isomere IV vom Smp. 51° ist offensichtlich struktur-isomer.

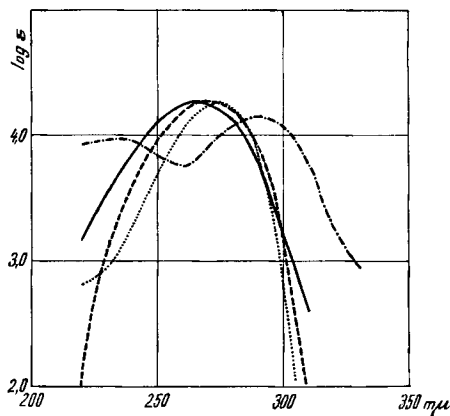


Fig. 1.

UV.-Spektren:

- β -Acetylamino-isocrotonsäure-äthylester (α -Form; X) λ_{\max} 265 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,27.
- β -Acetylamino-crotonsäure-äthylester (β -Form; IX) λ_{\max} 271 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,27.
- β -Aminocrotonsäure-äthylester (Ib) λ_{\max} 275 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,26.
- · - · - 2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-äthylester (IV) λ_{\max} 238 u. 290 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3,97 u. 4,15.

Alle Spektren in 95-proz. Alkohol aufgenommen.

Streng genommen entspricht auch die Enamin-Formulierung des β -Aminocrotonsäure-esters sowie seiner N-Acetylderivate (Ib und Ia) mit lokalisierter Doppelbindung nicht dem wahren Zustand dieser Verbindungen. Vielmehr handelt es sich um mesomere Systeme, deren reaktives Verhalten erst bei Berücksichtigung einer zweiten Grenzstruktur III verständlich wird. So hat *Robinson*¹⁾ vor längerer Zeit gezeigt, dass β -Aminocrotonsäure-ester am α -C-Atom alkyliert werden, was zur heutigen Auffassung über hetero-enoide Systeme²⁾ geführt hat. Früher schon hatte *Benary*³⁾ aus β -Aminocrotonsäure-ester und Chloracetylchlorid in Gegenwart von Pyridin nur ein C-Chloracetylderivat erhalten. Dasselbe gilt für die Acylierung mittels Oxalylchlorid und Pyridin⁴⁾. Nach demselben Autor soll dagegen die Acetylierung mit Acetylchlorid und Pyridin, wie erwähnt, ausschliesslich zu N-Acetylderivaten führen. Es schien a priori unwahrscheinlich, dass zwischen Acetylchlorid einerseits und den Säurechloriden stärkerer Säuren wie Chloressigsäure und Oxalsäure ander-

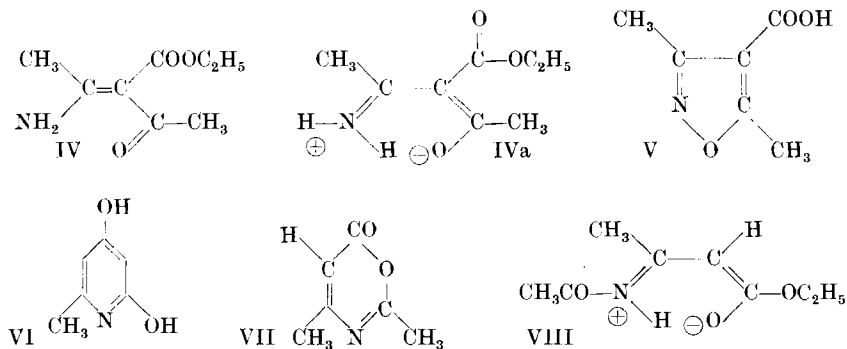
¹⁾ *R. Robinson*, Soc. **109**, 1088 (1916).

²⁾ *R. Robinson*, Soc. **1947**, 1297.

³⁾ *E. Benary*, B. **42**, 3912 (1909).

⁴⁾ *E. Benary*, B. **50**, 65 (1917).

seits ein derartig ausgeprägter Unterschied in bezug auf den Ort der Acylierung bestehe. Es wurde daher im obigen dritten Isomeren vom Smp. 51° das noch unbekannte C-Acetylderivat des β -Aminocrotonsäure-esters (IV) vermutet. Darauf deutete auch die hohe Absorption bei 238 und 290 $m\mu$ (Fig. 1) hin. Dass es sich tatsächlich um einen 2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-äthylester (IV)¹⁾ handelt, zeigen folgende Reaktionen.



In kalter 1-n. Salzsäure löst sich die Substanz allmählich unter Abscheidung von öligem Diacetessigester auf. Beim Erhitzen mit Hydroxylamin-acetat wird der Äthylester der 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-carbonsäure gebildet, welcher nach der Verseifung die entsprechende Säure V vom Smp. 141° ²⁾ liefert. Das Aminoketon IV reagiert auf Lakmus nicht alkalisch und wird durch einstündiges Erhitzen mit Acetanhydrid nicht verändert. Demnach wird es besser als zwitterionische Grenzform IVa formuliert. Es ist bemerkenswert, dass der 2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-ester (IV) nicht aus Diacetessigester und Ammoniak hergestellt werden kann. Unter diesen Bedingungen findet vielmehr Spaltung in Acetamid und Acetessigester statt, wobei letzterer durch überschüssiges Ammoniak teilweise in Aminocrotonsäureester übergeht. Dieses Resultat steht im Einklang mit der längst bekannten Spaltung von C-acylierten Acetessigestern mittels Ammoniak³⁾.

Es blieb noch abzuklären, welches der obigen N-Acetylderivate Ia sich von der Crotonsäure (CH_3 und COOR trans-ständig)⁴⁾ und welches sich von der Isocrotonsäure (CH_3 und COOR cis-ständig)⁴⁾

¹⁾ Es ist nicht möglich, IV als Derivat der Crotonsäure bzw. Isocrotonsäure zu formulieren, da vorläufig über die Konfiguration nichts Sicheres ausgesagt werden kann. Immerhin würde die angenommene und später zu begründende Polarisierung im Sinne der Grenzform IVa infolge der elektrostatischen Anziehung der polaren Gruppen die Isocrotonsäure-Struktur IV nahelegen.

²⁾ L. Claisen, A. **277**, 174 (1893).

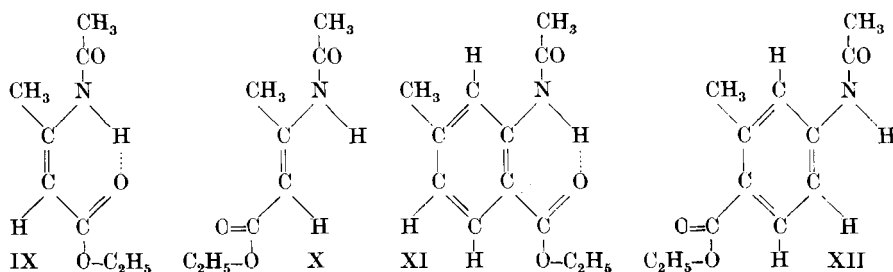
³⁾ L. Bouveault & A. Bongert, Bl. [3] **27**, 1088 (1902).

⁴⁾ K. v. Auwers & H. Wissebach, B. **56**, 715 (1923); C. Paal & H. Schiedewitz, B. **63**, 766 (1930).

ableitet. Die zuverlässigste Methode zur Konfigurationsbestimmung von Isomeren dieser Art, nämlich die Verknüpfung mit cyclischen Derivaten durch Ringschluss bzw. Ringöffnung, versagt in diesem Falle. Entgegen den Angaben des DRP 102894¹⁾ lässt sich keines der beiden Isomeren Ia mit Natrium in siedendem Xylol in α',γ -Dioxy- α -picolin (VI) überführen²⁾. Ein Cyclisierungsversuch mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak nach *Schrøder*³⁾ verlief ebenfalls ergebnislos.

Hierauf wurde versucht, die freien β -Acetylamino-crotonsäuren zu bereiten, weil mit der Möglichkeit gerechnet wurde, durch Wasserabspaltung aus diesen das Azlacton-analogon VII zu erhalten. Es zeigte sich aber, dass die isomeren Ester Ia auffällig resistent gegenüber kalter verdünnter Natronlauge und Salzsäure sind. Milde Bedingungen, unter denen z. B. Crotonsäureäthylester glatt verseift wird, lassen die Ester Ia unangegriffen. Beim Erwärmen tritt Aufspaltung in Ammoniak, Essigsäure und Aceton ein, was schon von *Collie*⁴⁾ festgestellt wurde. Offenbar wird die Acetylamino-Gruppe zuerst hydrolysiert. Die Resistenz der Carbäthoxy-Gruppe gegen Verseifung kann nur eine Folge der Mesomerie in diesen Systemen sein. Dislokation der Elektronen in Ia in Richtung auf die Grenzform VIII ergibt offenbar ein System, welches nur unter Verlust von Resonanzenergie mit Hydroxyl-ion einen aktivierten Komplex bilden kann.

Aus diesem Grunde mussten zur Konfigurationsbestimmung die physikalischen Eigenschaften der beiden cis-trans Isomeren Ia herangezogen werden. *Werner* hat auf die grosse Ähnlichkeit der Strukturformeln cis-trans isomerer Olefine mit entsprechenden ortho-para Isomeren der Benzolreihe hingewiesen⁵⁾. Ein Vergleich der Strukturen IX und X mit den Strukturen der Benzolderivate XI und XII⁶⁾ macht dies klar.



¹⁾ *Friedländer* 5, 666.

²⁾ Dieser Ringschluss wurde ebenfalls von *H. Tracy & R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* 6, 61 (1941), vergeblich versucht.

³⁾ *H. E. Schroeder & G. W. Rigby*, *Am. Soc.* 71, 2205 (1949).

⁴⁾ *J. N. Collie*, *A.* 226, 294 (1884).

⁵⁾ *Werner*, *Lehrbuch der Stereochemie*, Jena 1904, S. 212. Zitiert nach *C. S. Marvel* in *Gilman's Organic Chemistry*, New York 1947, Bd. 1, S. 449.

⁶⁾ Die Herstellung dieser Benzolderivate wird im experimentellen Teil beschrieben.

So lässt eine Atomanordnung wie die in den Verbindungen IX und XI die gleiche Wechselwirkung zwischen der räumlich benachbarten Acetylamino- und Carbäthoxy-Gruppe zu. Deshalb kann durch Vergleich der physikalischen Eigenschaften dieser vier Verbindungen, beispielsweise der Schmelzpunkte, der Löslichkeit in polaren und unpolaren Lösungsmitteln, welche ebenfalls diese Wechselwirkungen spiegeln, ein Schluss auf die gegenseitige Lagerung der funktionellen Gruppen in IX und X gezogen werden.

Tabelle 1.

Verbindung	Smp.	Nass-Smp. ¹⁾	Depression des Nass-Smp.	Löslichkeit g in 100 g	
				Benzol	Alkohol
Acetylamino-crotonsäure-äthylester, β -Form (IX)	63°	57–59°	4°	46 (20°)	17 (20°)
Acetylamino-isocrotonsäure-äthylester, α -Form (X).	110°	78–80°	30°	18 (18°)	20 (18°)
2-Acetylamino-4-methyl-benzoesäure-äthylester (XI)	73°	62–64°	9°	52 (20°)	23 (20°)
4-Acetylamino-2-methyl-benzoesäure-äthylester (XII)	124°	98–99°	25°	5 (20°)	9 (20°)

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, weist die β -Form bzw. die Verbindung XI im Vergleich zur α -Form bzw. zur Verbindung XII den tieferen Schmelzpunkt und die kleinere Depression des Nass-Schmelzpunktes²⁾ auf. Ferner besitzt die β -Form bzw. XI die grössere Löslichkeit in unpolaren und die geringere Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln. Durch diese Befunde ist man berechtigt, für das stabile β -Isomere vom Smp. 63° die Struktur des β -Acetylamino-crotonsäure-äthylesters (IX) abzuleiten. Andererseits ist der α -Form vom Smp. 110° die Struktur X zuzuordnen. Sie muss somit als β -Acetylamino-isocrotonsäure-äthylester bezeichnet werden. Diese Zuordnungen stehen im Einklang mit den empirisch gefundenen Regeln³⁾ über die relativen Eigenschaften cis-trans isomerer Verbindungen. Sie machen ferner die Eigenschaften der isomeren Verbindungen Ia verständlich. Im β -Acetylamino-crotonsäure-ester (IX) sind die Voraussetzungen zur Bildung eines sechsgliedrigen Chelatringes gegeben. Dass eine Wasserstoffbrücke zwischen einer Acetylamino- und einer Carbäthoxy-

¹⁾ Die Nass-Smp. wurden in mit Wasser halbgefüllten, zugeschmolzenen Kapillaren im Kupferblock bestimmt. Die Kapillaren wurden dann geöffnet und die Proben im Exsikkator getrocknet. In allen Fällen wurden wieder die normalen Smp. erhalten. Somit können die Smp.-Depressionen nicht von einer teilweisen Verseifung herrühren.

²⁾ Diese Methode zum Nachweis von chelatisierten Wasserstoffbrücken und Molekularassoziationen wurde von *W. Baker* (Soc. 1934, 1684 und spätere Arbeiten) eingeführt und später auch von *Hunter* (z. B. *H. O. Chaplin & L. Hunter*, Soc. 1938, 375) viel benützt.

³⁾ Zum Beispiel *L. Hunter*, Annual Reports 43, 141 (1946).

Gruppe, welche über eine Doppelbindung miteinander verbunden sind (wie z. B. in 2-Acetylamino-benzoesäure-äthylester) möglich ist, geht aus den grundlegenden Arbeiten von *Hunter*¹⁾ hervor. Dieser Chelatstruktur zufolge ist IX das stabilere Isomere. Aus diesem Grunde sind auch die intermolekularen Kräfte geringer als in der nicht-chelatisierten Form X, was sich im tieferen Schmelzpunkt und der besseren Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln äussert. Im Einklang mit dieser Auffassung sind auch die Ergebnisse der Nass-Schmelzpunktsbestimmungen. Die beträchtlichen Depressionen bei X und XII weisen auf Assoziation hin. Die geringeren Depressionen bei IX und XI sind eine weitere Stütze für die Annahme einer Chelat-Struktur.

Auch die Infrarot-Spektren, welche in neuester Zeit viel zum Nachweis von Wasserstoffbrücken herangezogen werden²⁾, stimmen mit der hier gegebenen Formulierung überein³⁾. So zeigt das α -Isomere X eine sehr deutliche N-H-Bande bei ca. $3,1 \mu$, welche von kaum assoziierten NH-Gruppen herrührt. Die β -Form dagegen enthält praktisch nur assoziierte NH-Gruppen, wie bei einer chelatisierten Struktur erwartet werden muss. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Spektren mehr als es normalerweise bei cis-trans Isomeren der Fall ist. Die Chelatstruktur in IX beeinflusst somit auch die übrigen am Ringe beteiligten Bindungen.

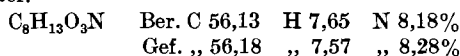
Es wird der *Haco Gesellschaft AG.*, Gümligen, Bern, für die Unterstützung dieser Arbeit bestens gedankt, ferner Herrn *H. Roesch* für seine Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Acetylierung von β -Aminocrotonsäure-äthylester.

a) Mit Überschuss von Acetylchlorid. 30 g Aminocrotonsäure-äthylester wurden in einem Gemisch von 140 cm^3 abs. Äther und 18,4 g abs. Pyridin gelöst. Bei 0° wurden unter mech. Rühren tropfenweise 20,5 g (12,5% Überschuss) Acetylchlorid im Laufe von 20 Minuten zugegeben, wobei sofort Pyridin-hydrochlorid ausfiel. Es wurde 35 Minuten bei 20° weitergerührt und noch 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Eiswasser extrahiert und die ätherische Lösung nacheinander mit verd. KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und hinterliess nach Verdampfen des Äthers 36 g farbloses Öl. Dieses wurde durch Destillation bei 10 mm in drei Fraktionen getrennt: a) 20,26 g (51%) Sdp. $108\text{--}130^\circ$; b) 2,3 g Sdp. $130\text{--}150^\circ$; c) 11,5 g (29%) Sdp. $150\text{--}155^\circ$. Fraktion a) bestand aus β -Acetylamino-crotonsäure-äthylester (β -Form) und schmolz nach Kristallisation aus verd. Äthanol bei 63° ; ebenso Fraktion b). Fraktion c) kristallisierte aus Äther-Petroläther in schief abgeschnittenen Prismen, Smp. 51° und bestand aus 2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-äthylester.



¹⁾ *H. O. Chaplin & L. Hunter*, Soc. **1938**, 375.

²⁾ Zum Beispiel *L. Hunter*, Annual Reports **43**, 141 (1946).

³⁾ Es sei auch an dieser Stelle Herrn Dr. *Hs. H. Günthard*, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich, für die Aufnahme und Interpretierung der IR.-Spektren bestens gedankt.

b) Mit der berechneten Menge Acetylchlorid. Zu 30 g Aminocrotonsäure-äthylester in 140 cm³ abs. Äther und 28 g abs. Pyridin (50% Überschuss) wurden bei 0° unter mech. Rühren 18,5 g Acetylchlorid in 50 cm³ abs. Äther im Laufe von 20 Minuten zugetropft. Es wurde 30 Minuten bei 25° weitergerührt und dann mit Eiswasser ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Über Nacht kristallisierten bei 0° 5,3 g (13%) β -Acetyl-amino-isocrotonsäure-äthylester (α -Form), Smp. 107—109°, aus. Nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol Smp. 110°. Obige Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft und durch Destillation bei 10 mm in 3 Fraktionen getrennt: a) 14,12 g (35%), Sdp. 102—130°, bestand aus β -Acetyl-amino-crotonsäure-äthylester, Smp. 63°, ebenso b) 5,5 g (13,7%), Sdp. 130—150°. Fraktion c), 12,4 g (31%) vom Sdp. 150—155°, bestand aus 2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-äthylester und schmolz nach Umlösen aus Äther-Petroläther bei 51°.

2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-äthylester (IV). Die auf obigen Wegen hergestellte Verbindung ist löslich in den gebräuchlichen organ. Lösungsmitteln ausser Petroläther und ist unlöslich in Wasser. Sie wurde durch einstündige Behandlung mit siedendem Acetanhydrid nicht verändert und besass keinen merklich basischen Charakter.

a) Spaltung zu Diacetessigester. 100 mg IV wurden in 2 cm³ 1-n. HCl gelöst. Nach wenigen Minuten trübte sich die Lösung unter Ausscheidung eines Öls, welches mit Ferrichlorid eine gelbstichig-rote Färbung gab. Die wässrige Suspension des Diacetessigesters wurde mit einer Lösung von 120 mg Cupriacetat in 1 cm³ Wasser geschüttelt unter vorsichtiger Neutralisation mit verd. Ammoniumhydroxyd, wobei sich ein hellblaues Kupfersalz abschied. Das wasserfreie Salz schmolz bei 147—148° und ergab mit dem Kupfersalz von Diacetessigester vom Smp. 148¹⁾ keine Depression.

b) Überführung in 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-carbonsäure (V). 500 mg 2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-äthylester wurden in 5 cm³ Äthanol gelöst, mit 300 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 600 mg krist. Natriumacetat 16 Stunden bei 20° stehen gelassen und dann 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Verdampfen des Alkohols unter vermindertem Druck wurde der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt, die Ätherlösung nacheinander mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der zurückbleibende ölige Ester (283 mg) wurde mit einer Lösung von 150 mg NaOH in 3 cm³ 50-proz. Äthanol während 2 Stunden gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 210 mg einer krist. Säure, Smp. 141—142°, welche mit 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-carbonsäure²⁾ vom Smp. 141° keine Depression ergab.

Spaltung von Diacetessigester mit Ammoniak. 10 g Diacetessigester wurden in 20 cm³ abs. Äther gelöst und bei 0° mit trockenem Ammoniak gesättigt. Es fiel zunächst das voluminöse Ammoniumsalz aus. Beim Stehen während mehrerer Stunden löste sich der Niederschlag allmählich unter Bildung zweier Schichten auf. Die untere, wässrige Schicht wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde im Vakuum (11 mm) bei 60° sublimiert. Das Sublimat schmolz bei 78—79° und gab mit Acetamid keine Depression.

Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (7,6 g) wurde bei 12 mm fraktioniert. Fraktion a) Sdp. 80—89° (3,27 g) bestand aus Acetessigester (als Kupfersalz und Semicarbazon charakterisiert). Fraktion b), Sdp. 94—98° (2,94 g), bestand zur Hauptsache aus β -Aminocrotonsäure-äthylester und wurde durch Überführung in α -Phenylcarbaminy-l-crotonsäure-äthylester (Smp. 122—123°) und Phenylureido-crotonsäure-äthylester (Smp. 78—85°) identifiziert³⁾.

Vergleichende Verseifung von Crotonsäure-äthylester und β -Acetyl-amino-crotonsäure-äthylester bzw. β -Acetyl-amino-isocrotonsäure-äthylester. 1,14 g (0,1 Mol) Äthylcrotonat wurden in 8 cm³ 5-proz. alkoholischer NaOH-Lösung gelöst und 24 Stunden bei 21°

¹⁾ L. Claisen & W. Zedel, A. **277**, 172 (1893).

²⁾ L. Claisen & W. Zedel, loc. cit.

³⁾ R. Behrend, F. C. Meyer & Y. Buchholz, A. **314**, 200 (1901).

stehengelassen. Schon nach 1 Stunde war die Hauptmenge des Natriumcrotonates ausgefallen. Das Äthanol wurde unter vermindertem Druck unterhalb 25° entfernt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die wässrige Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und dreimal ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess 830 g (97%) Crotonsäure vom Smp. 69—71°.

Bei analogen Versuchen mit 0,1 Mol IX bzw. X wurde das Ausgangsmaterial annähernd quantitativ zurückerhalten. Beim Erhitzen mit verd. NaOH oder verd. HCl trat vollständige Spaltung ein¹).

2-Methyl-4-amino-benzoesäure. 1,1 g 2-Methyl-4-nitro-benzoesäure²) wurden in 8 cm³ 1-n. NaOH und 20 cm³ Feinsprit über Raney-Nickel (aus 1 g Legierung) bei 21° hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert, die Hauptmenge des Äthanol unter vermindertem Druck entfernt und mit verd. Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Beim Stehen bei 0° schieden sich 720 mg (86%) der Aminosäure, Smp. 158—164° (unter Zers.)³) aus.

Äthylester: 500 mg obiger Säure wurden in 20 cm³ abs. Äthanol gelöst und die Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Unter weiterem Einleiten von HCl wurde während 4 Stunden auf dem Dampfbad gekocht. Dann wurde unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit 25 cm³ Äther überschichtet und unter Eiskühlung vorsichtig mit 2-n. Sodalösung unter Umschütteln alkalisch gemacht. Die wässrige Lösung wurde nochmals ausgeäthert, die vereinigten Ätherlösungen über Pottasche getrocknet und eingedampft. Es hinterblieb ein braunes Öl, welches beim Reiben kristallisierte. Durch Kristallisation aus Äthanol-Wasser wurden 510 mg (86%) Ester vom Smp. 78—80° erhalten.

$C_{10}H_{13}O_2N$	Ber. C 67,02	H 7,31	N 7,81%
Gef. „	66,74	„ 7,19	„ 7,54%

2-Methyl-4-acetyl-amino-benzoesäure-äthylester. 450 mg des obigen Esters wurden mit 5 cm³ Acetanhydrid versetzt und nach kurzem Stehen kurz auf 60° erwärmt. Das überschüssige Acetanhydrid wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 95-proz. Äthanol kristallisiert, wobei 535 mg (97%) Kristalle, Smp. 124°, erhalten wurden.

$C_{12}H_{15}O_3N$	Ber. C 65,14	H 6,83	N 6,33%
Gef. „	65,03	„ 7,03	„ 6,43%

2-Nitro-4-methyl-benzonitril. 15,2 g 3-Nitro-4-toluidin wurden nach der Vorschrift von Mayer & Günther⁴) diazotiert und in das Nitril übergeführt. Das rohe Nitril wurde in heissem Äthanol aufgenommen und vom Unlöslichen abfiltriert. Aus der alkoholischen Lösung kristallisierten 10,6 g (66%) des gelben Nitrils vom Smp. 96° aus.

$C_8H_6O_2N_2$	Ber. C 59,26	H 3,73	N 17,28%
Gef. „	59,49	„ 3,52	„ 17,49%

2-Amino-4-methyl-benzoesäure. 8,5 g der obigen Verbindung wurden nach Mayer & Günther⁴) reduziert und verseift. Durch vorsichtiges Ansäuern wurden 6,6 g (83%) Aminosäure erhalten. Zur Analyse wurde aus wässrigem Äthanol umkristallisiert, Smp. 178—180° unter vorherigem Sintern.

$C_8H_9O_2N$	Ber. C 63,57	H 6,00	N 9,26%
Gef. „	63,39	„ 6,12	„ 9,43%

2-Amino-4-methyl-benzoesäure-äthylester. 1 g obiger Aminosäure wurde in 10 cm³ abs. Äthanol aufgeschwemmt und unter Einleiten von HCl-Gas während 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wurde am Vakuum entfernt und die Operation wiederholt. Der trockene Rückstand wurde dann mit Äther überschichtet und unter Schütteln vorsichtig bei 0° mit 2-n. Sodalösung alkalisch gemacht. Die ätherische Lösung

¹) J. N. Collie, A. 226, 294 (1884).

²) S. Gabriel & A. Thieme, B. 52, 1089 (1919).

³) O. Jacobsen, B. 17, 164 (1884); F. Richter, Arch. Pharm. 264, 447 (1926).

⁴) F. Mayer & A. Günther, B. 63, 1455 (1930). Diese Autoren geben keine Schmelzpunkte und Analysen an.

des Esters wurde über Pottasche getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand, 0,83 g (70%), wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Lange Nadeln, Smp. 40°.

$C_{10}H_{13}O_2N$	Ber. C 67,02	H 7,32	N 7,82%
	Gef. „ 67,03	„ 7,09	„ 8,00%

2-Acetamino-4-methyl-benzoesäure-äthylester. 2 g des obigen Esters wurden mit 5 cm³ Acetanhydrid übergossen und während $\frac{3}{4}$ Stunden bei 21° stehen gelassen. Nach Entfernung des überschüssigen Acetanhydrides im Vakuum kristallisierte der Rückstand und lieferte nach Umkristallisieren aus Äthanol 2,37 g (96%) Acetylderivat, Smp. 72—73°.

$C_{12}H_{15}O_3N$	Ber. C 65,14	H 6,83	N 6,33%
	Gef. „ 65,05	„ 6,59	„ 6,28%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Quartz-Spektrophotometer, Modell DU, die IR.-Spektren mit einem *Baird*-Spektrophotometer aufgenommen.

Zusammenfassung.

Die Acetylierung des β -Aminocrotonsäure-äthylesters mit Acetylchlorid und Pyridin liefert je nach den Bedingungen β -Acetylamino-crotonsäure-äthylester (stabile β -Form IX) und β -Acetylamino-*iso*-crotonsäure-äthylester (labile α -Form X). Daneben wird stets ca. 30 Prozent des C-acylierten Produktes, nämlich 2-Acetyl-3-amino-2-butensäure-äthylester (IV) gebildet.

Die Struktur ersterer beiden Verbindungen folgt aus dem Vergleich ihrer Schmelzpunkte, Nass-Schmelzpunkte und Löslichkeit mit denen analog gebauter Benzolderivate. Die Infrarot- und Ultraviolett-Spektren sind ebenfalls im Einklang mit den vorgeschlagenen Strukturen. Für die stabile β -Form muss eine Chelat-Struktur angenommen werden.

Es wird auf Besonderheiten in der Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen, welche auf Mesomerie zurückgeführt werden kann, hingewiesen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

230. Die Synthese von 5-Oxy-benz(cd)indolin und dessen Umlagerung in 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol

von C. A. Grob und J. Voltz.

(1. IX. 50.)

Kürzlich hat *Uhle*¹⁾ die Synthese des 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indols (VII) beschrieben. Diese Verbindung ist ein Vertreter der bisher kaum bekannten Klasse von kondensierten Indolen, in welchen ein weiterer Ring den C-Atomen 3 und 4 angegliedert ist.

¹⁾ *F. C. Uhle*, Am. Soc. 71, 761 (1949).

des Esters wurde über Pottasche getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand, 0,83 g (70%), wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Lange Nadeln, Smp. 40°.

$C_{10}H_{13}O_2N$	Ber. C 67,02	H 7,32	N 7,82%
	Gef. „ 67,03	„ 7,09	„ 8,00%

2-Acetamino-4-methyl-benzoessäure-äthylester. 2 g des obigen Esters wurden mit 5 cm³ Acetanhydrid übergossen und während $\frac{3}{4}$ Stunden bei 21° stehen gelassen. Nach Entfernung des überschüssigen Acetanhydrides im Vakuum kristallisierte der Rückstand und lieferte nach Umkristallisieren aus Äthanol 2,37 g (96%) Acetylderivat, Smp. 72—73°.

$C_{12}H_{15}O_3N$	Ber. C 65,14	H 6,83	N 6,33%
	Gef. „ 65,05	„ 6,59	„ 6,28%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Quartz-Spektrophotometer, Modell DU, die IR.-Spektren mit einem *Baird*-Spektrophotometer aufgenommen.

Zusammenfassung.

Die Acetylierung des β -Aminocrotonsäure-äthylesters mit Acetylchlorid und Pyridin liefert je nach den Bedingungen β -Acetylamino-crotonsäure-äthylester (stabile β -Form IX) und β -Acetylamino-*iso*-crotonsäure-äthylester (labile α -Form X). Daneben wird stets ca. 30 Prozent des C-acylierten Produktes, nämlich 2-Acetyl-3-amino-2-buten säure-äthylester (IV) gebildet.

Die Struktur ersterer beiden Verbindungen folgt aus dem Vergleich ihrer Schmelzpunkte, Nass-Schmelzpunkte und Löslichkeit mit denen analog gebauter Benzolderivate. Die Infrarot- und Ultraviolett-Spektren sind ebenfalls im Einklang mit den vorgeschlagenen Strukturen. Für die stabile β -Form muss eine Chelat-Struktur angenommen werden.

Es wird auf Besonderheiten in der Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen, welche auf Mesomerie zurückgeführt werden kann, hingewiesen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

230. Die Synthese von 5-Oxy-benz(cd)indolin und dessen Umlagerung in 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol

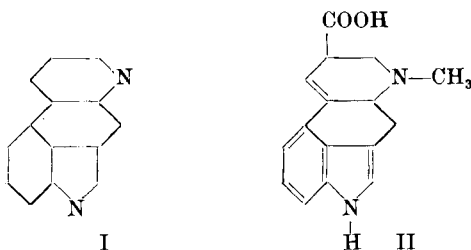
von C. A. Grob und J. Voltz.

(1. IX. 50.)

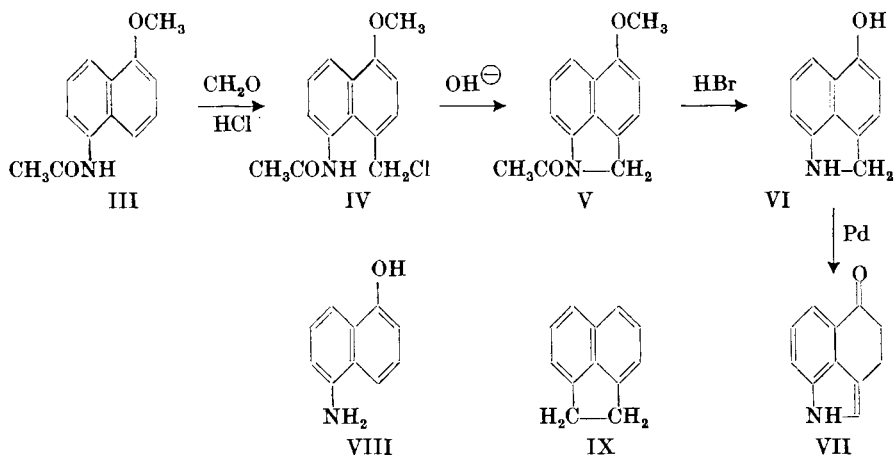
Kürzlich hat *Uhle*¹⁾ die Synthese des 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indols (VII) beschrieben. Diese Verbindung ist ein Vertreter der bisher kaum bekannten Klasse von kondensierten Indolen, in welchen ein weiterer Ring den C-Atomen 3 und 4 angegliedert ist.

¹⁾ *F. C. Uhle*, Am. Soc. 71, 761 (1949).

Solcherart sind die Verbindungen, welche ein Ergolingerüst (I) enthalten, wie z. B. die Lysergsäure (II), deren Synthese aus VII von Uhle in Aussicht genommen worden ist.

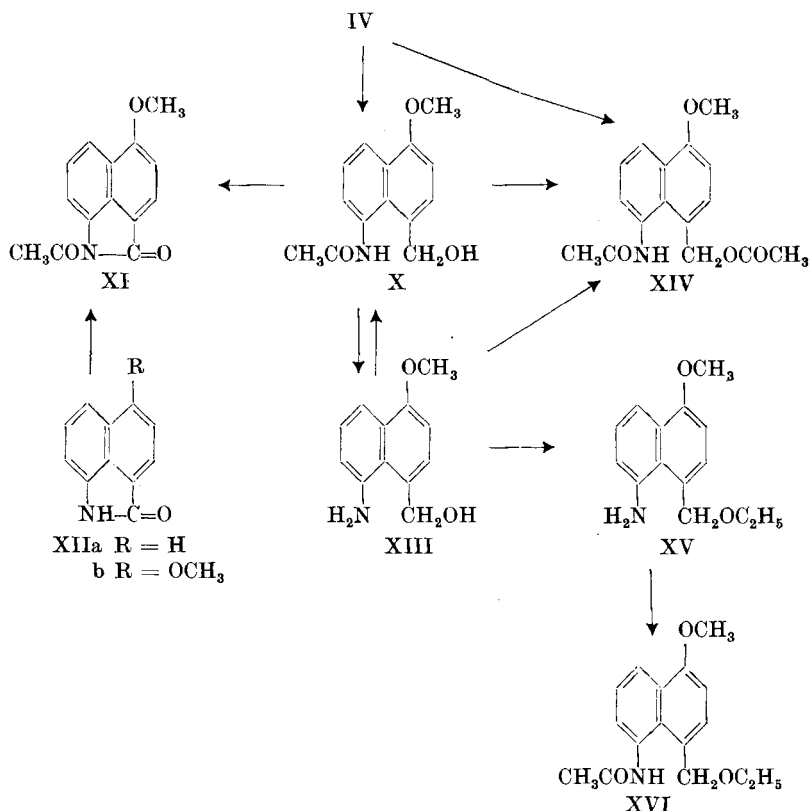


In unserem Laboratorium sind seit längerer Zeit Arbeiten im Gange, welche ebenfalls auf die Synthese von Ergolin-derivaten abzielen. Für diesen Zweck wurde unter anderem auch das Keton VII als Zwischenprodukt vorgesehen und auf einem bequemen Wege hergestellt. Während Uhle diese Verbindung nach einem achtestufigen Verfahren ausgehend von 2-Nitro-6-chlor-toluol aufgebaut hat, stellen wir sie aus 1-Methoxy-5-acetamino-naphtalin (III) über die vier Stufen IV bis VII her. Die wesentlichen Merkmale dieser Synthese sind die Herstellung des 5-Oxy-benz(cd)indolins (VI) und seine Umlagerung in das isomere Keton VII.



Als Erstes war das 5-Oxy-benz(cd)indolin (VI) herzustellen. Dieses gehört einer Verbindungsklasse an, von welcher nur gewisse Oxydationsprodukte, nämlich die Naphtostyrole (z. B. XIIa und b) bekannt waren. Die Benz(cd)indoline selbst, welche sich formal durch Ersatz einer Methylengruppe im Acenaphten (IX) durch die Imino-Gruppe herleiten, sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Wir gingen von 1-Methoxy-5-acetamino-naphtalin (III) aus, welches wir nach *Lockett & Short*¹⁾ aus dem leicht erhältlichen 5-Amino-naphtol (VIII) bereiteten. Die Chlormethylierung von III lieferte in ausgezeichneter Ausbeute 1-Methoxy-4-chlormethyl-5-acetamino-naphtalin (IV). Diese Verbindung wird mit verdünnt wässrigem Alkali äusserst leicht zum Carbinol X hydrolysiert. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat wurde daraus das N-Acetyl-5-methoxy-naphtostyryl (XI) erhalten, welches ebenfalls durch Acetylierung des bekannten 5-Methoxy-naphtostyryls (XIIb)²⁾ entstand.



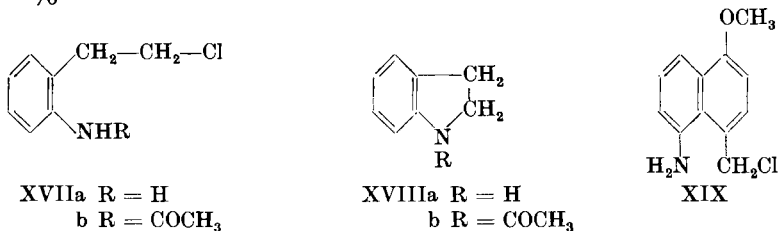
Damit war die Struktur des Carbinols X und damit auch die des Chlormethylierungsproduktes IV gesichert. Die N-Acetylgruppe im Carbinol X liess sich durch Alkoholyse in Gegenwart einer katalytischen Menge Natriumäthylats leicht entfernen unter Bildung des Amino-carbinols XIII, welches wir zum Studium des Indolinringschlusses benötigten. Milde Acetylierung führte zum N-Acetylcarbinol X zurück,

¹⁾ *J. Lockett & W. F. Short, Soc. 1939, 787.*

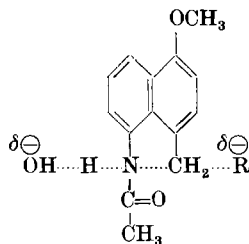
²⁾ *E. P. 276126, C. 1929, I, 2695; DRP. 504342, C. 1930, II, 2054; C. A. Grob & H. J. U. Schmid, Helv. 33, 1955 (1950).*

energischere Bedingungen lieferten das Diacetylderivat XIV. Mit alkoholischer Salzsäure entstand aus X erwartungsgemäss der Äthyläther XV, der ein N-Acetylderivat XVI lieferte.

Das Chlormethylderivat IV liess sich in Gegenwart von Alkali direkt in N-Acetyl-5-methoxy-benz(cd)indolin (V) überführen. Diese Reaktion hat grosse Ähnlichkeit mit dem von *Bennett & Hafez*¹⁾ beschriebenen Ringschluss von o-Acetamino- β -phenäthylchlorid (XVIIb) zu N-Acetylindolin (XVIIIb). Ein wichtiger Unterschied besteht aber darin, dass das Chloratom in der Verbindung IV infolge seiner Nachbarstellung zum aromatischen Ring viel leichter durch wässriges Alkali hydrolysiert wird als das β -ständige Chloratom in XVIIb. Dieser Umstand forderte das Arbeiten in möglichst hydroxylfreiem Medium. In der Tat entstand bei der Behandlung einer Lösung von IV in Aceton mit 2-n. Natronlauge das Benz(cd)indolin-derivat V in ca. 60-proz. Ausbeute neben Carbinol X. Bei Verwendung von trockenem, gepulvertem Natriumhydroxyd in Aceton stieg die Ausbeute auf 87%.



Wir fassen diese Reaktion als intramolekulare nucleophile Substitution des Chlorid-Ions durch das an der Acetamidogruppe in IV sich bildende anionoide Zentrum auf. Der Übergangszustand, in welchem gleichzeitig je zwei Bindungen in Bildung bzw. Auflösung begriffen sind, lässt sich wie folgt (R = Cl) formulieren:



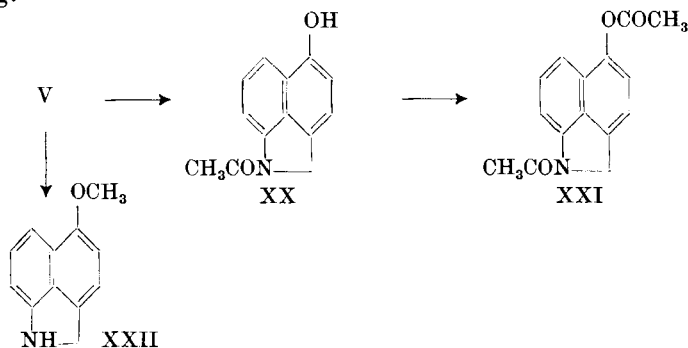
Dieser Ringschluss liess sich auch mit dem Carbinol X und p-Toluolsulfochlorid in Aceton in Gegenwart von Natronlauge durchführen. Auch in diesem Falle dürfte die Reaktion durch den Zug des als Anion leicht ablösbaren Tosylat-Ions (R = —OSO₂C₇H₇) eingeleitet werden.

¹⁾ G. M. Bennett & M. M. Hafez, Soc. 1941, 652.

Das in dieser Weise leicht zugängliche N-Acetylamino-5-methoxybenz(cd)indolin (V) wurde gleichzeitig auf einem zweiten Wege, ausgehend von 5-Methoxy-naphtostyryl (XIIa), erhalten, worüber in einer folgenden Mitteilung berichtet wird¹⁾.

Bennett & Hafez²⁾ haben auch Indolin (XVIIIa) selbst durch Ringschluss von o-Amino- β -phenäthylechlorid (XVIIa) in alkalischer Lösung hergestellt. Diese Reaktion konnte nicht auf die Bereitung des freien Benz(cd)indolins XXII übertragen werden, weil schon beim Versuche, das 1-Methoxy-4-chlormethyl-5-amino-naphtalin (XIX) aus XIII oder aus IV herzustellen, Verharzung eintrat. Später zeigte sich, dass auch die erwartete Verbindung XXII sehr unbeständig ist.

Das 1-Acetyl-5-methoxy-benz(cd)indolin (V) liess sich mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure praktisch quantitativ zum gesuchten 5-Oxy-benz(cd)indolin (VI) spalten. Durch die Einwirkung von Aluminiumbromid in Benzol wurde nur die Äthergruppe angegriffen. Es entstand das N-Acetyl-5-oxy-benz(cd)indolin (XX), welches das Diacetylderivat XXI lieferte. Endlich führt die Hydrolyse von V mit verdünnter Salzsäure zum Hydrochlorid der Methoxy-Base XXII. Dieses Salz und besonders die freie Base sind, wie erwähnt, unbeständig.



Die Umlagerung des 5-Oxy-benz(cd)indolins (VI) in das isomere 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (VII) kann formal als Wanderung einer Doppelbindung aus dem Naphtalinkern in den Indolinkern unter gleichzeitiger Ketonisierung der naphtolischen Hydroxylgruppe betrachtet werden. Eine analoge Isomerisierung ist unseres Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Es ist aufschlussreich, sich wenigstens ein angenähertes Bild der bei dieser Umlagerung auftretenden Energieänderungen zu machen. Dieser Rechnung, welche nur Änderungen der Resonanzenergie und der Bindungsenergie bei der Ketonisierung berücksichtigt, darf keine allzu grosse Bedeutung zugemessen werden, weil die sicher beträchtlichen Spannungen in VI und VII nicht erfasst werden können. Beim Übergang des

¹⁾ C. A. Grob & H. J. U. Schmid, Helv. **33**, 1955 (1950).

²⁾ G. M. Bennett & M. M. Hafez, Soc. **1941**, 287.

Naphtalinsystemes (RE¹) 75 kcal) in das Indolsystem (RE 54 kcal) ergibt sich ein Verlust an RE von 21 kcal. Der Verlust der zusätzlichen RE der naphtolischen Hydroxylgruppe (ca. 7 kcal²) dürfte durch den Gewinn der zusätzlichen RE der konjugierten Ketogruppe in VII (ca. 7 kcal²) aufgehoben werden. Dem Verlust von 21 kcal steht ein Gewinn von ca. 16,5 kcal, der durch den Übergang —C(OH)=CH— in $\text{—CO—CH}_2\text{—}$ gewonnen wird³), gegenüber. Der Gesamtverlust beträgt somit ca. 4,5 kcal, also ein relativ kleiner Energiebetrag, der sicher infolge der Spannungsänderungen beim Übergang VI in VII zu modifizieren sein wird. Wenn auch beide Verbindungen VI und VII mit Kalottenmodellen nicht konstruierbar sind, so scheint doch in VII eine kleinere Ablenkung der Valenzwinkel als in VI zu herrschen. Vor allem müssen die Perivalenzwinkel im Benzindolin VI stark von ihrem Normalwert von 120° abweichen, denn schon im Acenaphten beträgt der Abstand der beiden Methylengruppen nach neuesten Messungen nur 1,64 Å⁴). Angesichts des kleineren Kovalentradius des Stickstoffatoms dürfte der $\text{—N—CH}_2\text{—}$ Abstand in VI noch kleiner sein, was eine noch grössere Abweichung der Perivalenzrichtungen zur Folge haben muss. Diese Umstände dürften für die Tatsache verantwortlich sein, dass, nach bisherigen Beobachtungen, der Übergang VI \rightarrow VII irreversibel ist.

Durch blosses Erhitzen der Base VI im Vakuum bis zur Zersetzungstemperatur (ca. 150°) erfolgte keine Umlagerung. Auch nach Erhitzen in Xylol oder Tetralin konnte kein VII isoliert werden. Die Behandlung mit Ketonreagenzien wie Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Natriumhydrogensulfit und Cyanid-Ion, welche geeignet wären, die Ketoform in einem evtl. Gleichgewicht zu stabilisieren, führten nicht zu brauchbaren Resultaten. Es wurde daher der Einfluss von Hydrierungskatalysatoren, wie Palladium und Nickel, studiert.

In der Tat liess sich nach der Behandlung von VI in Benzol oder Xylol in Gegenwart von Nickelchromit nach *Adkins*⁵) bei Siedetemperatur in geringer Menge eine gelbe Substanz vom Smp. 164° neben viel Ausgangsmaterial isolieren. Die in diesem Zeitpunkt erschienene Arbeit von *Uhle*⁶) gestattete die sofortige Identifizierung dieser Verbindung als 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (VII).

In der Folge wurden andere Katalysatoren und Lösungsmittel untersucht. Von diesen lieferten Palladium-Norit und Tetralin die besten Resultate. Es wird vermutet, dass Palladium-Norit mit Tetralin zusammen ein Wasserstoff-übertragendes System bildet. Um jedoch die bekannte Disproportionierung des Tetralins in Dekalin und Naphtalin in Gegenwart von Palladium⁷) zu vermeiden, ist es notwendig, unterhalb 180° zu arbeiten. Die Ausbeuten erreichten schliesslich 80 bis 90 Prozent der Theorie, wobei jeweils gewisse Mengen unveränderter Base zurückgewonnen werden konnten. Der Gang dieser

¹) RE = Resonanzenergie, nach *L. Pauling*, *Nature of the chemical bond*, p. 136, Ithaca 1945.

²) Die zusätzliche RE einer phenolischen OH-Gruppe und einer Ketogruppe am Benzolkern beträgt nach *Pauling* (loc. cit.) 7 kcal.

³) *F. Klages*, B. **82**, 358, 374 (1949).

⁴) *A. I. Kitaigorodskii*, Chem. Abstr. **44**, 897 (1950).

⁵) *H. Adkins, L. M. Richards & J. W. Davis*, Am. Soc. **63**, 1320 (1941).

⁶) *F. A. Uhle*, loc. cit.

⁷) *R. P. Linstead*, Soc. **1940**, 1127.

Umlagerungsreaktion hängt stark von den angewandten Bedingungen ab. Bei Änderung derselben entstehen andere Produkte, mit deren Aufklärung wir noch beschäftigt sind und auf welche wir in einer anderen Arbeit zurückkommen werden.

Schliesslich sind in Figur 1, 2 und 3 die UV.-Spektren von V, VI und VII sowie damit verwandter Verbindungen wiedergegeben. Figur 1 zeigt den Einfluss des Ringschlusses in peri-Stellung auf die Absorption, und zwar durch Vergleich der Spektren von VIII und VI. Durch den Ringschluss wird das längerwellige Maximum im 5-Amino-naphtol (VIII) um ca. 30 $m\mu$ nach längeren Wellen verschoben. Zudem tritt im Spektrum von VI ein zusätzliches Maximum bei 405 $m\mu$ auf, welches die gelbe Farbe dieser Base bedingt. Die Rotverschiebung und das zusätzliche Maximum können nur zum kleinsten Teil auf die zusätzliche Methylengruppe zurückgeführt werden, wie ein Vergleich der Spektren von Phenol (λ_{\max} 275 $m\mu$) und p-Kresol (λ_{\max} 279 $m\mu$)¹⁾ lehrt. Vielmehr muss es sich hier fast ausschliesslich um einen Ringschlusseffekt handeln. Wir vermuten ferner, dass ein Zusammenhang mit dem gespannten Fünfring in VI, der in Konjugation zum Naphtalinkern wie ein zusätzliches Chromophor wirkt, besteht.

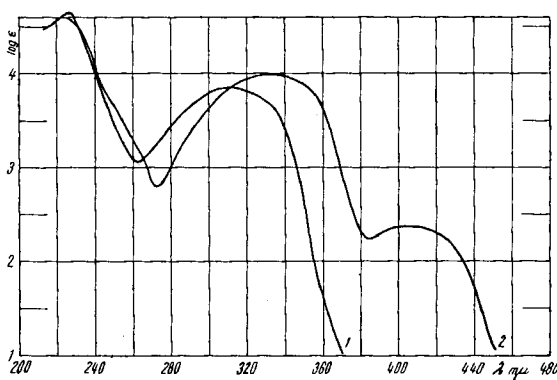


Fig. 1.

UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol.

Kurve 1: 5-Amino-naphtol (VIII). λ_{\max} 228 und 308 $m\mu$, log ϵ = 4,68 und 3,85.

Kurve 2: 5-Oxy-benz(cd)indolin (VI). λ_{\max} 335 und 405 $m\mu$, log ϵ = 3,98 und 2,38.

Figure 2 (Kurve 1 und 2) zeigt die Absorptionsspektren der 0-Methyl-N-acetylverbindungen III und V. Der Ringschluss führt auch hier eine Rotverschiebung des längerwelligenen Maximums herbei. Im Spektrum von V tritt jedoch das zusätzliche Maximum von Verbindung VI bei 405 $m\mu$ nicht auf. Dementsprechend ist V farblos. Sehr ähnlich wie V absorbiert die Verbindung XX (Kurve 3), in welcher die Hydroxylgruppe frei ist. Im Spektrum dieser Verbindung ist das dritte

¹⁾ A. Kiss, J. Molnar & C. Sandorfy, Bl. 1949, 275.

Maximum der Verbindung VI in der weit ins Sichtbare reichenden Absorption (Schulter bei ca. $400\text{ m}\mu$), welche die schwachgelbe Farbe hervorruft, noch angedeutet. Das Fehlen der Absorption um $400\text{ m}\mu$ in V ist also eine Folge des Verschlusses der Hydroxylgruppe durch Methylierung. Diese Tatsache ist insofern bemerkenswert, als in der Regel die Absorption von Phenolen durch Verätherung kaum verändert wird¹⁾. Die Gründe für das abweichende Verhalten in unserem Falle sind noch unklar.

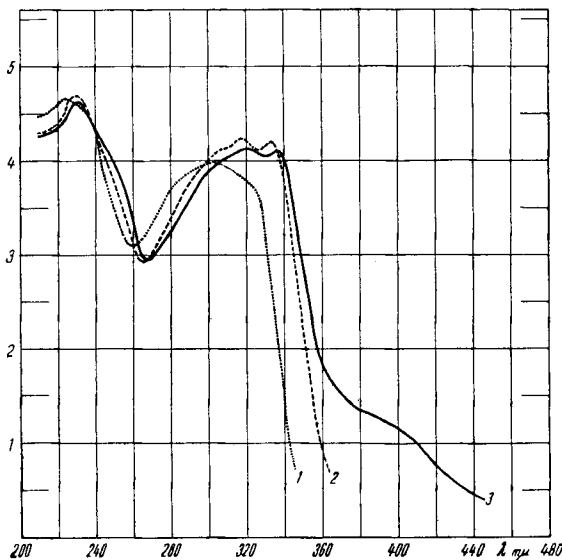


Fig. 2.

UV-Spektren in 95-proz. Äthanol.

Kurve 1: 1-Methoxy-5-acetamino-naphtalin (III). λ_{\max} 225 und $302\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,64$ und $3,98$.

Kurve 2: N-Acetyl-5-methoxy-benz(cd)indolin (V). λ_{\max} 230, 317 und $334\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,71$, $4,21$ und $4,19$.

Kurve 3: N-Acetyl-5-oxy-benz(cd)indolin (XX). λ_{\max} 231, 320 und $336\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,63$, $4,13$ und $4,11$.

Figur 3 (Kurve 1) zeigt das Absorptionsspektrum von VII, welches mit dem von Uhle²⁾ gemessenen praktisch übereinstimmt. Es fällt auf, dass das Semicarbazon von VII (Kurve 2) nicht längerwellig, wie auf Grund der Semicarbazonregel³⁾ zu erwarten wäre, sondern eher kürzerwellig als VII absorbiert. Die Spektren des ähnlich gebauten Tetralons (XXIII) und seines Semicarbazons verhalten sich normal, indem im letzteren das Hauptmaximum um ca. $30\text{ m}\mu$ nach

¹⁾ A. Kiss, J. Molnar & C. Sandorfy, Bl. 1949, 275.

²⁾ F. C. Uhle, loc. cit.

³⁾ W. Menschick, I. H. Page & K. Bossart, A. 495, 225 (1932).

längeren Wellen verschoben ist¹⁾. Wir vermuten, dass im Keton VII infolge der Beteiligung polarer Grenzformen, wie XXIV, die Energie des angeregten Zustandes relativ mehr heruntergesetzt wird als im entsprechenden Semicarbazon.

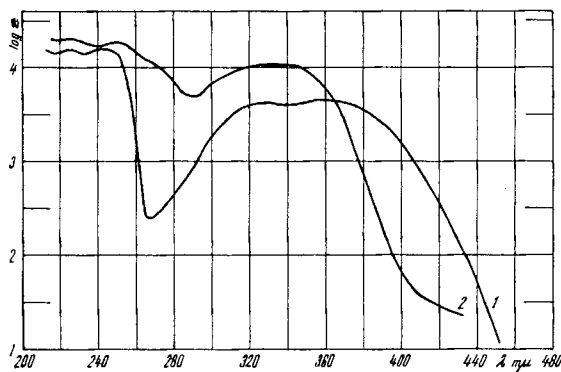
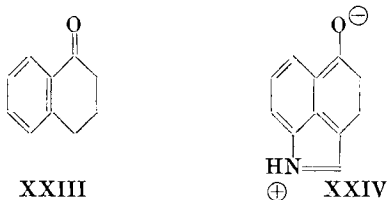


Fig. 3.

UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol.

Kurve 1: 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (VII). λ_{\max} 224, 245, 327 und 360 μ ,
 $\log \epsilon = 4,19, 4,20, 3,63$ und $3,64$.

Kurve 2: Semicarbazon von VII. λ_{\max} 225, 250 und 335 μ , $\log \epsilon = 4,30, 4,27$ und $4,05$.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1-Methoxy-4-chlormethyl-5-acetamino-naphtalin (IV). In einem Vierhals-Sulfierkolben (versehen mit mech. Rührer, bis zum Boden reichendem Gaseinleitungsrohr, Tropftrichter und mit Chlorcalciumrohr versehenem Gasableitungsrohr) wurden unter Rühren und Einleiten von trockenem HCl-Gas 3,9 g Trioxymethylen in 50 cm³ Eisessig bei 20° gelöst. Zu dieser Lösung wurde die warme Lösung (ca. 40°) von 14 g 1-Methoxy-5-acetamino-naphtalin (III) in 200 cm³ Eisessig zugetropft. Unter Einleiten eines zuerst kräftigen HCl-Stromes wurde gut gerührt, wobei nach 15–30 Minuten das Chlormethylierungs-Produkt unter leichter Erwärmung der Reaktionslösung auszukristallisieren begann. Nach 6 Stunden wurde das mit HCl gesättigte Reaktionsgemisch auf 5° abgekühlt und abgenutscht. Die fast weisse Kristallmasse wurde mit Äther gut gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Das Rohprodukt, 16 g (90%), Smp. 140–170° unter Zers., ist für die Weiterverarbeitung rein genug. Beim Versuche, dasselbe aus den üblichen Lösungsmitteln zu kristallisieren, trat weitgehende Zersetzung ein.

¹⁾ Unveröffentlichte Versuche.

Der Rückstand, der im Vakuum bei 100° zur Trockene eingedampften Mutterlauge von IV wurde erschöpfend mit Aceton extrahiert. Die braune Lösung wurde eingengt, durch eine kurze Aluminiumoxyd-Noritschicht filtriert und eingedampft. Der ölige, gelbe Rückstand kristallisierte nach Zugabe von wenig Äther. Kristallisation aus Äthanol lieferte Di-(1-methoxy-5-acetamino-4-naphtyl)-methan vom Smp. 275–276°, Ausbeute ca. 1% bezogen auf III.

$C_{27}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 73,28	H 5,93	N 6,32%
	Gef. „ 72,92	„ 6,11	„ 6,26%

1-Methoxy-4-oxymethyl-5-acetamino-naphtalin (X). 2 g frisch bereitetes IV wurden mit wenig Aceton angerührt und unter Eiskühlung mit einer 1-n. $KHCO_3$ -Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Die ausfallenden, rosa gefärbten Kristalle wurden abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Diese wurden im Vakuum getrocknet (1,9 g) und aus Äthanol umkristallisiert; Smp. 198–200° unter Zers.

$C_{14}H_{15}O_3N$	Ber. C 68,59	H 6,11	N 5,71%
	Gef. „ 68,73	„ 6,35	„ 5,87%

5-Methoxy-N-acetyl-naphtostyryl (XI).

a) Durch Oxydation von X. 500 mg Carbinol X wurden in 150 cm³ reinstem Aceton gelöst und im Laufe von 1¼ Stunden 860 mg $KMnO_4$ bei 60° zugegeben. Anschließend wurde 30 Minuten zum Sieden erhitzt, mit wenig Methanol versetzt und über Filter-Cel vom Braunstein abfiltriert. Die acetonische Lösung wurde eingengt, wobei sich zunächst wenige mg eines farblosen Produktes, Smp. 221–225°, ausschieden. Beim weiteren Einengen kristallisierten 270 mg XI. Nach dem Sublimieren im Hochvakuum und Kristallisation aus Essigester schmolzen diese bei 164–165°.

$C_{14}H_{11}O_3N$	Ber. C 69,71	H 4,61	N 5,85%
	Gef. „ 69,87	„ 4,48	„ 5,91%

b) Aus 5-Methoxy-naphtostyryl (XII)¹⁾. 200 mg XII und 200 mg Natriumacetat wurden in 10 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte das N-Acetylderivat XI aus. Nach Sublimation im Hochvakuum und Kristallisation aus Essigester schmolz dieses bei 164–165° und gab mit dem auf obigem Wege hergestellten XI keine Depression.

1-Methoxy-4-acetoxymethyl-5-acetamino-naphtalin (XIV). 100 mg Carbinol X wurden mit 0,4 cm³ Acetanhydrid und 0,4 cm³ abs. Pyridin auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich bald Kristalle ausschieden. Die übliche Aufarbeitung lieferte XIV, welches nach Kristallisation aus Äthanol in Gegenwart von Norit bei 149–151° schmolz.

$C_{16}H_{17}O_4N$	Ber. C 66,95	H 5,93	N 4,88%
	Gef. „ 67,15	„ 6,02	„ 4,98%

Zur gleichen Substanz gelangte man auch durch Acetylierung des Chlormethylierungsproduktes IV mit Acetanhydrid und Pyridin oder mit Natriumacetat in Eisessig.

1-Methoxy-4-oxymethyl-5-amino-naphtalin (XIII). 500 mg Carbinol X wurden in 25 cm³ abs. Äthanol, in welchem zuvor ein reiskorngrosses Stück Natrium aufgelöst worden war, 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der hellgelbe Rückstand zwischen 2-n. HCl und Äther verteilt. Die salzsaurige Lösung wurde mit festem $KHCO_3$ bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die ausfallenden, farblosen Kristalle (320 mg) von XIII abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuum und Umlösen aus Äthanol schmolz die Base bei 123–124°.

$C_{12}H_{13}O_2N$	Ber. C 70,95	H 6,40	N 6,89%
	Gef. „ 70,73	„ 6,55	„ 7,02%

1-Methoxy-4-äthoxymethyl-5-amino-naphtalin (XV). 200 mg Carbinol XIII¹⁾ wurden mit einem Gemisch von 7 cm³ Äthanol und 1,5 cm³ konz. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen im Vakuum wurde mit $KHCO_3$ -Lösung neutralisiert und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Pottasche

¹⁾ C. A. Grob & H. J. U. Schmid, Helv. 33, 1955 (1950).

getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde im Hochvakuum sublimiert und aus Methanol umkristallisiert, Smp. 81,5—82°.

$C_{14}H_{17}O_2N$	Ber. C 72,70	H 7,35	N 6,05%
	Gef. „ 72,30	„ 7,26	„ 6,06%

N-Acetylderivat (XVI). Obige Verbindung wurde mit Acetanhydrid und Pyridin acetyliert und lieferte nach der üblichen Aufarbeitung und Kristallisation aus Äther-Petroläther Kristalle vom Smp. 96—97°.

$C_{16}H_{19}O_3N$	Ber. C 70,31	H 6,96	N 5,13%
	Gef. „ 70,11	„ 7,08	„ 5,27%

N-Acetyl-5-methoxy-benz(cd)indolin (V).

a) Aus IV mit festem NaOH. In einem mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer versehenen Vierhalskolben wurden 4 g fein pulverisiertes Natriumhydroxyd in 60 cm³ Aceton suspendiert. In kleinen Portionen wurden 10 g frisch bereitetes, trockenes IV eingetragen, wobei durch Aussenkühlung die Innentemperatur auf ca. 5° gehalten wurde. Anschliessend wurde unter weiterem Kühlen Eiswasser zugetropft, bis keine Fällung mehr eintrat (zunächst trat klare Lösung ein). Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und das rohe V, 7,8 g (87%), aus Äthanol unter Zusatz von wenig Norit kristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 151—153°.

$C_{14}H_{13}ON$	Ber. C 74,01	H 5,74	N 6,17%
	Gef. „ 74,10	„ 5,86	„ 6,12%

b) Aus IV mit verd. NaOH. 2 g IV wurden in 80 cm³ Aceton gelöst und unter Umschwenken bei 0° mit 2-n. NaOH bis zur alkalischen Reaktion auf Phenophtalein versetzt. Die Kristallisation setzte bald ein und liess sich durch Zusatz von Wasser vervollständigen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht und getrocknet. Das rohe V, 1,1 g (60%), wurde aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 149—151°, und war identisch mit obiger Substanz. Obige acetonsche Mutterlauge wurde mit verd. HCl angesäuert, die Hauptmenge des Acetons im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung ausgeäthert. Nach Waschen, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Äthers hinterblieben 200 mg eines gelben Öles, welches beim Anreiben kristallisierte und ebenfalls aus V bestand.

Die salzsaure Lösung wurde mit verd. Sodalösung neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen und Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat hinterblieben beim Eindampfen 300 mg eines roten Öles, das mit Acetanhydrid übergossen und stehengelassen wurde. Nach 3 Stunden wurde im Vakuum eingedampft, der braune Rückstand in Äthanol gelöst, mit Norit entfärbt und eingeengt. Nach einigem Stehen schied sich das Carbinol X, Smp. 198—201°, unter Zers. aus. Die ursprüngliche Base war also Verbindung XIII.

c) Aus X mit Tosylchlorid. 100 mg Carbinol X wurden in 5 cm³ Aceton und 5 cm³ 10-proz. Natronlauge gelöst. Unter mech. Rühren wurden bei 0° im Laufe von 30 Minuten 120 mg Tosylchlorid eingetragen und noch weitere 4 Stunden bei 0° gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus wenig Äthanol 70 mg (80%) V, Smp. 150—151°, identisch mit dem unter a) und b) beschriebenen Produkt.

Hydrochlorid von 5-Methoxy-Benz(cd)indolin (XXII). 1 g V wurde in 20 cm³ 2-n. HCl suspendiert und während 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei allmählich klare Lösung eintrat. Beim Abkühlen schieden sich 640 mg (80%) Hydrochlorid von XXII ab, welche aus 2-n. HCl umkristallisiert wurden. Das trockene Hydrochlorid zersetzte sich rasch an der Luft und schmolz unter Zersetzung in geschlossenem Röhrchen oberhalb 170°. Infolge der Zersetzlichkeit war es schwierig, eine zuverlässige Einwaage zur Analyse zu erhalten.

$C_{11}H_{12}ONCl$	Ber. C 62,96	H 5,77	N 5,30%
	Gef. „ 62,70	„ 5,94	„ 5,93%

Aus einer Lösung des obigen Hydrochlorids in 1-n. HCl wurde die ölige Base durch Versetzen mit einer Lösung von Natriumacetat gefällt. Die Base wurde mit frisch destilliertem Äther extrahiert, und die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der anfänglich farblose, kristalline Rückstand ging an der Luft innert weniger Sekunden in eine dunkelgrüne Schmiere über.

N-Acetyl-5-oxy-benz(cd)indolin (XX). 2 g V wurden in 40 cm³ abs. Benzol gelöst und unter Zusatz von 7 g AlBr₃ während 4 Stunden unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Unter HBr-Entwicklung schied sich der Aluminiumkomplex von XX aus. Das Reaktionsgemisch wurde unter Kühlung mit 15 cm³ konz. HCl versetzt, der Bodenkörper gut zerrieben und abgenutscht. Das rohe Naphtol wurde in 10 cm³ 2-n. NaOH gelöst, die alkalische Lösung mit Chloroform extrahiert und mit konz. HCl versetzt, bis die Fällung vollständig war. Das ausgefallene XX wurde abgenutscht und getrocknet (1,8 g, 95%). Aus viel heissem Aceton kristallisierte die Substanz in hellgelben Nadeln, Smp. 241—247° unter Zers. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N	Ber. C 73,21	H 5,20	N 6,57%
	Gef. „ 73,33	„ 5,27	„ 6,59%

Die Substanz gibt eine positive *Liebermann*-Reaktion und erzeugt mit FeCl₃-Lösung eine rot-violette Färbung.

Hydromid von 5-Oxy-benz(cd)indolin (VI). 5 g V wurden mit 25 cm³ Eisessig und 40 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Aus der Reaktionslösung kristallisierten bei 0° 5,17 g (95%) praktisch reines Hydromid, welche auf einer Glasfilternutsche abgesaugt wurden. Zur Analyse wurde aus 2-n. HBr umkristallisiert, Smp. im zugeschmolzenen Röhrchen 234—235° unter Zers.

C ₁₁ H ₁₀ ONBr	Ber. C 52,38	H 4,01	N 5,56%
	Gef. „ 52,39	„ 4,07	„ 5,69%

Freie Base VI. 2 g des obigen Hydromids wurden in 25 cm³ 1-n. Salzsäure gelöst und von wenigen Flocken abfiltriert. Dann wurde bei ca. 60° mit einer warmen konz. Lösung von Natriumacetat versetzt und auf 0° abgekühlt, wobei VI in gelben Kristallen ausfiel. Nach dem Abnutschen und Trocknen im Vakuum wurden 1,3 g (95%) VI, Smp. 156—164° unter Zers. erhalten. Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol in Gegenwart von Norit umkristallisiert.

C ₁₁ H ₉ ON	Ber. C 77,17	H 5,30	N 8,18%
	Gef. „ 77,24	„ 5,18	„ 7,99%

Die Base löst sich in verd. NaOH, verfärbt sich aber rasch bei Luftzutritt. In trockenem Zustande ist sie bei Luftausschluss haltbar, bei Luftzutritt verändert sie sich allmählich. Die Base ist gut löslich in Alkohol, weniger gut in Äther, schwer löslich in Benzol, Toluol und Tetralin.

N-Acetyl-5-acetoxy-benz(cd)indolin (XXI). 50 mg obiger Base VI wurden in Acetanhydrid und Pyridin bei 100° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab ein rotes Öl, welches mit wenig Aluminiumoxyd-Norit entfärbt und aus Aceton kristallisiert wurde; Smp. 168—189°.

C ₁₅ H ₁₃ O ₃ N	Ber. C 70,56	H 5,14	N 5,49%
	Gef. „ 70,82	„ 5,25	„ 5,66%

5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (VII)¹⁾. In einem 500 cm³ Schliff-Rundkolben wurden 2 g 10-proz. Palladium-Kohle²⁾ mit 200 cm³ frisch destilliertem Tetralin und 100 cm³ Xylol versetzt und der Kolben mit dem Aufsatz einer *Soxhlet*-Extraktionsapparatur versehen. In der Extraktionshülse wurden 2 g frisch bereitete Base VI mit Xylol bedeckt und die Apparatur im Ölbad während 7 Stunden derart erhitzt (Ölbadtemperatur 200—210°, Innentemperatur 170°), dass die Base laufend durch das siedende Xylol extrahiert wurde. Dann wurde noch heiss vom Katalysator abfiltriert und dieser mit heissem Xylol gewaschen. Das dunkel gefärbte Filtrat wurde mit 5 cm³ 2-n. HCl

¹⁾ Unter Mitwirkung von Herrn B. Hofer.

²⁾ Organ Synth. **26**, 78 (1946).

ausgeschüttelt. Aus der salzsauren Lösung konnte wenig Hydrochlorid der Base VI zurückgewonnen werden.

Die Tetralin-Lösung wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der kristalline Rückstand wurde in Benzol gelöst und durch 18 g Aluminiumoxyd filtriert. Durch Eluierung mit Benzol wurden, nach einer geringen Menge eines roten Öls, 1,8 g (90%) praktisch reines Keton VII, Smp. 160–162°, erhalten. Nach Kristallisation aus Benzol schmolz dieses bei 162–164° (nach Uhle¹) Smp. 165–166°).

$C_{11}H_9ON$	Ber. C 77,17	H 5,30	N 8,18%
	Gef. „ 76,93	„ 5,10	„ 8,25%

Das Umlagerungsprodukt kann nach dem Ausschütteln mit Salzsäure direkt aus Benzol umkristallisiert werden. Umlagerungsversuche mit Palladiumkohle in Benzol, Toluol, Xylol, Anisol, Wasser und Dioxan bei der jeweiligen Siedetemperatur lieferten durchwegs geringere Ausbeuten an VII. Zum Beispiel lieferten 250 mg VI mit 250 mg Palladiumkohle in 150 cm³ siedendem Toluol nach 48 Stunden 70 mg (30%) reines Keton VII neben unveränderter Base. Geringere Ausbeuten wurden auch bei der Umlagerung in Gegenwart von Raney-Nickel erhalten.

Semicarbazon. Dieses wurde wie üblich in Methanol bereitet und wurde aus Benzol umkristallisiert, Smp. 218–220°²).

$C_{12}H_{12}ON_4$	Ber. C 63,14	H 5,31	N 24,55%
	Gef. „ 62,94	„ 5,33	„ 24,58%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Organ.-chem. Anstalt (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Quartz-Spektrophotometer, Modell DU, in Äthanol als Lösungsmittel aufgenommen.

Zusammenfassung.

Es wird eine praktische Synthese des 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indols beschrieben. Die Hauptmerkmale dieser Synthese sind:

- a) Die Überführung von 1-Methoxy-5-acetamino-naphtalin in 5-Oxy-benz(cd)indolin in drei Stufen;
- b) die Isomerisierung von 5-Oxy-benz(cd)indolin zu 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol.

Das 5-Oxy-benz(cd)indolin ist der erste bisher beschriebene Vertreter der eigentlichen Benz(cd)indoline und stellt ein heterocyclisches Analogon zum Acenaphten dar.

Die UV.-Absorptionsspektren einiger der hergestellten Verbindungen werden diskutiert. Beim Vergleich der Spektren der Benz(cd)-indoline mit jenen analoger Naphtalinderivate zeigen sich interessante Ringschlusseffekte.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹) F. C. Uhle, loc. cit.

²) Nach F. C. Uhle, loc. cit., Smp. 215–216°.

231. Ultrarotspektrum und Kraftkonstanten des Äthylenoxyds I

von Hs. H. Günthard, B. Messikommer und M. Kohler.

(29. VIII. 50.)

Das Schwingungsspektrum des Äthylenoxyds ist schon früher sowohl mittels *Raman*-Effekt¹⁾ als auch im nahen und mittleren Ultrarot untersucht worden²⁾³⁾. Die im Anschluss daran vorgenommenen Zuordnungen¹⁻⁴⁾ der beobachteten Frequenzen zu den Normalschwingungen der Molekel — C_{2v} als dessen Symmetriegruppe vorausgesetzt — wurden später durch *Kistiakowsky & Rice*⁵⁾ abgeändert, um die von diesen Autoren gemessene spezifische Wärme mit den statistisch berechneten in Übereinstimmung zu bringen. Da einerseits die erwähnten Ultrarotmessungen mit relativ sehr geringem Auflösungsvermögen vorgenommen wurden und andererseits die bisher vorgeschlagenen Zuordnungen nicht frei von Einwänden sind, wurden die im Gebiet 1500–650 cm⁻¹ liegenden Ultrarotbanden einer eingehenderen Untersuchung unterzogen, über die nachstehend berichtet wird.

Experimentelles.

Die Spektren wurden mit einem 12B-*Perkin-Elmer*-Spektrographen mit Kochsalzprisma aufgenommen. Die Eichung des Apparates wurde vor und nach jeder Messung mit Ammoniak, CO₂ und Wasserdampf wiederholt. Die Registrierung geschah durch Gleichstrombetrieb. Als spektrale Spaltbreiten wurden gewählt:

Frequenzen ⁶⁾ (cm ⁻¹)	820	880	1150	1270	1450	1500
Spektrale Halbwertsbreite (cm ⁻¹)	2,5	3,0	4,5	6,0	6,0	7,0

Oberhalb 1500 cm⁻¹ sind mittels Kochsalzprisma Rotationsstrukturen nicht mehr mit Sicherheit beobachtbar. Unsere Angaben in diesem Gebiet beschränken sich lediglich auf Frequenzmessungen. Deren Fehler ist wie folgt einzuschätzen:

$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)	1600–1750	1750–2100	3000
Fehler (cm ⁻¹)	± 3	± 4–6	± 10

Die Intensitätsmessungen wurden um die falsche Energie korrigiert und dürften im ganzen Gebiet zwischen 700 und 1500 cm⁻¹ auf ± 2% abs. genau sein.

Das Äthylenoxyd wurde durch Überleiten des Dampfes über festes Kaliumhydroxyd von CO₂ befreit und durch mehrmaliges, langsames Abdampfen und Kondensieren gereinigt⁷⁾. Die Resultate der Messungen an Äthylenoxydgas sind in Figur 1 wiedergegeben,

¹⁾ K. W. F. Kohlrausch & A. W. Reitz, Proc. Ind. Acad. Sci. **8** A, 255 (1938).

²⁾ L. G. Bonner, J. Chem. Phys. **5**, 704 (1937).

³⁾ J. W. Linnet, ibid. **6**, 692 (1938).

⁴⁾ G. Herzberg, Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules, D. van Nostrand Comp. Inc., S. 341, New York 1945.

⁵⁾ G. B. Kistiakowsky & W. W. Rice, J. Chem. Phys. **8**, 610 (1949).

⁶⁾ Die Frequenzangaben sind auf Vakuum reduziert. Bei Banden unterhalb 1500 cm⁻¹ sind die Fehler separat angegeben.

⁷⁾ Auf die Messung der Reinheit wird später im Zusammenhang mit dem IR-Spektrum des flüssigen Äthylenoxyds eingegangen.

ferner sind die Frequenzen der Bandenzentren in Tabelle 1 zusammengestellt. In dieser sind noch die beobachteten Bandenkonturen angegeben. Die Schichtdicke l betrug $8,00 \pm 0,01$ cm, die verwendeten Drucke sind

Kurve	1	2	3	4	5
p (mm Hg)	6	30	80	200	700

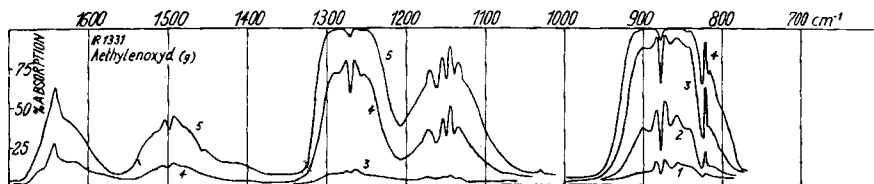


Fig. 1.

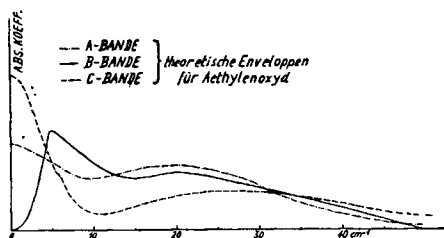


Fig. 2.

Tabelle 1.

Frequenzen cm ⁻¹	Banden- kontur	Schwing- ungstypus	Inten- sität
820,0 ± 1,0	C	B ₂ ¹⁾	m ⁷⁾
877,5 ± 1,0	B	A ₁	sst
1030 ± 2 ?	A, C ?	B ₁ , B ₂ ? ²⁾	ss
1144 ± 1,5	C	B ₂	m
1154 ± 1,5	A	B ₁	m
1271 ± 2	B	A ₁	sst
1454 ± 2	A ?	B ₁ ? ³⁾	s
1498 ± 2	B	A ₁	m
1642 ⁴⁾			m
1720			s
1756			s
1845			s
1940			s
2020 ⁵⁾			s
2040			s
2108 ⁶⁾			s
3030			sst
3080			sst

¹⁾ Unterhalb 800 cm⁻¹ konnten keine Banden gefunden werden. *Linnet*, loc. cit., arbeitete mit grösserem $p \cdot l$; nach der von ihm angegebenen Absorption der Bande 685 cm⁻¹ sollte sie jedoch gerade noch wahrnehmbar sein.

²⁾ Die Absorption bei 1030 cm⁻¹ ist sehr schwach und trat nur bei hohem Druck auf.

³⁾ Diese Bande ist schwach und die Unterscheidung zwischen A- und C-Kontur unsicher.

⁴⁾ Um 1620 cm⁻¹ tritt eine wegen der Überlagerung mit der 6 μ -Bande des atmosphärischen Wasserdampfes nicht lokalisierbare Schulter der 1642 cm⁻¹-Bande auf.

⁵⁾ Zwischen 1995 und 2020 cm⁻¹ scheint Äthylenoxyd ebenfalls noch Absorption zu zeigen. Es gelang jedoch nicht, diese (mittels des Steinsalzprismas) zu lokalisieren.

⁶⁾ Zwischen 2100 und 3900 cm⁻¹ wurden keine genauen Frequenzmessungen mehr durchgeführt, da hierzu das Kochsalzprisma zu geringes Auflösungsvermögen hat.

⁷⁾ ss: sehr schwach; s: schwach; m: mittel; st: stark; sst: sehr stark; p: polarisiert; dp: depolarisiert.

Diskussion.

1. Zuordnung.

Betrachtet man für Äthylenoxyd die Symmetriegruppe C_{2v} als richtig, so gehören die Normalschwingungen dieses Moleküls wie folgt zu den irreduziblen Darstellungen von C_{2v}^1 :

$$5 A_1 + 3 A_2 + 4 B_1 + 3 B_2^2.$$

Das vollständige Charaktersystem von C_{2v} ist

	E	$C_2(z)$	S_{xz}	S_{yz}	Vektor- komponente	Tensor- komponente	Bandentyp
A_1	1	1	1	1	M_z	$\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}$	B
A_2	1	1	-1	-1	—	α_{xy}	—
B_1	1	-1	1	-1	M_x	α_{xz}	A
B_2	1	-1	-1	1	M_y	α_{yz}	C

wobei im Teil rechts der Tabelle die Zugehörigkeit der Komponenten des Dipolmomentvektors und Polarisierbarkeitstensors zu den irreduziblen Darstellungen und damit die *Raman*- und Ultrarotaktivität angegeben ist. Die letzte Kolonne gibt den Bandentyp an; sie folgt aus der Berechnung der Hauptträgheitsmomente aus dem Modell der Molekel und Vergleich mit den gemessenen Trägheitsmomenten³).

Da bei der hier angewandten spektralen Spaltbreite die Feinstruktur der Rotationsschwingungsbanden natürlich nicht erkannt werden kann, wohl aber die Enveloppen der Banden, war es notwendig, die Bandenkonturen theoretisch zu ermitteln. Das Resultat hievon ist in Figur 2 wiedergegeben⁴). Danach ist zu erwarten, dass A-Banden einen relativ schwachen Q-Zweig und zwei fast gleich starke P- und

¹) Bezeichnung der irreduziblen Darstellungen der betrachteten Gruppen nach *G. Herzberg*, loc. cit.

²) Vorausgesetzt, dass man die Molekel so orientiert, dass die zweizählige Achse mit der z-Achse zusammenfällt, die x-Achse parallel und die y-Achse senkrecht der Ebene des COC-Dreiringes liegt.

³) *Cunningham, Le Van & Gwinn*, Phys. Rev. **74** (2), 1537 (1948), fanden mittels Mikrowellen (reines Rotationspektrum)

$$J_A = 32,921 \cdot 10^{-40}, \quad J_B = 37,926 \cdot 10^{-40}, \quad J_C = 59,510 \cdot 10^{-40} \text{ g} \cdot \text{cm}^2.$$

⁴) Die Berechnung der Bandenveloppen geschah z.T. in der von *S. L. Gerhard & D. M. Dennison*, Phys. Rev. **43**, 197 (1933), und von *R. M. Badger & L. R. Zumwalt*, J. Chem. Phys. **6**, 711 (1938), beschriebenen Weise; der Q-Zweig dagegen wurde mittels der strengen Theorie des asymmetrischen Kreisels ermittelt ($J < 13$).

Der Asymmetrieparameter von Äthylenoxyd beträgt $\kappa = (2B - A - C)/(A - C) = 0,41$, der Parameter $q = B/A = 0,87$, der von *Badger & Zumwalt*, loc. cit., verwendete Parameter $q' = (A - C)/B$ beträgt ca. 0,515, $A = \hbar/4 \pi c J_A$, $B = \hbar/4 \pi c J_B$, $C = \hbar/4 \pi c J_C$, $\hbar/4 \pi c = 27,98 \cdot 10^{-40} \text{ g} \cdot \text{cm}$. In dieser Annäherung wird die Verschiedenheit der thermischen Besetzung der Niveaus, die Dehnung der Molekel durch Zentrifugalwirkung und die Wechselwirkung zwischen Rotation und Schwingung nicht berücksichtigt. Daher fallen die theoretischen Banden symmetrisch zum Zentrum aus. In Figur 2 ist nur die eine Hälfte davon gezeichnet.

R-Maxima im Abstand von ca. $19,5 \text{ cm}^{-1}$ zeigen sollten, B-Banden dagegen eine zentrale Lücke mit um 10 cm^{-1} getrennten Q- und um etwa 36 cm^{-1} getrennten P- und R-Maxima. C-Banden sollten ein starkes zentrales Maximum und zwei relativ schwache Flügel im Abstand von etwa 26 cm^{-1} vom Zentrum aufweisen.

Zusammen mit den *Raman*-Messungen von *Kohlrausch & Reitz* lässt sich folgende Zuordnung treffen:

Tabelle 2¹⁾.

Zuordnung	<i>Raman</i> (Flüssigkeit) cm^{-1}	Ultrarot (Gas) cm^{-1}	Banden- kontur	Kombina- tionstöne (berechnete Frequenz) cm^{-1}
$\nu_2 - \nu_{15} (a_1 \cdot b_2 = B_2)$		685 ? ²⁾		678
$\nu_8(a_2)$ CH ₂ -Torsion	704 ss			
$\nu_{15}(b_2)$ CH ₂ -Torsion	807 st dp	820 m	C	
$\nu_5(a_1)$ Skelett	868 st dp	877,5 st	B	
$\nu_{12}(b_1)$ Skelett	1023 ss	1030 ? ss	A, C ?	
$\nu_4(a_1)$ CH ₂ -Fächeln	1122 m p			
$\nu_{14}(b_2)$ CH ₂ -Schaukeln	1156 s dp	1144 st	C	
$\nu_{11}(b_1)$ CH ₂ -Fächeln	1156 s dp	1154 st	A	
$\nu_3(a_1)$ Skelett	1267 sst p	1271 sst	B	
$\nu_3(\text{C}_{12}\text{C}_{13}\text{O})$	1252 ? ss			
$\nu_7(a_2)$ CH ₂ -Schaukeln	1379 ? ss			
$\nu_{10}(b_1)$ CH ₂ -Def.	1469 ss dp	1454 s	A	
$\nu_2(a_1)$ CH ₂ -Def.	1488 s p	1498 m	B	
$2 \nu_{15} (b_2 \cdot b_2 = A_1)$		1642 m		1640
$\nu_8 + \nu_{12} (a_2 \cdot b_1 = B_2)$		1720 s		1727
$\nu_5 + \nu_{15} (b_2 \cdot a_1 = B_2)$				1698
$2 \nu_5 (a_1 \cdot a_1 = A_1)$		1756 s		1755
$\nu_8 + \nu_{14} (a_2 \cdot b_2 = B_1)$		1845 ss		1848
$\nu_{15} + \nu_4 (b_2 \cdot a_1 = B_2)$		1940 s		1940
$\nu_5 + \nu_{14} (a_1 \cdot b_2 = B_2)$		2020 s		2022
$\nu_5 + \nu_{11} (a_1 \cdot b_1 = B_1)$		2040 s		2032
$\nu_3 + \nu_{15} (a_1 \cdot b_2 = B_2)$		2108 ss		2091 ?
$\nu_1(a_1)$ (CH)	3007 sst p	3030 sst		
$\nu_9(b_1)$ (CH)				
$\nu_8(a_2)$ (CH)				
$\nu_{13}(b_2)$ (CH)	3061 sst dp	3080 s		

¹⁾ Bei dem Zusammenhang der irreduziblen Darstellungen von C_{2v} gelten folgende Formeln für die Kombinationstöne:

$$\Gamma^{(i)} \times \Gamma^{(j)} = A_1 \text{ für alle } \Gamma^{(i)}; \Gamma^{(i)} \times A_1 = \Gamma^{(i)}$$

$$A_2 \times B_1 = B_2; A_2 \times B_2 = B_1; B_1 \times B_2 = A_2.$$

²⁾ Diese von *J. W. Linnet*, loc. cit., beobachtete Frequenz kann wohl als (von ν_8 verschiedenen) Differenzton $\nu_2 - \nu_{15} (a_1 \times b_2 = B_2)$ angesehen werden. Der *Boltzmann*-Faktor des Niveaus $820 \text{ cm}^{-1} (b_1)$ beträgt bei Zimmertemperatur $e^{-hc\nu/kT} \approx e^{-3,5} \approx 0,03$.

Von der *Raman*-Linie ν_5 (863 cm^{-1}) geben *Kohlrausch & Reitz*¹⁾ an, dass sie depolarisiert sei. Aus dem Ultrarotspektrum²⁾ folgt jedoch eindeutig wegen der Bandenveloppe die Zugehörigkeit zu A_1 . Bisher wurde meist angenommen, dass ν_{15} wegen der hohen Intensität der zugehörigen *Raman*-Linie die zu B_1 gehörige Skelettschwingung sei. Hier spricht das Ultrarotspektrum — ohne im Widerspruch zum *Raman*-Effekt zu stehen — deutlich für eine Schwingung des Typs B_2 : die Bande bei 820 cm^{-1} zeigt einen sehr starken Zentralzweig und im Abstand von etwa 25 cm^{-1} vom Zentrum auf der langwelligen Seite einen schwachen Flügel.

Nicht so leicht verständlich ist, dass ν_{12} als b_1 -Skelettschwingung angesehen werden kann: diese Schwingung tritt im *Raman*- und Ultrarotspektrum nur schwach bzw. kaum in Erscheinung, während man für eine Skelettfrequenz wenigstens im *Raman*-Effekt eine mit ν_5 vergleichbare Intensität erwarten müsste. Die Wahl wurde nach Vergleich der für ν_{12} massgeblichen Kraftkonstanten mit denen des Dimethyläthers³⁾ getroffen:

Für (ν_{12}) gilt in erster Näherung (Vernachlässigung der elastischen Bindung an die H-Atome, einfaches Valenzkraftmodell)

$$\omega_{12}^3 = \lambda_{12} = \frac{1}{m_C} \left[f_2 + 4 \cos^2 \frac{\gamma}{2} \left(\frac{f_7}{l_{23}^2} \right) \right] \left[1 + 2 \frac{m_C}{m_O} \sin^2 \frac{\gamma}{2} \right]^3$$

m_C, m_O : Masse des C- bzw. O-Atoms

f_2 : Valenzkraftkonstante³⁾ $f(\text{CO}) \approx 4,63 \cdot 10^5\text{ dyn/cm}$

f_7 : Deformationskonstante³⁾ $f \angle (\text{OCC}) \approx 0,7 \cdot 10^{-11}\text{ erg/rad}^2$

γ : $\angle \text{COC} \approx 61^\circ 50'$ ⁴⁾

woraus $\lambda_{12} \approx 4,18 \cdot 10^{28}\text{ s}^{-2}$; $\nu_{12} \approx 1080\text{ cm}^{-1}$ folgt.

Auf eine genauere Berechnung der Kraftkonstanten wird weiter unten eingegangen.

$\nu_4(a_1)$ sollte ultrarotaktiv sein, konnte aber am Dampf nicht beobachtet werden. Das Bandensystem bei 1150 cm^{-1} lässt sich widerspruchsfrei wie folgt deuten:

Das scharfe Maximum bei $1144,0\text{ cm}^{-1}$ bildet den Zentralzweig einer C-Bande, zu der wahrscheinlich die schwache Schulter bei

¹⁾ Loc. cit., der Depolarisationsgrad ρ wird nicht angegeben. Es kann wohl sein, dass der ρ -Wert dieser Schwingung so nahe an $6/7$ liegt, dass experimentell $\rho \approx 6/7$ gefunden wurde. Siehe auch Diskussion bei *G. Herzberg*, loc. cit., S. 341.

²⁾ Die gemessene Bandenkontur fällt weitgehend mit der berechneten zusammen, falls man die Abweichung vom Modell des starren asymmetrischen Kreisels, die ungleiche Besetzung der Niveaus des P- und R-Zweiges und die endliche Spaltbreite berücksichtigt. Der Abstand der Q-Maxima beträgt experimentell 10 cm^{-1} (während, wie oben erwähnt, etwa $9,5\text{ cm}^{-1}$ zu erwarten sind).

³⁾ *K. W. F. Kohlrausch*, *Raman*-Spektren, Hand- und Jahrbuch der chemischen Physik, Band 9, Abschnitt VI, S. 327 und S. 184. Die Gleichung wird weiter unten abgeleitet als einfacher Spezialfall allgemeiner Gleichungen.

⁴⁾ *L. O. Brockway*, *Rev. Mod. Phys.* **8**, 231 (1936) fand durch Elektronenbeugung $d(\text{CC}) = 1,49 \pm 0,1\text{ \AA}$, $d(\text{CO}) = 1,45 \pm 0,1\text{ \AA}$; hieraus folgt für $\gamma \approx 61^\circ 50'$.

1120 cm^{-1} (Abstand 24 cm^{-1}) gehört. Das System der 3 Maxima bei 1134, 1154 $\pm 1,5$ (Zentralzweig) und 1172 cm^{-1} stellt eine A-Bande dar (zu erwartender Abstand des P- und R-Maximums vom Zentralzweig 20 cm^{-1}). Man kann somit 1144 cm^{-1} mit $\nu_{14}(\text{b}_2)$ und 1154 cm^{-1} mit $\nu_{11}(\text{b}_1)$ identifizieren. Im *Raman*-Effekt ist bisher nur eine depolarisierte Linie für diese beiden Schwingungen bei 1156 cm^{-1} gefunden worden. Es ist wohl möglich, dass eine bei 1120 cm^{-1} vorhandene, zu $\nu_4(\text{a}_1)$ gehörige, schwache Bande von dem Bandensystem um 1150 cm^{-1} verdeckt wird. Die bei 1271 cm^{-1} auftretende B-Bande (gemessener Abstand der Q-Maxima ca. 10 cm^{-1} , der P- und R-Maxima etwa 37 cm^{-1}) wurde schon bisher, ohne Kenntnis der Bandenveloppe, mit $\nu_3(\text{a}_1)$ identifiziert, während die von *Kohlrausch & Reitz*¹⁾ bei 1252 cm^{-1} beobachtete *Raman*-Linie dem isotopen Molekül $^{12}\text{C}^{13}\text{CH}_2\text{O}$ zugeschrieben werden kann. Die sehr schwache *Raman*-Linie 1379 cm^{-1} kann wie bisher als $\nu_7(\text{a}_2)$ (Schaukeln der CH_2 -Gruppen) beibehalten werden, obgleich die Frequenz für diese Bewegungsart etwas hoch erscheint. Die bei 1454 cm^{-1} beobachtete Ultrarotabsorption kann wie bisher als $\nu_{10}(\text{b}_1)$ angesehen werden, obwohl hier die Bandenkontur wegen sehr kleinem Extinktionskoeffizient nicht sicher beobachtet werden konnte. Schliesslich bestätigt die mit Zentrallücke bei 1498 cm^{-1} beobachtete B-Bande die schon bekannte Zuordnung von ν_2 zum A_1 -Typus. Von den weiteren im Gebiet von 1600...2200 cm^{-1} beobachteten Banden sind alle als Summen- und Obertöne erklärbar, wie in Tabelle 2 angegeben, mit Ausnahme vielleicht der sehr schwachen Bande bei 2108 cm^{-1} , deren Frequenz etwas stark von der zu erwartenden des Summentons von ν_3 und ν_{15} (2091 statt 2108 ± 6 cm^{-1}) abweicht²⁾.

2. Spezifische Wärme und Entropie.

*Kistiakowsky & Rice*³⁾ wählten zur Erklärung der von ihnen durch adiabatische Expansion gemessenen spezifischen Wärme c_p neben beobachteten Frequenzen auch solche, die nicht beobachtet worden sind.

¹⁾ *K. W. F. Kohlrausch & A. W. Reitz*, loc. cit. Gegen die Wahl der 1252 cm^{-1} *Raman*-Linie als $\nu_7(\text{a}_2)$ spricht auch die starke Verschiedenheit der numerischen Werte der Kraftkonstanten, die man aus A_2 - und B_2 -Schwingungen erhält, falls man ein einfaches Valenzkraftmodell voraussetzt (0,71 und 0,30 (A_2) und 0,70 und 0,51 $\cdot 10^{-11}$ erg/rad² (B_2)) (siehe weiter unten).

²⁾ Die in dieser Arbeit nicht untersuchten, aber von *J. W. Linnet*, loc. cit., beobachteten Banden bei 2290 (m), 2635 und 2785 cm^{-1} können ebenfalls erklärt werden: es ist respektive $\nu_{12} + \nu_3 (\text{b}_1 \cdot \text{a}_1 = \text{B}_1) \approx 2290$, z. B. $\nu_2 + \nu_{14} (\text{a}_1 \cdot \text{b}_2 = \text{B}_2) \approx 2642$, $\nu_3 + \nu_2 (\text{a}_1 \cdot \text{a}_1 = \text{A}_1) \approx 2767$ cm^{-1} .

³⁾ *G. B. Kistiakowsky & W. W. Rice*, J. chem. Phys. **8**, 610 (1940), wählten: 673, 807, 868, 1100, 1122, 1163, 1172, 1270, 1350, 1453, 1494, 3000 (2), 3062 (2). Von diesen sind 1100, 1163, 1172, 1350 weder von *Kohlrausch & Reitz*, noch von *Linnet* und von uns beob-

In einer kürzlich erschienenen Arbeit haben *Giauque & Gordon*¹⁾ dieselbe Zuordnung benutzt, um die kalorimetrisch gemessene Entropie mit der statistisch berechneten zu vergleichen. Mit der oben (siehe Tabelle 2) vorgeschlagenen Zuordnung erhält man nach der Formel

$$c_p^0 = 4R + c_{\text{vibr}}, \quad c_{\text{vibr}} = R \sum_{i=1}^{15} (\Theta_i/T)^2 e^{\Theta_i/T} (e^{\Theta_i/T} - 1)^{-2}$$

$$\Theta_i := (hc\tilde{\nu}_i/k)$$

Temperatur	$c_{\text{vibr}}^2)$	c_p^0 ber.	c_p^0 exp.
307,18°K	3,800	11,75	11,80 cal/mol · grad
337,04°K	4,801	12,75	12,79 cal/mol · grad
371,23°K	5,954	13,90	13,96 cal/mol · grad

Die statistisch berechnete³⁾⁴⁾ spezifische Wärme stimmt innerhalb der Fehlergrenzen mit der experimentellen überein.

achtet worden. Ferner konnten wir die von *Kistiakowsky & Rice* aus ihren Frequenzen berechneten c_p^0 (für ideales Gas) nicht reproduzieren:

<i>Kistiakowsky & Rice</i>			diese Arbeit
Temperatur	berechnet c_p^0	exp. c_p^0	c_p^0
307,18°K	11,80	11,80	11,74 cal/mol · grad
337,04°K	12,75	12,78	12,72 cal/mol · grad
371,23°K	13,96	13,95	13,87 cal/mol · grad

Die Diskrepanz fanden auch *W. F. Giauque & J. Gordon*, Am. Soc. **71**, 2176 (1949). Die von *Kistiakowsky & Rice* gemessenen c_p^0 sind auf höchstens etwa 0,10 cal/grad · mol sicher anzusehen, da keine experimentell gemessene Zustandsgleichung für die Berechnung der ersten und zweiten Ableitung des zweiten Virialkoeffizienten B nach der Temperatur zur Verfügung steht. Diese Grössen sind jedoch notwendig, um für die Abweichung vom idealen Gasverhalten zu korrigieren.

¹⁾ Für die Naturkonstanten R, h, k und c wurden die von *R. T. Birge*, Rev. Mod. Phys. **13**, 233 (1941), angegebenen Werte benutzt:

$$R \approx 1,98647 \text{ cal/grad} \cdot \text{mol}, \quad h \approx 6,624 \cdot 10^{-27} \text{ erg} \cdot \text{s},$$

$$k \approx 1,38047 \cdot 10^{-16} \text{ erg/grad}, \quad c \approx 2,99776 \cdot 10^{10} \text{ cm/s},$$

während *Giauque & Gordon*, loc. cit., mit den neueren Werten von *Du Mond & Cohen*, Rev. Mod. Phys. **20**, 82 (1948), rechneten.

²⁾ Siehe Anm. 2, S. 1814.

³⁾ Ohne Korrektur um Anharmonizität der Schwingung und Dehnung der Molekel durch Zentrifugalwirkung.

⁴⁾ Numerisch unterscheidet sich die Zuordnung in der Tabelle 2 in bezug auf den Schwingungsanteil der spezifischen Wärme nur unwesentlich von der von *Hs. H. Günthard & E. Heilbronner*, Helv. **31**, 2128 (1948), für die Berechnung thermodynamischer Eigenschaften von Äthylenoxyd benutzten.

Für die Entropie des idealen Gases bei 1 Atm. und 298,16°K folgt mit

$$\begin{aligned}
 J_A J_B J_C &= 7,430 \cdot 10^{-116} \text{ g}^3 \text{ cm}^6 \text{ }^1), M = 44,052 \text{ g/mol}, \sigma = 2, \\
 S_{\text{trans}} &= 2,2870_3 [5 \cdot \lg T + 3 \cdot \lg M - 2 \cdot \lg p] - 2,314 \\
 S_{\text{rot}} &= 2,2870_3 [3 \cdot \lg T + \lg (J_A J_B J_C) - 2 \cdot \lg \sigma] + 267,546. \\
 S_{\text{trans}}^0 & \quad (298,16^\circ\text{K}, 1 \text{ Atm.}) \quad 37,261 \text{ cal/grad} \cdot \text{mol} \\
 S_{\text{rot}}^0 & \quad 19,843 \text{ cal/grad} \cdot \text{mol} \\
 S_{\text{vibr}}^0 & \quad 0,965 \text{ cal/grad} \cdot \text{mol} \\
 \hline
 S^0 & \quad 58,07 \pm 0,02 \text{ cal/grad} \cdot \text{mol}^2)
 \end{aligned}$$

Experimentell wurde von *Giauque & Gordon*³⁾ 57,94 cal/grad · mol gefunden. Die Abweichung scheint gerade an der Fehlergrenze zu liegen³⁾.

3. Berechnung von Kraftkonstanten.

Eine weitere Möglichkeit für die Prüfung der in Tabelle 2 vorgeschlagenen Zuordnung besteht in der Berechnung von Kraftkonstanten in einem für die Äthylenoxydmolekel plausiblen Potentialansatz. Als solches werde ein Valenzkraftmodell⁴⁾ mit folgenden Koordinaten und Potentialkonstanten gewählt.

1. Es bezeichnet:

$$\begin{aligned}
 \alpha &= \angle \text{OCC}, \gamma = \angle \text{COC}, \beta_2 = \angle \text{OC}_1\text{H}_{11} = \angle \text{OC}_1\text{H}_{12} = \angle \text{OC}_2\text{H}_{21} = \angle \text{OC}_2\text{H}_{22}, \\
 \beta_1 &= \angle \text{C}_2\text{C}_1\text{H}_{11} = \angle \text{C}_2\text{H}_1\text{H}_{12} = \angle \text{C}_1\text{C}_2\text{H}_{21} = \angle \text{C}_1\text{C}_2\text{H}_{22}, \\
 \gamma &= \angle \text{H}_{11}\text{C}_1\text{H}_{12} = \angle \text{H}_{22}\text{C}_2\text{H}_{22} \\
 l_{12} &= l_{31} = r(\text{OC}_1) = r(\text{OC}_2) = 1,45 \text{ \AA}, l_{23} = r(\text{C}_1\text{C}_2) = 1,49 \text{ \AA} \\
 l_{24} &= l_{25} = l_{36} = l_{37} = r(\text{CH}) = 1,09 \text{ \AA}^5),
 \end{aligned}$$

ferner bedeuten $e_{12}, e_{23}, e_{31}, e_{24}, e_{25}, e_{36}, e_{37}$ die zu den Bindungen $\text{OC}_1, \text{C}_1\text{C}_2, \text{C}_2\text{O}, \text{C}_1\text{H}_{11}, \text{C}_1\text{H}_{12}, \text{C}_2\text{H}_{21}, \text{C}_2\text{H}_{22}$ gehörigen Einheitsvektoren.

m_H, m_C, m_O : Masse des H-, C- und O-Atoms.

Als Koordinaten zur Beschreibung der Deformationen und der quadratischen Formen der potentiellen und kinetischen Energie werden gewählt:

¹⁾ *Cunningham, Le Van & Gwinn*, loc. cit.

²⁾ Mit Vernachlässigung von Wechselwirkung der Rotation und Schwingung, Streckung durch Zentrifugalwirkung, Einfluss des Kernspins.

³⁾ *Giauque & Gordon*, loc. cit. Eine eingehende Diskussion des absoluten Fehlers der Messung wurde von diesen Autoren nicht gegeben; der gesamte relative Fehler der Messung dürfte jedoch zu 1,5–2%₀₀ anzusetzen sein. Ferner wurde für die Korrektur auf das ideale Gasverhalten die Zustandsgleichung für ein schwach reales Gas

$$S_{\text{ideal}} - S_{\text{real}} = 27 R T_k^3 p / 32 T^3 p_k \quad 0,15 \text{ cal/grad} \cdot \text{mol}$$

benutzt (p_k zu 45 Atm. geschätzt), so dass diese Korrektur auf ca. 0,02–0,03 cal/grad · mol sicher anzusehen ist. Danach läge der wahre experimentelle Wert innerhalb $57,94 \pm 0,12$ cal/grad · mol. *Giauque & Gordon* fanden mit der Zuordnung von *Kistiakowsky & Rice* eine um ca. 0,18 cal/grad · mol zu hohe statistische Entropie.

⁴⁾ *N. Bjerrum*, Verh. dtsh. phys. Ges. **16**, 737 (1914).

⁵⁾ *L. O. Brockway*, loc. cit.

a) notwendige Koordinaten	
Koordinate	Bedeutung
R_1	$\Delta r(C_1 C_2)^{1)}$
R_2	$\Delta r(C_1 O)$
R_3	$\Delta r(C_2 O)$
R_4, R_5, R_6, R_7	$\Delta r(C_1 H_{11}), \Delta r(C_1 H_{12}), \Delta r(C_2 H_{21}), \Delta r(C_2 H_{22})$
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}	$\Delta \angle (C_2 C_1 H_{11}), \Delta \angle (C_2 C_1 H_{12}), \Delta \angle (C_1 C_2 H_{21}), \Delta \angle (C_1 C_2 H_{22})$
$R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$	$\Delta \angle (OC_1 H_{11}), \Delta \angle (OC_1 H_{12}), \Delta \angle (OC_2 H_{21}), \Delta \angle (OC_2 H_{22})$

b) überzählige Koordinaten			
Koordinate	Bedeutung	Koordinate	Bedeutung
R_1^{II}	$\Delta \angle (C_1 OC_2)$	R_{16}	$\Delta \angle (H_{11} C_1 H_{12})$
R_2^{II}	$\Delta \angle (C_2 C_1 O)$	R_{17}	$\Delta \angle (H_{21} C_2 H_{22})$
R_3^{II}	$\Delta \angle (C_1 C_2 O)$		

In die potentielle Energie werden die folgenden Konstanten eingeführt:

Bedeutung			
Konstante	Art	Bindung	Valenzwinkel
f_1	Valenzkraftkonstante	$C_1 C_2$	
f_2	Valenzkraftkonstante	$C_1 O, C_2 O$	
f_3	Valenzkraftkonstante	CH	
f_4	Deformationskonstante		$\angle CCH$
f_5	Deformationskonstante		$\angle OCH$
f_6	Deformationskonstante		$\angle COC$
f_7	Deformationskonstante		$\angle OCC$
f_8	Deformationskonstante		$\angle HCH$

Wechselwirkungskonstanten wurden vorerst keine in den Potentialansatz aufgenommen, dagegen wurde ihre Grössenordnung in einigen Fällen diskutiert.

2. Transformation auf Valenzsymmetriekoordinaten.

Die vom obigen Vektor (\tilde{R}) = ($R_1 \dots R_{15}$) unter den Operationen von C_{2v} erzeugte Darstellung ist — wie es sein muss — äquivalent zur direkten Summe

$$5 A_1 + 3 A_2 + 3 B_2 + 4 B_1. \quad (1)$$

¹⁾ Δ bedeutet Änderung.

Vollständige Reduktion wird durch die Matrix¹⁾

$$N = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & *) \\ 0 & \sqrt{\frac{1}{2}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 + \sqrt{\frac{1}{2}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sqrt{\frac{1}{2}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 - \sqrt{\frac{1}{2}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} \end{pmatrix}, N^{-1} = N^+ \quad (2)$$

*) Zeilennumerierung: R_1, R_2, \dots, R_{15} .

Kolonnennumerierung: $A_1: \mathfrak{R}_1, \mathfrak{R}_2, \mathfrak{R}_4, \mathfrak{R}_8, \mathfrak{R}_{12}$ $A_2: \mathfrak{R}_7, \mathfrak{R}_{11}, \mathfrak{R}_{15}$

$B_2: \mathfrak{R}_6, \mathfrak{R}_{10}, \mathfrak{R}_{14}$

$B_1: \mathfrak{R}_3, \mathfrak{R}_5, \mathfrak{R}_9, \mathfrak{R}_{13}$

\tilde{N} : Transponierte zu N , N^+ : Adjungierte zu N

bewirkt und liefert die internen Valenzsymmetriekoordinaten (\mathfrak{R}) aus der Gleichung

$$(R) = N(\mathfrak{R}) \quad (3)$$

Dabei sind die zur gleichen irreduziblen Darstellung gehörigen \mathfrak{R} schon so geordnet, dass die Matrizen der doppelten kinetischen und potentiellen Energie $2T$ bzw. $2V$ gemäss der direkten Summe (1) in Stufen zerfallen.

α) Elemente der Matrix der potentiellen Energie.

Die in $2V$ enthaltenen überzähligen Koordinaten können wie folgt eliminiert werden:

1. $R_1^{\text{II}}, R_2^{\text{II}}$ und R_3^{II} (Deformation der Winkel am C_2O -Gerüst) sind linear abhängig: $R_1^{\text{II}} + R_2^{\text{II}} + R_3^{\text{II}} = 0$; ihr Anteil $2V'$ an der potentiellen Energie beträgt

$$2V' = (R_1^{\text{II}}, R_2^{\text{II}}, R_3^{\text{II}}) \begin{pmatrix} f_6 & 0 & 0 \\ 0 & f_7 & 0 \\ 0 & 0 & f_7 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} R_1^{\text{II}} \\ R_2^{\text{II}} \\ R_3^{\text{II}} \end{pmatrix} = (\tilde{R}') F' (R') \quad (4)$$

und die Koordinaten R^{II} sind lineare Funktionen von R_1, R_2, R_3 gemäss

$$\begin{pmatrix} R_2^{\text{II}} \\ R_3^{\text{II}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{pmatrix}$$

$$(R') = \begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \sqrt{\frac{1}{2}} & \sqrt{\frac{1}{2}} \\ 0 & \sqrt{\frac{1}{2}} & -\sqrt{\frac{1}{2}} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathfrak{R}_1 \\ \mathfrak{R}_2 \\ \mathfrak{R}_3 \end{pmatrix} = N'(\mathfrak{R}') \quad (5)$$

¹⁾ Eine allgemeine Diskussion der Konstruktion der Matrix N , der internen Symmetriekoordinaten und der Elemente der Reziproken der Matrix der kinetischen Energie siehe Abschnitt über Valenzsymmetriekoordinaten (VSK).

$$\begin{aligned}
A_{21} &= - \left(l_{12}^{-1} \sin^{-1} \varphi_{123} - l_{23}^{-1} \operatorname{ctg} \varphi_{123} \right)^{1)} \\
A_{22} &= - \left(l_{23}^{-1} \sin^{-1} \varphi_{123} - l_{12}^{-1} \operatorname{ctg} \varphi_{123} \right) \\
A_{23} &= l_{12}^{-1} l_{23}^{-1} l_{31} \sin^{-1} \varphi_{123} \\
A_{31} &= - \left(l_{12}^{-1} \sin^{-1} \varphi_{231} - l_{23}^{-1} \operatorname{ctg} \varphi_{231} \right) \\
A_{32} &= l_{12} l_{23}^{-1} l_{31}^{-1} \sin \varphi_{231} \\
A_{33} &= - \left(l_{23}^{-1} \sin^{-1} \varphi_{231} - l_{12}^{-1} \operatorname{ctg} \varphi_{231} \right)
\end{aligned}$$

2. Auf die Wiedergabe der weitläufigen Elimination der Koordinaten R_{16} und R_{17} verzichten wir und geben nur das Resultat an. Dabei bedeuten:
 α_{1k} die Adjunkten der Determinante:

$$\begin{vmatrix}
1 & \cos \alpha & \cos \beta_2 & \cos \beta_2 \\
\cos \alpha & 1 & \cos \beta_1 & \cos \beta_1 \\
\cos \beta_2 & \cos \beta_1 & 1 & \cos \delta \\
\cos \beta_2 & \cos \beta_1 & \cos \delta & 1
\end{vmatrix}$$

$$\begin{aligned}
\text{und } L_{16,1} &= -\alpha_{12} \sin \alpha A_{31}/\alpha_{34} \sin \delta = -\alpha_{12} \sin \alpha A_{21}/\alpha_{34} \sin \delta \\
L_{16,2} &= -\alpha_{12} A_{23} \sin \alpha/\alpha_{34} \sin \delta \\
B &= -\alpha_{23} \sin \beta_1/\alpha_{34} \sin \delta \quad C = -\alpha_{13} \sin \beta_2/\alpha_{34} \sin \delta
\end{aligned}$$

Die Matrix der potentiellen Energie hat somit in VSK die folgenden Elemente:

$$\begin{aligned}
\underline{A_1}: \quad \mathfrak{F}_{11} &= f_1 + 2 A_{21}^2 (2 f_6 + f_7) + 2 L_{16,1}^2 \cdot f_8 \\
\mathfrak{F}_{12} &= \sqrt{2} A_{21} (A_{22} + A_{23}) \cdot (2 f_6 + f_7) + \sqrt{2} L_{16,1} (L_{16,2} + L_{16,3}) f_8 \\
\mathfrak{F}_{13} &= 0, \mathfrak{F}_{14} = 2 B \cdot L_{16,1} \cdot f_8, \mathfrak{F}_{15} = 2 C \cdot L_{16,1} \cdot f_8 \\
\mathfrak{F}_{22} &= f_2 + (A_{22} + A_{23})^2 (2 f_6 + f_7) + (L_{16,2} + L_{16,3})^2 f_8 \\
\mathfrak{F}_{23} &= 0, \mathfrak{F}_{24} = 2 B (L_{16,2} + L_{16,3}) f_8, \mathfrak{F}_{25} = 2 C (L_{16,2} + L_{16,3}) f_8 \\
\mathfrak{F}_{33} &= f_3, \mathfrak{F}_{34} = \mathfrak{F}_{35} = 0, \mathfrak{F}_{44} = f_4 + 2 B^2 f_8 \\
\mathfrak{F}_{45} &= 2 B C f_8, \mathfrak{F}_{55} = f_5 + 2 C^2 f_8. \\
\underline{A_2}: \quad \mathfrak{F}_{66} &= f_3, \mathfrak{F}_{67} = \mathfrak{F}_{68} = 0, \mathfrak{F}_{77} = f_4, \mathfrak{F}_{78} = 0, \mathfrak{F}_{88} = f_5 \\
\underline{B_2}: \quad \mathfrak{F}_{99} &= f_3, \mathfrak{F}_{9,10} = \mathfrak{F}_{9,11} = 0, \mathfrak{F}_{10,10} = f_4, \mathfrak{F}_{10,11} = 0, \mathfrak{F}_{11,11} = f_5 \\
\underline{B_1}: \quad \mathfrak{F}_{12,12} &= f_2 + (L_{16,2} - L_{16,3})^2 f_8 + (A_{22} - A_{23})^2 f_7, \mathfrak{F}_{12,13} = 0 \\
\underline{B_1}: \quad \mathfrak{F}_{12,14} &= \sqrt{2} \cdot B (L_{16,2} - L_{16,3}) f_8, \mathfrak{F}_{12,15} = \sqrt{2} C (L_{16,2} - L_{16,3}) f_8 \\
\mathfrak{F}_{13,13} &= f_3, \mathfrak{F}_{13,14} = \mathfrak{F}_{13,15} = 0, \mathfrak{F}_{14,14} = f_4 + 2 B^2 f_8, \mathfrak{F}_{14,15} = 2 B C f_8 \\
\mathfrak{F}_{15,15} &= f_5 + 2 C^2 f_8. \text{ Alle übrigen } \mathfrak{F}_{1k} \text{ verschwinden.}
\end{aligned} \tag{8}$$

β) Elemente der Reziproken der Matrix der kinetischen Energie.

Zur Berechnung der Elemente der Reziproken \mathfrak{G} der Matrix der kinetischen Energie mittels der *Wilson'schen Technik*²⁾ können direkt die früher³⁾ berechneten Vektoren \mathfrak{S}_{1k} verwendet werden.

¹⁾ Die Gleichungen ergeben sich durch einfache trigonometrische Überlegungen für ein beliebiges Dreieck mit den Seiten l_{12} , l_{23} , l_{31} und den Winkeln φ_{123} , φ_{231} und φ_{312} . In unserem Fall ist $\varphi_{123} = \varphi_{231} = \alpha$, $l_{12} = l_{31}$. Die Umkehrung zu $(R^{\Pi}) = A \cdot (R')$ existiert nicht.

²⁾ *S. E. Br. Wilson*, J. chem. Phys. **7**, 1047 (1939); *ibid.* **9**, 76 (1941).

³⁾ $L\left(\frac{\varphi}{ik, \varphi, jl}\right)$ bedeutet die Summe $\frac{1}{l_{1k} \sin \varphi} - \frac{\operatorname{ctg} \varphi}{l_{jl}}$ oder kurz $L(ik, \varphi, lj)$.

Aus der Gleichung

$$\sum_{\mu=i}^7 \frac{\mathfrak{G}_{i\mu} \mathfrak{G}_{k\mu}}{m_{\mu} \mu} = \mathfrak{G}_{ik}$$

gehen die folgenden Matrixelemente hervor, wobei wir hier nur die Elemente der zu A_2 und B_2 gehörigen Stufen der \mathfrak{G} -Matrix angeben.

$$\begin{aligned} \underline{A_2}: \quad \mathfrak{G}_{66} &= \frac{1 - \cos \delta}{m_C} + \frac{1}{m_H} \\ \mathfrak{G}_{67} &= - \frac{1 - \cos \delta}{m_C} \cdot \left[L(23, \beta_1, 24) + \frac{1}{l_{23} \sin \beta_1} \right] \\ \mathfrak{G}_{68} &= - \frac{1 - \cos \delta}{m_C} \cdot L(12, \beta_2, 24) \\ \mathfrak{G}_{77} &= \frac{1 - \cos \delta}{m_C} \cdot \left[L(23, \beta_1, 24) + \frac{1}{l_{23} \sin \beta_1} \right]^2 + \frac{1}{m_H l_{CH}^2} \\ \mathfrak{G}_{78} &= \frac{1 - \cos \delta}{m_C} \cdot \left[L(12, \beta_2, 24) L(23, \beta_1, 24) + \frac{1}{l_{23} \sin \beta_1} - L(12, \beta_2, 24) \right] \\ &\quad + \frac{1}{m_H} \cdot \frac{\cos \alpha - \cos \beta_1 \cos \beta_2}{l_{24}^2 \sin \beta_1 \sin \beta_2} \\ \mathfrak{G}_{88} &= \frac{4(1 - \cos \delta) + 2(e_{25} - e_{24}; e_{36} - e_{37})}{4 m_0 l_{12}^2 \sin^2 \beta_2} + \frac{(1 - \cos \delta)}{m_C} L^2(12, \beta_2, 24) + \frac{1}{m_H l_{24}^2} \\ \underline{B_2}: \quad \mathfrak{G}_{99} &= \frac{1 - \cos \delta}{m_C} + \frac{1}{m_H}, \quad \mathfrak{G}_{9,10} = \frac{1 - \cos \delta}{m_C l_{24}} \operatorname{ctg} \beta_1 \\ \mathfrak{G}_{9,11} &= - \frac{1 - \cos \delta}{m_C l} L(12, \beta_2, 24) \\ \mathfrak{G}_{10,10} &= \frac{1 - (e_{24} e_{25})}{m_C l_{CH}^2} \cdot \operatorname{ctg}^2 \beta_1 + \frac{1}{m_H l_{CH}^2} \\ \mathfrak{G}_{10,11} &= - \frac{1}{m_C} (1 - (e_{24} e_{25})) \frac{\operatorname{ctg} \beta_1}{l_{CH}} \left(\frac{1}{l_{12} \sin \beta_2} - \frac{\operatorname{ctg} \beta_2}{l_{CH}} \right) + \frac{\cos \alpha - \cos \beta_1 \cos \beta_2}{m_H l_{24}^2 \sin \beta_1 \sin \beta_2} \\ \mathfrak{G}_{11,11} &= \frac{2(1 - \cos \delta)}{m_C l_{12}^2 \sin^2 \beta_2} + \frac{1 - \cos \delta}{m_C} L^2(12, \beta_2, 24) + \frac{1}{m_H l_{CH}^2} \end{aligned}$$

Alle übrigen \mathfrak{G}_{ik} verschwinden.

γ) Berechnung der Kraftkonstanten.

Sowohl die Elemente der Matrix \mathfrak{G} und in geringerem Masse auch die der Matrix \mathfrak{F} hängen in unübersichtlicher Weise von den Winkeln β_1 , β_2 und δ ab. Da man von diesen keine experimentelle Kenntnis hat, wurde im folgenden so verfahren, dass die Lage der Ebene der CH_2 -Gruppen und der Winkel δ mehrfach variiert und der Einfluss auf die Werte der Kraftkonstanten untersucht wurde. Wegen des Umfanges der dabei auftretenden numerischen Rechnungen wurde dieser Einfluss nur an den Kraftkonstanten der A_2 - und B_2 -Schwingungen ermittelt.

1. A₂- und B₂-Schwingungen.

Aus der Eigenwertgleichung $|\mathfrak{F}\mathfrak{G} - \lambda\mathbf{E}| = 0$ erhält man mit den *Vietà*'schen Sätzen die Gleichungen ($\lambda_i = \omega_i^2$).

$$\begin{aligned} \underline{\text{A}_2}: \lambda_6 + \lambda_7 + \lambda_8 &= f_3 \mathfrak{G}_{66} + f_4 \mathfrak{G}_{77} + f_5 \mathfrak{G}_{88} \\ \lambda_6 \lambda_7 + \lambda_7 \lambda_8 + \lambda_8 \lambda_6 &= f_3 f_4 (\mathfrak{G}_{66} \mathfrak{G}_{77} - \mathfrak{G}_{67}) + f_4 f_5 (\mathfrak{G}_{77} \mathfrak{G}_{88} - \mathfrak{G}_{78}) + f_5 f_3 (\mathfrak{G}_{88} \mathfrak{G}_{66} - \mathfrak{G}_{68}) \quad (15) \\ \lambda_6 \lambda_7 \lambda_8 &= f_3 f_4 f_5 |\mathfrak{G}|_{\text{A}_2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \underline{\text{B}_2}: \lambda_{13} + \lambda_{14} + \lambda_{15} &= f_3 \mathfrak{G}_{99} + f_4 \mathfrak{G}_{10,10} + f_5 \mathfrak{G}_{11,11} \\ \lambda_{13} \lambda_{14} + \lambda_{14} \lambda_{15} + \lambda_{15} \lambda_{13} &= f_3 f_4 (\mathfrak{G}_{99} \mathfrak{G}_{10,10} - \mathfrak{G}_{9,10}^2) + f_4 f_5 (\mathfrak{G}_{10,10} \mathfrak{G}_{11,11} - \mathfrak{G}_{10,11}^2) \\ &\quad + f_5 f_3 (\mathfrak{G}_{11,11} \mathfrak{G}_{99} - \mathfrak{G}_{9,11}^2) \\ \lambda_{13} \lambda_{14} \lambda_{15} &= f_3 f_4 f_5 |\mathfrak{G}|_{\text{B}_2} \end{aligned}$$

Es folgt hieraus zunächst, dass — obigen Potentialansatz¹⁾ vorausgesetzt —

$$\frac{\lambda_6 \lambda_7 \lambda_8}{\lambda_{13} \lambda_{14} \lambda_{15}} = \frac{|\mathfrak{G}|_{\text{A}_2}}{|\mathfrak{G}|_{\text{B}_2}} \text{ oder } \frac{\nu_6 \nu_7 \nu_8}{\nu_{13} \nu_{14} \nu_{15}} = \sqrt{\frac{|\mathfrak{G}|_{\text{A}_2}}{|\mathfrak{G}|_{\text{B}_2}}}$$

sein sollte.

Untersucht man die Abhängigkeit der Grösse

$$\sqrt{\frac{|\mathfrak{G}|_{\text{A}_2}}{|\mathfrak{G}|_{\text{B}_2}}}$$

von den Winkeln β_1 , β_2 und δ , so ergibt sich:

δ	110°			120°			130°		
$\sphericalangle (\text{E}(\text{CH}_2), \text{C}_1\text{C}_2)^2$	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$
$\sqrt{\frac{ \mathfrak{G} _{\text{A}_2}}{ \mathfrak{G} _{\text{B}_2}}}$	1,11	1,07	1,03	1,12	1,06	1,02	1,06	1,04	1,01

¹⁾ Diese Forderung geht für den allgemeinsten harmonischen Potentialansatz (alle $f_{1k} \neq 0$) in die Gestalt

$$\frac{\lambda_6 \cdot \lambda_7 \cdot \lambda_8}{\lambda_{13} \cdot \lambda_{14} \cdot \lambda_{15}} = \frac{|\mathfrak{F}|_{\text{A}_2} |\mathfrak{G}|_{\text{A}_2}}{|\mathfrak{F}|_{\text{B}_2} |\mathfrak{G}|_{\text{B}_2}}$$

über. Führt man in die Potentialfunktion noch Wechselwirkungsglieder ein für Koordinaten $R_1/R_{8,9}$, $R_1/R_{10,11}$ ($f_{1,8}$); $R_2/R_{8,9}$, $R_3/R_{10,11}$ ($f_{2,8}$); $R_1/R_{12,13}$, $R_1/R_{13,14}$ ($f_{1,12}$); $R_2/R_{12,13}$, $R_3/R_{14,15}$ ($f_{2,12}$); R_4/R_8 , R_6/R_9 , R_6/R_{10} , R_7/R_{11} ($f_{4,8}$); R_4/R_{12} , R_5/R_{13} , R_6/R_{14} , R_7/R_{15} ($f_{4,12}$) alle für Streckung und Deformation; R_8/R_{12} , R_{10}/R_{14} , R_9/R_{13} , R_{11}/R_{15} ($f_{8,12}$); R_8/R_{13} , R_9/R_{12} , R_{10}/R_{15} , R_{11}/R_{14} ($f_{8,13}$) (alle Deformation), so treten in $\mathfrak{F}_{\text{A}_2}$ und $\mathfrak{F}_{\text{B}_2}$ noch die folgenden Nichtdiagonalglieder auf:

$$\mathfrak{F}_{6,7} = \mathfrak{F}_{13,14} = f_{4,8}, \mathfrak{F}_{8,8} = \mathfrak{F}_{13,15} = f_{4,12} \mathfrak{F}_{7,8} = \mathfrak{F}_{14,15} = f_{8,12} - f_{8,13}.$$

Dann ist

$$\frac{|\mathfrak{F}|_{\text{A}_2}}{|\mathfrak{F}|_{\text{B}_2}} = 1$$

und die Gleichung (15) bleibt unverändert. Angenähert gilt sie auch beim allgemeinen Potentialansatz, da die Nichtdiagonalglieder nur wenig zu $|\mathfrak{F}|$ beitragen werden.

²⁾ Spitzer Winkel zwischen der Ebene der CH₂-Gruppe und der C₁C₂-Verbindungsline. Es ist

$$\cos \beta_1 = -\cos \frac{\delta}{2} \cos \frac{\alpha}{4}, \cos \beta_2 = -\cos \frac{\delta}{2} \cos \frac{3\alpha}{4} \text{ usw.}$$

Experimentell ergibt sich bei unserer Zuordnung

$$\frac{\nu_6 \nu_7 \nu_8}{\nu_{13} \nu_{14} \nu_{15}} = \frac{3080 \cdot 1379 \cdot 704}{3080 \cdot 1144 \cdot 820} \approx 1,03_4^{(1)}$$

Aus den Gleichungen (15) gehen mit den oben angegebenen Werten der \mathfrak{G}_{ik} folgende Kraftkonstanten hervor²⁾:

A₂: (704, 1379, 3067 cm⁻¹)

δ	110°			120°			130°		
\angle E ((CH ₂) C ₁ C ₂)	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$
$f_3 \cdot 10^{-5}$ dyn/cm . .	4,85	4,88	4,91	4,85	4,88	4,90	4,85	4,85	— ³⁾
$f_4 \cdot 10^{11}$ erg/rad ² . .	0,71	0,74	0,77	0,71	0,76	0,74	0,68	0,68	—
$f_5 \cdot 10^{11}$ erg/rad ² . .	0,48	0,46	0,46	0,50	0,49	0,53	0,58	0,58	—

B₂: (820, 1144, 3067 cm⁻¹)

δ	110°			120°			130°		
\angle E ((CH ₂) C ₁ C ₂)	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{4}$	$\frac{\alpha}{2}$	$\frac{3\alpha}{4}$			
$10^{-5} \cdot f_3$ dyn/cm	—	4,87	4,90	4,86	4,88	4,90	—	—	—
$10^{11} \cdot f_4$ erg/rad ²	komplex 0,69 0,70			0,67	0,70	0,72			
$10^{11} \cdot f_5$ erg/rad ²	komplex 0,51 0,50			0,53	0,51	0,54			

Zieht man noch gekreuzte Terme $f_{8,12}$ und $f_{8,13}$ (wie in Fussnote 1, Seite 1821, angegeben) in Betracht, so erhält man aus den A₂- und B₂-Schwingungen für $f_{8,12} - f_{8,13}$ ca. $0,03 \cdot 10^{-11}$ erg/rad². Auf eine eingehendere Berechnung wurde wegen der Unsicherheit der Annahmen über das Modell verzichtet. Man kann ferner die hohe Frequenz ν_6 bzw. ν_{13} abspalten (s. w. u.), ohne dass die numerischen Werte der Konstanten f_3 , f_4 und f_5 merklich geändert würden.

Von den berechneten Konstanten f_3 , f_4 und f_5 liegt $f_3 = 4,9 \cdot 10^5$ dyn/cm in der Nähe der bei aliphatischen Kohlenwasserstoffen gefundenen Werte (Äthan $5,1 \cdot 10^5$ dyn); für $f_4 \approx 0,74 \cdot 10^{-11}$ erg/rad² und $f_5 \approx 0,50 \cdot 10^{-11}$ erg/rad² bestehen zur Zeit nur wenig Vergleichsmöglichkeiten; die Grösse dieser Konstanten erscheint jedenfalls plausibel.

Der eine von uns (Hs. H. G.) dankt der *Rockefeller Foundation* für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Die von G. Herzberg, loc. cit., S. 341, vorgeschlagene Zuordnung gibt: $(1023 \cdot 1379 \cdot 3061)/(704 \cdot 1153 \cdot 3061) \approx 1,74$. Bei dieser Zuordnung erhält man die oben untersuchten Konstanten f_4 und f_5 komplex, ebenso wenn 1379 durch 1252 cm⁻¹ ersetzt wird.

²⁾ Da der Wert der Konstante f_3 ungefähr zu $5 \cdot 10^5$ dyn/cm anzunehmen ist, wird das System (15) numerisch am besten durch Iteration gelöst.

³⁾ Der numerische Wert von f_3 wird durch die Variation des Winkels δ nur wenig beeinflusst.

Zusammenfassung.

Die Ultrarotbanden des Äthylenoxydes zwischen 800 und 1500 cm^{-1} wurden untersucht und die Enveloppen der meisten dieser Banden festgestellt. Der Vergleich der Enveloppen mit den theoretisch berechneten erlaubt eine Zuordnung der Ultrarotbanden zu den Normalschwingungen der Molekel vorzuschlagen, die in mehrfacher Hinsicht von den früher in der Literatur angegebenen abweicht. Die auf Grund dieser Zuordnung statistisch berechnete spezifische Wärme und Entropie des idealen Gases stimmen mit den experimentell bestimmten innerhalb der Fehlergrenzen überein. Eine Anzahl der Potentialkonstanten eines einfachen Valenzkraftmodells der Molekel wurden berechnet und diskutiert.

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

232. Valenzsymmetriekoordinaten organischer Molekeln I

von Hs. H. Günthard.

(31. VIII. 50.)

Die Einführung interner Koordinaten¹⁾ bei der Berechnung der Normalschwingungsfrequenzen organischer Molekeln hat den Vorteil, für die potentielle Energie, als Funktion von in erster Ordnung kleinen Verschiebungen der Atomkerne aus ihren Gleichgewichtslagen, eine einfache quadratische Form zu liefern. Als interne Koordinaten werden meistens Abstandsänderungen, Änderungen der Valenzwinkel, Torsionswinkel u. a.²⁾ verwendet, die — in prinzipiell einfacher Weise — nach den Sätzen der vektoriellen Geometrie mit den kartesischen Verschiebungskoordinaten verknüpft sind. In diesen letzten Koordinaten wiederum ist die Matrix der kinetischen Energie auf Diagonalforn, nicht aber diejenige der potentiellen Energie. Die Verwendung der internen Koordinaten erlaubt schliesslich die Abspaltung der 5 oder 6 uneigentlichen Normalschwingungen (Translation und Rotation), d. h. die Erniedrigung des Grades der Eigenwertgleichung um 5 oder 6. Besitzt eine Molekel Symmetrie, so müssen die quadratischen Formen der potentiellen und kinetischen Energie invariant gegen die Symmetrieoperationen sein. Betrachtet man die Gesamtheit der in diesen beiden Formen auftretenden Koordinaten als Vektor eines gewissen

¹⁾ G. Herzberg, *Infrared and Ramanspectra of Polyatomic Molecules*, D. van Nostrand, New York 1945.

²⁾ Hs. H. Günthard, T. Gäumann & E. Heilbronner, *Helv.* **32**, 1784 (1949).

Zusammenfassung.

Die Ultrarotbanden des Äthylenoxydes zwischen 800 und 1500 cm^{-1} wurden untersucht und die Enveloppen der meisten dieser Banden festgestellt. Der Vergleich der Enveloppen mit den theoretisch berechneten erlaubt eine Zuordnung der Ultrarotbanden zu den Normalschwingungen der Molekel vorzuschlagen, die in mehrfacher Hinsicht von den früher in der Literatur angegebenen abweicht. Die auf Grund dieser Zuordnung statistisch berechnete spezifische Wärme und Entropie des idealen Gases stimmen mit den experimentell bestimmten innerhalb der Fehlergrenzen überein. Eine Anzahl der Potentialkonstanten eines einfachen Valenzkraftmodells der Molekel wurden berechnet und diskutiert.

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

232. Valenzsymmetriekoordinaten organischer Molekeln I

von Hs. H. Günthard.

(31. VIII. 50.)

Die Einführung interner Koordinaten¹⁾ bei der Berechnung der Normalschwingungsfrequenzen organischer Molekeln hat den Vorteil, für die potentielle Energie, als Funktion von in erster Ordnung kleinen Verschiebungen der Atomkerne aus ihren Gleichgewichtslagen, eine einfache quadratische Form zu liefern. Als interne Koordinaten werden meistens Abstandsänderungen, Änderungen der Valenzwinkel, Torsionswinkel u. a.²⁾ verwendet, die — in prinzipiell einfacher Weise — nach den Sätzen der vektoriellen Geometrie mit den kartesischen Verschiebungskoordinaten verknüpft sind. In diesen letzten Koordinaten wiederum ist die Matrix der kinetischen Energie auf Diagonalf orm, nicht aber diejenige der potentiellen Energie. Die Verwendung der internen Koordinaten erlaubt schliesslich die Abspaltung der 5 oder 6 uneigentlichen Normalschwingungen (Translation und Rotation), d. h. die Erniedrigung des Grades der Eigenwertgleichung um 5 oder 6. Besitzt eine Molekel Symmetrie, so müssen die quadratischen Formen der potentiellen und kinetischen Energie invariant gegen die Symmetrieoperationen sein. Betrachtet man die Gesamtheit der in diesen beiden Formen auftretenden Koordinaten als Vektor eines gewissen

¹⁾ G. Herzberg, *Infrared and Ramanspectra of Polyatomic Molecules*, D. van Nostrand, New York 1945.

²⁾ Hs. H. Günthard, T. Gäumann & E. Heilbronner, *Helv.* **32**, 1784 (1949).

Raumes R^N , so erzeugen die Symmetrioperationen der zur Molekel gehörigen Punktsymmetriegruppe \mathfrak{S} auf diesen Vektor ausgeübt¹⁾, eine jedenfalls isomorphe Darstellung Γ der Punktgruppe. Diese ist im allgemeinen reduzibel und somit eine direkte Summe irreduzibler Darstellungen $\Gamma^{(i)}$ der Gruppe \mathfrak{S} : $\sum c_i \Gamma^{(i)}$ ²⁾. Die Reduktion von Γ liefert dann eine neue Basis im Raume R^N mit der Eigenschaft, diesen Raum in lauter zueinander reell oder hermitisch orthogonale Teilräume zu zerlegen, deren jeder zu einer bestimmten irreduziblen Darstellung von \mathfrak{S} gehört. Nur von Symmetriebetrachtungen ausgehend, ist keine weitere Zerlegung des Raumes R^N und somit auch keine weitere Zerlegung der quadratischen Formen der kinetischen und potentiellen Energie mehr möglich. Damit parallel geht die Zerlegung der charakteristischen Gleichung der Matrix der potentiellen Energie in bezug auf die Matrix der kinetischen Energie in unter der Gruppe \mathfrak{S} irreduzible Faktoren. Der praktische Wert der Gruppentheorie ist offensichtlich: die Eigenwertgleichung zerfällt in Faktoren tieferen Grades, die einer numerischen Behandlung leichter zugänglich sind.

Seitz³⁾ hat die reduziblen Darstellungen der kristallographischen Punktsymmetriegruppen angegeben, die von einem reellen Vektor des OXYZ-Raumes erzeugt werden. Alle Darstellungen, die von der Gesamtheit der Verschiebungsvektoren \mathbf{x} einer Molekel des OXYZ-Raumes unter diesen Gruppen erzeugt werden, lassen sich aus jenen zusammensetzen. Besitzt eine Molekel N Teilchen, so beträgt der Grad dieser Darstellung $3N$. Diese Teilchen lassen sich in Sätze äquivalenter Punkte einordnen. Jeder Satz von Punkten in allgemeiner Lage erzeugt — unabhängig von den anderen — eine reduzible Darstellung von \mathfrak{S} vom Grade $3g$, wo g die Ordnung der Gruppe \mathfrak{S} bedeutet; analog erzeugen Sätze von Punkten in spezieller Lage Darstellungen eines niedrigeren Grades als $3g$ ⁴⁾.

Beschreibt man den Verschiebungszustand einer Molekel durch interne Koordinaten, so hängt die unter \mathfrak{S} entstehende Darstellung ab von der Art der gewählten internen Koordinaten. Wir untersuchen daher zuerst die Transformationseigenschaften interner Valenzkoordinaten.

1. Transformationseigenschaften interner Koordinaten.

Sei jeder Bindung der Molekel ein Einheitsvektor (EHV) zugeordnet, ferner seien alle Substitutionen, die den Operationen der Symmetriegruppe entsprechen und somit Darstellungen der Gruppe im OXYZ-Raum bilden, sämtlich reell orthogonal. Dann lassen diese Substitutionen das skalare Produkt zweier Vektoren dieses Raumes invariant. Alle internen Koordinaten, die sich aus solchen Skalarproduk-

¹⁾ In den folgenden Betrachtungen wird meistens das Koordinatensystem festgehalten und die Molekel als starrer Körper der Symmetrioperation der Gruppe \mathfrak{S} unterworfen.

²⁾ E. Wigner, Gruppentheorie und ihre Anwendung auf die Theorie der Atomspektren, „Die Wissenschaft“, Bd. 85.

³⁾ R. Seitz, Z. f. Kristallographie A **88**, 433 (1934).

⁴⁾ G. Placzek in Marx, Handbuch der Radiologie, Bd. VI, 2, S. 209 (1934), hat die Anzahl und Art der irreduziblen Bestandteile dieser Darstellungen angegeben; siehe auch L. Tisza, Z. f. Physik **73**, 48 (1932).

ten aufbauen, sind somit der Substitutionsgruppe gegenüber ebenfalls invariant. Dies ist für die folgenden Typen interner Koordinaten der Fall.

α) Typ R_I ¹⁾: Sei R_I die von erster Ordnung kleine Änderung des Kernabstandes der durch eine Bindung (e_{ik}) verknüpften Teilchen i und k , zu denen die Verschiebungsvektoren \mathbf{x}_i und \mathbf{x}_k gehören. Dann ist

$$R_I = -(\mathbf{e}_{ik} \mathbf{x}_i) + (\mathbf{e}_{ik} \mathbf{x}_k) \quad (1)$$

und dieser Ausdruck ist invariant gegen beliebige reelle orthogonale Substitutionen.

Typ R_{II} : Sei das Teilchen i mit den beiden Teilchen j und k durch je eine Bindung (\mathbf{e}_{ij} , \mathbf{e}_{ik}) verknüpft, und φ_{jik} ($\neq 0, \pi$) der Winkel zwischen diesen beiden Bindungsrichtungen. Sind \mathbf{x}_i , \mathbf{x}_j und \mathbf{x}_k die Verschiebungen, die diese Teilchen bei einer Deformation erleiden, dann ist die damit verknüpfte von erster Ordnung kleine²⁾ Änderung R_{II} des Valenzwinkels gegeben durch

$$R_{II} = -(\mathbf{s}_j + \mathbf{s}_k; \mathbf{x}_i) + (\mathbf{s}_j; \mathbf{x}_j) + (\mathbf{s}_k; \mathbf{x}_k) \\ \text{wo } \mathbf{s}_j = \frac{\mathbf{e}_{ij} \cos \varphi_{jik} - \mathbf{e}_{ik}}{l_{ij} \sin \varphi_{jik}}, \quad \mathbf{s}_k = \frac{\mathbf{e}_{ik} \cos \varphi_{jik} - \mathbf{e}_{ij}}{l_{ik} \sin \varphi_{jik}} \quad (2) \\ l_{ik}: \text{Kernabstand der Teilchen } i \text{ und } k.$$

R_{II} ist somit gleichfalls invariant gegenüber reellen orthogonalen Substitutionen.

Typ R_{III} : Seien die 4 Teilchen 1, 2, 3 und 4 in dieser Reihenfolge durch Bindungen (\mathbf{e}_{12} , \mathbf{e}_{23} , \mathbf{e}_{34}) verknüpft, \mathbf{e}_{12} , \mathbf{e}_{23} und \mathbf{e}_{34} sollen nicht in einer Ebene liegen, und sei φ_{123} und $\varphi_{234} \neq 0, \pi$. Sei R die Änderung des Winkels ψ zwischen den Normalen auf die Ebenen durch (1, 2, 3) und (2, 3, 4), wenn diese Punkte die Verschiebungen \mathbf{x}_1 , \mathbf{x}_2 , \mathbf{x}_3 und \mathbf{x}_4 erfahren; dann ist

$$R_{III} \sin \psi = (\sin \varphi_{123} \sin \varphi_{234})^{-1} \left[R_{123}^{II} \{ \sin \varphi_{123} \cos \varphi_{234} \right. \\ \left. + \cos \varphi_{123} \operatorname{ctg} \varphi_{123} \cos \varphi_{234} + (\mathbf{e}_{21} \mathbf{e}_{34}) \operatorname{ctg} \varphi_{123} \right] \\ + R_{234}^{II} \cdot \{ \cos \varphi_{123} \sin \varphi_{234} + \cos \varphi_{123} \cos \varphi_{234} \operatorname{ctg} \varphi_{234} + (\mathbf{e}_{21} \mathbf{e}_{34}) \cdot \operatorname{ctg} \varphi_{123} \} \quad (3) \\ - (\mathbf{x}_1; -\mathbf{e}_{21} (\mathbf{e}_{21} \mathbf{e}_{34}) + \mathbf{e}_{34}) / l_{12} - (\mathbf{x}_2; \mathbf{e}_{21} (\mathbf{e}_{21} \mathbf{e}_{34}) - \mathbf{e}_{34}) / l_{12} \\ - (\mathbf{x}_3; \mathbf{e}_{34} (\mathbf{e}_{21} \mathbf{e}_{34}) - \mathbf{e}_{21}) / l_{34} - (\mathbf{x}_4; -\mathbf{e}_{34} (\mathbf{e}_{21} \mathbf{e}_{34}) + \mathbf{e}_{21}) / l_{34}$$

Typ R_V : Änderung des Winkels zwischen den Ebenen E_1 und E_2 , die resp. von den von einem Teilchen 1 ausgehenden Bindungen \mathbf{e}_{12} , \mathbf{e}_{13} und \mathbf{e}_{14} , \mathbf{e}_{15} aufgespannt werden. Die etwas langen⁴⁾ Ausdrücke für R_V enthalten nur Skalarprodukte.

Typ R_{VIII} : Torsion einer Bindung \mathbf{e}_{34} zwischen zwei Dreiergruppen 123 und 546⁴⁾.

β) Substitutionen mit Determinante -1 , d.h. die Spiegelungen oder Inversion darstellenden reellen orthogonalen dreidimensionalen Matrizen lassen zwar das Skalarprodukt zweier Vektoren des OXYZ-Raumes invariant, nicht aber das Produkt ($\mathbf{A}[\mathbf{BC}]$). Dieses ist eine relative Invariante vom Gewicht 1, ändert also bei solchen Operationen genau das Vorzeichen. Interne Koordinaten, die homogene lineare Formen von Produkten des Types ($\mathbf{A}[\mathbf{BC}]$) sind, ändern somit bei dieser Operation das Vorzeichen. Das ist bei den folgenden internen Koordinaten der Fall.

¹⁾ Bezeichnung von *E. Br. Wilson*, J. Chem. Phys. **9**, 76 (1941), wo diese Technik zum Aufstellen der Eigenwertgleichung systematisch angewendet wird.

²⁾ Klein gegen den Winkel φ .

³⁾ Siehe *E. Br. Wilson*, jr., J. Chem. Phys. **9**, 76 (1941), und *Hs. H. Günthard*, *T. Gäumann & E. Heilbronner*, loc. cit.

⁴⁾ *Helv.* **32**, 1792 (1949).

Typ R_{IV} : Die 3 Punkte j, k, l seien mit dem Punkt i durch die 3 Bindungen e_{ij}, e_{ik}, e_{il} verknüpft. Erfahren die Punkte kleine Lageänderungen gemäss x_i, x_j, x_k, x_l , so ändert sich der Winkel ψ zwischen der Normalen n auf die Ebene $E(jik)$ und der Bindungsrichtung e_{il} gemäss

$$\Delta\psi = R_{IV} = \left(\frac{1}{l_{il}} + \frac{\sin\varphi_{k1l}}{l_{ij}\sin\varphi_{j1k}} + \frac{\sin\varphi_{j1l}}{l_{ik}\sin\varphi_{j1k}} \right) (n \cdot x_l) - \frac{1}{l_{il}} (n \cdot x_j) - \frac{\sin\varphi_{k1l}}{l_{ij}\sin\varphi_{j1k}} (n \cdot x_j) - \frac{\sin\varphi_{j1l}}{l_{ik}\sin\varphi_{j1k}} (n \cdot x_k) \quad (4)$$

Typen R_{VI} und R_{VII} : Diese beiden ähnlich wie R_{IV} definierten internen Koordinaten sind ebenfalls lineare Funktionen von dreifachen Produkten und sind somit gegen Substitution mit Determinante -1 antisymmetrisch.

Die Koordinatentypen $R_I, R_{II}, R_{III}, R_V$ und R_{VIII} (Sorte 1) sind also totalsymmetrisch, die Typen R_{IV}, R_{VI} und R_{VII} (Sorte 2) antisymmetrisch gegenüber reellen orthogonalen Substitutionen mit Determinante $+1$ bzw. -1 .

2. Reduktion der Darstellung I' .

Über die durch einen aus äquivalenten internen Koordinaten aufgebauten Vektor (R) erzeugte reduzible Darstellung I' lässt sich folgender allgemeiner Satz aussprechen: Koordinaten des Typus R^I, R^{II}, R^{III} und R^V erzeugen reguläre Darstellungen der Punktsymmetriegruppe \mathfrak{S} , Koordinaten der Typen R^V, R^{VI}, R^{VII} monomiale Darstellungen dieser Gruppen¹).

Denn bei den Operationen der Gruppe \mathfrak{S} erfahren die internen Koordinaten der ersten Sorte lediglich Vertauschungen, ein Satz äquivalenter solcher Koordinaten allgemeiner Lage ruft somit die reguläre Darstellung der Gruppe hervor, Sätze in spezieller Lage bewirken nichttreue Darstellungen von \mathfrak{S} durch Permutationen. Die zweite Sorte von Koordinaten erfährt ebenfalls unter den Operationen der Gruppe \mathfrak{S} Vertauschungen und immer dann einen Vorzeichenwechsel, wenn die Determinante der Substitutionsmatrix im Raume $OXYZ$ -1 beträgt. Die monomialen Darstellungen sind also insofern speziell, als nur ± 1 als numerischer Koeffizient auftritt.

Sowohl die reguläre als auch die monomiale Darstellung lassen sich leicht vollständig reduzieren. Für die reguläre Darstellung (Grad g) gelten folgende Sätze²):

1. Die reguläre Darstellung enthält jede irreduzible Darstellung, und zwar so oft als deren Grad beträgt.

2. Die reguläre Darstellung wird durch die aus einem vollständigen System irreduzierbarer Darstellungen genommene Matrix N' vollständig reduziert.

Auf den letzteren Satz kommen wir noch zurück, bemerken jedoch vorher, dass er auch für die monomialen Darstellungen der oben diskutierten Art gilt. Bei der regulären Darstellung ist nämlich der Charakter des Einzelementes $\mathcal{E}(I(E)) = g$, die Charaktere aller übrigen Elemente jedoch 0. Bei der monomialen Darstellung ist genau das Gleiche der Fall, so dass, nach einem allgemeinen Satz über die Äquivalenz von Darstellungen, die monomiale Gruppe dieselben irreduziblen Bestandteile hat wie die reguläre. Dabei ist

¹) Siehe *A. Speiser*, Theorie der Gruppen endlicher Ordnung, Kapitel 10 und 12.

²) *A. Speiser*, loc. cit.

an der Voraussetzung festzuhalten, dass sowohl die reguläre als auch die monomiale Darstellung der abstrakten Gruppe \mathfrak{H} durch einen Satz von g äquivalenten internen Koordinaten (erster bzw. zweiter Sorte) erzeugt worden sei¹⁾.

Die oben erwähnte, aus einem vollständigen System irreduzibler Darstellungen gebildete Matrix N' (Dimension $g \times g$) wollen wir, wie es erlaubt ist, wie folgt annehmen:

1. Die Zeilen von N' seien nach den Gruppenelementen benannt, die Kolonnen von N' nach den irreduziblen Darstellungen, und zwar werde für jede Kolonne von N' eine Stellenzeile einer irreduziblen Darstellung $\Gamma^{(i)}$ von \mathfrak{H} genommen. Für die Konstruktion der Gruppentafel werde eine bestimmte Reihenfolge der Gruppenelemente gewählt; damit ist auch die reguläre Permutationsgruppe zu \mathfrak{H} bestimmt und es ist leicht und immer möglich, die Koordinaten eines äquivalenten Satzes so zu numerieren, dass der von ihnen gebildete Vektor (R) zur regulären Permutationsgruppe gehört. Die Zeilen von N' mögen nach den Elementen in dieser Reihenfolge benannt werden.

2. Sowohl die reguläre als auch die monomiale Darstellung ist reell orthogonal. Nimmt man N unitär, so ist die vollständig reduzierte Darstellung

$$N^+ \cdot \Gamma \cdot N = \sum_{i=1}^s l_i \Gamma^{(i) 2)}$$

ebenfalls unitär.

l_i : Grad der irreduziblen Darstellung $\Gamma^{(i)}$.

s: Zahl der Klassen konjugierter Elemente von \mathfrak{H} . Aus N' lässt sich leicht eine unitäre Matrix N herleiten: die Kolonnen von N bilden gemäss der Fundamentalrelation der Koeffizienten irreduzibler Darstellungen ein vollständiges hermitisch orthogonales Vektorensystem im Raume der Gruppenelemente:

$$\sum_{\mathfrak{H}} \Gamma_{mn}^{(i)*} (G) \Gamma_{m'n'}^{(j)} (G) = (g/\sqrt{l_i l_j}) \delta_{jj'} \cdot \delta_{mm'} \cdot \delta_{nn'}$$

Diese Vektoren können normiert werden, was bedeutet, dass

$$N = \left(\frac{g^g}{\prod l_i^{l_i}} \right)^{-\frac{1}{2}g} \cdot N'$$

eine unitäre Matrix ist und die gesuchte Reduktion von Γ bewerkstelligt.

3. Koeffizienten der Reziproken der Matrix der kinetischen Energie.

Der Übergang zu Valenzsymmetriekoordinaten in der *Wilson'schen*³⁾ Technik kann wie folgt geschehen. Die Reziproke G der Matrix der kinetischen Energie geht in VSK in die Matrix \mathfrak{G} über gemäss der Gleichung

$$\mathfrak{G} = N^+ G N \quad (5)$$

¹⁾ Sind Koordinaten der Sorte 2 in speziellen Lagen, so erzeugen sie unter Gruppen mit Spiegelebenen und Symmetriezentrum Darstellungen, die nicht äquivalent sind zu den durch einen äquivalenten Satz von Koordinaten der Sorte 1. Die Reduktion dieser Darstellungen kann in ganz ähnlicher Weise erfolgen.

²⁾ Σ bedeutet hier direkte Summe.

³⁾ *E. Br. Wilson*, loc. cit.

⁴⁾ Dimensionen für nichtlineare Molekeln: (x): $3N \times 1$, B: $3N - 6 \times 3N$, B: $3N - 6 \times N$, R: $3N - 6 \times 1$, (R): $3N - 6 \times 1$, G: $3N - 6 \times 3N - 6$.

und, da $G = BM^{-1}\tilde{B}$ und $(R) = N(\mathfrak{R})$ (wobei (\mathfrak{R}) die VSK sind und B gemäss $(R) = B(x)$ die internen mit den kartesischen Koordinaten verknüpft), so ist

$$G = N^+ B M^{-1} \tilde{B} N = \mathfrak{B} M^{-1} \mathfrak{B}^{+1} \quad (6)$$

falls

$$\mathfrak{B} = N^+ \cdot B, B^+ = \tilde{B} \quad (7)$$

gesetzt wird. Durch passende Teilung von B und \mathfrak{B} lässt sich Gl. (7) auch in der Form

$$\mathfrak{B} = N^+ \cdot B \quad (7a)$$

schreiben, wenn je die zu einem Verschiebungsvektor x_k gehörigen 3 Elemente einer Zeile zu einem einzigen Element $(B)_{ik} = s_{ik}$ zusammengefasst werden. Dann ist

$$G_{ik} = \sum_{\mu} \frac{(\mathfrak{S}_{i\mu} \cdot \mathfrak{S}_{k\mu}^*)}{m_{\mu\mu}} \quad (6a)$$

der Zusammenhang zwischen den Elementen \mathfrak{S}_{pq} von \mathfrak{B} und den Elementen von G .

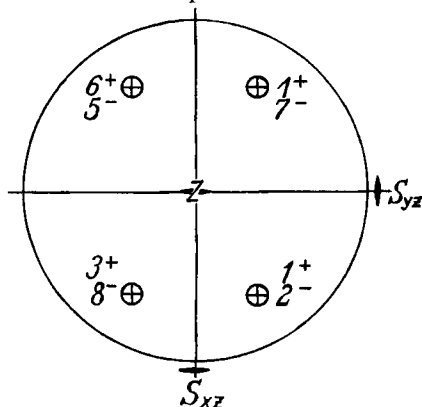
Die Grössen G_{ik} sind leicht zu berechnen, wenn es gelingt, für die Vektoren \mathfrak{S}_{pq} allgemeine, für einzelne Typen interner Koordinaten und einzelne Symmetriegruppen \mathfrak{S} charakteristische Ausdrücke anzugeben. Diese Aufgabe wird nachstehend behandelt, allerdings unter Beschränkung auf die *Abel'sche* Gruppe \mathfrak{D}_{2h} und ihre Untergruppen und auf die Koordinatentypen R_I und R_{II} . Das Ziel ist dabei, die Matrix \mathfrak{B} für die allgemeine Punktlage in \mathfrak{D}_{2h} (Ordnung 8) anzugeben, und die Regeln, nach denen sie zu modifizieren ist, wenn einzelne Sätze äquivalenter Massenpunkte in speziellen Lagen sind, oder wenn Massenpunktsätze in Untergruppen von \mathfrak{D}_{2h} , d.h. in den Gruppen \mathfrak{C}_{2v} , \mathfrak{D}_2 , \mathfrak{C}_{2h} , \mathfrak{C}_s , \mathfrak{C}_2 , \mathfrak{C}_i vorliegen.

1. Es sind zwei Sätze äquivalenter Massenpunkte mit der Maximalsymmetrie \mathfrak{D}_{2h} gegeben, von denen je zwei durch eine chemische Bindung verknüpft sind. Sind diese Bindungen dann in allgemeiner Lage, so bilden sie einen äquivalenten Satz, und man kann jeder von ihnen eine Koordinate R_I (R_1, R_2, \dots, R_8) zuordnen²⁾, die die Abstandsänderung misst und die mit den kartesischen Verrückungen nach Gleichung (1) zusammenhängt. Hier lautet die Matrix

¹⁾ Es bedeuten: M : Diagonalmatrix der Massen, \sim : Transponierte.

²⁾ Die Numerierung der R wurde so getroffen, wie Seite 1827 vereinbart. Für die erste Zeile der Gruppentafel wurde die bei *G. Herzberg* angegebene Reihenfolge der Gruppenelemente genommen, loc. cit. 108; die Numerierung der Massenpunkte, Bindungen und internen Koordinaten eines Satzes ist in die nebenstehende stereographische Projektion eingetragen:

In genau gleicher Weise sind die kartesischen Verschiebungsvektoren x numeriert, wobei zur Unterscheidung der Sätze der erste Index, zur Bezeichnung der Massenpunkte eines Satzes der zweite diene.



$$\begin{array}{cccccccc|cccccccc}
 & x_{11} & x_{12} & x_{13} & x_{14} & x_{15} & x_{16} & x_{17} & x_{18} & x_{21} & x_{22} & x_{23} & x_{24} & x_{25} & x_{26} & x_{27} & x_{28} \\
 R_1 & -e_{11,21} & & & & & & & & e_{11,21} & & & & & & & & \\
 R_2 & & -e_{12,22} & & & & & & & & e_{12,22} & & & & & & & \\
 R_3 & & & -e_{13,23} & & & & & & & & e_{13,23} & & & & & & \\
 R_4 & & & & -e_{14,24} & & & & & & & & e_{14,24} & & & & & \\
 R_5 & & & & & -e_{15,25} & & & & & & & & e_{15,25} & & & & \\
 R_6 & & & & & & -e_{16,26} & & & & & & & & e_{16,26} & & & \\
 R_7 & & & & & & & -e_{17,27} & & & & & & & & e_{17,27} & & \\
 R_8 & & & & & & & & -e_{18,28} & & & & & & & & e_{18,28} \\
 & & & & \underbrace{\hspace{1.5cm}} & & & & & & & & \underbrace{\hspace{1.5cm}} & & & & & \\
 & & & & B_{11} & & & & & & & & B_{12} & & & & &
 \end{array}
 \quad (8)$$

2. Beschreiben die Koordinaten (R_1, R_2, \dots, R_8) die Änderungen von 8 Valenzwinkeln zwischen 3 Sätzen äquivalenter Punkte in allgemeiner Lage, so nimmt $B = (B_{11} \mid B_{12} \mid B_{13})$ die Gestalt an (falls die Scheitel der Winkel bei den Punkten des Satzes 1 liegen):

$$\begin{array}{cccccccc|cccccccc}
 & x_{11} & x_{12} & x_{13} & x_{14} & x_{15} & x_{16} & x_{17} & x_{18} & & & & & & & & & \\
 R_1 & -s_{1,21} - s_{1,31} & & & & & & & & & & & & & & & & \\
 R_2 & & -s_{2,22} - s_{2,32} & & & & & & & & & & & & & & & \\
 R_3 & & & -s_{3,23} - s_{3,33} & & & & & & & & & & & & & & \\
 R_4 & & & & -s_{4,24} - s_{4,34} & & & & & & & & & & & & & \\
 R_5 & & & & & -s_{5,25} - s_{5,35} & & & & & & & & & & & & \\
 R_6 & & & & & & -s_{6,26} - s_{6,36} & & & & & & & & & & & \\
 R_7 & & & & & & & -s_{7,27} - s_{7,37} & & & & & & & & & & \\
 R_8 & & & & & & & & -s_{8,28} - s_{8,38} & & & & & & & & & \\
 & & & & \underbrace{\hspace{1.5cm}} & & & & & & & & & & & & & \\
 & & & & B_{11} & & & & & & & & & & & & &
 \end{array}
 \quad (9)$$

$$\begin{array}{cccccccc|cccccccc}
 & x_{21} & x_{22} & x_{23} & x_{24} & x_{25} & x_{26} & x_{27} & x_{28} & & & & & & & & & \\
 R_1 & s_{1,21} & & & & & & & & & & & & & & & & \\
 R_2 & & s_{2,22} & & & & & & & & & & & & & & & \\
 R_3 & & & s_{3,23} & & & & & & & & & & & & & & \\
 R_4 & & & & s_{4,24} & & & & & & & & & & & & & \\
 R_5 & & & & & s_{5,25} & & & & & & & & & & & & \\
 R_6 & & & & & & s_{6,26} & & & & & & & & & & & \\
 R_7 & & & & & & & s_{7,27} & & & & & & & & & & \\
 R_8 & & & & & & & & s_{8,28} & & & & & & & & & \\
 & & & & \underbrace{\hspace{1.5cm}} & & & & & & & & & & & & & \\
 & & & & B_{12} & & & & & & & & & & & & &
 \end{array}$$

Analog (B_{13}), aber Kolonnen mit $x_{31}, x_{32} \dots x_{38}$ bezeichnet. Die $s_{m,rs}$ sind die durch Gleichung (2) gegebenen Vektoren.

3. Die zugehörigen Matrizen \mathfrak{B} gehen hieraus hervor durch Multiplikation mit der Matrix N^+ von links, dabei ist

$$N = \frac{1}{\sqrt{8}} \cdot \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 & -1 & 1 & -1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 & 1 & -1 & -1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 & -1 & 1 & 1 & -1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 & 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 & 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{matrix} R_1^1) \\ R_2 \\ R_3 \\ R_4 \\ R_5 \\ R_6 \\ R_7 \\ R_8 \end{matrix} \quad (10)$$

$A_g \quad A_u \quad B_{1g} \quad B_{1u} \quad B_{2g} \quad B_{2u} \quad B_{3g} \quad B_{3u}$

4. Die Matrizen \mathfrak{B} werden für den Fall der Koordinatentypen R_i :

$$\mathfrak{B} = N^+ \cdot B = (\mathfrak{B}_{11} \mid \mathfrak{B}_{12})$$

$$\mathfrak{B}_{11} = \frac{1}{\sqrt{8}} \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & x_{14} & x_{15} & x_{16} & x_{17} & x_{18} \\ -e_{11,21} & -e_{12,22} & -e_{13,23} & -e_{14,24} & -e_{15,25} & -e_{16,25} & -e_{17,27} & -e_{18,28} \\ - & + & + & + & + & - & - & - \\ - & - & + & + & - & - & + & + \\ - & + & - & - & + & - & + & + \\ - & + & - & + & - & + & - & + \\ - & - & + & - & + & + & - & + \\ - & + & + & - & - & + & + & - \\ - & - & - & + & + & + & + & - \end{bmatrix} \begin{matrix} \mathfrak{R}_1 (A_g) \\ \mathfrak{R}_2 (A_u) \\ \mathfrak{R}_3 (B_{1g}) \\ \mathfrak{R}_4 (B_{1u}) \\ \mathfrak{R}_5 (B_{2g}) \\ \mathfrak{R}_6 (B_{2u}) \\ \mathfrak{R}_7 (B_{3g}) \\ \mathfrak{R}_8 (B_{3u}) \end{matrix} \quad (11)$$

\mathfrak{B}_{12} : wie (11), aber Kolonnen mit $x_{21}, x_{22} \dots x_{28}$ indiziert und Wechsel aller Vorzeichen.

R_{II} :

$$\mathfrak{B}_{11} = \frac{1}{\sqrt{8}} \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & x_{14} \\ -(s_{1,21} + s_{1,31}) & -(s_{2,22} + s_{2,32}) & -(s_{3,23} + s_{3,33}) & -(s_{4,24} + s_{4,34}) \\ - & + & + & + \\ - & - & + & + \\ - & + & - & - \\ - & + & - & + \\ - & - & + & - \\ - & + & + & - \\ - & - & - & + \\ x_{15} & x_{16} & x_{17} & x_{18} \\ -(s_{5,25} + s_{5,35}) & -(s_{6,26} + s_{6,36}) & -(s_{7,27} + s_{7,37}) & -(s_{8,28} + s_{8,38}) \\ + & - & - & - \\ - & - & + & + \\ + & - & + & + \\ - & + & - & + \\ + & + & - & + \\ - & + & + & - \\ + & + & + & - \end{bmatrix} \quad (12)$$

¹⁾ Diese Matrix leitet sich, wie oben besprochen, aus einem vollständigen System irreduzibler Darstellungen von \mathfrak{D}_{2h} ab. Da diese Gruppe abelsch ist, besitzt sie nur eindimensionale, irreduzible Darstellungen und die Stellenzeilen eines vollständigen Systems solcher sind zugleich ihre Charaktere. Die Bezeichnungen der irreduziblen Darstellungen aller hier betrachteten Gruppen folgt dem Buch von *G. Herzberg*, *Infrared and Raman spectra*, Van Nostrand, New York, 1944.

$$\mathfrak{B}_{12} = \frac{1}{\sqrt{8}} \begin{pmatrix} x_{21} & x_{22} & x_{23} & x_{24} & x_{25} & x_{26} & x_{27} & x_{28} \\ s_{1,21} & s_{2,22} & s_{3,23} & s_{4,24} & s_{5,25} & s_{6,26} & s_{7,27} & s_{8,28} \\ + & - & - & - & - & + & + & + \\ + & + & - & - & + & + & - & - \\ + & - & + & + & - & + & - & - \\ + & - & + & - & + & - & + & - \\ + & + & - & + & - & - & + & - \\ + & - & - & + & + & - & - & + \\ + & + & + & - & - & - & - & + \end{pmatrix} \quad (12-1)$$

analog \mathfrak{B}_{13} .

Man kann alle $s_{kk'}$ auf Linearkombinationen der den Bindungen zugeordneten Einheitsvektoren zurückführen. Es ist praktisch, für die Grösse

$$+ \frac{e_{ij} \cos \varphi - e_{ik}}{l_{ij} \sin \varphi} + \frac{e_{ik} \cos \varphi - e_{ij}}{l_{ik} \sin \varphi},$$

die in \mathfrak{B}_{11} auftritt, die folgende, etwas kürzere Form zu benutzen:

$$- e_{ij} L(ik, \varphi, ij) - e_{ik} L(ij, \varphi, ik),$$

in der die Grössen L die Bedeutung

$$L(ik, \varphi, ij) = \left(\frac{1}{l_{ik} \sin \varphi} \right) - \frac{\operatorname{ctg} \varphi}{l_{ij}} \quad \text{und} \quad L(ij, \varphi, ik) = \frac{1}{l_{ij} \sin \varphi} - \frac{\operatorname{ctg} \varphi}{l_{ik}}$$

haben.

Die Elemente dieser Matrizen \mathfrak{B} sind die gesuchten Grössen $\mathfrak{S}_{kk'}$. Aus ihnen folgen für die Grössen \mathfrak{G}_{ii} ¹⁾ bei

$$R_I: \mathfrak{G}_{ii} = \frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2} \quad i = 1, 2, \dots 8.$$

m_1, m_2 : Masse der Punkte des Satzes 1 bzw. 2; bei

$$R_{II}: \mathfrak{G}_{ii} = \sum_{\mu=1}^{24} \frac{\mathfrak{S}_{i\mu}^2}{m_{\mu\mu}} = m_2^{-1} (l_{12}^{-2} + l_{13}^{-2} - 2 \cos \varphi l_{12}^{-1} \cdot l_{13}^{-1}) + l_{12}^{-2} m_2^{-1} + l_{13}^{-2} m_3^{-1} \\ i = 1, 2, \dots 8.$$

3. Befinden sich einzelne oder alle der betrachteten Massenpunktsätze in spezieller Lage, so werden die Matrizen \mathbf{B} bzw. \mathfrak{B} folgendermassen geändert. Die speziellen Lagen gehen durch Identifikation einzelner Punkte eines Satzes allgemeiner Lage hervor. Dann gelten die Regeln:

1. Werden Punkte eines Satzes unter sich identifiziert, so sind in der diesem Satz zugehörigen Teilmatrix von \mathbf{B} bzw. \mathfrak{B} die Kolonnen identifizierter Punkte zu addieren und jede addierte Kolonne zu streichen.

2. Werden die Massenpunkte eines Satzes 1 mit Massenpunkten eines Satzes 2 in einer bestimmten Weise identifiziert, so sind die Kolonnen der zum Satz 1 gehörigen Teilmatrix \mathfrak{B}_{11} der Identifikation gemäss zu denen von \mathfrak{B}_{12} zu addieren und \mathfrak{B}_{11} weiterhin zu unterdrücken.

3. Geht man zu einer Untergruppe von \mathfrak{D}_{2h} über, indem man nur einen Teil eines Satzes von internen Koordinaten betrachtet, so sind die Zeilen von \mathbf{B} (nicht von \mathfrak{B}), die zu ausgelassenen Koordinaten R gehören, zu unterdrücken, ebenso die Kolonnen, die zu ausgelassenen Massenpunkten gehören.

¹⁾ Nur die Grössen \mathfrak{G}_{ii} sind von Null verschieden!

4. Bleibt die Anzahl interner äquivalenter Koordinaten eines Satzes bei der Identifikation von Massenpunkten erhalten, so bleibt N unverändert.

5. Fällt die Anzahl der äquivalenten internen Koordinaten eines Satzes (R) infolge Identifikation von Massenpunkten, so bedeutet dies zugleich die Identifikation gewisser Koordinaten des Satzes (R). Dann sind die Kolonnen von N^+ , die zu identifizierten R gehören, zu addieren, die addierten Kolonnen und die entstehenden, mit lauter Nullen besetzten Zeilen zu streichen. Die Kolonnenvektoren der verbleibenden quadratischen Matrix N sind zu normieren, so dass N wieder unitär wird. Die entstehenden Symmetriekoordinaten gehören zu den irreduziblen Darstellungen mit nicht verschwindenden Zeilen.

6. Bei einem Übergang zu einer Untergruppe kann N ebenfalls eine niedrigere Dimension bekommen; ferner ändert die Kolonnenindizierung gemäss den irreduziblen Darstellungen der Untergruppen. Man kann wie folgt vorgehen, um das neue N zu erhalten:

α) Streichung der zu den zu unterdrückenden Koordinaten gehörenden Kolonnen in N^+ .

β) In der verbleibenden rechteckigen Matrix treten jetzt gleiche Zeilen auf. Diese gehören gerade zu denjenigen irreduziblen Darstellungen von \mathfrak{D}_{2h} , die aus ein und derselben irreduziblen Darstellung der Untergruppe hervorgehen. Eine der beiden gleichen Zeilen wird gestrichen und die andere mit der betreffenden irreduziblen Darstellung der Untergruppe bezeichnet.

Mit diesen Regeln ist es leicht, die Grössen \mathfrak{S}_{kk} für die zahlreichen speziellen Fälle anzugeben. Wir geben nachstehend noch einige Beispiele dafür¹⁾.

4. Beispiele.

A) Type R_I (allgemeine Form von \mathfrak{B} : (11)).

α)	Massenpunktsatz	Lage	Zähligkeit	Masse	Identifikation
	1	0, 0, z; 0, 0, -z	2	m_1	11 \equiv 13 \equiv 14 \equiv 16 12 \equiv 15 \equiv 17 \equiv 18
	2	allg. Lage x, y, z	8	m_2	

$$\mathfrak{B}_{11} = \frac{1}{\sqrt{8}} \begin{pmatrix} \begin{matrix} & \mathbf{x}_{11} & \\ -\mathbf{e}_{11,21} & -\mathbf{e}_{11,23} & -\mathbf{e}_{11,24} & -\mathbf{e}_{11,26} \\ - & + & + & - \\ - & + & + & - \\ - & - & - & - \\ - & - & + & + \\ - & + & - & + \\ - & + & - & + \\ - & - & + & + \end{matrix} & \begin{matrix} & \mathbf{x}_{12} & \\ -\mathbf{e}_{12,22} & -\mathbf{e}_{12,25} & -\mathbf{e}_{12,27} & -\mathbf{e}_{12,28} \\ + & + & - & - \\ - & - & + & + \\ + & + & + & + \\ + & - & - & + \\ - & + & - & + \\ + & - & + & - \\ + & + & + & - \end{matrix} \\ \mathfrak{B} = (\mathfrak{B}_{11} \mid \mathfrak{B}_{12}) \end{pmatrix} \begin{matrix} \mathfrak{R}_1 \\ \mathfrak{R}_2 \\ \mathfrak{R}_3 \\ \mathfrak{R}_4 \\ \mathfrak{R}_5 \\ \mathfrak{R}_6 \\ \mathfrak{R}_7 \\ \mathfrak{R}_8 \end{matrix} \quad (13-1)$$

\mathfrak{B}_{12} wie (11), aber die Indizes sind gemäss der obigen Identifikation geändert.

$$\begin{aligned} \mathfrak{G}_{11} (A_g A_g) &= \frac{1 + (\mathbf{e}_{11,21} \cdot \mathbf{e}_{11,23}) + (\mathbf{e}_{11,21} \cdot \mathbf{e}_{11,24}) + (\mathbf{e}_{11,21} \cdot \mathbf{e}_{11,26})}{m_1} \\ &+ \frac{1}{m_2} = m_1^{-1} (1 + \cos \varphi_{13} + \cos \varphi_{14} + \cos \varphi_{16}) + m_2^{-1} \end{aligned} \quad (13-2)$$

$$\mathfrak{G}_{22} (A_u A_u) = m_1^{-1} (1 - \cos \varphi_{13} - \cos \varphi_{14} + \cos \varphi_{16}) + m_2^{-1}$$

¹⁾ Es sind bisher nur wenige solche Fälle in der Natur gefunden worden.

Die weiteren \mathfrak{G}_{11} leiten sich durch einfache Vorzeichenänderungen aus diesen Ausdrücken ab, die man an \mathfrak{B}_{11} direkt ablesen kann.

$\beta)$	Lage	Zähligkeit	Identifikation
Satz 1:	0, 0, z; 0, 0, -z	2	$11 \equiv 14 \equiv 16 \equiv 13; 12 \equiv 15 \equiv 17 \equiv 18$ $21 \equiv 24, 23 \equiv 26, 22 \equiv 27, 25 \equiv 28$ <hr/> $R_1 \equiv R_4, R_3 \equiv R_6, R_2 \equiv R_7, R_5 \equiv R_8$
Satz 2:	0, y, z; 0, -y, z	4	
	0, y, -z; 0, -y, -z		

1. Änderung von N^+ : Kolonne 1 und 4, 3 und 6, 2 und 7, 5 und 8 in (9) sind zu addieren:

$$\begin{array}{l}
 A_g \\
 A_u \\
 B_{1g} \\
 B_{1u} \\
 B_{2g} \\
 B_{2u} \\
 B_{3g} \\
 B_{3u}
 \end{array}
 \begin{pmatrix}
 2 & 2 & 2 & 2 \\
 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 \\
 2 & -2 & 2 & -2 \\
 0 & 0 & 0 & 0 \\
 2 & 2 & -2 & -2 \\
 2 & -2 & -2 & 2 \\
 0 & 0 & 0 & 0
 \end{pmatrix}
 \longrightarrow
 \frac{1}{2}
 \begin{pmatrix}
 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & -1 & 1 & -1 \\
 1 & 1 & -1 & -1 \\
 1 & -1 & -1 & 1
 \end{pmatrix}
 \begin{array}{l}
 A_g \\
 B_{1u} \\
 B_{2u} \\
 B_{3g}
 \end{array}
 \quad (14-1)^1)$$

2. Änderung von \mathfrak{B} : Gemäss 1. ist in \mathfrak{B} die 2., 3., 5. und 8. Zeile zu streichen. Ferner sind die Kolonnen 11, 13, 14, 16 bzw. 12, 15, 17, 18 in \mathfrak{B}_{11} und die Kolonnen 21 und 24, 23 und 26, 22 und 27, 25 und 28 in \mathfrak{B}_{12} von (11) zu addieren.

$$\mathfrak{B}_{11} = \frac{1}{2}
 \begin{pmatrix}
 & x_{11} & & x_{12} \\
 -e_{11,21} & -e_{11,23} & -e_{12,22} & -e_{12,25} \\
 - & - & + & + \\
 - & + & - & + \\
 - & + & + & -
 \end{pmatrix}$$

$$\mathfrak{B}_{12} = \frac{1}{2}
 \begin{pmatrix}
 & x_{21} & x_{22} & x_{23} & x_{25} \\
 e_{11,21} & e_{12,22} & e_{11,23} & e_{12,25} \\
 + & - & + & - \\
 + & + & - & - \\
 + & - & - & +
 \end{pmatrix}
 \begin{array}{l}
 A_g \\
 B_{1u} \\
 B_{2u} \\
 B_{3g}
 \end{array}
 \quad (14-2)$$

$$\mathfrak{G}_{11} = \frac{1}{m_1} (1 \pm (e_{11,21} \cdot e_{11,23})) + \frac{1}{m_2} ; + : A_g, B_{1u}; - : B_{2u}, B_{3g} \quad (14-3)$$

$\gamma)$ Untergruppe $\mathfrak{C}_{2v}(z)$.

	Lage	Zähligkeit	Identifikation
Satz 1:	0, 0, z	1	$11 \equiv 14 \equiv 16 \equiv 13$ $21 \equiv 24, 23 \equiv 26$
Satz 2:	0, y, z;	2	
	0, -y, z		

¹⁾ Man überzeugt sich sofort, dass die Darstellung Γ von \mathfrak{D}_{2h} , die durch den Vektor $(\tilde{R}) = (R_1 \ R_2 \ R_3 \ R_6)$ erzeugt wird, gerade diese irreduziblen Bestandteile hat: $c_1 = \frac{1}{g} \sum (\chi^{(j)}(G)) \cdot \mathcal{E}(G)$, Charaktere von Γ : \mathcal{E} , Charaktere von $\Gamma^{(j)}$: $\chi^{(j)}$, c_j : Anzahl der irreduziblen Darstellungen $\Gamma^{(j)}$, die in Γ enthalten sind.

Die Koordinaten R_2 und R_5 sind zu unterdrücken, also sind in

$$N^+ = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_g \\ B_{1u} \\ B_{2u} \\ B_{3g} \end{pmatrix} \quad (15-1)$$

$R_1 \quad R_2 \quad R_3 \quad R_5$

die Kolonnen 2 und 4 zu streichen. A_g und B_{1u} gehen aus A_1 , B_{2g} und B_{3g} aus B_2 hervor, so dass

$$N^+ = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_1 \\ B_2 \end{pmatrix}$$

wird, also

$$\mathfrak{B} = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} \underbrace{e_{11,21} - e_{11,23}}_{\mathfrak{B}_{11}} & \underbrace{e_{11,21} + e_{11,23}}_{\mathfrak{B}_{12}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_1 \\ B_2 \end{pmatrix} \quad (15-2)$$

da die Kolonnen x_{12} , x_{22} und x_{25} in (14) ausfallen.

Matrizelemente

$$\mathfrak{G}_{11} = -\frac{1 \pm (e_{11,21} \cdot e_{11,23})}{m_1} + \frac{1}{m_2}; \quad \begin{matrix} + A_1 \\ - B_2 \end{matrix} \quad (15-3)$$

Der Verfasser dankt der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiet der Chemie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

1. Es wurden allgemeine Regeln für die Ableitung von Valenzsymmetriekoordinaten aufgestellt.

2. Für die Punktsymmetriegruppe \mathfrak{D}_{2h} und ihre Untergruppen wurden vektorielle und skalare Ausdrücke für die Elemente der Reziproken der Matrix der kinetischen Energie angegeben, ausgedrückt in Valenzsymmetriekoordinaten, die aus internen Koordinaten R_I (Abstandsänderung) und R_{II} (Änderung von Valenzwinkeln) hervorgehen.

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

233. Zur Kenntnis der Triterpene.

155. Mitteilung¹⁾.

Über weitere konstitutionelle Zusammenhänge bei den Sojasapogenolen A, B, C und D

von Armin Meyer, O. Jeger und L. Ruzicka.

(2. IX. 50.)

Vor kurzem wurde über die Einreihung der Sojasapogenole A $C_{30}H_{50}O_4$ (I), B $C_{30}H_{50}O_3$ (II) und C $C_{30}H_{48}O_2$ (III) in die β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe berichtet²⁾. Eine gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome wie in diesen drei Triterpenverbindungen konnte auch im Sojasapogenol D, einem carbotetracyclischen Oxyd $C_{30}H_{50}O_3$ (V), nachgewiesen werden, da dessen Diacetat VI durch Einwirkung von Chlorwasserstoff in Eisessig-Lösung unter Spaltung des Oxydringes und gleichzeitiger Cyclisation in das $\Delta^{13,18}$ -2,24-Diacetoxy-x-chloroleanen (VII) übergeführt wurde³⁾.

Es liess sich ferner zeigen, dass zwischen den Sojasapogenolen A und C bzw. B und D paarweise weitere konstitutionelle Zusammenhänge in bezug auf die Lage der noch nicht lokalisierten Sauerstofffunktionen in I, II und V bzw. der hydrierbaren Doppelbindung in III bestehen. So befindet sich die 1,2-Glykol-Gruppierung von Sojasapogenol A an den gleichen Kohlenstoffatomen (15?, 16?) wie die hydrierbare Doppelbindung des Sojasapogenols C. Ferner wird bei der Spaltung des Oxydringes von Sojasapogenol D mit Bortrifluorid-Äther-Komplex in Acetanhydrid-Lösung ein Acetoxy-Rest eingeführt, der an demselben Ringatom und in identischer sterischer Lage wie das noch nicht lokalisierte Hydroxyl von Sojasapogenol B gebunden ist.

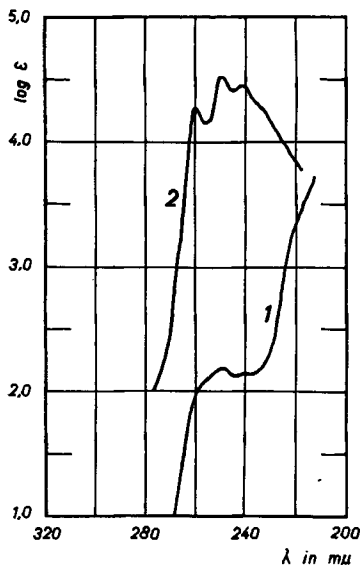


Fig. A.

Kurve 1: $\Delta^{13,18}$:x,y-2,24-Diacetoxy-oleadien (VIII)

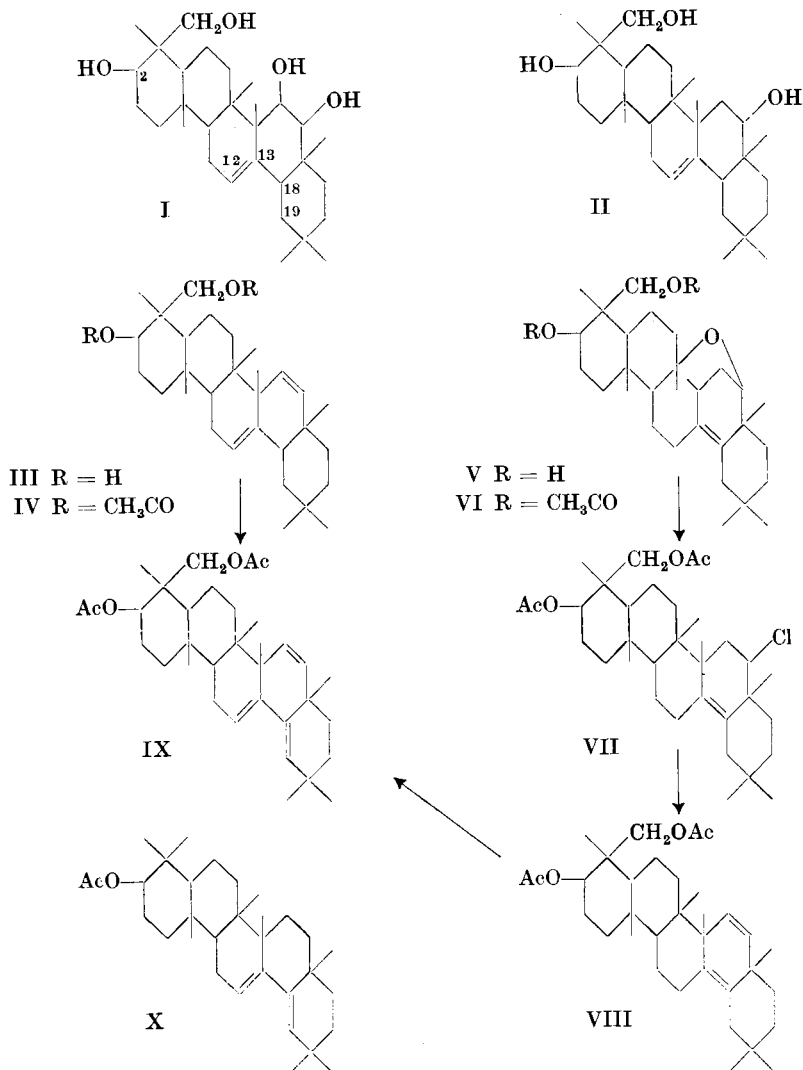
Kurve 2: $\Delta^{12,13}$:18,19;x,y-2,24-Diacetoxy-oleatrien (IX)

¹⁾ 154. Mitt. Helv. **33**, 1325 (1950).

²⁾ Armin Meyer, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 672, 687 (1950).

³⁾ Helv. **33**, 687 (1950).

An Hand dieser Ergebnisse war in Betracht zu ziehen, dass diejenigen Sauerstofffunktionen von Sojasapogenol A, B und D sowie die hydrierbare Doppelbindung von Sojasapogenol C, deren Lage noch



nicht genau aufgeklärt wurde, am gleichen Kohlenstoffatom liegen können. Wir haben deshalb das $\Delta^{13,18}$ -2,24-Diacetoxy-x-chlor-oleanen (VII) in Aceton-Lösung mit Natriumjodid auf ungefähr 150° erhitzt und aus dem Reaktionsprodukt durch chromatographische Reinigung neben viel amorphen Anteilen, welche Tetranitromethan braun färbten¹⁾, in bescheidener Ausbeute ein Diacetoxy-dien C₃₄H₅₂O₄ erhalten,

¹⁾ Wir werden später über die Untersuchung dieser Produkte berichten.

dessen Doppelbindungen nicht konjugiert sind (UV.-Absorptionsspektrum Figur A, Kurve 1¹⁾). Das IR.-Absorptionsspektrum von $C_{34}H_{52}O_4$ (Figur B, Kurve 1²⁾) weist ähnlich wie dasjenige von Sojasapogenol C³⁾ eine δ (CH)-Frequenz bei 970 cm^{-1} auf, welche einer $-\text{CH}=\text{CH}-$ Doppelbindung entspricht; dagegen enthält es nicht die für dreifach substituierte Doppelbindungen charakteristische Frequenz bei 812 cm^{-1} . Für dieses Diacetoxy-dien $C_{34}H_{52}O_4$ kommt die Konstitu-

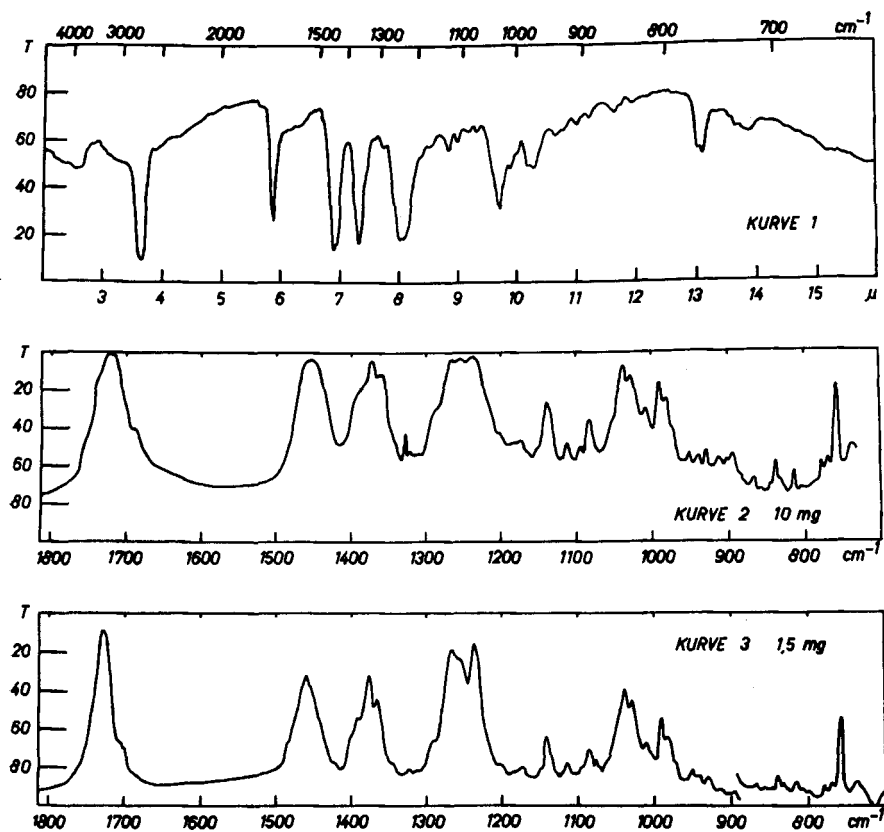


Fig B.

Kurve 1: $\Delta^{13,18}$; x,y-2,24-Diacetoxy-oleadien (VIII)

Kurve 2: $\Delta^{12,13}$; 18,19; x,y-2,24-Diacetoxy-oleatrien (IX) aus
 $\Delta^{13,18}$; x,y-2,24-Diacetoxy-oleadien (VIII)

Kurve 3: $\Delta^{12,13}$; 18,19; x,y-2,24-Diacetoxy-oleatrien (IX) aus Sojasapogenol-C-diacetat (IV)

¹⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

²⁾ Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol-Paste auf einem Baird-(Kurve 1) bzw. Perkin-Elmer-(Kurven 2 und 3) Spektrographen aufgenommen. Herrn Dr. Hans H. Günthard danken wir für die Aufnahme und Diskussion dieser Spektren.

³⁾ Figur A, Kurve 1 in Helv. 33, 676 (1950).

tionsformel VIII in Betracht, da es bei der Oxydation mit Selendioxyd in Dioxan-Lösung bei 190° in das $\Delta^{12,13;18,19;x,y-2,24}$ -Diacetoxy-oleatrien $C_{34}H_{50}O_4$ (IX) übergang, das auch aus dem Sojasapogenol-C-diacetat (IV) durch Oxydation mit Selendioxyd in kochender Eisessig-Lösung bereitet wurde. Die auf den beiden Wegen gewonnenen Präparate von IX weisen im UV. das in der Figur A, Kurve 2 abgebildete Absorptionsspektrum auf, das mit dem UV.-Absorptionsspektrum von $\Delta^{12,13;18,19-2}$ -Acetoxy-oleadien (X) völlig übereinstimmt¹⁾, und waren auch nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung identisch. Zur weiteren Stützung des Identitätsbeweises haben wir noch die IR.-Absorptionsspektren beider Proben (Figur B, Kurven 2 und 3) aufgenommen.

Auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ist es gelungen, alle vier Sojasapogenole in bezug auf die noch nicht lokalisierte Doppelbindung von Sojasapogenol C beziehungsweise Sauerstofffunktionen von Sojasapogenol A, B und D miteinander zu verknüpfen, wodurch die weiteren Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung dieser Triterpene bedeutend vereinfacht wurden.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

*Überführung von $\Delta^{13,18-2,24}$ -Diacetoxy-x-chlor-oleanen (VII)
in $\Delta^{13,18;x,y-2,24}$ -Diacetoxy-oleadien (VIII).*

500 mg Substanz wurden mit ca. 8 g frisch geschmolzenem Natriumjodid und 20 cm³ entwässertem Aceton im Einschlussrohr über Nacht auf 150° erhitzt (Anisolbad). Nach der Aufarbeitung wurde der Neutralteil (500 mg Öl) in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	100 cm ³ Petroläther	19 mg Öl
2	100 cm ³ Petroläther	165 mg Krist., Smp. 181—192°
3—4	200 cm ³ Petroläther	241 mg Öl
5	100 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	66 mg Öl

Fraktion 2 kristallisierte aus Methanol in Nadeln und schmolz nach 6maligem Umkristallisieren konstant bei 202—203°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert, worauf die Substanz bei 202,5—203° schmolz. Das Produkt färbte Tetranitromethan stark gelb und war nach der *Beilstein*-Probe halogenfrei.

¹⁾ L. Ruzicka, G. Müller & H. Schellenberg, *Helv.* **22**, 769 (1939).

²⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum zugeschnittenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

3,603 mg Subst. gaben 10,259 mg CO₂ und 3,219 mg H₂O
 C₃₄H₅₂O₄ Ber. C 77,81 H 9,99% Gef. C 77,69 H 10,00%
 $[\alpha]_D = -47^\circ$ (c = 0,73)

Herstellung von $\Delta^{12,13; 18,19}$; κ,γ -2,24-Diacetoxy-oleatrien (IX).

a) Aus $\Delta^{13,18}$; κ,γ -2,24-Diacetoxy-oleadien (VIII). 107 mg Substanz wurden mit 123 mg Selenodioxyd und 7,5 cm³ abs. Dioxan im Einschlussrohr während 4 Stunden auf 190° erhitzt (Dekalinbad). Anschliessend wurde in Äther aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus Methylenchlorid-Methanol wurden Blättchen erhalten, die nach 7maligem Umkristallisieren bei 208–209° schmolzen und Tetranitromethan braun färbten. Das Analysenpräparat wurde bei 195° im Hochvakuum sublimiert (Smp. 209°).

4,072 mg Subst. gaben 11,687 mg CO₂ und 3,495 mg H₂O
 C₃₄H₅₀O₄ Ber. C 78,12 H 9,64% Gef. C 78,32 H 9,60%
 $[\alpha]_D = -30^\circ$ (c = 0,98)

b) Aus Sojasapogenol-C-diacetat (IV). 123 mg Substanz wurden mit 80 mg Selenodioxyd in 10 cm³ Eisessig und 1 Tropfen Wasser 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurden Blättchen erhalten, welche Tetranitromethan braun färbten und nach 5maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol bei 209–210° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde zweimal im Hochvakuum bei 185° sublimiert, wonach es scharf bei 208–209° schmolz. Die Mischprobe mit dem nach a) gewonnenen Präparat schmolz ebenfalls bei 208–209°.

3,792 mg Subst. gaben 10,859 mg CO₂ und 3,195 mg H₂O
 C₃₄H₅₀O₄ Ber. C 78,12 H 9,64% Gef. C 78,15 H 9,43%
 $[\alpha]_D = -28^\circ$ (c = 1,05)

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

Zusammenfassung.

Es wurde gezeigt, dass die noch nicht lokalisierten Sauerstofffunktionen der Sojasapogenole A, B und D und die hydrierbare Doppelbindung des Sojasapogenols C, deren Lage ebenfalls noch nicht bekannt ist, am gleichen Ringkohlenstoffatom liegen.

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

234. Über Steroide.

99. Mitteilung¹⁾.

Ein einfacher Weg zur Bereitung von Corticosteroiden mit Dioxy-aceton-Seitenkette, ausgehend von 17-Ketonen. Neue Teilsynthese von Reichsteins Substanz S²⁾

von K. Miescher und J. Schmidlin.

(2. IX. 50.)

In jüngster Zeit sind verschiedene Wege zur Überführung von 20-Keto-pregnan-Verbindungen in 17 α ,21-Dioxy-20-keto-Steroide bekanntgeworden³⁾. Doch fehlte bisher ein einfacher und ergiebiger Aufbau derartiger Verbindungen, ausgehend von 17-Ketonen. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an die originelle Teilsynthese der Substanz S (VII) durch von Euw & Reichstein⁴⁾, wo dieses Ziel über das Δ^5 -3 β ,17 β -Dioxy-17-allyl-androsten erstmalig in 10 Schritten erreicht wurde. Durch eine später gefundene Vereinfachung gelang es den Autoren⁵⁾, die Zahl der Reaktionsstufen bei ihrem Verfahren auf 6 zu reduzieren. Trotz dieser Verbesserung betrug die Totalausbeute bezogen auf Dehydro-3 β -androsteron nur etwa 1,8%.

Einen anderen Weg des Seitenkettenaufbaus beschritt Sarett⁶⁾ bei seiner ersten Teilsynthese von Cortison. Er benützte ihn auch zur Gewinnung von Substanz S (VII)⁷⁾. Als Ausgangsstoff verwendete Sarett das erstmals von Ruzicka & Müller⁸⁾ bereitete Δ^4 -3-Keto-17 α ,20 β ,21-trioxy-pregnen (IIIa), welches aus dem Dien II durch Hydroxylierung in 17,20-Stellung erhalten wird. Durch vorsichtige Acetylierung wurde IIIa ins 21-Mono-acetat IV übergeführt und dieses anschließend mit Chromsäure zu Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-21-acetoxypregnen (V) dehydriert. Die Ausbeute bei diesem letzten Schritt be-

¹⁾ 98. Mitteilung, siehe Helv. **33**, 1379 (1950).

²⁾ Nach einem Referat des einen von uns (K. M.) anlässlich einer Tagung über „Steroid nomenclature“ in der Ciba Foundation, London, vom 30. Mai bis 1. Juni 1950.

³⁾ L. H. Sarett, Am. Soc. **70**, 1454 (1948) und **71**, 2443 (1949); B. A. Koechlin, D. L. Garmaise, T. H. Kritchewsky & T. F. Gallagher, Am. Soc. **71**, 3262 (1949); P. L. Julian, E. W. Meyer, W. J. Karpel & I. Ryden, Am. Soc. **71**, 3574 (1949); R. B. Wagner & J. A. Moore, Am. Soc. **71**, 4160 (1949). Vgl. auch P. A. Plattner, H. Heusser & M. Feurer, Helv. **31**, 2210 (1948); P. L. Julian, E. W. Meyer & I. Ryden, Am. Soc. **71**, 756 (1949); T. H. Kritchewsky & T. F. Gallagher, J. Biol. Chem. **179**, 507 (1949).

⁴⁾ J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **23**, 1114 (1940); T. Reichstein & J. von Euw, Helv. **23**, 1258 (1940).

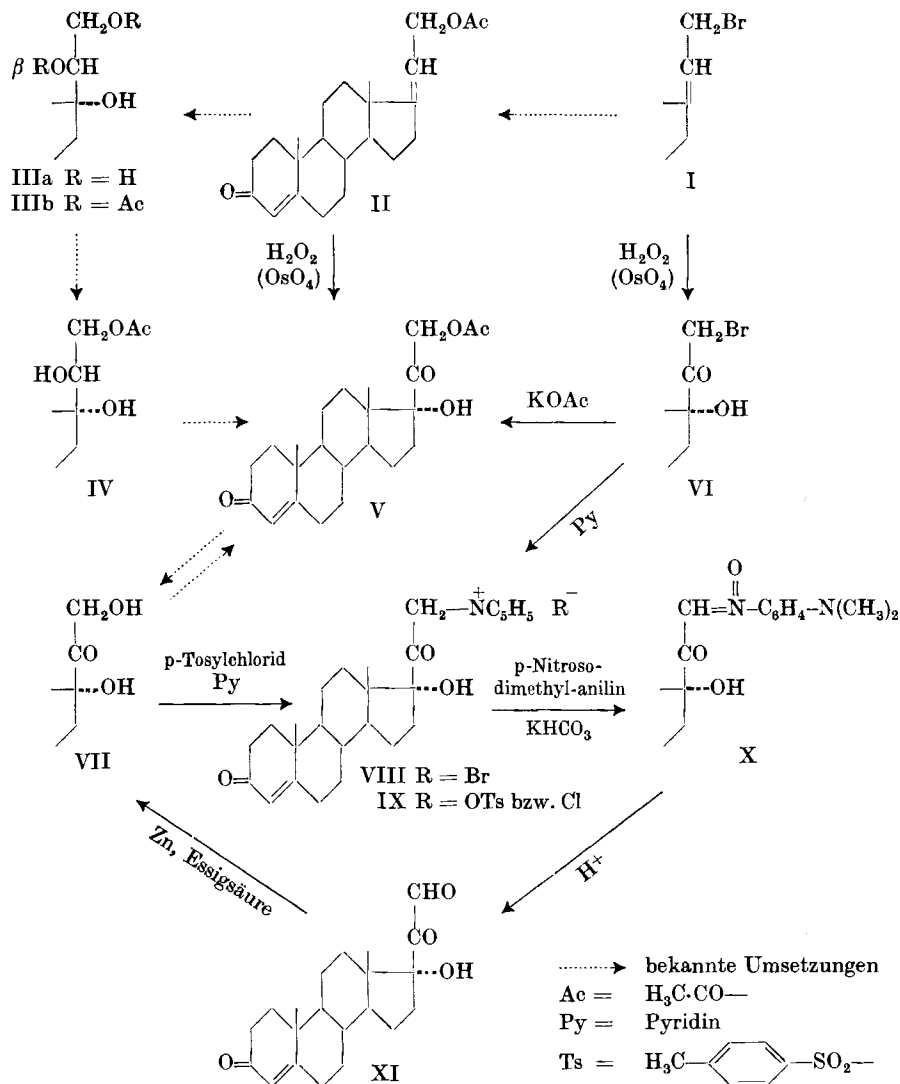
⁵⁾ J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **24**, 1140 (1941).

⁶⁾ L. H. Sarett, J. Biol. Chem. **162**, 601 (1946).

⁷⁾ L. H. Sarett, J. Biol. Chem. **162**, 626 (1946).

⁸⁾ L. Ruzicka & P. Müller, Helv. **22**, 755 (1939).

trug nur 6,5%, die Gesamtausbeute bezogen auf das Dien II bloss etwa 4% der Theorie. Ebensovienig befriedigend verliefen bisher unveröffentlichte Versuche unseres Laboratoriums, das zweite Cortison-Verfahren von *Sarett*¹⁾, die sog. Cyanhydrinmethode, durch Übertragung auf Δ^5 -3 β ,21-Diacetoxy-20-keto-pregnen zur Gewinnung von Substanz S heranzuziehen.



Im Bestreben, ausgehend von 17-Keto-Steroiden eine ergiebige Synthese von Verbindungen mit „natürlicher“ Dioxyceton-Seiten-

¹⁾ L. H. Sarett, Am. Soc. **70**, 1454 (1948); **71**, 2443 (1949).

kette zu finden, beschäftigten wir uns von neuem mit der Herstellung von Substanz S, der im Hinblick auf die von *Pincus* und Mitarbeitern¹⁾ entdeckte biochemische Oxydation in künstlich durchströmten, isolierten Nebennieren zu Compound F besonderes Interesse zukommt. Die leichte Zugänglichkeit der Verbindung II aus Dehydro-3 β -androst- β -steron²⁾ veranlasste uns, erneut die Anlagerung von Sauerstoff an die semicyclische 17,20-Doppelbindung zu untersuchen. Wir machten dabei die überraschende Beobachtung, dass aus dem Dien II durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart katalytischer Mengen Osmiumtetroxyd direkt mit etwa 50% Ausbeute Substanz S-Acetat (V) entsteht.

Da Olefine im allgemeinen durch Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Osmiumtetroxyd zu α -Glykolen oxydiert werden, glaubten wir anfänglich, die Bildung des Oxyketons V im Sinne einer nachträglichen Dehydrierung von primär entstandenem 17 α ,20 β -Diol IV deuten zu können. Bemerkenswerterweise gelang es aber nicht, das Δ^4 -3-Keto-17 α ,20 β -dioxy-21-acetoxy-pregnen (IV) als solches unter denselben Reaktionsbedingungen mittels Wasserstoffsuperoxyd und katalytischen Mengen Osmiumtetroxyd in V überzuführen. Die verhältnismässig glatte Bildung von Substanz S-Acetat (V) muss somit der direkten oxydativen Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds auf den intermediär entstehenden Osmiumsäureester zugeschrieben werden. Dabei tritt vermutlich ein unstabiles 20-Hydroperoxyd auf, das als sek. Alkylhydroperoxyd durch Wasserabspaltung leicht ins 20-Keton übergeht.

Wie weitere Versuche ergeben haben, ist es grundsätzlich möglich, das Wasserstoffsuperoxyd durch andere Oxydationsmittel zu ersetzen. So haben wir unter anderem die Oxydation von II mit Chlorsäure in Gegenwart von katalytischen Mengen Osmiumtetroxyd ausgeführt und nach mehrtägiger Einwirkung aus den acetylierten Oxydationsprodukten neben relativ viel Triol-diacetat IIIb durch sorgfältige Chromatographie eine kleine Menge an reinem 17 α -Oxy-20-keto-21-acetat V erhalten. Die Bildung untergeordneter Mengen von Ketolen bei der Spaltung von Osmiumsäureestern mit Chlorsäure wurde in anderem Zusammenhang schon früher von *Prins & Reichstein*³⁾ zur Bereitung von Pregnan-Derivaten mit Dioxyaceton-Gruppierung in „unnatürlicher“ α -Stellung benützt. Durch Einwirkung von äquimolekularen Mengen Osmiumtetroxyd auf $\Delta^{20.3\beta}$,17 β -Dioxy-allopgrenen und anschliessende Behandlung mit Chlorsäure erhielten sie das gesuchte Dioxyaceton-Derivat mit einer Ausbeute von 6%.

¹⁾ O. Hechter, R. P. Jacobsen, R. Jeanloz, H. Levy, C. W. Marshall, G. Pincus & V. Schenker, Am. Soc. **71**, 3261 (1949); Arch. Biochem. **25**, 457 (1950).

²⁾ K. Miescher & C. Scholz, Helv. **22**, 120 (1939); L. Ruzicka & P. Müller, Helv. **22**, 416 (1939); H. Heusser, K. Eichenberger & P. A. Plattner, Helv. **33**, 370 und 1088 (1950).

³⁾ D. A. Prins & T. Reichstein, Helv. **25**, 300 (1942).

Auch hinsichtlich der Ausgangsstoffe ist die neue Oxydationsmethodik gewisser Verallgemeinerung fähig. So liefert beispielsweise das Δ^4 :17-3-Keto-21-brom-pregnadien (I) bei der Behandlung mit Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Osmiumtetroxyd in analoger Weise das 17 α -Oxy-20-keto-21-bromid VI. Durch Umsetzung mit Kaliumacetat in Aceton erhält man daraus in ausgezeichneter Ausbeute Substanz S-Acetat (V), womit die für das Bromid gegebene Formulierung VI bewiesen ist.

Das reaktionsfähige Bromid VI bot Gelegenheit zu einer Reihe weiterer Umsetzungen. Von Interesse schien uns die Bereitung des noch unbekannten Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-als (XI). Wir versuchten, diese Verbindung nach der Methode von Kröhnke & Börner¹⁾ herzustellen. Nach dem ursprünglichen Verfahren werden die quaternären Alkylammoniumsalze zunächst mit p-Nitroso-dimethylanilin in Gegenwart äquivalenter Mengen Natriumhydroxyd zu den Nitronen kondensiert. Es hat sich indessen gezeigt, dass im Falle der Pyridiniumsalze VIII und IX die Kondensation zum Nitron X vorteilhaft mit Kaliumhydrogencarbonat durchgeführt wird. X liess sich in üblicher Weise mittels verdünnter Mineralsäure zum Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-al (XI) bzw. dessen Hydrat hydrolysieren. Zur Freisetzung des Aldehyds genügte auch blosses Schütteln des Nitrons X mit einer wässrigen Lösung von Brenztraubensäure in Gegenwart von Äther bei Raumtemperatur. Der Aldehyd XI ist schwer in kristallisierter Form zu erhalten und ebenso schwierig auf reproduzierbare Weise umzukristallisieren. Ein gleiches Verhalten ist in ähnlichen Fällen auch schon früher beobachtet worden²⁾.

Durch vorsichtige Behandlung mit Zink in 80-proz. Essigsäure und anschliessende Acetylierung erhielt man aus dem Glyoxalderivat XI ein Gemisch von Reduktionsprodukten, aus welchem durch Adsorption an Aluminiumoxyd leicht Substanz S-Acetat (V) in reiner Form abgetrennt werden konnte. Die Einführung von Aldehydsauerstoff in 21-Stellung verläuft somit ohne Umlagerung des Kohlenstoffskeletts und ohne Änderung der Konfiguration am C-Atom 17.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-21-acetoxy-pregnen (V) (Reichstein's Substanz S-Acetat).

a) Oxydation von Δ^4 :17-3-Keto-21-acetoxy-pregnadien (II) mit Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Osmiumtetroxyd. Eine Lösung von 3,565 g II in 50 cm³ tert. Butanol versetzte man mit 13,5 cm³ einer 1,5-m. wasserfreien Lösung von Wasserstoffsuperoxyd in tert. Butanol und gab unter Rühren bei Raumtemperatur zunächst 10 cm³ einer Lösung von 255 mg Osmiumtetroxyd in 25 cm³ tert. Butanol

¹⁾ F. Kröhnke & E. Börner, B. **69**, 2006 (1936); F. Kröhnke, B. **71**, 2583 (1938); H. Reich & T. Reichstein, Helv. **22**, 1124 (1939); H. Reich, Helv. **23**, 219 (1940); L. Ruzicka, V. Prelog & P. Wieland, Helv. **26**, 2050 (1943).

²⁾ H. Reich & T. Reichstein, Helv. **22**, 1124 (1939).

³⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

innerhalb von 15 Minuten, die restlichen 15 cm³ im Verlaufe weiterer 30 Stunden zu. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Oxydationsgemisch alsdann mit Wasser verdünnt und das Butanol im Vakuum abdestilliert. Das ausgeschiedene hellbraune Rohprodukt nahm man in Methylenchlorid auf, wusch die Lösung mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein.

Zur Entfernung des Osmiums löste man den Rückstand in 125 cm³ Methanol, versetzte mit einer Lösung von 1,5 g 85-proz. Natriumsulfit in 25 cm³ Wasser und kochte eine halbe Stunde unter Rückfluss. Auf Zusatz von Wasser extrahierte man mit Methylenchlorid, wusch die organischen Auszüge mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein. Der Rückstand wurde in 12,5 cm³ wasserfreiem Pyridin gelöst und nach Vermischen mit 7,5 cm³ Essigsäureanhydrid 40 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nachdem der entstandene dicke Kristallbrei im Vakuum möglichst vollständig von überschüssigem Pyridin und Essigsäureanhydrid befreit worden war, verrührte man den vorwiegend kristallinen Rückstand unter Erwärmen mit wenig Äther und liess die eingeeigte Suspension 16 Stunden stehen. Nach Absaugen, Waschen mit Äther und Trocknen erhielten wir 1,985 g farblose Prismen vom Smp. 232–236° (leichte Zersetzung) mit Sintern ab 227°. Durch Umkristallisieren in Aceton und chromatographische Auftrennung der Mutterlaugen an Aluminiumoxyd wurden insgesamt 1,865 g (= 48% d. Th.) reines Acetat der Substanz S (V) vom Smp. 236–238° (leichte Zersetzung) mit Sintern ab 233° gewonnen. Die Mischprobe mit auf anderem Wege vorbereitetem Material ergab völlige Identität. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{23}H_{32}O_5$ Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,08 H 8,27%

$[\alpha]_D^{24} = +121^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,508 in Aceton)

Die ätherische Mutterlauge der Acetylierungsprodukte wurde auf übliche Weise von Pyridin, Essigsäure und Essigsäureanhydrid völlig befreit, mit Natriumsulfat getrocknet und stark konzentriert. Nach 3 Tagen wurde abgenutscht und mit wenig kaltem Äther nachgewaschen. Das erhaltene Kristallisat wog 995 mg und schmolz zwischen 184–190°. Einmaliges Umkristallisieren aus Äther unter Entfärben mit Aktivkohle gab 885 mg (= 20% d. Th. bez. auf eingesetztes II) farblose Prismen vom Smp. 189–192°. Eine Probe von 250 mg wurde weiter durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt. Die vereinigten Benzol- und Benzol-Äther-Eluate gaben aus Äther 218 mg Kristalle vom Smp. 192–193°. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe handelt es sich um Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-20 β ,21-diacetoxy-pregnen (IIIb). Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{25}H_{36}O_6$ Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,20 H 8,36%

$[\alpha]_D^{27} = +133^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,919 in Dioxan)

b) Oxydation von II mit Chlorsäure in Gegenwart von Osmiumtetroxyd. Eine Lösung von 1,78 g Δ^4 :17-3-Keto-21-acetoxy-pregnadien (II) und 130 mg Osmiumtetroxyd in 150 cm³ Äther wurde 7 Tage lang im Dunkeln mit einer Lösung von 7,5 g Kaliumchlorat in 75 cm³ 0,2-n. Schwefelsäure geschüttelt. Die in üblicher Weise aufbereiteten neutralen Oxydationsprodukte gaben nach Acetylierung und Umlösen aus Äther 365 mg farblose Prismen vom Smp. 181–190°. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd liessen sich daraus 275 mg reines Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-20 β ,21-diacetoxy-pregnen (IIIb) vom Smp. 191–193° gewinnen.

Der 700 mg wiegende Eindampfrückstand der Acetylierungsmutterlauge wurde in Benzol gelöst und über eine unter Benzol bereitete Säule von 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Benzol eluierte vorwiegend gelbe, amorphe Substanz. Die mit Benzol-Äther-Gemischen von steigendem Äthergehalt abgelösten Anteile gaben aus Äther kristallisiert 104 mg Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-20 β ,21-diacetoxy-pregnen (IIIb). Mit Äther-Aceton-Gemischen wurden schliesslich weitere kristallisierte Fraktionen erhalten. Durch Umlösen aus Aceton konnten daraus 22 mg farblose, bald opak werdende Prismen von Substanz S-Acetat (V) vom Smp. 236–238° (leichte Zersetzung) gewonnen werden. Ausbeute 1,1% d. Th.

2. *Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-21-brom-pregnen (VI).*

Eine Lösung von 3,775 g Δ^4 :17-3-Keto-21-brom-pregnadien (I)¹⁾ in 100 cm³ tert. Butanol vermischte man mit 13,5 cm³ einer 1,5-m. Lösung von Wasserstoffsuperoxyd in tert. Butanol und gab unter fortgesetztem Rühren in Stickstoffatmosphäre zunächst 10 cm³ einer Lösung von 255 mg Osmiumtetroxyd in 25 cm³ tert. Butanol innert 15 Minuten, den Rest in Portionen über 50 Stunden zu. Anschliessend wurde noch weitere 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch versetzte man alsdann mit 1 Liter Wasser und zog mit insgesamt 3 Liter Äther aus. Die Extrakte wurden nacheinander mit Wasser, 5-proz. Eisen(II)-sulfat-Lösung und Wasser gewaschen und nach dem Vereinigen 18 Stunden mit einer Lösung von 3 g 85-proz. Natriumsulfat in 250 cm³ Wasser geschüttelt. Die von der wässrigen Phase getrennte Ätherschicht wusch man mehrfach mit Wasser und destillierte nach dem Trocknen mit Natriumsulfat das Lösungsmittel ab, zuletzt im Vakuum. Aus wenig Äther kristallisierten körnige Kristalle vom Smp. 186–189° (Zersetzung). Durch Umkristallisieren aus Aceton und Entfärben mit Aktivkohle wurde reines Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-21-brom-pregnen (VI) in derben Kristallen vom Smp. 189–190° (Zersetzung) erhalten. Zur Analyse diente eine 3 Stunden lang im Hochvakuum bei 50° getrocknete Probe.

$C_{21}H_{29}O_3Br$	Ber. C 61,61	H 7,14	Br 19,52%
	Gef. „ 61,48	„ 7,40	„ 19,35%

$$[\alpha]_D^{25} = +129^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,013 \text{ in Dioxan})$$

3. *Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-21-acetoxy-pregnen (V) (Reichstein's Substanz S-Acetat) aus VI.*

Eine Lösung von 105 mg reinem Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-21-brom-pregnen (VI) in 15 cm³ trockenem Aceton wurde mit 982 mg wasserfreiem Kaliumacetat 1 Stunde unter Rühren gekocht. Die Mischung dampfte man hierauf im Vakuum vollständig ein und nahm den Rückstand in 150 cm³ Äther und 50 cm³ Wasser auf. Die Ätherlösung wurde nacheinander mit Wasser, 2-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die wässrigen Auszüge vor dem Weggiessen mit Äther nachextrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat engte man die vereinigten Ätherlösungen auf etwa 4 cm³ ein. Die ausgeschiedenen Kristalle sammelte man am folgenden Tag auf einer Nutsche und kristallisierte aus Äther um. Es wurden insgesamt 93 mg (= 93% d. Th.) reines Acetat der Substanz S (V) vom Smp. 236–238° (leichte Zersetzung) erhalten.

4. *Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-yl-pyridinium-bromid (VIII).*

1,852 g fein pulverisiertes Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-21-brom-pregnen (VI) wurden mit 7,5 cm³ trockenem Pyridin versetzt und unter gelegentlichem Verrühren 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das überschüssige Pyridin destillierte man sodann im Vakuum möglichst vollständig ab, verrührte das Kristallisat mit 4 cm³ Methanol und saugte nach 2 Stunden die Mutterlauge unter Nachwaschen mit wenig eiskaltem Methanol ab. Durch Umkristallisieren aus siedendem Methanol liessen sich insgesamt 1,885 g (= 85% d. Th.) reines Pyridiniumsalz VIII in farblosen flachen Prismen vom Smp. 285–287° (Zersetzung unter Braunfärbung ab 278°) gewinnen. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{26}H_{34}O_3NBr$	Ber. C 63,93	H 7,02	N 2,87	Br 16,36%
	Gef. „ 63,83	„ 6,89	„ 2,77	„ 16,15%

5. *Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-yl-pyridinium-tosylat bzw. -chlorid (IX).*

693 mg Δ^4 -3,20-Diketo-17 α ,21-dioxy-pregnen (VII) (Substanz S) wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 5 cm³ trockenem Pyridin gelöst, 480 mg reinstes p-Tosylchlorid zugegeben und nach kurzem Umschwenken 12 Tage im Dunkeln aufbewahrt.

¹⁾ L. Ruzicka & P. Müller, Helv. **22**, 416 (1939).

Als dann entfernte man das überschüssige Pyridin im Vakuum bei Raumtemperatur, verrührte die Kristalle mit 4 cm³ Aceton und saugte nach Stehen über Nacht ab. Durch Umlösen aus Methanol unter Entfärben mit Aktivkohle und Verdrängen des Methanols durch 96-proz. Äthanol wurden aus dem rohen Salzgemisch¹⁾ insgesamt 534 mg (= ca. 60% d. Th.) reines Pyridinium-chlorid IX in farblosen Plättchen vom Smp. 304—307° (Zersetzung) erhalten.

$C_{26}H_{34}O_3NCl$	Ber. C 70,33	H 7,72	N 3,16	Cl 7,99%
	Gef. „ 70,11	„ 7,96	„ 3,00	„ 7,78%

6. (*Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy- Δ^10 -cholesterol*)-*N*-(*p*-dimethylamino-phenyl)-nitron (X).

a) Aus VIII. 490 mg Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-yl-pyridinium-bromid (VIII) und 155 mg *p*-Nitroso-dimethyl-anilin wurden in 15 cm³ Methanol unter Zusatz von 10 cm³ Wasser gelöst und mit einer Lösung von 102 mg Kaliumhydrogencarbonat in 5 cm³ Wasser vermischt. Nach 6tägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Umschwenken wurden die ausgeschiedenen roten Plättchen abgesaugt, mit 50-proz. Methanol gewaschen und dann getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man 455 mg (= 95% d. Th.) reines Nitron X vom Smp. 180—182° (Zersetzung). Zur Analyse wurde im Schiffchen 2 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{29}H_{38}O_4N_2$	Ber. C 72,77	H 8,00	N 5,85%
	Gef. „ 72,69	„ 8,10	„ 5,77%

b) Aus IX. 2,19 g Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-yl-pyridinium-chlorid (IX) und 750 mg *p*-Nitroso-dimethyl-anilin wurden in 60 cm³ Methanol unter Zusatz von 40 cm³ Wasser gelöst und mit einer Lösung von 408 mg Kaliumhydrogencarbonat in 20 cm³ Wasser vermischt. Das weitere Vorgehen entsprach vollständig dem oben unter a) beschriebenen. Es wurden 1,79 g reines Nitron X erhalten. Die Substanz war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit der über das Bromid VIII gewonnenen Verbindung.

7. Hydrat des Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-als (XI).

480 mg reines Nitron X wurden mit 250 cm³ Äther übergossen und die Suspension 2 Stunden mit 50 cm³ n. Salzsäure geschüttelt. Man trennte hierauf die wässrige Phase ab und wusch die Ätherlösung nacheinander mit 1-n. Salzsäure, Wasser, 2-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die wässrigen Auszüge wurden vor dem Weggießen nochmals mit Äther extrahiert. Die getrocknete ätherische Lösung dampfte man allmählich bis auf etwa 2 cm³ ein, wobei meist Kristallisation eintrat. Die praktisch farblose Substanz liess sich gut absaugen und mit Äther auswaschen. Es wurden 234 mg (= 64% d. Th.) an kristallisiertem Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-al (XI) als Hydrat vom Smp. 105—108° (Zersetzung) erhalten. Da es nicht gelang, das Produkt in reproduzierbarer Weise umzukristallisieren, wurde direkt eine 3 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknete Probe analysiert.

$C_{21}H_{28}O_4 \cdot H_2O$	Ber. C 69,58	H 8,34%	Gef. C 69,49	H 8,38%
------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

$$[\alpha]_D^{26} = +111 \pm 2^\circ \quad (c = 1,036 \text{ in Dioxan})$$

8. Überführung von Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-al (XI) in Substanz *S*-Acetat (V).

172 mg kristallisiertes Hydrat des Δ^4 -3,20-Diketo-17 α -oxy-pregnen-21-als (XI) löste man in 25 cm³ 80-proz. Essigsäure, setzte 4 g Zinkstaub zu und rührte 3 Stunden bei 20°. Man verdünnte sodann mit 250 cm³ Wasser und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit 2-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand löste man in 0,75 cm³ Essigsäureanhydrid und 1,25 cm³ wasserfreiem Pyridin, liess 48 Stunden stehen und arbeitete in der üblichen Weise auf. Aus Äther

¹⁾ Vgl. hierzu T. Reichstein & W. Schindler, Helv. **23**, 669 (1940).

kristallisierten 86 mg fast farblose Prismen, die zunächst zweimal aus Äther und hernach zweimal aus wenig Aceton umgelöst wurden. Sowohl die Spitzenfraktion vom Smp. 216–222° wie auch die Mutterlaugenkristallisate wurden in Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther-Gemischen und reinem Äther erhaltenen Eluate gaben beim Befeuchten mit konz. Schwefelsäure nur eine blasse Verfärbung und wurden nicht weiter untersucht. Mit Äther-Aceton-Gemischen liess sich eine zweite Substanz ablösen, die nach einmaligem Umkristallisieren aus wenig Aceton bei 235–237° (leichte Zersetzung) schmolz und beim Lösen in konz. Schwefelsäure die für Substanz S-Acetat charakteristische, intensiv karminrote Färbung zeigte. Sie erwies sich auch im Mischschmelzpunkt als mit dem Acetat V identisch.

Die Analysen und die Drehwertbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend von Dehydro-3 β -androsteron wird ein einfacher Weg zur Gewinnung von Verbindungen vom Typus der *Reichstein'schen* Substanz S mit einer Dioxyaceton-Seitenkette beschrieben. Es wird ferner über die Bereitung des noch unbekannten Δ^4 -3,20-Diketopregnen-21-als berichtet.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

235. Über Steroide.

100. Mitteilung¹⁾

Zur Biosynthese der Steroide²⁾

von **K. Miescher** und **P. Wieland**.

(2. IX. 50.)

Soeben haben *Calvin* und Mitarbeiter³⁾ gezeigt, wie im Kohlen-säure-Assimilationsversuch an Algen schon nach einer wenige Sekunden dauernden Bestrahlung die Bildung von 2-Phosphor-glycerinsäure nachgewiesen werden kann, die alsbald in Rohrzucker und andere Produkte umgewandelt wird. Vergleichen wir damit die stufenreichen und umständlichen Wege, die z. B. zur Partialsynthese des Cortisons oder zur Totalsynthese des Oestrone erforderlich sind, so werden wir uns bewusst, wie fern wir uns noch von den Möglichkeiten der lebendigen Natur befinden. Mit der beginnenden Ergründung der

¹⁾ 99. Mitteilung, siehe *Helv.* **33**, 1840 (1950).

²⁾ Nach einem Referat von *K. M.* anlässlich einer Tagung über „Steroid Nomenclature“ in der *Ciba Foundation*, London, vom 30. Mai bis 1. Juni 1950.

³⁾ *A. Benson, J. Bassham, M. Calvin, T. Goodale, V. Haas & K. Stepka*, *Am. Soc.* **72**, 1710 (1950).

kristallisierten 86 mg fast farblose Prismen, die zunächst zweimal aus Äther und hernach zweimal aus wenig Aceton umgelöst wurden. Sowohl die Spitzenfraktion vom Smp. 216–222° wie auch die Mutterlaugenkristallisate wurden in Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther-Gemischen und reinem Äther erhaltenen Eluate gaben beim Befeuchten mit konz. Schwefelsäure nur eine blasse Verfärbung und wurden nicht weiter untersucht. Mit Äther-Aceton-Gemischen liess sich eine zweite Substanz ablösen, die nach einmaligem Umkristallisieren aus wenig Aceton bei 235–237° (leichte Zersetzung) schmolz und beim Lösen in konz. Schwefelsäure die für Substanz S-Acetat charakteristische, intensiv karminrote Färbung zeigte. Sie erwies sich auch im Mischschmelzpunkt als mit dem Acetat V identisch.

Die Analysen und die Drehwertbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend von Dehydro-3 β -androsteron wird ein einfacher Weg zur Gewinnung von Verbindungen vom Typus der *Reichstein'schen* Substanz S mit einer Dioxyaceton-Seitenkette beschrieben. Es wird ferner über die Bereitung des noch unbekannten Δ^4 -3,20-Diketopregnen-21-als berichtet.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

235. Über Steroide.

100. Mitteilung¹⁾

Zur Biosynthese der Steroide²⁾

von **K. Miescher** und **P. Wieland**.

(2. IX. 50.)

Soeben haben *Calvin* und Mitarbeiter³⁾ gezeigt, wie im Kohlen-säure-Assimilationsversuch an Algen schon nach einer wenige Sekunden dauernden Bestrahlung die Bildung von 2-Phosphor-glycerinsäure nachgewiesen werden kann, die alsbald in Rohrzucker und andere Produkte umgewandelt wird. Vergleichen wir damit die stufenreichen und umständlichen Wege, die z. B. zur Partialsynthese des Cortisons oder zur Totalsynthese des Oestrone erforderlich sind, so werden wir uns bewusst, wie fern wir uns noch von den Möglichkeiten der lebendigen Natur befinden. Mit der beginnenden Ergründung der

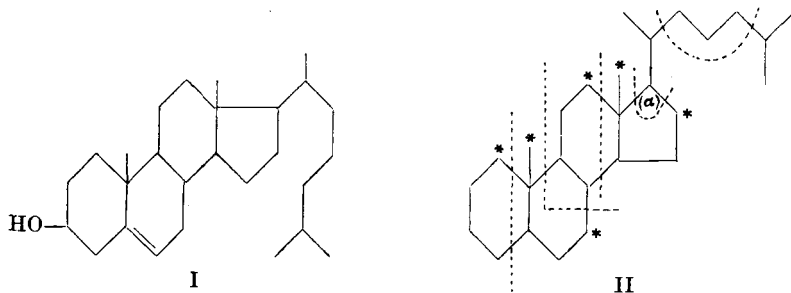
¹⁾ 99. Mitteilung, siehe *Helv.* **33**, 1840 (1950).

²⁾ Nach einem Referat von *K. M.* anlässlich einer Tagung über „Steroid Nomenclature“ in der *Ciba Foundation*, London, vom 30. Mai bis 1. Juni 1950.

³⁾ *A. Benson, J. Bassham, M. Calvin, T. Goodale, V. Haas & K. Stepka*, *Am. Soc.* **72**, 1710 (1950).

Biosynthese der Naturstoffe stehen wir zweifellos an der Schwelle einer neuen Epoche im Entwicklungsgang der Chemie. Die Tracer-Methode erweist sich hier als unentbehrliches Hilfsmittel. Daneben wird man sich aber auch bestimmte Vorstellungen über die möglichen Aufbauprinzipien der Natur bilden, ihre Verwirklichung unter annähernd physiologischen Bedingungen versuchen und schliesslich prüfen, wie weit sie sich in vivo bestätigen lassen.

In diesem Zusammenhang sei auf dem Gebiete der hydroaromatischen Naturstoffe an die bekannte Isoprenregel erinnert, der sich so gut wie alle Terpene zu fügen scheinen und die ein nicht geringes Hilfsmittel zur Ermittlung der Konstitution auch der kompliziertesten Polyterpene, insbesondere durch *Ruzicka*¹⁾ und seine Schule bildete. Selbstredend wurde auch auf dem Gebiete der Steroide nach einem ähnlich einfachen Aufbauprinzip gesucht. *Reichstein*²⁾ vertrat 1937, anlässlich der Untersuchung der Nebennierenrindenhormone, die Ansicht, dass vielleicht sauerstoffreiche Zwischenprodukte des Zuckerstoffwechsels, wie etwa Dioxyaceton oder Glycerinaldehyd der Biosynthese zu Grunde liegen könnten, und im gleichen Jahre gaben *Robinson* und Mitarbeiter³⁾ erstmalig eine ausführlichere Theorie über die Biogenese der Sterine bekannt. Sie geht von Aceton, mithin ebenfalls einer Dreikohlenstoffkette, aus, das je nach Bedarf durch Methylierung an der einen oder an beiden Methylgruppen zur 4- oder 5-Kohlenstoffkette verlängert werden könnte. Die Zusammensetzung des Cholesterins (I) denken sich die Autoren gemäss Formel II, wobei die Kreuzchen die α - bzw. α' -Substituenten des Acetons andeuten sollen. Die Erklärung der Art der Verknüpfung des mit α bezeichneten C-Atoms 17 würde nach den englischen Forschern eine besondere Hypothese bedingen. Jedenfalls gelangten sie zu dem bemerkenswerten Schluss, dass das Ringskelett der Sterine in plausibler Weise aus Aceton und Formaldehyd oder ihren biologischen Äquivalenten aufgebaut sein könnte.

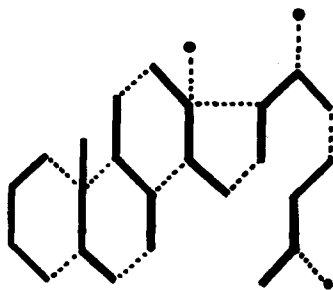


¹⁾ *L. Ruzicka, J. Meyer & M. Mingazzini, Helv. 5, 345 (1922).*

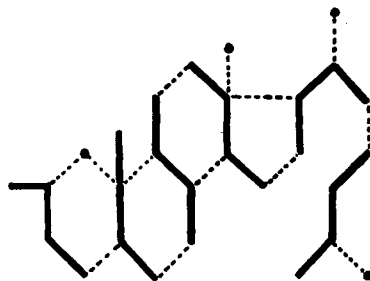
²⁾ *T. Reichstein, Helv. 20, 978 (1937).*

³⁾ *E. C. du Feu, F. J. McQuillin & R. Robinson, Soc. 1937, 53.*

Nach neueren eingehenderen Versuchen von *Schönheimer, Bloch und Rittenberg*¹⁾, unter Verwendung von Deuterium, besonders aber den Kohlenstoffisotopen als Traceratomen, bildet Essigsäure ein wichtiges Aufbauelement des Cholesterins. Es müsste demnach die Zweier- oder bei Verdoppelung die Viererkette einer Hypothese über die Biosynthese der Steroide zu Grunde gelegt werden. Dabei hätte an gewissen Stellen des Kerns und der Seitenkette, man denke an das Isoprenprinzip, ein weiteres C-Atom hinzuzutreten. Auf dieser Grundlage ergeben sich die durch die Formeln III und IV angedeuteten formalen Möglichkeiten eines Sterinaufbaus.



III



IV

Nach Formel III könnte man sich das 27-Kohlenstoffsystem des Cholesterins rein schematisch aus 6 Butadienen und 3 Einzelkohlenstoffresten bzw. aus 3 Molekeln Butadien und 3 Molekeln Isopren (bzw. Butan und Isopentan) gebildet denken, nach Formel IV aber auch aus 6 Butadienen und 4 Einzelkohlenstoffresten bzw. 2 Butadienen und 4 Isoprenen, hier unter nachträglichem Verlust von einem Kohlenstoffatom.

Die nächstliegende Annahme ist, dass die Viererkette aus Acetessigsäure, dem Kondensationsprodukt aus 2 Molekeln Essigsäure besteht. Ein Prototyp der Bildung einer hydroaromatischen Verbindung aus Acetessigsäure wurde vor bald 60 Jahren von *Hagemann*²⁾ entdeckt. Durch Kondensation einer alkoholischen Lösung von 2 Mol Acetessigsäure-äthylester und 1 Mol Methylenjodid mit Natriumäthylat (Formelbild V) erhielt er den Δ^2 -3-Methylcyclohexenon-4-carbonsäureäthylester (IX).

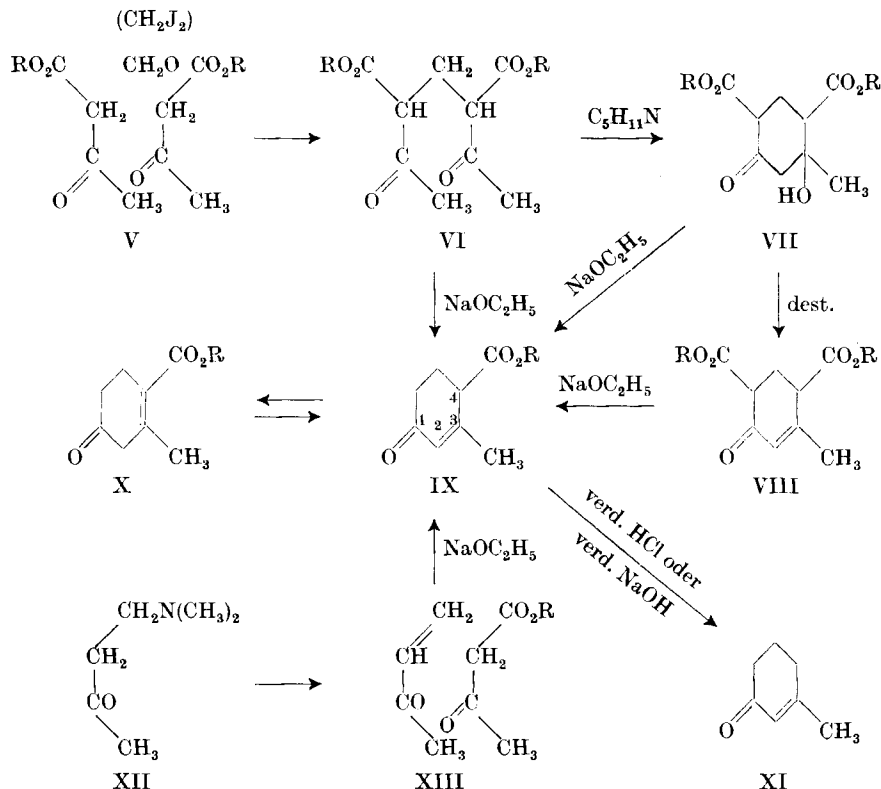
Ein Jahr darauf zeigte *Knoevenagel*³⁾, dass man das Methylenjodid durch Formaldehyd ersetzen kann, sofern man geringe Mengen sekundärer Basen, wie Piperidin oder Diäthylamin, als Kondensations-

¹⁾ *D. Rittenberg*, J. Biol. Chem. **119**, LXXXIII, (1937); *D. Rittenberg & R. Schönheimer*, ibid. **121**, 235 (1937); *K. Bloch & D. Rittenberg*, ibid. **143**, 297 (1942); **145**, 625 (1942); *K. Bloch, E. Borek & D. Rittenberg*, ibid. **162**, 441 (1946).

²⁾ *C. Th. L. Hagemann*, B. **26**, 876 (1893).

³⁾ *E. Knoevenagel*, A. **281**, 25 (1894).

mittel zusetzt. Nach späteren Arbeiten, insbesondere von *Rabe*¹⁾ verläuft die Kondensation von Acetessigester mit Formaldehyd schon in Abwesenheit eines Kondensationsmittels glatt zu Methylenbisacetessigester (VI). Bei Zusatz von Piperidin isomerisiert sich dieser aldolartig zum cyclischen β -Oxyketodicarbonsäureester VII. In



der Wärme wird Wasser abgespalten zu VIII und durch partielle Verseifung²⁾ geht VIII (aber auch schon VII) in den *Hagemann*'schen Ester IX und durch Totalverseifung in das Δ^2 -3-Methyleyclohexenon (XI) über. IX reagiert nach *Dieckmann*³⁾ auch in der tautomeren Form X, lässt es sich doch in 2-Stellung glatt alkylieren.

*Mannich & Fournéau*⁴⁾ erhielten 1938 den *Hagemann*-Ester (IX) auch durch Kondensation der aus Aceton, Formaldehyd und Dimethylamin gebildeten *Mannich*-Base XII mit Acetessigester in Gegenwart von Natriumäthylat. Dabei scheint intermediär aus der

¹⁾ *P. Rabe & F. Rahm*, A. **332**, 10 (1904); *P. Rabe*, B. **76**, 979 (1943).

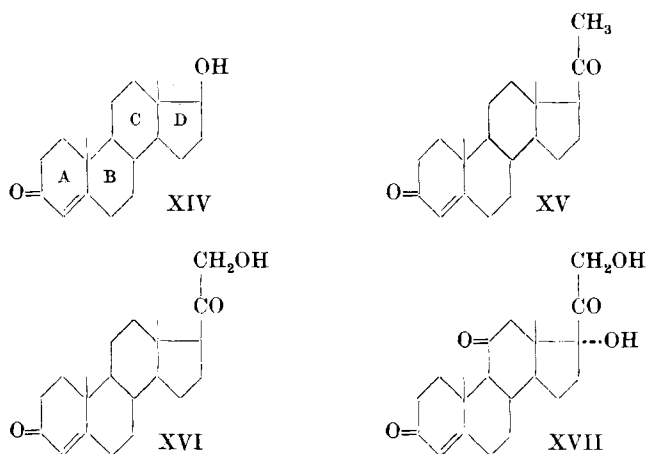
²⁾ Siehe z. B. *L. I. Smith & G. F. Rouault*, Am. Soc. **65**, 631 (1943).

³⁾ *W. Dieckmann*, B. **45**, 2697 (1912).

⁴⁾ *C. Mannich & J. P. Fournéau*, B. **71**, 2090 (1938).

Mannich-Base Vinylmethylketon (XIII) unter Abspaltung des sekundärenamins gebildet zu werden. In der Tat erhielten *Marvel & Levesque*¹⁾ durch Kondensation von Methylvinylketon mit Acetessigester in Gegenwart von Natriumäthylat in alkoholischer Lösung und darauffolgende Verseifung mit verdünnter Natronlauge das Methylcyclohexanon XI.

Der *Hagemann*-Ester zeigt die Grundstruktur von Ring A mancher Steroidhormone, wie Testosteron (XIV), Progesteron (XV), Desoxycorticosteron (XVI) und Cortison (XVII). Bereits 1935 wandte sich *Robinson*²⁾ der Synthese α, β -ungesättigter Ringketone zu. Gleichzeitig mit *Mannich* konnte er 1937 zeigen³⁾ wie sich auf einfache Weise di- und tricyclische α, β -ungesättigte Ketone herstellen lassen. Dabei nahm *Robinson* die Kondensation mit quaternisierten *Mannich*-Basen vor und verwandte Natriumamid oder Natriumäthylat als Kondensationsmittel.



Es fragt sich nun, ob derartige Kondensationen unter Bedingungen möglich sind, die dem physiologischen Geschehen näherstehen, ob sie insbesondere auch in wässrigem Milieu vor sich gehen können. Dies ist in der Tat der Fall, kondensierte doch schon *Knoevenagel* den Acetessigester mit konzentriertem wässrigem Formaldehyd.

Wie wir uns überzeugen konnten, gelingt die Kondensation von Formaldehyd mit Acetessigester selbst in 1-proz. wässriger Lösung unter Zusatz geringer Mengen Dimethylamin, sowie von 1 Mol NaOH zur Verseifung der einen Carbäthoxygruppe. Aus den mit Äther extrahierten Kondensationsprodukten liess sich in methanolischer Lösung *Hagemann*-Ester (IX) in Form des Semicarbazons nachweisen.

¹⁾ C. S. Marvel & C. L. Levesque, Am. Soc. **60**, 280 (1938).

²⁾ W. S. Rapson & R. Robinson, Soc. **1935**, 1285.

³⁾ E. C. du Feu, F. J. McQuillin & R. Robinson, Soc. **1937**, 53.

Wurde vor der Semicarbazonbildung im Vakuum fraktioniert zur Abtrennung harziger Produkte, so betrug die Ausbeute an Semicarbazon etwa 31 % unter Berücksichtigung der Verluste, die auch bei Verwendung von reinem *Hagemann*-Ester eintraten. Ohne Dimethylamin fiel die Ausbeute auf etwa 18 %. Aldolische Vorstufen konnten nicht gefasst werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass Wasserabspaltung bei der Destillation eintritt. Immerhin konnte auch ohne Fraktionierung des Extraktes das Semicarbazon des *Hagemann*-Esters, wenn auch in geringerer Ausbeute (etwa 12 %) gewonnen werden. Doch ist es nicht ausgeschlossen, dass das β -Oxyketon schon bei der Semicarbazonbildung Wasser verliert, wie dies in anderen Fällen von *Schechter*¹⁾ beobachtet wurde. Aus dem Cyclohexanon-dicarbonester VII erhielten wir allerdings unter gleichen Bedingungen, wie sie für die Herstellung des Semicarbazons des *Hagemann*-Esters verwendet wurden, ein Pyrazolon, das sich vom β -Oxyketon VII und nicht vom α, β -ungesättigten Keton VIII ableitet.

Die Ausbeutevermehrung bei Zusatz von Dimethylamin erscheint besonders interessant. Bekanntlich kommt im Organismus kein freier Formaldehyd vor; es ist aber nicht ausgeschlossen, dass er im Zuge der sog. Transmethylierung in Form von Dimethylaminomethylol oder dergleichen intermediär zur Verfügung steht²⁾. Nachdem auch die Bildung von Acetessigsäure im Organismus bekannt ist³⁾, erscheint der Nachweis erbracht, dass es sich hier tatsächlich um eine zellmögliche Reaktion im Sinne von *Schöpf*⁴⁾ handeln könnte.

Über Kondensationen von Acetessigester und Formaldehyd mit cyclischen Ketonen wie Cyclohexanoncarbonsäureester, Tetraloncarbonsäureester, Methylcyclopentandion und Methylcyclohexandion in wässrigem Medium soll in einer folgenden Arbeit eingehender berichtet werden.

Die Formeln XVIII–XXI zeigen, wie man sich den gesamten Aufbau der Sterinmolekel im wesentlichen aus Essigsäure bzw. Acetessigsäure und Formaldehyd vorstellen kann. Teils handelt es sich um Aldolisierungen, teils um Wasserabspaltungen. Es scheint, dass die Biosynthese der Acetessigsäure durch Kondensation von Acetylphosphorsäure mit Essigsäure vor sich geht⁵⁾. Es ist wohl möglich, dass auch die übrigen Kondensationen von Carboxyl mit durch Kohlenstoffdoppelbindungen aktivierten Methylgruppen in ähnlicher Weise über Phosphorsäurezwischenprodukte führen, stehen

¹⁾ *M. S. Schechter, N. Green & F. B. LaForge*, Am. Soc. **71**, 3165 (1949).

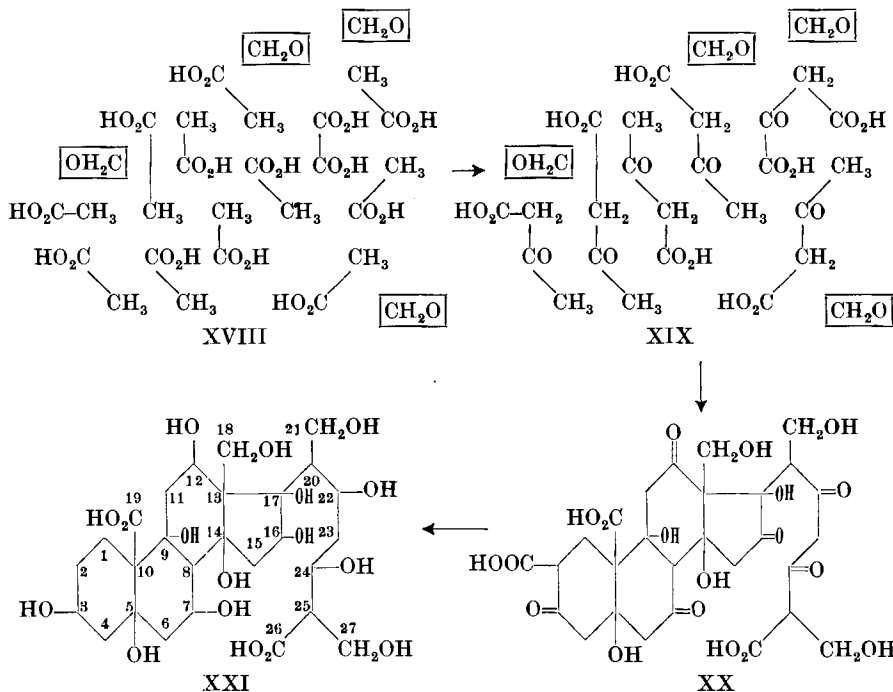
²⁾ *Ph. Siekiewitz & D. M. Greenberg*, Federation Proceedings, March 1950, Vol. 9, Nr. 1, p. 227.

³⁾ Siehe z. B. *H. A. Krebs & W. A. Johnson*, Biochem. J. **31**, 772 (1937).

⁴⁾ *Cl. Schöpf*, Chimia **2**, 206 (1948).

⁵⁾ *M. Soodak, & F. Lipmann* J. Biol. Chem. **175**, 999 (1948); *N. O. Kaplan & F. Lipmann*, ibid. **176**, 459 (1948).

doch zweifellos genügend entsprechende Fermente zur Verfügung. Für die weiteren Umformungen der Molekel sind bloss noch Reduktions- und Dehydratisierungsprozesse erforderlich, die ebenfalls auf enzymatischer Basis erfolgen könnten¹⁾.



Im einzelnen ist zu Formel XX oder zum Reduktionsprodukt XXI noch folgendes zu bemerken.

- a) Das Carboxyl an C₂ in β -Stellung zur Carbonylgruppe wird leicht abgeworfen.
- b) In Tabelle 1 sind für eine Reihe von Steroiden der C₁₈- bis zur C₂₆-Reihe Art und Stellung der sauerstoffhaltigen Substituenten zusammengefasst. In Fig. 1 ist überdies die Verteilung der Sauerstoffs substituenten über die einzelnen C-Atome des Steroidgerüsts zur besseren Übersicht auch graphisch dargestellt, wobei nach Möglichkeit sämtliche in dem bekannten Lehrbuch von L. und M. Fieser (3. Aufl.)²⁾ aufgeführten Steroide mit Ausnahme der Harnprodukte Berücksichtigung fanden. Man überzeugt sich ohne weiteres, dass Sauerstoff, besonders am Kerngerüst, im wesentlichen überall dort gefunden wird, wo er nach unserer Annahme zu erwarten wäre. Selbst Sonderfälle, wie die Ketalbildung der Sapogenine von C₂₂ aus nach C₁₆ und C₂₆ (oder C₂₇), finden eine befriedigende Erklärung. Doch ergeben sich auch Fehlstellen, z. B. an C₃, C₆ oder C₁₁, auf die wir noch zurückkommen werden. Für die Seitenkette können sich naturgemäss, je nach ihrer Länge, besondere Verhältnisse ergeben.

¹⁾ Zu ähnlichen Schlüssen gelangte man, wenn an Stelle der Acetessigsäure Formylaceton als Baustein dienen würde. Für die Kondensation wären dann nur noch Aldolisierungen erforderlich.

²⁾ L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, Reinhold Publishing Corporation, New York 1949.

Tabelle 1.
Lage der Sauerstoffgruppen in Steroiden. An den Kohlenstoffatomen 4, 8, 9, 10, 13, 19 befindet sich kein Sauerstoff.

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C ₇	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₂₀	C ₂₁	C ₂₂	C ₂₃	C ₂₄	C ₂₅	C ₂₆
Botogenin			β OH					$=O?$		β OH ²					$=O^2$				OH ²
Chenodesoxycholsäure . .			α OH			α OH											COOH		
Cholestan-3 β -ol-6-on . .			β OH		$=O$														
Cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol .			β OH	α OH	β OH														
Cholesterin			β OH																
Cholsäure			α OH			α OH		α OH									COOH		
Corticosteron			$=O$				β OH						$=O$	OH					
Cortison			$=O$				$=O$				α OH		$=O$	OH					
Desoxycholsäure			α OH					α OH					$=O$				COOH		
Desoxycorticosteron . .			$=O$										$=O$	OH					
Digitogenin		OH	OH							β OH ²			$=O^2$		$=O^2$				OH ²
Digitoxigenin			β OH						β OH					OH ¹		COOH ¹			
Digoxigenin			α OH					β OH	β OH					OH ¹		COOH ¹			
Diosgenin			β OH							β OH ²					$=O^2$				OH ²
Gitogenin		OH	OH							β OH ²					$=O^2$				OH ²
α -Hyodesoxycholsäure . .			α OH		α OH												COOH		
α -Oestradiol			OH								β OH								
β -Oestradiol			OH								α OH								

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C ₇	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₂₀	C ₂₁	C ₂₂	C ₂₃	C ₂₄	C ₂₅	C ₂₆
Oestriol		OH								α OH	β OH								
Oubagenin	OH?	OH	OH	OH					β OH			OH		OH ¹⁾		COOH ¹⁾			
7 β -Oxycholesterin		β OH				β OH													
3 α -Oxy-7-keto-cholansäure		α OH				=O											COOH		
Pentaoxybufostan		α OH				α OH		α OH								OH?	OH?		
Periplogenin		β OH	β OH						β OH					OH ¹⁾		COOH ¹⁾			
β -Phocaecholsäure		OH				OH										OH	COOH		
Progesteron		=O											=O						
Sarnentogenin		β OH					α OH		β OH					OH ¹⁾		COOH ¹⁾			
Sarsasapogenin		β OH								β OH ²⁾					=O ²⁾				OH ²⁾
Scillirosid		OH						OH	β OH					OH ¹⁾		OH ¹⁾	COOH ¹⁾		
Scymnol		α OH				OH		OH									-O-?	OH	
Strophanthidin		β OH	β OH						β OH			=O		OH ¹⁾		COOH ¹⁾			
Strophanthidol		β OH	β OH						β OH		OH	OH		OH ¹⁾		COOH ¹⁾			
Substanz J		β OH									α OH	α OH	α OH						
Substanz K		β OH									α OH	β OH	β OH	OH					
Testosteron		=O									β OH								
Tetraoxynorsterocholan- säure		α OH			α OH			OH									OH	COOH	
Texogenin	OH	OH								β OH ²⁾					=O ²⁾			OH ²⁾	
Tigogenin		β OH								β OH ²⁾					=O ²⁾			OH ²⁾	

¹⁾ Als Lacton oder verestert. ²⁾ Als Acetal.

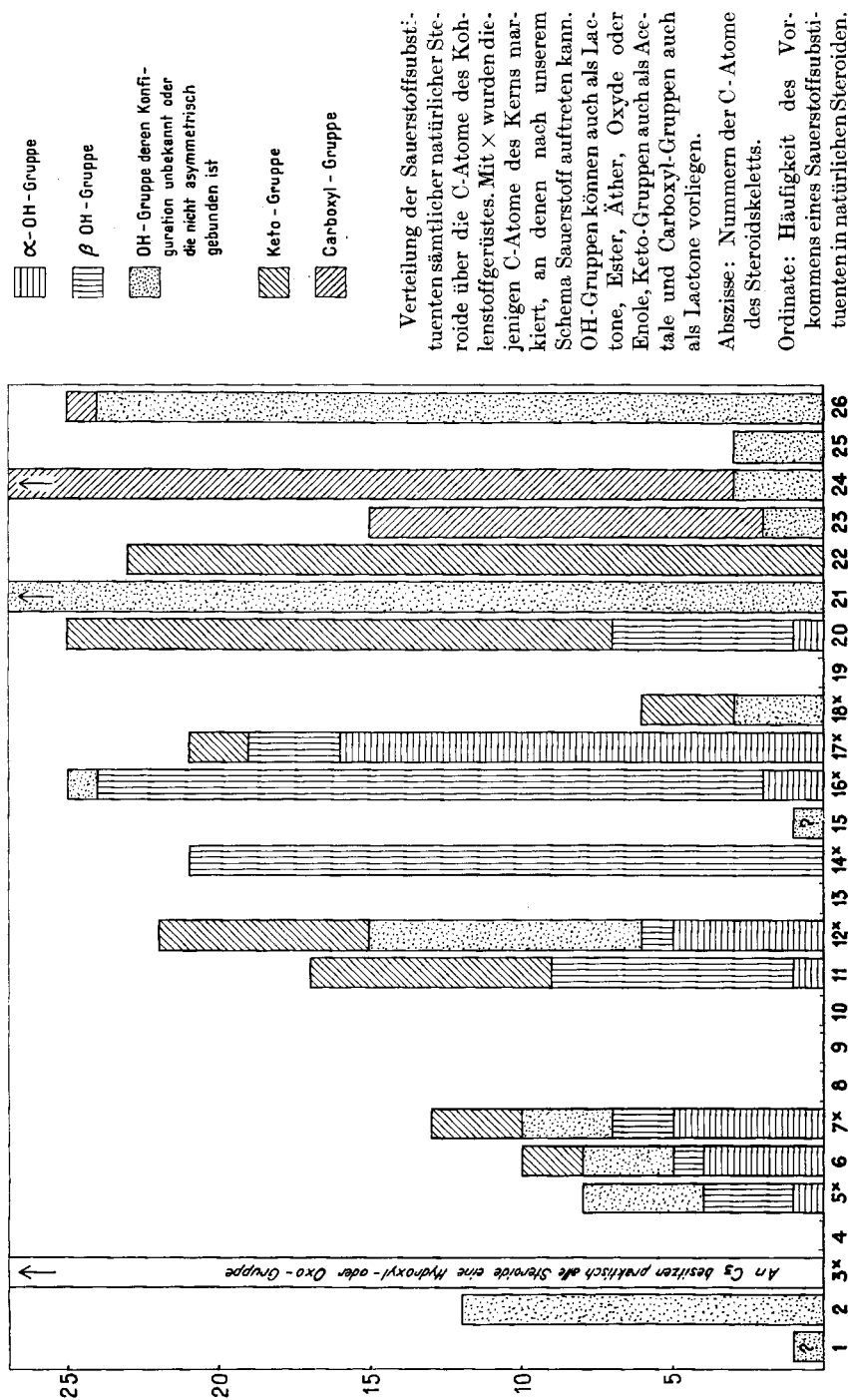


Fig. 1.

Verteilung der Sauerstoffsubstituenten sämtlicher natürlicher Steroide über die C-Atome des Kohlenstoffgerüsts. Mit \times wurden diejenigen C-Atome des Kerns markiert, an denen nach unserem Schema Sauerstoff auftreten kann. OH-Gruppen können auch als Lactone, Ester, Äther, Oxide oder Enole, Keto-Gruppen auch als Acetale und Carboxyl-Gruppen auch als Lactone vorliegen.

Abzisse: Nummern der C-Atome des Steroidskeletts.

Ordinate: Häufigkeit des Vorkommens eines Sauerstoffsubstituenten in natürlichen Steroiden.

c) Es darf angenommen werden, dass die beiden Carboxyle C_{19} bzw. C_{26} zu Aldehydgruppen (Strophanthidin) und weiterhin zu Carbinol- oder Methylgruppen reduziert werden können. Ein reduktiver Prozess würde auch die Carbinolgruppen C_{18} und C_{27} in Methylgruppen überführen.

d) Selbstredend besteht auch die Möglichkeit, dass sekundäre Carbinolgruppen (mit Ausnahme von C_3) direkt zur CH_2 -Gruppe reduziert werden unter Bildung sauerstoffärmerer Steroide.

e) Sekundäre oder tertiäre Hydroxylgruppen können aber auch in Form von Wasser unter Entstehung von Doppelbindungen abgespalten werden, z. B. unter Bildung von XXII oder XXIII, je nachdem die Wasserabspaltung nach der einen oder anderen Seite verläuft. Die Doppelbindungen stehen wiederum an den bei natürlichen Steroiden Stellen (siehe Tabelle 2).

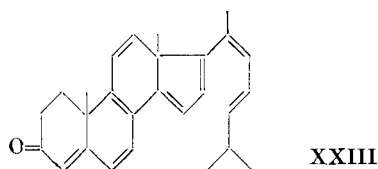
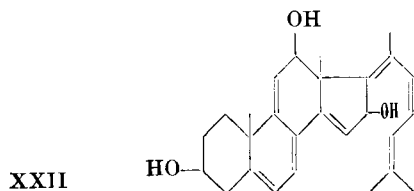
Tabelle 2.

Lage der Doppelbindungen in natürlichen Steroiden.

	$\Delta 4,5$	$\Delta 5,6$	$\Delta 7,8$	$\Delta 8,9$	$\Delta 13,14$	$\Delta 16,17$	$\Delta 20,22$	$\Delta 22,23$	$\Delta 23,24$	$\Delta 24,25$	$\Delta 24,28$
Desoxycorticosteron, Progesteron, Testosteron . . .	+										
Campesterin, Cholesterin, Diosgenin, β - und γ -Sito- sterin, Solanidin		+									
Episterin			+								+ ?
Scillirosid				+							
Ascosterin				+					+		
Fecosterin				+							+ ?
Adynerigenin				+			+				
Stellasterin					+			+			
Δ^{16} -Androsten-3 α -ol, Δ^{16} -Androsten-3 β -ol . .						+					
Digitoxigenin, Gitoxigenin, Sarmetogenin, Strophanthidin, Strophanthidol .							+				
Brassicasterin, Chalinasterin, Poriferasterin, Scillaren A, Stigmasterin . .		+						+			
Ergosterin		+	+					+			
Zymosterin				+						+	
Fucosterin		+									+

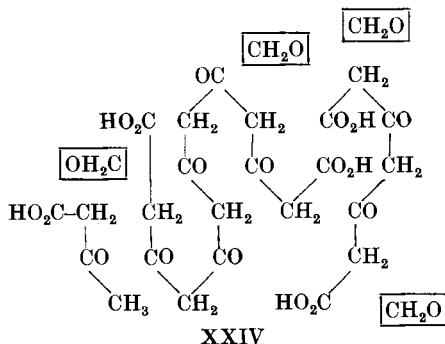
f) Die entstandenen Doppelbindungen können schliesslich hydriert werden. Es könnte aber auch erneut Anlagerung von Wasser in umgekehrter Richtung vorkommen,

wobei Hydroxylgruppen z. B. an die Fehlstellen C_9 oder C_{11} zu stehen kämen¹⁾. Schliesslich wäre auch an die Anlagerung von H_2O_2 unter Bildung eines Diols z. B. an C_2C_3 zu denken.



g) Für die Zweikohlenstoffkette C_{16} und C_{17} oder die Viererkette $C_{16}C_{17}C_{20}C_{22}$ ist eine Spezialannahme erforderlich, indem hier an Stelle von Essigsäure bzw. Acetessigsäure Oxalsäure bzw. Oxalessigsäure treten müssten. Letztere beiden Säuren sind ebenfalls Stoffwechselprodukte²⁾. Eine α -Ketodicarbonsäure, die α -Ketoglutarinsäure scheint auch in der Biosynthese der Porphyrine eine Rolle zu spielen³⁾.

h) Wir können uns nach Formel XXIV die Sterinmolekel auch aus Oxogruppenhaltigen Mono- und Dicarbonsäuren der Fettsäurereihe nebst Formaldehyd aufgebaut denken.



i) Analoge Aufbauschemen liessen sich auch für Steroide der C_{19} -, C_{21} - und C_{24} -Reihe entwerfen. So würden für die Derivate der Androsteron- und Testosteronreihe die C-Atome 16 und 17 durch Oxalsäure (oder Glyoxal) geliefert.

k) Nicht ohne weiteres in das Schema passen dagegen an C_{24} methylierte oder äthylierte Sterine, wie Ergosterin, Stigmasterin oder Sitosterin (siehe Tabelle 3). Wahrscheinlich ist unser einfaches Schema zum mindesten für den pflanzlichen Steroidaufbau hinsichtlich der Seitenkette zu ändern, indem hier z. B. nach XXV 2 Acetessigsäurereste sich reduktiv pinakonartig zusammenzulegen scheinen. Im Falle von Sitosterin und Stigmasterin wäre die eine der beiden Acetessigsäuren überdies mit Formaldehyd methyliert worden.

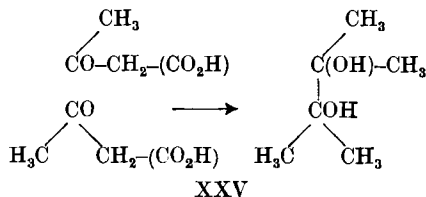
Unser Aufbauschema will selbstredend bloss als Arbeitshypothese gelten, die noch der gründlichen experimentellen Überprüfung bedarf. Anlässlich des Londoner Referates erhielten wir Kenntnis von

¹⁾ Hier wäre an die Versuche von O. Hechter, R. P. Jacobsen, R. Jeanloz, H. Levy, C. W. Marshall, G. Pincus & V. Schenker, Arch. Biochem. **25**, 457 (1950), zu denken, die zeigen konnten, dass überlebende Rinder-Nebennieren z. B. Desoxycorticosteron in Corticosteron verwandeln unter Einführung einer Hydroxylgruppe an C_{11} . Wahrscheinlich findet vorgängig eine Dehydrierung an C_9C_{11} oder $C_{11}C_{12}$ statt.

²⁾ Siehe z. B. L. Breusch, Ang. Ch. **62**, 66 (1950); E. Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Urban und Schwarzenberg, Berlin und Wien, 35 (1943).

³⁾ A. Neuberger, H. M. Muir & C. H. Gray, Nature **165**, 948 (1950).

einer neuesten Publikation von *Little & Bloch*¹⁾, die den biologischen Cholesterinaufbau an überlebenden Rattenlebern mit Hilfe von mit Isotopen des Kohlenstoffs markierter Essigsäure ($\text{CH}_3^{13}\text{CO}_2\text{H}$, $^{13}\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_3^{14}\text{CO}_2\text{H}$ sowie $^{14}\text{CH}_3\text{COOH}$) verfolgten.

**Tabelle 3.**

Natürliche Sterine mit Alkylgruppen an C_{24} .

CH_3	C_2H_5
Ascosterin	Clionasterin
Brassicasterin	Fucosterin
Campesterin	Poriferasterin
Chalinasterin	Sitosterin (β , γ)
Episterin	Spinasterin (α , β , γ , δ)
Ergosterin	Stigmasterin
Fecosterin	
Fungisterin	
Pentaoxybufostan ?	
Stellasterin	
Trioxylbufosterolensäure ?	

Vergleicht man die Resultate der amerikanischen Autoren mit unserer Hypothese, so ist zunächst zu berücksichtigen, dass bei letzterer neben Essigsäureresten auch Formaldehyd zum Aufbau des Cholesterins dient. Möglicherweise entstammt aber auch er der Methylgruppe der Essigsäure. Jedenfalls liegt diese noch der Bestätigung bedürftige Annahme unseren folgenden Betrachtungen zu Grunde.

1. Nach *Little & Bloch* beträgt das Verhältnis der C-Atome im Cholesterin, die sich von CH_3 und CO_2H der Essigsäure herleiten, wie 15:12, nach unserer Hypothese aber wie 16:11.

2. Aus der Untersuchung der pyrogenen Spaltstücke des aus Cholesterin hergestellten Cholesterylchlorids leiten *Little & Bloch* ab, dass das Herkunftsverhältnis $\text{CH}_3:\text{CO}_2\text{H}$ aus Essigsäure für die C-Atome der Seitenkette (8C) wie 5:3, das des Kerns (19C) dagegen 10:9 beträgt, während sich nach unserer Annahme die Verhältniszahlen 5:3 bzw. 11:8 ergeben.

3. Die Untersuchung des Acetons, das durch Oxydation mit Chromsäure von aus Cholesterin gewonnener Cholansäure erhalten

¹⁾ H. N. Little & K. Bloch, J. Biol. Chem. **183**, 33 (1950).

wurde, führte *Little & Bloch* zum Ergebnis, dass C₂₅ von Carboxyl, C₂₆ und C₂₇ von CH₃ der Essigsäure herkommen müssen. Dies würde eher für die unter k) ausgesprochene Pinakonythese der Seitenkette sprechen¹⁾.

4. Nach der Analyse der bei der Methylgruppen-Bestimmung des Kerns durch energische Chromsäurebehandlung erhaltenen Essigsäure sollte Carboxyl nicht an der Bildung der Methylgruppen C₁₈ und C₁₉ beteiligt sein, während entweder C₁₀ oder C₁₇ vom Carboxyl der Essigsäure herrühren müsste. Nach unserer Hypothese würde C₁₀ von der Methylgruppe der Essigsäure stammen. Bei C₁₇ erlaubt sie dagegen keine bestimmte Aussage, da es unsicher ist, welches der beiden C-Atome der C₁₆ und C₁₇ zu Grunde liegenden Oxalsäure sich vom Methyl oder Carboxyl der Essigsäure herleitet. Im deutlichen Gegensatz zu den Befunden von *Little & Bloch* wäre nach unserer Annahme C₁₉ auf das Carboxyl der Essigsäure zurückzuführen.

5. Das bei Erhitzung aus Cholesterin mit Palladium erhaltene Methan sollte, sofern es von C₁₉ herrührt, nach unserer Hypothese bei Verwendung von ¹⁴CH₃CO₂H als Precursor inaktiv, bei Verwendung von CH₃¹⁴CO₂H aber radioaktiv sein. Tatsächlich wurde in beiden Fällen Aktivität gefunden, sie erwies sich jedoch im Gegensatz zu unserer Annahme im ersten Fall höher.

Sicher bedürfen die interessanten Ergebnisse von *Little & Bloch* über die Herkunft einzelner C-Atome des Cholesterins noch der weiteren Bestätigung, beruhen sie doch zum wesentlichen Teil auf der Analyse pyrogener Zersetzungsprodukte des Cholesterins. Auch leiden alle Versuche mit Tracer-Elementen darunter, dass im Organismus Aufbau- und Abbaureaktionen parallel gehen und nicht sauber getrennt werden können.

Wie verwickelt die Verhältnisse sind, ergibt sich auch aus weiteren Versuchen amerikanischer Forscher²⁾, wonach bei biologischen Aufbaureaktionen Acetat ohne weiteres durch Aceton ersetzt werden kann, aber auch Leucin und insbesondere Isovaleriansäure für die

¹⁾ An Stelle von 1 Molekel Acetessigsäure müsste allerdings beim Cholesterin Acetaldehyd bzw. Brenztraubensäure treten. Nach der analogen Annahme von *R. E. Kremers*, J. Biol. Chem. **50**, 31 (1922), könnte sich auch die 5-Kohlenstoffzelle der Terpene aus Aceton und Acetaldehyd aufbauen



Es würde also nicht erwartungsgemäss Äthylidenaceton entstehen. Nach *A. Kusin & N. Neurajewa*, Biochimia **6**, 261 (1941) bzw. C. **1942**, II, 41, soll in Gegenwart von Glykokoll die Kondensation tatsächlich im Sinne von *Kremers* verlaufen. Dieser Versuch gelingt nach *F. Nerdel*, Ang. Ch. **62**, 90 (1950), nur dann, wenn das Oxim des Acetaldehyds verwendet wird.

²⁾ *K. Bloch*, J. Biol. Chem. **155**, 255 (1944); *E. Borek & D. Rittenberg*, ibid. **179**, 843 (1949); *I. Zabin & K. Bloch*, ibid. **185**, 117 (1950); **185**, 131 (1950).

Biosynthese des Cholesterins geeignet sind. Der direkte Übergang von Isovaleriansäure durch Methylabspaltung in Acetessigsäure, wird von *Zabin & Bloch* diskutiert; ihre experimentellen Ergebnisse sprechen jedoch eher für Zerfall in eine Dreier- und eine Zweierkette (β -Oxydation), wobei beide Teile wieder Acetessigsäure bilden können. Es zeigte sich, dass die Dreierkette der Isovaleriansäure offenbar in Form eines noch unbekannten Zwischenproduktes Acetat bei Acetylierungsreaktionen und beim Fettsäureaufbau vollwertig ersetzt, es aber bei der Cholesterinsynthese an Nutzbarkeit um das 7fache übertrifft. Demnach erscheint es nicht unmöglich, dass der Natur beim Aufbau der Steroide verschiedene Wege offenstehen, deren Zusammenhang noch aufzudecken bleibt. Mit weiteren Überraschungen darf durchaus gerechnet werden.

Hier wäre noch die interessante Frage zu erwähnen, ob die natürlichen Steroide mit weniger als 27 C-Atomen direkt aufgebaut werden oder durch Abbau des Cholesterins entstehen. Die Befunde von *Bloch* und Mitarbeitern¹⁾, gemäss denen nach Verabreichung von Deuterium-haltigem Cholesterin beim Hund und beim Menschen die Bildung von Deuterium-haltiger Cholsäure bzw. Pregnandiol nachgewiesen werden kann, sprechen eher für die Genese durch Abbau. Allein es erscheint durchaus nicht ausgeschlossen, dass der Natur beide Wege zur Verfügung stehen. Möglicherweise geht sie übrigens bei Auf- und Abbau in ähnlicher Weise vor.

Dass die 2-Kohlenstoffzelle in Form von Essigsäure, aber wohl auch Glykolsäure, Glyoxylsäure, Oxalsäure, Glyoxal oder Glykolaldehyd, ein wichtiges biogenetisches Aufbauprinzip darstellt, erscheint nach den bisherigen Ergebnissen gut begründet. Sie kann sich verdoppeln zur Viererkette und diese wiederum unter Verlust von einem Kohlenstoff (CO_2) in die Dreierkette übergehen (Übergang von Acetessigsäure in Aceton oder von Oxalessigsäure in Brenztraubensäure). Umgekehrt mag der 2-Kohlenstoffrest auch aus dem Abbau einer 3-Kohlenstoffkette (Aceton, Serin usw.) hervorgehen. Ein wichtiges biologisches Aufbauelement stellt aber auch der Formaldehyd dar, vermutlich getarnt in der Aminomethylol-Form, trotzdem seine direkte Genese aus der Kohlensäure der Luft in der Pflanze immer noch umstritten und seine Herkunft im Tierkörper keineswegs geklärt ist. Wie wir vermuten, entsteht er durch Spaltung der Zweierzelle und kann sich wohl auch umgekehrt zu dieser kondensieren (zu Glykolaldehyd). Er könnte aber auch einer Dreierkette, z. B. dem Serin, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, entstammen. Die weitere Untersuchung der Zwischenstufen beim Aufbau der 3-Kohlenstoffkette, deren Bildung *Calvin* bei der Kohlensäureassimilation nachgewiesen hat, wird in diesem Zusammenhang besonderes Interesse bieten.

¹⁾ *K. Bloch, B. N. Berg & D. Rittenberg, J. Biol. Chem.* **149**, 511 (1943); *K. Bloch, ibid.* **157**, 661 (1945).

Es besteht wohl kein Zweifel, dass auch der Aufbau der Terpene und Polyterpene, des Phytols, der Carotinoide, der Azulene, des Kautschuks usw. in ähnlicher Weise erfolgt wie jener der Steroide, erscheint es doch kein Zufall, dass Steroide und Polyterpene oft vergesellschaftet sind, z. B. in der Leber, im Wollfett und in der Soja. Ferner sei die Biosynthese der gesättigten und ungesättigten Fettsäuren erwähnt, die ja in der Natur nur geradzahlig vorkommen und deren Aufbau aus 2 Kohlenstoffzellen schon von *Magnus Levy*¹⁾ vermutet wurde, nun aber auf Grund der Arbeiten amerikanischer und englischer Autoren²⁾ nach Art der Acetessigsäuresynthese gesichert erscheint.

In diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben sind die schönen „zellmöglichen“ Synthesen des Tropinons und Kokains durch *Robinson*³⁾ und durch *Willstätter*⁴⁾ und weiterer Alkaloide wie z. B. des Lobelanins und Teloidinons durch *Schöpf*⁵⁾ und neuerdings des Sparteins durch *Ritchie* und Mitarbeiter⁶⁾. Der Aufbau erfolgt hier jeweils durch Zusammenfügen von β -Keto-mono- und -dicarbonsäuren, wie Acetessigsäure, Benzoylessigsäure und Acetondicarbonsäure, einem Aldehyd und einem Amin und stände damit in verblüffender Parallele zur vermuteten Biosynthese der Steroide. Die 2-Kohlenstoffeinheit ist vermutlich auch bei der Biosynthese der Peptide und Eiweisskörper als Derivate der Aminoessigsäure von Bedeutung. Erst kürzlich zeigten *Sheehan & Frank*⁷⁾, wie sich ein Phosphorsäurederivat des Phtalylglykokolls in wässriger Lösung schon bei gewöhnlicher Temperatur mit einer zweiten Molekel Glykokoll zu einem Dipeptid umsetzt.

Die Untersuchung der Biosynthese ist im Begriff, ganz unerwartete Zusammenhänge zu erschliessen, scheint es doch, als ob die Natur die grosse Mannigfaltigkeit der von ihr erzeugten Stoffe nach relativ einfachen und nahe verwandten Reaktionsweisen aufbaut. Sicher eröffnen sich der synthetischen Chemie ganz neue Möglichkeiten. Vergessen wir aber nicht, dass uns der für das natürliche Geschehen so wichtige asymmetrische Reaktionsverlauf immer noch ein Geheimnis bedeutet. Auch bietet uns die Natur immer wieder neue reizvolle Überraschungen. In diesem Sinne sei unser Aufbauschema der Steroide bloss als eine Anregung unterbreitet.

1) *A. Magnus Levy*, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **42**, 226 (1899).

2) *D. Rittenberg & K. Bloch*, J. Biol. Chem. **160**, 417 (1945); *S. J. Folley & T. H. French*, Nature **163**, 174 (1949); Biochem. J. **44**, XLV (1949); *G. Popjak, S. J. Folley & T. H. French*, Arch. of Biochem. **23**, 509 (1949); *G. Popjak & M. L. Beekmans*, Biochem. J. **46**, 547 (1950).

3) *R. Robinson*, Soc. **111**, 762 (1917).

4) *R. Willstätter, O. Wolfes & H. Mäder*, A. **434**, 111 (1923).

5) *Cl. Schöpf*, Ang. Ch. **50**, 779, 797 (1937).

6) *E. Anet, C. K. Hughes & E. Ritchie*, Nature **165**, 35 (1950).

7) *J. C. Sheehan & V. S. Frank*, Am. Soc. **72**, 1313 (1950).

Experimenteller Teil¹⁾.4²-3-Methyl-cyclohexanon-4-carbonsäureäthylester (IX) (*Hagemann-Ester*).

a) Zu einer Lösung von 13 g Acetessigsäureäthylester ($\frac{1}{10}$ Mol) in 1,3 l Wasser gaben wir 50 cm³ n. Natronlauge, 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung ($\frac{1}{20}$ Mol) und 450 mg Dimethylamin ($\frac{1}{100}$ Mol). Der pH-Wert der Lösung betrug 10. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur war das pH auf 8 gestiegen. Darauf wurde die Lösung mit 66 cm³ n. Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 500 g Kochsalz dreimal während 3 Minuten mit 600 cm³ Äther ausgeschüttelt. Den Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen destillierten wir im Wasserstrahlvakuum (15 mm).

Zur Bestimmung des Gehaltes an *Hagemann-Ester* wurde die bis 143° übergehende Fraktion (4,6 g) mit der 10fachen Menge einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung in Methanol versetzt. Am folgenden Tage dampften wir im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 50° bis auf 20 g ein. Dann wurde mit 400 cm³ halbgesättigter Kochsalzlösung 300 cm³ Äther und 100 cm³ Chloroform versetzt und 1 Minute kräftig durchgeschüttelt. Die Kochsalzlösung wurde noch mit 200 cm³ Äther während 1 Minute extrahiert. Anschliessend schüttelten wir die organischen Lösungen noch je mit 100 cm³ gesättigter Kochsalzlösung aus. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften Äther-Chloroformlösung wurde in 30 cm³ absolutem Äther gelöst und kristallisieren gelassen. Dabei erhielten wir nach Filtrieren und Waschen mit 70 cm³ absolutem Äther 2,9 g (= 24,2% d. Th.) Semicarbazon des *Hagemann-Esters* vom Smp. 163–166°. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 167–168°.

$C_{11}H_{17}O_3N_3$	Ber. C 55,21	H 7,16	N 17,56%
	Gef. „ 55,26	„ 7,26	„ 17,56%

Durch Zerlegung des Semicarbazons mit Brenztraubensäure in 50-proz. Eisessig erhielten wir den *Hagemann-Ester*, der zur Analyse in einem Kragenkolben bei 150° Badtemperatur und 14 mm Druck destilliert wurde.

$C_{10}H_{14}O_3$	Ber. C 65,91	H 7,74%	Gef. C 65,97	H 7,66%
-------------------	--------------	---------	--------------	---------

Wurden unter gleichen Bedingungen wie oben 2 g reiner *Hagemann-Ester* ins Semicarbazon übergeführt, so erhielten wir 1,84 g (70%) Semicarbazon vom Smp. 165–168°. Unter Berücksichtigung der offenbar durch Löslichkeit bedingten Verluste an Semicarbazon würde sich dessen Ausbeute bei seiner Herstellung in wässriger Lösung auf etwa 31% erhöhen.

Verdoppelung der Reaktionszeit oder Zugabe von nur 90 mg Dimethylamin ($\frac{1}{500}$ Mol) veränderte die Ausbeute an *Hagemann-Ester* kaum. Ähnliche Resultate erhielten wir mit Piperidin. Wurde dagegen der Zusatz von sekundärem Amin unterlassen, so erhielten wir unter gleichen Versuchsbedingungen nur 1,39 g Semicarbazon vom Smp. 161,5–163°; unter Berücksichtigung der Lösungsverluste würde dies einer Ausbeute von 18% entsprechen.

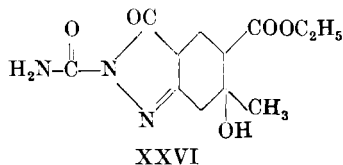
b) 13 g Acetessigester wurden wie oben beschrieben mit Formaldehyd umgesetzt. An Stelle von Salzsäure versetzten wir jedoch mit 4 cm³ Eisessig. Dann wurde in gleicher Weise mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des Äthers betrug die Badtemperatur maximal 50°. Der Rückstand der eingedampften ätherischen Lösungen wurde mit 100 cm³ einer 10-proz. methanolischen Semicarbazidacetat-Lösung über Nacht stehengelassen. Dann verdünnten wir mit 1 l einer halbgesättigten Kochsalzlösung und schüttelten mit 700 cm³ Äther und anschliessend mit 400 cm³ Äther aus. Die ätherischen Lösungen wurden noch einmal mit 200 cm³ gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und bei einer 50° nicht übersteigenden Temperatur eingedampft. Nach Aufnehmen des Rückstandes in absolutem Äther und Animpfen erfolgte allmählich Kristallisation. Zur Analyse wurde

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

das so erhaltene Semicarbazon des *Hagemann*-Esters (700 mg) aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 167—168°.

$C_{11}H_{17}O_3N_3$	Ber. C 55,21	H 7,16	N 17,56%
	Gef. „ 55,12	„ 7,11	„ 17,51%

Umsetzung von 3-Methyl-3-oxy-4,6-dicarbäthoxy-cyclohexanon (VII) mit Semicarbazidacetat.



2,5 g des β -Oxyketons VII wurden mit 25 cm³ einer 10-proz. methanolischen Semicarbazidacetat-Lösung versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur versetzten wir mit 50 cm³ Wasser, 200 cm³ gesättigter Kochsalzlösung und schüttelten mit 200 cm³ Äther aus. Die wässrige Lösung wurde noch einmal mit 150 cm³ Äther extrahiert. Nach Waschen der ätherischen Lösungen mit 50 cm³ gesättigter Kochsalzlösung wurde getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Pyrazolon der Formel XXVI schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol-Äther unscharf bei 149—151°.

$C_{12}H_{17}O_5N_3$	Ber. C 50,88	H 6,05	N 14,83%
	Gef. „ 50,84	„ 6,10	„ 14,58%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

2 Mol Acetessigester und 1 Mol Formaldehyd lassen sich in Gegenwart von 1 Mol NaOH und geringer Mengen sekundärer Base in verdünnter, wässriger Lösung unter Bildung des *Hagemann*-Esters (IX) kondensieren. Diese Tatsache dient als Ausgangspunkt einer Hypothese über die Biosynthese der Steroide, wonach als wesentlichste Aufbauelemente Acetessigsäure und Formaldehyd anzusehen wären. Es ergeben sich damit enge Beziehungen im natürlichen Aufbau verschiedenartigster Naturstoffe.

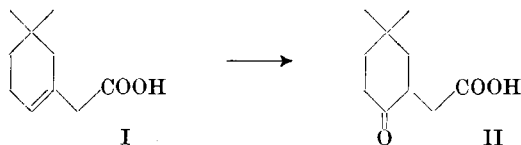
Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

236. Synthese der 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3), eines Abbauproduktes der Allo-cyclogeraniumsäure

von G. Tschudi¹⁾ und H. Schinz.

(2. IX. 50.)

Beim Abbau der sog. „Allo-cyclogeraniumsäure“ über das Epoxyd hatten *Ch. A. Vodoz & H. Schinz*²⁾ eine Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$ erhalten, für welche die Konstitution der 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) (II) wahrscheinlich schien. Daraus würde sich für die Allo-cyclogeraniumsäure die Struktur I ergeben³⁾. Die Richtigkeit der Formel II für das Abbauprodukt konnte nun durch Synthese bewiesen werden.



1. Weg.

Aus β, β -Dimethylglutarsäure (III) stellte man durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid bei -15° das Dicarbonsäure-dichlorid IV her. Diese wurde nach dem Aufbauverfahren von *F. Arndt & B. Eistert*⁴⁾ über das Diazoketon V direkt⁵⁾ in den γ, γ -Dimethylpimelinsäureester (VI) verwandelt. Durch Kondensation nach *Dieckmann* erhielt man daraus den 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäureester (VII). Das Natriumenolat dieses β -Ketoesters ergab beim Erhitzen mit Bromessigsäure-methylester den Ketodicarbonsäureester VIII. Beim Kochen des letztern mit konz. Salzsäure entstand unter Verseifung und Decarboxylierung in schlechter Ausbeute die 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) (II), welche mit der beim Abbau der Allo-cyclogeraniumsäure erhaltenen Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$ identisch war; die Semicarbazone der beiden Verbindungen zeigten den gleichen Smp. 211° ⁶⁾ und gaben bei der Mischprobe keine Erniedrigung desselben.

¹⁾ Vgl. Diss. G. Tschudi, ETH., 1950.

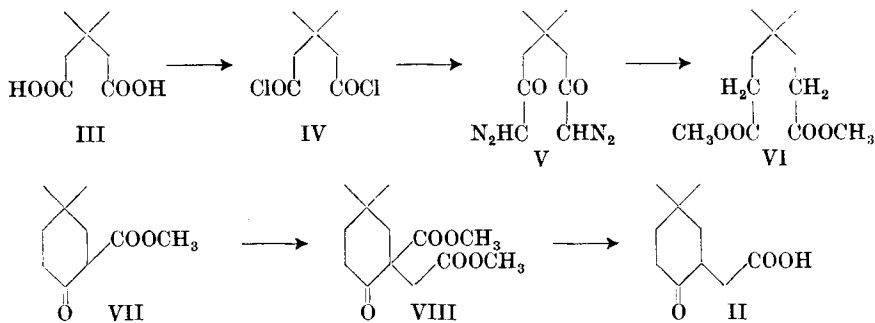
²⁾ Helv. **33**, 1040 (1950).

³⁾ Formulierung der verschiedenen Abbaustufen, l. c. 1043.

⁴⁾ B. **68**, 200 (1935).

⁵⁾ B. Eistert, Z. angew. Ch. **54**, 124 (1941).

⁶⁾ Der von *Ch. A. Vodoz & H. Schinz* gefundene Schmelzpunkt von $214\text{--}215^\circ$ ist auf schnelleres Erhitzen zurückzuführen.



Zur Darstellung der γ,γ -Dimethyl-pimelinsäure wurden noch zwei Varianten geprüft:

1. β,β -Dimethyl-glutarsäurediäthylester wurde nach *Bouveault-Blanc* reduziert, das erhaltene Diol ins Dichlorid verwandelt¹⁾ und dieses mit Kaliumcyanid zum Dinitril der γ,γ -Dimethyl-pimelinsäure umgesetzt. Alle 3 Stufen ergaben schlechte Ausbeuten.

2. α,α -Dimethyl- β -oxy-propionaldehyd²⁾ wurde mit Wasserstoff in Gegenwart von *Raney*-Nickel zum 2,2-Dimethyl-propylenglykol-(1,3) reduziert. Das entsprechende Dibromid³⁾ hätte durch Malonestersynthese γ,γ -Dimethyl-pimelinsäure liefern sollen. Die letztere Reaktion verlief aber wegen der durch die α -ständige Dimethylgruppe bewirkten Hinderung unbefriedigend.

2. Weg.

Da sich der erste Weg zur Gewinnung grösserer Mengen der Ketosäure II nicht eignete, wurde eine zweite Synthese ausgearbeitet.

Nach *H. A. Bruson & T. W. Riener*⁴⁾ reagieren Aldehyde, die in α -Stellung zur Carbonylgruppe ein freies Wasserstoffatom tragen und die gegen Aldolkondensation relativ beständig sind, in Gegenwart katalytischer Mengen einer starken Base mit Acrylonitril zum Cyanoäthylierungsprodukt. Nach diesen Autoren eignen sich dazu am besten α -dialkylierte Aldehyde, mit Ausnahme von Isobutyraldehyd, welcher mit Acrylonitril vorwiegend komplexe höhere Cyanoäthylierungsprodukte liefert⁵⁾. Durch Innehaltung bestimmter Bedingungen konnten wir auch beim Isobutyraldehyd normale Cyanoäthylierung zur Verbindung IX erreichen: es wurde nur ein Drittel des Aldehyds von Anfang an mit dem Katalysator in Berührung gebracht und der Rest — unter sorgfältiger Kontrolle der Temperatur von 50—55° — gleichzeitig mit dem Acrylonitril eingetropft.

¹⁾ *R. F. Miller & R. Adams*, *Am. Soc.* **58**, 789 (1936).

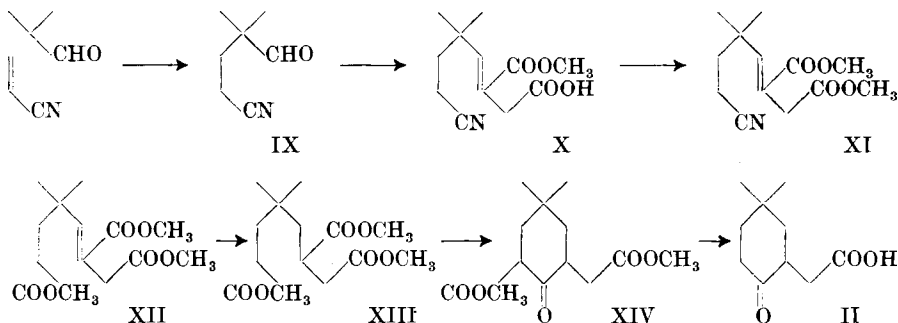
²⁾ Aus Isobutyraldehyd und Formaldehyd nach *L. Wessely*, *M.* **21**, 216 (1900).

³⁾ Nach *A. Franke*, *M.* **34**, 1896 (1913).

⁴⁾ *Am. Soc.* **66**, 56 (1944).

⁵⁾ Auch Acetaldehyd gibt solche komplexe Reaktionsprodukte.

Die Verbindung IX wurde nach *H. Stobbe*¹⁾ in X übergeführt. Dieser Autor hatte Bernsteinsäureester mit Ketonen und Aldehyden in Gegenwart von Natriumäthylat kondensiert. Dabei entsteht unter gleichzeitiger Verseifung der primären Estergruppe der entsprechende Alkyliden-bernsteinsäuremonoester. *W. S. Johnson*²⁾ ersetzte das Natriumäthylat durch Kalium-tertiär-butylat und erreichte dadurch eine wesentliche Verkürzung der Reaktionszeit und Steigerung der Ausbeute. Diese Variante wurde bisher nur mit Ketonen durchgeführt³⁾.



Sie liess sich nun aber auch beim Aldehyd IX, bei dem die Carbonylgruppe tertiär gebunden und daher verhältnismässig träg ist, gut durchführen. Bei der Aufarbeitung erwies es sich als vorteilhaft, das Rohprodukt direkt mit Diazomethan zu behandeln, um den Monoester X in den Diester XI zu verwandeln.

Durch Kochen mit Methanol und konz. Schwefelsäure 2:1 wurde aus XI der Tricarbonester XII gewonnen⁴⁾. Der daraus durch Hydrierung in Gegenwart von *Raney-Nickel* erhaltene gesättigte Tricarbonester XIII ergab bei der Kondensation nach *Dieckmann* den einheitlichen Ketodicarbonester XIV⁵⁾. Dieser liess sich mit Bariumhydroxyd-Lösung leicht verseifen und decarboxylieren⁶⁾. Die erhaltene Ketomonocarbonsäure war auf Grund von Schmelzpunkt und Mischprobe des Semicarbazons mit der nach dem 1. Weg hergestellten Verbindung II und mit dem Abbauprodukt aus Allo-cyclogeraniumsäure identisch.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Secrs., Genf*, für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ A. **282**, 280 (1894); **308**, 67 (1899).

²⁾ Am. Soc. **67**, 1357, 1360, 1366 (1945).

³⁾ *W. S. Johnson*, Am. Soc. **70**, 302 (1948); vgl. auch *Pl. A. Plattner & G. Büchi*, Helv. **29**, 1608 (1946).

⁴⁾ Direkte Behandlung von X mit methanolischer Schwefelsäure lieferte XII nur in geringer Ausbeute.

⁵⁾ Nach *R. N. Charkavarti*, Soc. **1947**, 1028; Exp. **3**, 149 (1947), reagiert bei β -alkylierten Adipin- und Pimelinsäureestern die zur Alkylgruppe α -ständige Methylengruppe nur dann, wenn keine andere Ringschlussmöglichkeit vorhanden ist.

⁶⁾ Die Verseifung des sekundären β -Ketoesters XIV erfolgt viel leichter als die des tertiären β -Ketoesters VIII.

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Weg.

Säurechlorid der β, β -Dimethyl-glutarsäure (IV).

β, β -Dimethyl-glutarsäure (III). Die Darstellung erfolgte nach G. Komppa²⁾ durch Oxydation von Dimedon mit Natriumhypochlorit-Lösung. Ausbeute an Säure vom Smp. 99—99,5° 97,5% d. Th.

Chlorierung. 19,4 g β, β -Dimethyl-glutarsäure wurden in 50 cm³ abs. Benzol aufgeschlemmt, auf -15° abgekühlt, hierauf mit 0,5 g ZnCl₂ und portionenweise mit 50 g PCl₅ versetzt. Dabei trat heftige Reaktion ein. Man kühlte während einer Stunde weiter und liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach Absaugen des Benzols gewann man 23,6 g Säurechlorid (99%) vom Sdp.₁₁ 95—96°.

Bei grösseren Ansätzen (100 g Säure) bildeten sich trotz vorsichtiger Zugabe des PCl₅ unter Rühren und Kühlen (-15 bis -20°) immer 5—10% Anhydrid.

γ, γ -Dimethyl-pimelinsäuredimethylester (VI).

Eine Lösung von 0,24 Mol Diazomethan in 500 cm³ Äther wurde in einem Dreihalskolben auf 0° abgekühlt. Im Verlauf von 3 Stunden tropfte man unter Rühren bei 0° bis 5° eine Lösung von 7,9 g (0,04 Mol) β, β -Dimethylglutarsäurechlorid in 100 cm³ Äther dazu, liess das Gemisch 12 Stunden bei 10° stehen und erwärmte es darauf 4 Stunden auf 25°. Bei 45° (Badtemperatur) wurden dann $\frac{3}{4}$ des Äthers abdestilliert und der Rest im Vakuum abgesaugt.

Der ölige Rückstand wurde in 100 cm³ abs. Methanol aufgenommen und unter Rühren mit kleinen Portionen frisch gefälltem Ag₂O versetzt, wobei lebhafte Entwicklung von N₂ stattfand. Nach 25 Minuten (Verbrauch 2 g Ag₂O) konnte keine Gasentwicklung mehr festgestellt werden. Man liess über Nacht stehen, filtrierte das Ag₂O ab und verdampfte das Lösungsmittel. Bei der Destillation wurden, neben einem kleinen, halogenhaltigen Vorlauf und einem hochsiedenden Nachlauf 4,9 g (57%) Ester VI erhalten; Sdp.₁₁ 130—134°.

$d_4^{20} = 1,0315$; $n_D^{20} = 1,4458$; M_D ber. für C₁₁H₂₀O₄ 56,30; gef. 55,89

3,521 mg Subst. gaben 7,842 mg CO₂ und 2,889 mg H₂O

1,965 mg Subst. verbrauchten 5,397 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₁H₂₀O₄ Ber. C 61,08 H 9,32 2 OCH₃ 28,70%

Gef. „ 60,78 „ 9,18 „ 28,40%

Kondensation des Dicarbonesters VI zu 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäureester-(3) (VII).

2,2 g Natrium (2,4fach der berechneten Menge) wurden in 40 cm³ Methanol gelöst, das Alkoholat durch Absaugen von überschüssigem Alkohol befreit und mit 8,4 g Dimethylpimelinsäureester (VI) versetzt. Dann wurde die Apparatur evakuiert und mit N₂ gefüllt (Feuchtigkeitsausschluss). Nach 3maliger Wiederholung gab man durch den Kühler 80 cm³ abs. Benzol zu und erhitzte das Reaktionsgemisch 2 Stunden zum Sieden. Nach Erkalten unter N₂-Abschluss versetzte man das Gemisch mit Eis und Äther, gab 10-proz. Essigsäure und zuletzt verd. HCl bis zur lackmussauren Reaktion zu. Die Ätherlösung wurde mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Man erhielt schliesslich 5,35 g Cyclisationsprodukt VII = 75% d. Th.; Sdp.₁₁ 102—103°. Mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung intensive Violettfärbung. Eine Mittelfraktion zeigte $d_4^{20} = 1,0578$; $n_D^{20} = 1,4817$; M_D ber. für C₁₀H₁₆O₃ 47,84; gef. 49,62; $EM_D = +1,78$.

3,999 mg Subst. gaben 9,540 mg CO₂ und 3,070 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₃ Ber. C 65,19 H 8,75% Gef. C 65,10 H 8,59%

¹⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur berücksichtigt.

²⁾ A. 368, 135 (1908).

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach 3maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 155,5–156°.

3,689 mg Subst. gaben 7,125 mg CO₂ und 1,818 mg H₂O
 C₁₆H₂₀O₆N₄ Ber. C 52,74 H 5,53% Gef. C 52,71 H 5,51%

Kondensation des Ketoesters VII mit Bromessigester.

a) Zu einem Gemisch von 7,0 g Ketoester VII in 15 cm³ abs. Methanol, 5,8 g Bromessigsäuremethylester (berechnete Menge) und 0,2 g NaJ tropfte man unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 0,87 g Natrium (berechnete Menge) in 22 cm³ Methanol, wobei sofort NaBr auszufallen begann. Nach 1stündigem Stehenlassen wurde das Gemisch 2 Stunden am Rückfluss zu schwachem Sieden erhitzt. Darauf wurde der Alkohol abgedampft, der Rückstand in Eiswasser eingetragen und das Öl in Äther aufgenommen. Die Destillation des Reaktionsproduktes lieferte 4,8 g unveränderten Ketoester VII und 2,62 g (37% d. Th.) Kondensationsprodukt VIII vom Sdp._{0,4} 114–119°. Durch 3malige Wiederholung, unter Verlängerung der Reaktionsdauer auf 4 Stunden, wurde eine Gesamtausbeute von 75% erreicht.

b) Eine Lösung von 0,225 g (110%) Natrium in 3 cm³ Methanol wurde mit 1,63 g Ketoester VII versetzt. Nach ½stündigem Stehenlassen war die Natriumverbindung ausgefallen. Man saugte das Methanol im Vakuum ab, gab dann 10 cm³ Benzol und 1,63 g Bromessigsäureester (120%) zu und kochte während 3 Tagen am Rückfluss. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei a und gab kein Ausgangsmaterial mehr. Bei 117–118° (0,4 mm) destillierten 2,1 g Ketodicarbonester VIII, entspr. 92,5% d. Th., der mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung keine Färbung mehr zeigte. $d_4^{20} = 1,1170$; $n_4^{20} = 1,4650$; M_D ber. für C₁₃H₂₀O₅ 63,35; gef. 63,43.

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) (II).

900 mg Kondensationsprodukt VIII wurden mit der 3fachen Menge konz. HCl 5 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man saugte die HCl ab und destillierte den Rückstand. Erhalten 630 mg Säure vom Sdp._{0,06} 130–135°.

Semicarbazon. 300 mg dieser Säure ergaben bei kurzem Erwärmen mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazid-acetat 400 mg sofort ausfallendes Semicarbazon. Smp. nach 4maligem Umkristallisieren 206°, nach längerem Trocknen im Hochvakuum 211°. Mit dem unter gleichen Bedingungen ebenfalls bei 211° schmelzenden Semicarbazon der Ketosäure C₁₀H₁₆O₃ vom Abbau der Allo-cyclogeraniumsäure trat bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

3,789 mg Subst. gaben 7,591 mg CO₂ und 2,678 mg H₂O

2,210 mg Subst. gaben 0,335 cm³ N₂ (16°; 728 mm)

C₁₁H₁₉O₃N₃ Ber. C 54,75 H 7,94 N 17,42%

Gef. „ 54,67 „ 7,91 „ 17,14%

2. Weg.

Kondensation von Isobutyraldehyd mit Acrylonitril zum Cyanäthylierungsprodukt IX.

In einem 250 cm³ Dreihalskolben mit Kühler, Tropftrichter, Rührer und Thermometer wurden 12 g Isobutyraldehyd (Sdp. 61–65°, mit Hydrochinon stabilisiert) und 1 cm³ 50-proz. wässrige KOH vorgelegt. Dazu liess man unter kräftigem Rühren eine Mischung von 29,2 g (110%) Acrylonitril (frisch destilliert, Sdp. 106–107°, mit Hydrochinon stabilisiert) und weiteren 24 g Isobutyraldehyd im Verlauf von 5 Minuten zufließen, wobei die Reaktionstemperatur durch zeitweises Kühlen des Kolbens in Eis-NaCl-Mischung zwischen 50 und 55° gehalten wurde. Man erwärmte noch 5 Minuten auf 55° und liess dann abkühlen. Während der Reaktion wechselte die Farbe von blau

über grün nach braun. Das abgekühlte Gemisch wurde in Äther aufgenommen, mit verd. HCl zur kongosäuren Reaktion gebracht und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Man erhielt 25–30 g der Verbindung IX, entspr. 40–48% d. Th.; Sdp._{0,1} 70–75°.

Zu hohe Temperaturen oder zu lange Reaktionszeit vermindert die Ausbeute auf 10–15%.

$d_4^{20} = 0,9647$; $n_D^{20} = 1,4349$; M_D ber. für $C_7H_{11}ON$ 34,30; gef. 33,85

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach 3maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 139–139,5°.

3,800 mg Subst. gaben 7,070 mg CO_2 und 1,636 mg H_2O

2,842 mg Subst. gaben 0,576 cm³ N_2 (17°; 720 mm)

$C_{13}H_{15}O_4N_5$ Ber. C 51,14 H 4,95 N 22,94%

Gef. „ 50,77 „ 4,82 „ 22,60%

Kondensation des Cyanoaldehyds IX mit Bernsteinsäureester.

Kondensation nach *Stobbe*. 7,8 g (0,2 Mol) Kalium wurden in 165 cm³ abs. tert.-Butanol, dem 5% Benzol zugesetzt waren, in der Siedehitze gelöst (1½ Stunden). Beim Abkühlen der Lösung in Eis-NaCl-Mischung bildete sich ein fester Brei von Kalium-tert.-butylat. Unter guter Kühlung und kräftigem Umschütteln fügte man eine Lösung von 25 g (0,2 Mol) der Verbindung IX und 40 g (0,27 Mol) Bernsteinsäure-dimethylester zu. Dann wurde die Apparatur evakuiert und mit N_2 gefüllt und diese Operation noch 2mal wiederholt. Nach 10 Minuten wurde das Gemisch erwärmt und während 30 Minuten am Rückfluss gekocht (Badtemperatur 115–120°). Nach Stehenlassen über Nacht unter N_2 -Abschluss goss man das Gemisch in Eis und Wasser, säuerte mit HCl 1:1 an und nahm das Reaktionsprodukt in viel Äther auf. Die Ätherlösung wurde 3mal mit Wasser gewaschen. Der Äther wurde darauf abgedampft und der Butylalkohol im Vakuum abdestilliert (Bad bis 100° bei 11 mm). Es blieben ca. 50 g braungefärbtes, rohes Kondensationsprodukt X zurück.

Veresterung. Das Produkt X wurde in 100 cm³ abs. Äther gelöst und in der Kälte mit ätherischer Diazomethanol-Lösung umgesetzt. Man erhielt neben einem kleinen Vorlauf von Bernsteinsäureester 25–28 g (49–55%) des Esters XI vom Sdp._{0,05} 148–152°. Eine Analysenfraktion zeigte: $d_4^{20} = 1,0972$; $n_D^{20} = 1,4777$; M_D ber. für $C_{13}H_{19}O_4N$ 11 64,84; gef. 65,31.

3,708 mg Subst. gaben 8,410 mg CO_2 und 2,435 mg H_2O

$C_{13}H_{19}O_4N$ Ber. C 61,64 H 7,56% Gef. C 61,90 H 7,35%

Überführung des Nitril-dicarbonesters XI in den Tricarbonester XII und Hydrierung von XII zu XIII.

10,5 g ungesättigter Nitril-diester XI wurden mit 31 g Methanol und 15,7 g konz. H_2SO_4 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen, mit Äther ausgezogen und mit NaOH und Wasser gewaschen. Man erhielt 10,15 g (85% d. Th.) Tricarbonester XII vom Sdp._{0,15} 130–132°. $d_4^{20} = 1,1281$; $n_D^{20} = 1,4725$; M_D ber. für $C_{14}H_{22}O_6$ 11 71,34; gef. 71,14.

3,760 mg Subst. gaben 8,079 mg CO_2 und 2,583 mg H_2O

$C_{14}H_{22}O_6$ Ber. C 58,73 H 7,75% Gef. C 58,64 H 7,69%

Hydrierung. 46 g ungesättigter Tricarbonester XII wurden in 300 cm³ Methanol in Gegenwart von *Raney*-Nickel (aus 30 g Ni-Al-Legierung) hydriert. In 5 Stunden wurde 1 Mol H_2 aufgenommen. Der gesättigte Tricarbonester XIII destillierte bei 140–141° (0,1 mm).

3,578 mg Subst. gaben 7,664 mg CO_2 und 2,685 mg H_2O

$C_{14}H_{24}O_6$ Ber. C 58,31 H 8,39% Gef. C 58,45 H 8,40%

Kondensation des Tricarbonesters XIII zum Ketodicarbonester XIV.

5,6 g Ester XIII wurden mit Natriummethylat (aus 1,08 g Na entspr. 2,4 Äquivalente) unter den gleichen Bedingungen wie VI kondensiert. Dabei erhielt man 3,35 g (67% d. Th.) cyclischen Ketodicarbonester XIV vom Sdp._{0,12} 134–135°. $d_4^{20} = 1,1205$; $n_D^{20} = 1,4789$; M_D ber. für $C_{13}H_{20}O_5$ 63,35; gef. 64,85; $EM_D = +1,50$.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 107°.

3,752 mg Subst. gaben 7,195 mg CO_2 und 1,859 mg H_2O

2,542 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N_2 (22°, 726 mm)

$C_{19}H_{24}O_8N_4$ Ber. C 52,29 H 5,54 N 12,84%

Gef. „ 52,33 „ 5,54 „ 12,91%

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) (II).

7 g Ketodicarbonester XIV wurden mit 19 g $Ba(OH)_2$, 84g in 95 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 3 cm³ Methanol 22 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit HCl angesäuert und das Öl in Äther aufgenommen. Man erhielt 40,4 g = 80% Ketosäure II vom Sdp._{0,08} 135–140°.

Semicarbazon. Aus 200 mg Säure erhielt man 280 mg Semicarbazon, das nach 2maligem Umkristallisieren und längerem Trocknen im Hochvakuum den konstanten Smp. 211° zeigte. Mischproben mit dem nach dem 1. Weg erhaltenen Präparat sowie mit demjenigen vom Abbau der Allo-cyclogeraniumsäure zeigten keine Schmelzpunktsniedrigungen.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) wurde auf zwei verschiedenen Wegen synthetisch dargestellt. Die erhaltenen Produkte waren sowohl unter sich wie auch mit dem von Ch. A. Vodoz & H. Schinz aus Allo-cyclogeraniumsäure erhaltenen Abbauprodukt $C_{10}H_{16}O_3$ identisch.

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

237. Hétérosides stéroïdes et triterpéniques.

2^e communication¹⁾.

 β -D-Quinovoside de l'acide oléanolique

par E. Hardegger et F. G. Robinet.

(2 IX 50)

L'acide oléanolique (I) existe dans la nature à l'état libre et comme aglycone d'hétérosides. C'est un acide triterpénique du groupe du β -amyrol²⁾.

¹⁾ 1^{re} communication, Helv. **33**, 456 (1950).

²⁾ O. Jeger, cf. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Tome 7 (1950), à paraître.

Kondensation des Tricarbonesters XIII zum Ketodicarbonester XIV.

5,6 g Ester XIII wurden mit Natriummethylat (aus 1,08 g Na entspr. 2,4 Äquivalente) unter den gleichen Bedingungen wie VI kondensiert. Dabei erhielt man 3,35 g (67% d. Th.) cyclischen Ketodicarbonester XIV vom Sdp._{0,12} 134–135°. $d_4^{20} = 1,1205$; $n_D^{20} = 1,4789$; M_D ber. für $C_{13}H_{20}O_6$ 63,35; gef. 64,85; $EM_D = +1,50$.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 107°.

3,752 mg Subst. gaben 7,195 mg CO_2 und 1,859 mg H_2O

2,542 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N_2 (22°, 726 mm)

$C_{19}H_{24}O_8N_4$ Ber. C 52,29 H 5,54 N 12,84%

Gef. „ 52,33 „ 5,54 „ 12,91%

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) (II).

7 g Ketodicarbonester XIV wurden mit 19 g $Ba(OH)_2$, 84g in 95 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 3 cm³ Methanol 22 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit HCl angesäuert und das Öl in Äther aufgenommen. Man erhielt 40,4 g = 80% Ketosäure II vom Sdp._{0,08} 135–140°.

Semicarbazon. Aus 200 mg Säure erhielt man 280 mg Semicarbazon, das nach 2maligem Umkristallisieren und längerem Trocknen im Hochvakuum den konstanten Smp. 211° zeigte. Mischproben mit dem nach dem 1. Weg erhaltenen Präparat sowie mit demjenigen vom Abbau der Allo-cyclogeraniumsäure zeigten keine Schmelzpunktsniedrigungen.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) wurde auf zwei verschiedenen Wegen synthetisch dargestellt. Die erhaltenen Produkte waren sowohl unter sich wie auch mit dem von Ch. A. Vodoz & H. Schinz aus Allo-cyclogeraniumsäure erhaltenen Abbauprodukt $C_{10}H_{16}O_3$ identisch.

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

237. Hétérosides stéroïdes et triterpéniques.

2^e communication¹⁾.

 β -D-Quinovoside de l'acide oléanolique

par E. Hardegger et F. G. Robinet.

(2 IX 50)

L'acide oléanolique (I) existe dans la nature à l'état libre et comme aglycone d'hétérosides. C'est un acide triterpénique du groupe du β -amyrol²⁾.

¹⁾ 1^{re} communication, Helv. **33**, 456 (1950).

²⁾ O. Jeger, cf. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Tome 7 (1950), à paraître.

L'acide oléanolique libre a été identifié dans les clous de girofle¹⁾, dans les fruits²⁾ et dans les feuilles d'olivier³⁾, dans la peau de raisins *Vitis labrusca*⁴⁾, dans les centaurees⁵⁾, dans la *Swertia japonica*⁶⁾, dans le liège du chêne-liège⁷⁾, dans les feuilles de *Viscum album*⁸⁾ et dans le liquide biliaire des bœufs⁹⁾ où il aurait probablement été apporté par le fourrage.

L'acide oléanolique a été identifié comme constituant d'un saponoside de *Beta vulgaris*¹⁰⁾ (ce saponoside dit de *Rehorst* est un glucuronide de l'acide oléanolique), de *Panax repens*¹¹⁾¹²⁾, d'*Aralia montana*¹³⁾¹⁴⁾, d'*Aralia chinensis*¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾, d'*Aralia japonica*¹²⁾ d'*Akebia quinata*¹⁶⁾, de *Momordica cochinchinensis*¹⁷⁾, de *Fatsia japonica*¹⁸⁾, de *Calendula*¹⁹⁾²⁰⁾ et de l'écorce de gaïac¹⁸⁾²¹⁾.

L'acide oléanolique (I) est donc une substance assez facilement accessible. Il ne comporte, dans sa molécule, que deux groupements fonctionnels: l'hydroxyle en C-2 et le carboxyle (C-28) en C-17.

Puisque nous avons pu montrer précédemment que: 1° l'acide oléanolique est facilement transformé par le diphenyldiazométhane en son ester benzhydrique (diphénylméthylque) Ia²²⁾; 2° cet ester benzhydrique peut être scindé par hydrogénolyse catalytique au charbon palladié pour redonner l'acide oléanolique²²⁾; 3° une hydrogénolyse catalytique semblable effectuée sur le β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique

¹⁾ L. Ruzicka & K. Hofmann, *Helv.* **19**, 122 (1936); W. A. Jacobs & E. E. Fleck, *J. Biol. Chem.* **96**, 341 (1932); A. Winterstein & G. Stein, *Z. physiol. Ch.* **202**, 228 (1931); A. W. van der Haar, *R.* **46**, 793 (1927).

²⁾ E. Parisi & G. De Vito, *Ann. Chim. appl.* **21**, 323 (1931); *C.* **31**, II, 2342.

³⁾ R. Nuccorini, *Ann. speriment. agrar.* **17**, 21 (1935); *C.* **36**, I, 3931; A. W. van der Haar, *R.* **46**, 793 (1927); **43**, 546 (1924); F. B. Power & F. Tutin, *Soc.* **93**, 891 (1908).

⁴⁾ K. S. Markley, C. E. Sando & S. B. Hendricks, *J. Biol. Chem.* **123**, 641 (1938).

⁵⁾ T. Kariyone & K. Kashiwagi, *J. pharm. Soc. Japan* **54**, 233 (1934); *C.* **35**, I, 3293.

⁶⁾ S. Kuwada & T. Matsukawa, *J. pharm. Soc. Japan* **53**, 680 (1933); *C.* **33**, II, 2142.

⁷⁾ F. Zetzsche & E. Lüscher, *J. pr.* **150** [N. F.], 68 (1937).

⁸⁾ W. Aumüller, W. Schicke & E. Wedekind, *A.* **517**, 211 (1935); A. Winterstein & W. Hämmerle, *Z. physiol. Ch.* **199**, 60 (1931).

⁹⁾ H. Wieland & W. Seibert, *Z. physiol. Ch.* **262**, 16 (1939).

¹⁰⁾ K. Smolenski, *Roczniki. Chem.* **15**, 554 (1935); *C.* **36**, I, 2357; K. Rehorst, *B.* **62**, 519 (1929); A. W. van der Haar, *R.* **46**, 775 (1927); K. Smolenski, *Z. physiol. Ch.* **71**, 266 (1911).

¹¹⁾ Z. Kitasato & C. Sone, *Acta phytochimica* **6**, 179 (1932); *C.* **32**, II, 1790.

¹²⁾ M. Kotake & Y. Kimoto, *Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res.* **18**, 83 (1932); *C.* **32**, I, 3184.

¹³⁾ A. Winterstein & G. Stein, *Z. physiol. Ch.* **211**, 5 (1932).

¹⁴⁾ A. W. van der Haar, *B.* **55**, 3041 (1922).

¹⁵⁾ S. Kuwada, *J. pharm. Soc. Japan* **51**, 57 (1931); *C.* **31**, II, 2353.

¹⁶⁾ R. Kawaguchi & K. W. Kim, *J. pharm. Soc. Japan* **60**, 236 (1940); *C.* **41**, II, 492.

¹⁷⁾ S. Kuwada & Y. Fuwa, *J. pharm. Soc. Japan* **55**, 87 (1935); *C.* **35**, II, 1719.

¹⁸⁾ M. Kotake, K. Taguchi & T. Okamoto, *Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res.* **21**, 99 (1933); *C.* **33**, II, 1879.

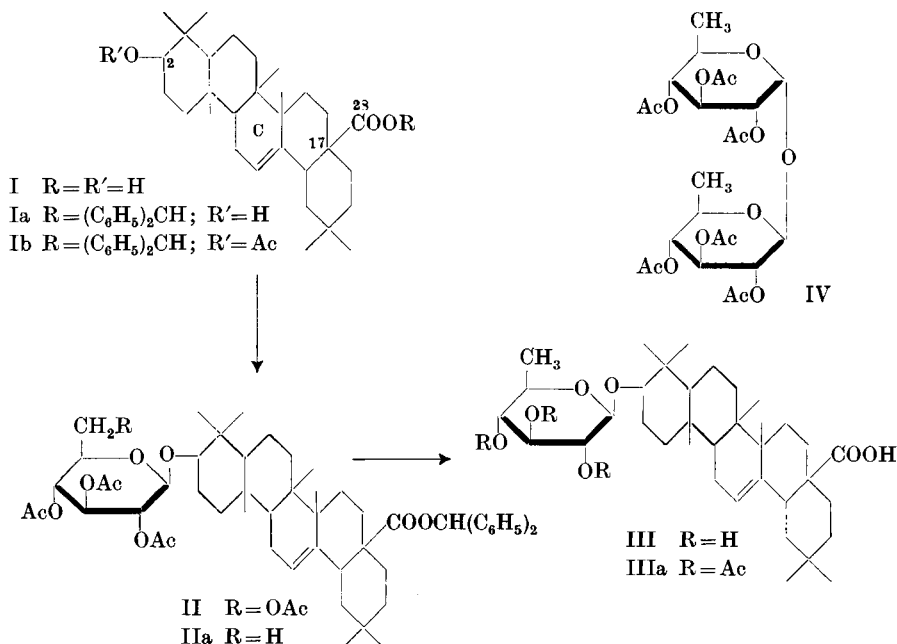
¹⁹⁾ A. Winterstein & G. Stein, *Z. physiol. Ch.* **199**, 64 (1931).

²⁰⁾ J. Zimmermann, *Helv.* **29**, 1455 (1946).

²¹⁾ E. Wedekind & W. Schicke, *Z. physiol. Ch.* **198**, 181 (1931).

²²⁾ E. Hardegger, Z. El. Hewehi & F. G. Robinet, *Helv.* **31**, 439 (1948).

provoque la même scission, la liaison glycosidique demeurant intacte¹⁾, la synthèse d'hétérosides de l'acide oléanolique fut entreprise.



La condensation de l' α -acétobromo-glucose et de l'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (Ia) fut effectuée par la méthode de *Koenigs & Knorr*²⁾ améliorée par *K. Miescher & Ch. Meystre*³⁾ et nous fournit le β -D-glucoside tétraacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (II), substance difficile à cristalliser et à purifier⁴⁾.

Un essai semblable, mais cette fois à partir de l' α -acétobromo-D-quinovose, nous donna le β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (IIa) avec un rendement de 20%. Ce produit bien cristallisé fut obtenu avec l'acétate de l'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (Ib) à côté d'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (Ia), inchangé. Ces trois constituants du mélange réactionnel furent facilement séparés par chromatographie sur oxyde d'aluminium de degré d'activité I—II.

Une quatrième substance avait pu être isolée du mélange réactionnel, avant la chromatographie, par cristallisation dans l'éther. Etant donné la quantité minime d'environ 20 milligrammes de ce produit, nous ne pouvons en donner que les caractéristiques suivantes: formule brute $C_{24}H_{34}O_{15}$ confirmée par une détermination CH et celle

¹⁾ *E. Hardegger & F. G. Robinet*, *Helv.* **33**, 456 (1950).

²⁾ *E. Koenigs & L. Knorr*, *Sitzungsber. Bayer. Akad. Wiss.* **30**, 103 (1900).

³⁾ *K. Miescher & Ch. Meystre*, *Helv.* **27**, 231 (1944).

⁴⁾ Cet essai n'est pas mentionné dans la partie expérimentale.

du poids moléculaire. Nous proposerons donc provisoirement pour cette substance (F. 263—264°), à pouvoir rotatoire +68° et qui ne réduit pas, même à chaud, la liqueur de *Fehling*, la constitution de l'hexaacétate du bis-désoxy-6,6'- α , β -tréhalose (α , β -quinovosido-quinovoside) (IV).

L'hydrogénolyse du quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide oléanolique (IIa) fut effectuée à 20°, sous pression de 120 kg/cm² à l'autoclave et en présence de charbon palladié. Nous avons obtenu, avec un rendement presque quantitatif, le β -D-quinovoside triacétylé de l'acide oléanolique libre (IIIa). La double liaison du cycle C de l'acide oléanolique ne fut pas hydrogénée¹).

Cette substance IIIa, malgré son poids moléculaire élevé de 728 et un groupe carboxyle libre, put être sublimée sous vide poussé, à 260°, sans la moindre décomposition.

Le β -D-quinovoside libre de l'acide oléanolique (III) fut obtenu par saponification du quinovoside triacétylé IIIa à l'hydroxyde de baryum et élimination des ions baryum par l'acide sulfurique. Le β -D-quinovoside libre III cristallise bien, fond une première fois à 196—200°, se resolidifie et fond définitivement en se décomposant à 258°. Il contient du méthanol de cristallisation dont il ne peut être débarrassé par séchage sous vide poussé. Nous n'avons pu obtenir de valeurs analytiques exactes qu'en précipitant l'hétéroside de sa solution méthanolique par l'éther, après séchage du produit amorphe sous vide poussé.

Le β -D-quinovoside de l'acide oléanolique (III) est le premier hétéroside synthétique d'un acide triterpénique. Il présente les caractéristiques d'un saponoside et peut être qualifié de: premier saponoside triterpénique artificiel préparé par voie de synthèse partielle.

Nous tenons à remercier la *Rockefeller Foundation* de New-York qui nous a permis la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale²).

β -D-Quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide oléanolique (IIa). 2 g d'ester benzhydrique de l'acide oléanolique (Ia)³, préalablement séchés 48 heures à la température de 100° sous vide poussé, sont mis en solution dans 80 cm³ de benzène anhydre. On ajoute à la solution 3,5 g de carbonate d'argent fraîchement préparé et séché sous vide sur anhydride phosphorique. On distille une petite fraction pour éliminer toute trace d'humidité puis, en suivant exactement le rythme de la distillation, on ajoute une solution de 2,4 g d'acétobromo-quinovose dans 80 cm³ de benzène anhydre. Cette réaction dure 90 minutes. On chauffe alors le mélange réactionnel à reflux pendant deux heures et laisse reposer 14 heures. On filtre des sels d'argent, ajoute à la solution 2,4 g de carbonate d'argent sec, puis une nouvelle solution de 2,4 g d'acétobromo-quinovose

¹) Contrôle effectué au tétranitrométhane.

²) Les F. sont tous corrigés.

³) *E. Hardegger, Z. El Heweihi & F. G. Robinet, Helv.* **31**, 439 (1948).

dans 100 cm³ de benzène anhydre, tout en distillant comme précédemment. Cette seconde addition terminée, on filtre, évapore à sec sous vide et reprend dans 150 cm³ d'éther sec. On laisse reposer trois jours. On filtre de la très petite quantité de cristaux qui se sont formés et dont l'ensemble pèse 20 mg, lave la solution rapidement dans une ampoule à décanter 1 fois avec une solution 0,01-n. de NaOH puis 5 fois avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide le résidu qui pèse alors 3,9 g et est repris par l'éther de pétrole pour la chromatographie sur 80 g d'oxyde d'aluminium neutre de degré d'activité I—II.

La fraction benzénique élue 0,2 g d'un produit qui est recristallisé dans le méthanol et fond à 207°.

La fraction benzène-éther 1:1 élue 0,7 g de β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (IIa), soit un rendement de 25% de la quantité théorique calculée à partir de l'aglycone Ia mis en réaction.

Recristallisé dans le méthanol, le produit fond à 212°. Il se présente sous forme de fines petites aiguilles blanches. On sèche, pour l'analyse, trois jours à la température de 150° sous vide poussé.

3,624 mg subst. ont donné 9,786 mg CO₂ et 2,666 mg H₂O
 C₅₅H₇₄O₁₀ Calculé C 73,79 H 8,33% Trouvé C 73,70 H 8,23%
 $[\alpha]_D = +40^\circ$ (c = 0,8, chloroforme)

La fraction éther-chloroforme 1:1 nous fournit 0,9 g d'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (Ia), inchangé.

Les fractions suivantes de la chromatographie éluèrent des mélanges constitués probablement par des produits de décomposition de l'acétobromo-quinovose, qui ne furent pas étudiés.

Hexacétate du bis-désoxy-6,6'- α , β -tréhalose (α , β -quinovosido-quinovoside) (IV). Les 20 mg de cristaux obtenus dans la solution étherée du mélange réactionnel sont recristallisés dans l'éther jusqu'à F. constant de 263—264°. Ce sont de très petits bâtonnets blancs. Le produit pour analyse est sublimé à la température de 240° sous vide poussé.

3,658; 3,802 mg subst. ont donné 6,842; 7,163 mg CO₂ et 1,975; 2,024 mg H₂O
 C₂₄H₃₄O₁₅ Calculé C 51,24 H 6,09% Trouvé C 51,04; 51,41 H 6,04; 5,96%
 $[\alpha]_D = +68^\circ$ (c = 0,2, chloroforme)

Poids moléculaire Calculé 562 Trouvé 545

Acétate de l'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (Ib). La fraction élue par le benzène dans la chromatographie est recristallisée dans le méthanol. On obtient un F. constant de 207°. Le produit pour analyse est séché pendant quatre jours à la température de 130° sous vide poussé.

3,627 mg subst. ont donné 10,795 mg CO₂ et 2,992 mg H₂O
 C₄₅H₆₀O₄ Calculé C 81,27 H 9,09% Trouvé C 81,22 H 9,23%

β -D-Quinovoside triacétylé de l'acide oléanolique (IIIa). 0,2 g de quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide oléanolique (IIa) sont mis en solution dans un mélange composé de 1,2 cm³ d'alcool absolu et de 3 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute à la solution 0,09 g de charbon palladié 5% fin et hydrogène à l'autoclave, à la température de 20° et sous une pression de 120 kg/cm² pendant six heures.

On filtre du catalyseur, rince ce dernier par petites portions avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et évapore à sec sous vide. On reprend dans 20 cm³ d'alcool et additionne la solution d'eau, à chaud, jusqu'à léger trouble persistant. On laisse refroidir et essore le β -D-quinovoside triacétylé de l'acide oléanolique, qui s'est déposé sous forme de volumineux cristaux blancs. Par recristallisation très soignée dans le mélange chloroforme-méthanol, on obtient de petites plaques cristallines rectangulaires incolores. Cette substance fond à 186—188°, semble abandonner du solvant de cristallisation et se resolidifie vers 215° pour fondre définitivement et franchement à 275°. L'épreuve des mélanges avec l'acide oléanolique fournit une dépression de 40°.

Le produit pour analyse est séché deux jours à la température de 220° sous vide poussé.

3,561 mg subst. ont donné 8,971 mg CO₂ et 2,848 mg H₂O

C₄₂H₆₄O₁₀, ½ CH₃OH Calculé C 68,51 H 8,93% Trouvé C 68,74 H 8,95%

Une nouvelle portion est sublimée sous vide poussé à la température de 260°.

3,722 mg subst. ont donné 9,438 mg CO₂ et 2,946 mg H₂O

C₄₂H₆₄O₁₀ Calculé C 69,20 H 8,85% Trouvé C 69,20 H 8,86%

[α]_D = +44° (c = 0,9, chloroforme)

β-D-Quinovoside de l'acide oléanolique (III). 0,1 g de quinovoside triacétylé de l'acide oléanolique (IIIa) sont mis en solution dans 10 cm³ de méthanol. On ajoute 3,1 cm³ d'une solution 0,267-n. d'hydroxyde de baryum et secoue le mélange 1 jour à 18°. On observe alors la formation de fins cristaux qui sont probablement le sel de baryum du quinovoside. On ajoute 8,2 cm³ d'une solution 0,1-n. d'acide sulfurique, ce qui représente la quantité théorique nécessaire à fixer les ions baryum, et secoue deux heures à 50°. On ajoute 100 cm³ de méthanol, filtre du sulfate de baryum, lave le précipité à chaud avec 50 cm³ de méthanol. Après concentration sous vide au quart du volume, la solution ne tarde pas à se prendre en une masse cristalline formée de longues aiguilles blanches filiformes entrelacées. On essore, reprend dans le méthanol où l'on cristallise et obtient un F. constant de 258°. La substance III fond une première fois à 196—200°, abandonne le solvant de cristallisation et se resolidifie à 222—224° pour fondre définitivement en se décomposant à 258°.

Le produit pour analyse est séché 24 heures à la température de 150° sous vide poussé.

3,880 mg subst. ont donné 9,843 mg CO₂ et 3,342 mg H₂O

C₃₆H₅₈O₇, 1,5 CH₃OH Calculé C 69,20 H 9,91% Trouvé C 69,23 H 9,64%

On sèche 3 jours à 150° sous vide poussé:

3,334 mg subst. ont donné 8,647 mg CO₂ et 2,872 mg H₂O

C₃₆H₅₈O₇, ½ CH₃OH Calculé C 70,83 H 9,77% Trouvé C 70,78 H 9,64%

On reprend dans le méthanol, précipite par adjonction d'éther, essore et sèche le produit amorphe trois jours à 150° sous vide poussé:

2,390 mg subst. ont donné 6,247 mg CO₂ et 2,057 mg H₂O

C₃₆H₅₈O₇ Calculé C 71,72 H 9,70% Trouvé C 71,32 H 9,63%

[α]_D = +24° (c = 0,75, pyridine)

Les micro-analyses ont été exécutées par M. W. Manser, au Laboratoire de micro-analyse de l'E.P.F.

RÉSUMÉ.

Nous avons préparé, par la méthode de *Koenigs & Knorr* modifiée par *Miescher & Meystre*, le *β-D*-quinovoside de l'acide oléanolique. La protection passagère du groupe carboxyle de l'acide oléanolique fut réalisée, pour la synthèse glucosidique, par estérification au diphenyldiazométhane. Le groupe carboxyle fut régénéré après cette synthèse par hydrogénéolyse catalytique au charbon palladié. Le *β-D*-quinovoside de l'acide oléanolique et tous les dérivés ont été obtenus sous forme cristalline; ils sont mentionnés pour la première fois dans ce mémoire. Le *β-D*-quinovoside de l'acide oléanolique est le premier saponoside triterpénique artificiel préparé par voie de synthèse partielle.

Nous avons pu isoler, comme produit secondaire une substance qui semble être l'*α*, *β*-quinovosido-quinovoside acétylé.

Laboratoire de Chimie Organique de
l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

238. Isolierung und Konstitution des Echinacosids, eines Glykosids aus den Wurzeln von *Echinacea angustifolia* D. C.

6. Mitteilung über antibakterielle Stoffe¹⁾

von A. Stoll, J. Renz und A. Brack.

(2. IX. 50.)

I. Zur Geschichte der *Echinacea*.

Echinacea angustifolia D. C. ist eine im südlichen und mittleren Nordamerika verbreitete Pflanze aus der Familie der Compositen. Sie wächst dort in den Prärien und trockenen Wäldern in Gemeinschaft mit den beiden Arten *E. purpurea* Moench und *E. pallida* Nutt. *E. angustifolia* ist besonders mit der letzteren morphologisch nahe verwandt²⁾, weshalb diese beiden Arten meistens unter dem Namen „*E. angustifolia*“ medizinisch gebraucht worden sind. Nicht nur die blühenden Pflanzenteile, sondern hauptsächlich die im Herbst gesammelten Wurzelstöcke³⁾ finden pharmazeutische Verwendung.

Die Anwendung der Droge in der Medizin geht auf die indianische Urbevölkerung Nordamerikas zurück. Die Wurzeln wurden von den Indianern in Nebraska und in Missouri⁴⁾ mit Erfolg bei eitrigen Wunden und bei Schlangenbissen gebraucht. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts stand die Droge in Nordamerika allgemein in Gebrauch⁵⁾; später wurde sie auf Grund von zahlreichen Angaben über gute Wirkungen auch in Europa eingeführt⁶⁾. Die hauptsächlichsten Indikationen waren auch auf diesem Kontinent schlecht heilende Wunden und eitrige Entzündungen. Nach neueren Untersuchungen soll der *Echinacea* keine direkte antibakterielle Wirkung zukommen; hingegen wird angeblich durch die lokale Anwendung des Extraktes eine beschleunigte Wundheilung erzielt⁷⁾.

Eine chemische Bearbeitung der Droge setzte erst ein, nachdem im Jahre 1909 der „Council of Pharmacy and Chemistry“ in Amerika⁸⁾ die Droge für den medizinischen Gebrauch mit der Begründung, dass keine zuverlässigen Daten über wirksame Inhalts-

¹⁾ 5. Mitteilung, Exper. **3**, 115 (1947).

²⁾ Über die systematische Einteilung der Arten von *Echinacea* siehe W. M. Sharp, Missouri Bot. Gard. **22**, 84 (1935). Synonyme des Gattungsnamens *Echinacea* sind *Brauneria* Necker und *Rudbeckia* L. Vgl. auch H. Schindler, Pharm. Zentralhalle **81**, 579, 589 (1940).

³⁾ H. Zörnig, Arzneidrogen Bd. II, p. 455, Leipzig 1911; H. Kraemer, Scientific and Applied Pharmacognosy, Philadelphia 1915, p. 805; H. Kraemer & M. Sollenberger, Am. J. Pharm. **83**, 315 (1911).

⁴⁾ M. R. Gilmore, Uses of Plants by the Indians of Missouri River, 1919; S. H. Culter, Bull. of the Univ. of Wisconsin, Ser. 1785, No. 1571, 8 (1931).

⁵⁾ J. U. Lloyd, Pharm. Review **22**, 9 (1904); G. M. Beringer, Am. J. Pharm. **83**, 324 (1911).

⁶⁾ H. Beckurts, Apoth.-Ztg. **12**, 816 (1897); **13**, 68 (1898); H. Neugebauer, Pharmazie **4**, 137 (1949).

⁷⁾ O. Kriebisch, Diss. Köln 1939; E. Koch, in G. Madaus, *Echinacea purpurea* Moench, Med.-biol. Schriftenreihe, Heft **13**, 12 (1939). Für diese Versuche wurde z. T. ein wässriger Auszug der Droge verwendet, der „Echinacin“ genannt wurde. G. Albus & H. Hering, Med. Klinik **37**, 276 (1941).

⁸⁾ Report of the Council of Pharmacy and Chemistry, J. Am. Med. Assoc. **53**, 1836 (1909).

stoffe vorlägen, abgelehnt hatte. Eine eingehende Analyse der beiden Arten *E. angustifolia* und *E. purpurea* wurde etwas später publiziert¹⁾. Ein von früheren Autoren vermutetes Vorkommen eines Alkaloids konnte jetzt nicht mehr bestätigt werden. Auf Grund der Untersuchung von Extrakten, die mit verschiedenen Lösungsmitteln aus den Wurzeln gewonnen wurden, stellten die Autoren fest, dass diese keine Stärke, aber Inulin und inulinartige Stoffe, ferner Rohrzucker, Pentosane und etwas reduzierende Zucker enthalten.

Da nach Angaben früherer Autoren den Harzstoffen die besondere Wirkung der Droge zukommen sollte, war jetzt die harzige Fällung eines alkoholischen Extraktes mit Wasser Gegenstand einer eingehenden Untersuchung. Doch gelang es nicht, daraus ausser einer geringen Menge eines Phytosterins irgendeinen kristallisierten oder sonst charakteristischen Stoff zu isolieren.

In einer folgenden Arbeit²⁾ wurde über weitere Versuche zur Fraktionierung des alkoholischen Extraktes berichtet. Es gelang jetzt, eine Spur einer kristallisierten Phenolcarbonsäure ($C_6H_5O_3$, Smp. 207°) zu isolieren, bei der es sich wahrscheinlich um eine Trioxyphenylpropionsäure handelte. Das wasserunlösliche Harz des Alkoholextraktes enthielt Ölsäure, Linolsäure, Cerotinsäure, Palmitinsäure und 3 Phytosterine (Smp. 154,5—156,5°; 236—237° und 280—290°). Der in Wasser lösliche Anteil des Alkoholauszugs gab mit basischem Bleiacetat eine Fällung, die nach der Zerlegung eine stark gefärbte Lösung lieferte, die keine Tanninreaktion gab, aber mit Eisenchlorid eine schwache Grünfärbung zeigte.

Nach neueren Untersuchungen wird das ätherische Öl als der Hauptträger der Echinaceawirkung angesehen³⁾. Das in den Wurzeln enthaltene, mit Wasserdampf flüchtige Öl besteht grösstenteils aus einem ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff, dem die Formel $C_{15}H_{28}$ zukommt⁴⁾. Auch die anorganischen Bestandteile der Wurzel wurden analysiert⁵⁾. Neuerdings prüfte man Wurzel, Blätter und Blüten der Frischpflanze auf ihren Gehalt an Enzymen und Vitamin C⁶⁾.

II. Isolierung und Eigenschaften des Echinacosids.

Die bisherigen chemischen Untersuchungen liessen keinen spezifischen Wirkstoff der Echinacea-Droge erkennen. Bei unserer eigenen Arbeit gingen wir von den in der Literatur mehrfach erwähnten Befunden aus, dass die Droge bei eitrigen Prozessen oder bei schlecht heilenden Wunden eine Heilwirkung entfalte, so dass es nahe lag, die Echinacea auf bakteriostatische Wirkung zu untersuchen. Es wurde deshalb die zerkleinerte Wurzel in wässriger Aufschwemmung im Lochplattentest gegen *Staphylococcus aureus* geprüft und gefunden, dass solche Zubereitungen eine wenn auch schwache so doch deutliche wachstumshemmende Wirkung besitzen. Mit Hilfe dieses Testes haben wir die dieser Wirkung zugrunde liegende Substanz zu isolieren versucht. Sie wird der Droge sowohl mit Wasser als auch mit Alkoholen entzogen; sie ist ätherunlöslich und hitze- sowie einigermassen

¹⁾ *F. W. Heyl & J. F. Staley*, *Am. J. Pharm.* **86**, 450 (1914).

²⁾ *F. W. Heyl & M. C. Hart*, *Am. Soc.* **37**, 1709 (1915).

³⁾ Vgl. *H. Neugebauer*, *Pharmazie* **4**, 137 (1949).

⁴⁾ *F. Bischoff*, *J. Am. Pharm. Assoc.* **13**, 898 (1924); *E. L. Woods*, *Am. J. Pharm.* **102**, 611 (1930).

⁵⁾ *S. H. Culter*, *J. Am. Pharm. Assoc.* **19**, 121 (1930).

⁶⁾ *A. Kuhn*, in *G. Madaus*, *Echinacea purpurea* Moench, *Med.-biol. Schriftenreihe*, Heft **13**, 7 (1939).

alkalibeständig. Die wachstumshemmende Substanz ist mit Bleiacetat fällbar und befindet sich nach der Zerlegung des Bleiniederschlags mit Schwefelwasserstoff quantitativ im Filtrat des Bleisulfids. Parallel mit der Wirksamkeit konnte eine mit Eisenchlorid auftretende intensive Grünfärbung der aktiven Fraktionen beobachtet werden. Es gelang schliesslich, aus solchen Fraktionen eine aus absolutem Alkohol in winzigen Nadelchen kristallisierende Substanz zu isolieren, der fast die gesamte Wirksamkeit der Ausgangsdroge innewohnte, und die mit Eisenchlorid die charakteristische Grünfärbung gab. Bei möglichst quantitativer Aufarbeitung von guter Droge betrug die Ausbeute an dieser Substanz etwa 1% der lufttrockenen Wurzeln. Es sei hervorgehoben, dass die wirksame Substanz bei unvorsichtigem Extrahieren durch enzymatische Einflüsse leicht zerstört wird.

Die neue kristallisierte Verbindung, die wir „Echinacosid“ nennen, zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt; sie ist optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20} = -56,5^\circ$ [in Wasser]) und spielend löslich in Wasser und Methanol, dagegen unlöslich in allen Fettlösungsmitteln. Die reinsten Präparate wurden durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhalten.

Aus den Ergebnissen der Analysen des Echinacosids und seiner Derivate sowie von verschiedenen Abbauprodukten konnte die Bruttoformel $C_{35}H_{46}O_{20}$ abgeleitet werden. Das Echinacosid enthält keine Methoxylgruppen; es setzt sich mit Carbonylreagenzien nicht um, ist aber acylierbar.

III. Abbau und Konstitution des Echinacosids.

Bei der Acylierung des Echinacosids mit Säureanhydriden in Pyridinlösung werden 10 Acylgruppen aufgenommen; so entsteht das in sehr feinen Nadeln kristallisierende Dekacyl-derivat ($C_{55}H_{66}O_{30}$) sowie die Dekapropionylverbindung ($C_{65}H_{86}O_{30}$). Doch sind in diesen Derivaten offenbar nicht alle freien Hydroxylgruppen besetzt worden, da beim Behandeln mit Diazomethan noch Methylgruppen eintreten, und keine Carboxylgruppen vorhanden sind. Die so gewonnenen Methyläther konnten allerdings nicht kristallisiert erhalten werden.

Nicht nur der hohe Gehalt an acylierbaren Hydroxylgruppen, sondern auch einige für Zucker charakteristische Farbreaktionen, die im experimentellen Teil erwähnt sind, sprachen für die Glykosidnatur des Echinacosids. Bei der sauren Hydrolyse konnte allerdings kein kristallisiertes Aglykon gefasst werden, da dabei eine starke Verharzung eintritt. Die ätherlöslichen Harze geben die Grünfärbung mit Eisenchlorid zwar immer noch. In der wässrigen Lösung, die nach der sauren Hydrolyse nach Abtrennung der ätherlöslichen und der ätherunlöslichen Harze erhalten wird, konnten sowohl Rhamnose als auch Hexosen (als Phenyllosazone) nachgewiesen werden.

Bei der alkalischen Hydrolyse des Echinacosids wird ein Mol Kaffeesäure abgespalten. Der kaffeesäurefreie Rest der Molekel konnte in Form von zwei kristallisierten Acetaten, die sich nur in ihrem Acetylgehalt unterscheiden, gefasst werden; sie schmelzen bei 133° bzw. 174° und enthalten 9 bzw. 10 Acetylgruppen. Auch die Fraktion, aus der die Kaffeesäure abgespalten ist, gibt vor der Acetylierung noch eine hellgrüne Eisenchloridreaktion, ein Hinweis auf eine weitere im Echinacosid vorhandene phenolische Komponente.

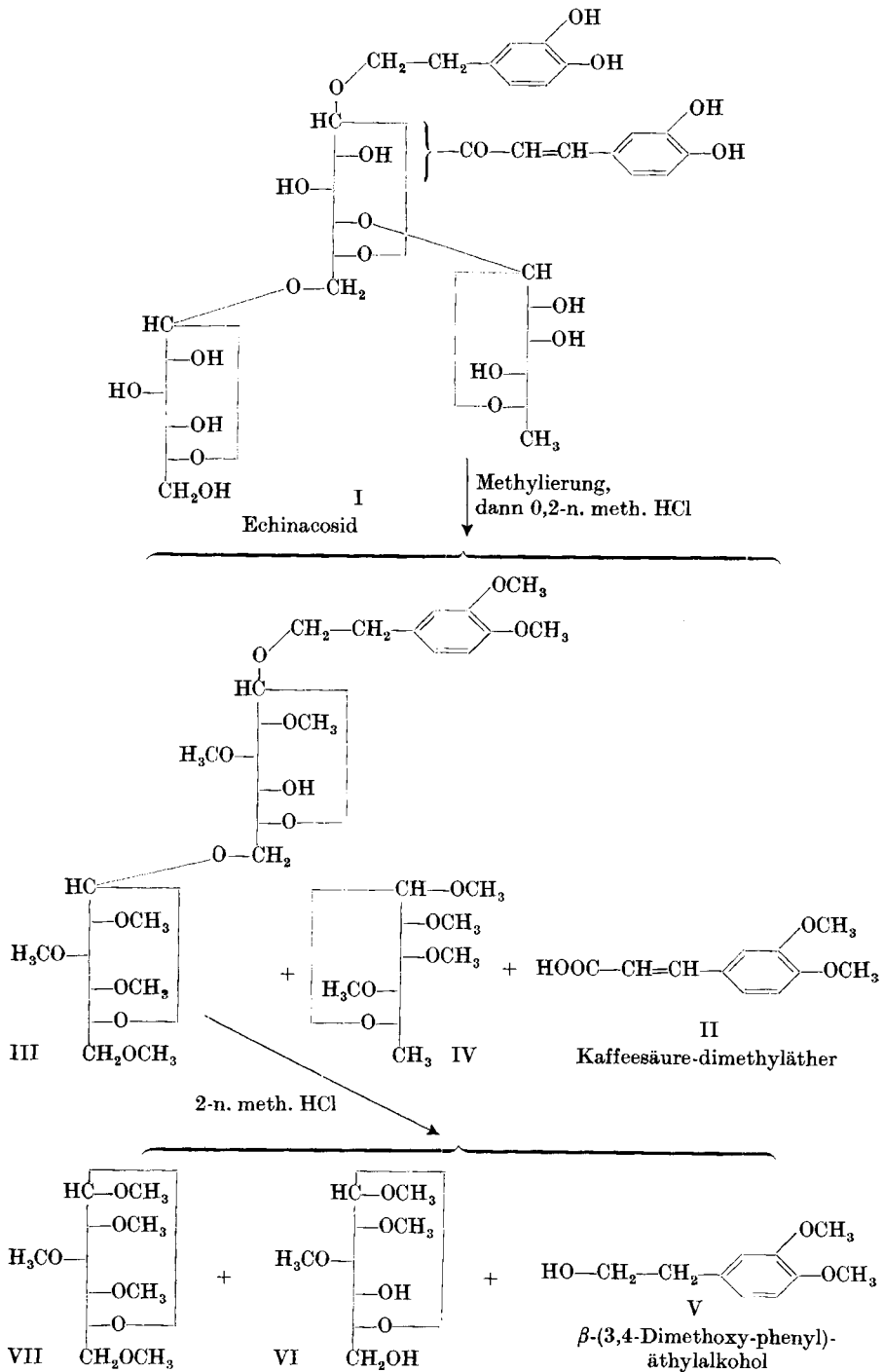
Die Ergebnisse der Alkalischmelze des Echinacosids, bei der ausser Protocatechusäure und Brenzcatechin keine andern phenolischen Produkte gefasst werden konnten, sprechen dafür, dass sich auch das Aglykon vom Brenzcatechin ableitet. Nach den Befunden der sauren und der alkalischen Hydrolyse ist das Echinacosid demnach ein mit Kaffeesäure verestertes Glykosid eines Brenzcatechinderivates.

Die vollständige Methylierung des Echinacosids und die Identifizierung der aus dem Methylierungsprodukt durch Hydrolyse mit methanolischer Salzsäure erhaltenen Spaltstücke ermöglichten einen weiteren Einblick in den Aufbau der Glykosidmolekel. Bei der Methylierung mit Diazomethan entsteht ein amorphes Produkt, das ungefähr 4 Methylgruppen aufgenommen hat. Durch Weitermethylierung dieses partiell verätherten Produktes oder durch direkte Methylierung des Dekaacetyl-echinacosids mit Dimethylsulfat und Alkali entsteht unter Abspaltung von Dimethylkaffeesäure (II) eine amorphe Verbindung, die wir zur Vervollständigung der Methylierung noch mehrmals mit Methyljodid und Silberoxyd behandelten. Nach der Hydrolyse dieses ebenfalls amorphen Methylierungsproduktes mit schwacher methanolischer Salzsäure gelingt es, eine kristallisierte Substanz zu isolieren, die bei 124° schmilzt. Die Analyse dieser Verbindung sowie die Ergebnisse ihres weiteren Abbaus mit stärkerer Säure führten zur Formel $C_{28}H_{46}O_{13}$ (III).

Wird das amorphe Methylierungsprodukt direkt mit stärkerer methanolischer Salzsäure während längerer Zeit am Rückfluss gekocht, so kann die bei 124° schmelzende Verbindung nicht mehr isoliert werden. Es entsteht dann ein Sirup, der durch Chromatographie an Aluminiumoxyd in 4 verschiedene Komponenten aufgeteilt werden konnte. Zwei von diesen kristallisierten, die beiden andern waren Sirupe. Diese 4 Fraktionen sind als die folgenden Verbindungen identifiziert worden:

2,3,4-Trimethyl- α -methyl-L-rhamnosid (IV), Sdp. 109—110°/12 mm
2,3,4,6-Tetramethyl- α -methyl-D-glucopyranosid (VII), Sdp. 138—139°/12 mm

2,3-Dimethyl- α -methyl-D-glucopyranosid (VI), Smp. 79°
 β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol (V), Smp. 48—49°



Aus dem mit schwacher methanolischer Salzsäure erhaltenen grösseren Spaltstück III entstehen nach der Hydrolyse mit starker Salzsäure nur der Dimethyläther des Brenzcatechin-äthanol (V) sowie die beiden Glucosederivate VI und VII. Das Spaltstück III ist demnach ein Glykosid des Dimethyläthers des Brenzcatechin-äthanol; der aus 2 Glucosemolekeln aufgebaute Zuckerrest ist mit der alkoholischen Hydroxylgruppe des Brenzcatechin-äthanol verbunden. Dieses Spaltstück ist somit aus dem methylierten Echinacosid durch Abtrennung eines Rhamnoseresstes entstanden.

Alle erwähnten Spaltstücke lassen sich auf Grund ihrer bei der vollständigen Methylierung des Echinacosids durch Methylgruppen nicht besetzten Hydroxyle in die Formel I für das natürliche Glykosid eingliedern. Noch nicht ganz gesichert sind die Verknüpfungsstellen der endständigen Glucose und der Rhamnose am mittleren Spaltstück VI. Es besitzt nach der Methylierung und Spaltung des Glykosids zwei freie Hydroxylgruppen an C4 und C6, die für die Verknüpfungsstellen der Glucose und der Rhamnose in Betracht kommen. Wir bevorzugen die im Schema wiedergegebene Formulierung, da bei der sauren Hydrolyse des methylierten Echinacosids der Rhamnoseresst sehr leicht abgespalten wird, und da bekannt ist, dass Disaccharide mit 1,6-Verknüpfung in der Regel schwerer gespalten werden. Danach müsste, wie die Formel I veranschaulicht, die Rhamnose mit dem Kohlenstoffatom 4 der mittelständigen Glucose verknüpft sein.

Noch unbestimmt ist die Verknüpfungsstelle der Kaffeesäure im Echinacosid geblieben. Versuche zur Methylierung des genuinen Glykosids mit Diazomethan und anschliessend mit Methyljodid und Silberoxyd, d. h. unter Bedingungen, unter denen die Kaffeesäure wenigstens zum Teil nicht abgespalten wird, führten in schlechter Ausbeute zu einem ätherlöslichen Methylierungsprodukt, das bei alkalischer Hydrolyse Dimethylkaffeesäure abspaltet. Nach der sauren Hydrolyse des Neutralteils mit methyl-alkoholischer Salzsäure entstehen sowohl die vollständig methylierte Rhamnose (IV) als auch die vollständig methylierte Glucose (VII) und nicht mehr das 2,3-Dimethyl- α -methylglucosid (VI) vom Smp. 79°. Es gelang aber nicht, an dessen Stelle ein einheitliches Produkt heraus zu fraktionieren. Diese Befunde sprechen immerhin dafür, dass die Kaffeesäure an die mittelständige Glucose geknüpft ist, d. h. an denjenigen Zuckerrest, der im Echinacosid auch das Brenzcatechinäthanol trägt. Für die Veresterung mit Kaffeesäure kommen nur die Hydroxylgruppen an C2 oder C3 in Frage, da die übrigen Hydroxyle nach den oben besprochenen Ergebnissen methylierbar sind.

Die Ausbeuten an den bei der Hydrolyse des vollständig methylierten Echinacosids erhaltenen Bruchstücken IV, V, VI und VII sprechen dafür, dass deren methoxylfreie Grundkörper nur je einmal im Molekül des genuinen Glykosids auftreten. Das Echinacosid ist

demnach aus 1 Mol Brenzcatechin-äthylalkohol, 1 Mol L-Rhamnose, 2 Mol D-Glucose und 1 Mol Kaffeesäure aufgebaut.

Der Brenzcatechin-äthylalkohol ist bis jetzt in der Natur noch nicht aufgefunden worden; sein Dimethyläther wurde von *Fulton & Robinson*¹⁾ synthetisch hergestellt. Das synthetische Produkt stimmt mit dem Dimethyläther aus Echinacosid überein.

Neuerdings ist diese Verbindung und das entmethylierte Produkt, der β -(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol, auch von *Schöpf* und Mitarbeitern²⁾ synthetisiert worden. Diese Autoren halten es für wohl möglich, dass der Brenzcatechin-äthylalkohol auch in der Natur vorkomme, da er sich vom 3,4-Dioxy-phenylalanin in gleicher Weise ableitet wie der als Naturstoff in ätherischen Ölen vorkommende β -Phenyl-äthylalkohol vom Phenylalanin. Bei der Spaltung des Echinacosids hat sich diese Vermutung bestätigt.

Es ist beachtenswert, dass im Echinacosid der Brenzcatechin-äthylalkohol nicht an Rhamnose, sondern an einen Glucoserest gebunden ist. Bei natürlichen Glykosiden, deren Zuckerkette sich aus Desoxyzucker und Glucose aufbaut, haftet in der Regel der Desoxyzucker direkt am Aglykon.

IV. Antibiotische Wirkung.

Bei der bakteriologischen Prüfung der Spaltstücke des Echinacosids zeigte sich, dass in der Kaffeesäure praktisch die ganze antibiotische Wirksamkeit des Glykosids enthalten ist. Die Kaffeesäure übt im Lochplattentest gegenüber Staphylokokken in äquimolaren Konzentrationen die gleiche Wirkung aus wie das Echinacosid. Die Wachstumshemmung erstreckt sich auf *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, nicht aber auf *Escherichia coli*, *Salmonella typhosa* und *Shigella dysenteriae*.

Im Vergleich mit andern Antibiotika ist die Wirksamkeit des Echinacosids und der Kaffeesäure jedoch gering. Im Plattentest zeigen 8×10^{-3} molare Lösungen beider Substanzen die gleiche Wirkung wie 1 Oxford-Einheit Penicillin, d. h. 6,3 mg Echinacosid oder 1,44 mg Kaffeesäure entsprechen 1 OE Penicillin. Die Wirkung ist an der unteren Grenze für Substanzen, die als Antibiotika bezeichnet werden. Es lässt sich aber denken, dass bei der Verwendung von Extrakten aus Echinacea zur Wundbehandlung die lokale Konzentration des Echinacosids gross genug ist, um den Heilungsprozess zu fördern, womit der uralte Gebrauch der Droge bei den Naturvölkern gerechtfertigt erschiene.

¹⁾ J. D. Fulton & R. Robinson, Soc. 1933, 1463.

²⁾ Cl. Schöpf, G. Göttmann, E.-M. Meisel & L. Neuroth, A. 563, 86 (1949).

Da die Kaffeesäure im Pflanzenreich sehr weit verbreitet ist, ist daran zu denken, dass bei positiven Resultaten der Prüfung von rohen Pflanzenextrakten auf antibakterielle Wirkung die Kaffeesäure oder Kaffeesäureverbindungen im Spiel sein können.

Experimenteller Teil.

1. Isolierung des Echinacosids. 1 kg fein gemahlene Wurzeln von *Echinacea angustifolia* werden mit Methanol bei 30–40° extrahiert. Der Eindampfrückstand des Extraktes, der 164 g wiegt, wird in 1 Liter Wasser aufgenommen, die Lösung, die durch fettige Substanzen stark getrübt ist, durch eine dünne Talkschiebt klar filtriert und dann mit so viel 30-proz. Bleiacetatlösung versetzt, dass eine abfiltrierte Probe mit Eisenchlorid keine Grünfärbung mehr gibt. Die entstandene Bleifällung wird abzentrifugiert, mehrmals mit Wasser gewaschen, in Wasser gleichmässig aufgeschwemmt und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt. Die vom Bleisulfid filtrierte Lösung dampft man im Vakuum ein und trocknet den Rückstand scharf im Exsikkator. Er wiegt dann 20–25 g.

Dieses Präparat geht in der 5fachen Menge abs. Alkohol bis auf eine schmierige, z. T. flockige Substanz leicht in Lösung. Nach der Filtration durch eine dünne Talkschiebt scheiden sich aus der klaren Lösung ganz allmählich und nach öfterem Kratzen mit dem Glasstab feine Nadelchen ab, die man nach 1–2 Tagen abfiltriert und mit etwas kaltem Alkohol nachwäscht. Aus 1 kg einer guten Droge werden 10–12 g dieses noch schwach gelblich gefärbten Präparates erhalten, das bei erneuter Umkristallisation bereits die 40fache Menge abs. Alkohols benötigt, aber auch nach mehrmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel noch ganz schwach gelbstichig gefärbt ist. Ein weisses Präparat erhält man erst bei der Filtration einer übersättigten abs. alkoholischen Lösung durch eine kleine Säule aus neutralem Aluminiumoxyd. Auch das reine Echinacosid kristallisiert in winzigen Nadelchen, die selbst nach dem Trocknen im Hochvakuum keinen scharfen Schmelzpunkt zeigen. Die Substanz beginnt von 135° an zu sintern, verwandelt sich bei 160° in eine glasige Masse und zersetzt sich um 220°. Das Echinacosid ist hygroskopisch und kann erst nach längerem Trocknen bei 100° im Hochvakuum von anhaftendem Wasser ganz befreit werden.

Analyse einer während 4 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrockneten Substanz: $C_{35}H_{46}O_{20}$, H_2O (804,4) Ber. C 52,20 H 6,01% Gef. C 52,47; 52,46 H 6,54; 6,49%

Analyse einer während 16 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrockneten Substanz:

$C_{35}H_{46}O_{20}$ (786,4) Ber. C 53,41 H 5,90% Gef. C 53,03; 52,90 H 6,04; 6,04%

Das Echinacosid löst sich spielend in Wasser und Methanol, schwerer in abs. Alkohol und Isopropanol und ist praktisch unlöslich in Äther, Benzol und Chloroform. Die Verbindung kann auch aus Isopropanol umkristallisiert werden.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -56,3$; $-56,8^\circ$ ($c = 0,63$; 0,24 in Wasser).

$[\alpha]_D^{20} = -74,2$; $-73,7^\circ$ ($c = 0,77$; 0,57 in Methanol).

2. Reaktionen und Derivate des Echinacosids. Das Echinacosid gibt mit Eisensalzen in wässriger und in alkoholischer Lösung eine beständige dunkelgrüne Färbung. Mit Kupfersulfat entsteht eine hellgrüne Farbe, beim Kochen einer solchen Lösung wird kein Kupferoxydul abgeschieden. *Fehling'sche* Lösung wird sofort grün gefärbt; erst beim Kochen erfolgt allmählich eine Abscheidung von Kupferoxydul. Aus einer ammoniakalischen Lösung von Silbernitrat wird Silber ausgeschieden. Eine Permanganatlösung wird entfärbt. Mit Bleiacetat entsteht ein dicker, voluminöser Niederschlag. Dagegen erzeugt eine Lösung von Quecksilberchlorid oder von Cadmiumchlorid keine Fällung. Versetzt man eine methanolische Lösung mit Bariummethylat, so entsteht eine Fällung, die sich allmählich blaugrün verfärbt. Mit Tetranitromethan

ist in methanolischer Lösung eine sehr schwache Gelbfärbung wahrzunehmen. Alkalische Lösungen von Echinacosid sind gelb gefärbt und werden beim Aufbewahren allmählich dunkelbraun.

Das Echinacosid gibt einige Farbreaktionen, die für die Anwesenheit einer Methylpentose sprechen. Bei der Reaktion nach *Rosenthaler*¹⁾ (Erhitzen mit 38-proz. Salzsäure und Aceton) entsteht eine Violettfärbung. Bei der Destillation mit 12-proz. Salzsäure bildet sich Methylfurfural (Reaktion nach Widtsoe und Tollens²⁾), das an seiner orangefarbenen Färbung mit Phloroglucin³⁾ und an deren charakteristischem Absorptionsband erkannt wird. Die Bial'sche Probe mit Orcin und konz. Salzsäure gibt eine schwache Grünfärbung⁴⁾.

Methylpentosebestimmung nach *Krüger-Tollens-Ellett*⁵⁾:

0,3990; 0,2004 g Echinacosid gaben 0,0399; 0,0154 g Phloroglucid, was 0,0659; 0,0316 g Methylpentose entspricht.

$C_{35}H_{46}O_{20}$ (786,4) Ber. für 1 Mol Methylpentose 20,8% Gef. 16,5; 15,8%

Aus diesen Werten kann geschlossen werden, dass im Echinacosid nur 1 Mol Methylpentose enthalten ist. Es handelt sich dabei, wie später gezeigt wird, um L-Rhamnose.

Deka-acetyl- und Deka-propionyl-Verbindung des Echinacosids. Bei kurzdauernder Acetylierung des Glykosids mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur entstehen infolge von partieller Acetylierung harzige Produkte, so dass das Reaktionsgemisch vorteilhaft einige Tage stehen bleibt. Aus 10 g reinem Echinacosid konnten 14,5 g rohe Acetylverbindung (ber. für die Aufnahme von 10 Acetylgruppen 15,3 g) isoliert werden. Beim Umkristallisieren aus 200 cm³ heissem abs. Alkohol entstehen sehr feine, lange Nadeln. Die mehrmals aus Alkohol umkristallisierte Deka-acetyl-Verbindung schmilzt bei 140–142°. Zur Analyse wurde sie im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{55}H_{66}O_{30}$	Ber. C 54,72	H 5,51	COCH ₃ (10) 35,66%
(1206,5)	Gef. „ 54,41; 54,63	„ 5,64; 5,73	„ 35,52; 35,93%

Die Deka-acetyl-Verbindung kann auch aus Methanol oder aus wässrigen Alkoholen umkristallisiert werden. Sie ist in Chloroform sehr leicht löslich, hingegen nur schwer in Äther.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -63,6^\circ$ (c = 0,39 in Methanol).

Eine methanolische Lösung der Deka-acetyl-Verbindung verbraucht noch Diazomethan. Nach dem Eindampfen der Reaktionslösung entsteht ein Produkt, das nicht mehr kristallisiert und etwa 7% Methoxyl enthält. Das Echinacosid enthält demnach schwer acylierbare Hydroxylgruppen.

Die Deka-propionyl-Verbindung des Echinacosids wird auf analoge Weise mit Propionsäure-anhydrid dargestellt. Die rohe Propionylverbindung wird aus Methanol und schliesslich aus der 5- bis 10fachen Menge siedendem abs. Alkohol umkristallisiert. Es entstehen feine Nadelbüschel, die bei 115–118° schmelzen.

Aus 1,0023 g Echinacosid konnten 1,7237 g der rohen Propionylverbindung erhalten werden (ber. für 10 Propionylreste 1,716 g). Zur Analyse wurde die mehrfach umkristallisierte Substanz im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

$C_{65}H_{86}O_{30}$ (1346,7)	Ber. C 57,92	H 6,44%	Gef. C 57,84	H 6,69%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -64,0^\circ$ (c = 0,26 in Methanol).

3. Die Spaltung von Echinacosid mit Säure. Bei der Hydrolyse des genuine Glykosids (2,5 g) in wässriger Salzsäure konnte kein kristallisiertes Aglucon gefasst werden. Der Eindampfrückstand der von braunen Harzen abgetrennten und neutrali-

¹⁾ L. Rosenthaler, Z. anal. Ch. **48**, 167 (1909).

²⁾ J. A. Widtsoe & B. Tollens, B. **33**, 146 (1900).

³⁾ R. Oshima & B. Tollens, B. **34**, 1425 (1901).

⁴⁾ M. Bial, Bioch. Z. **3**, 323 (1907).

⁵⁾ A. W. van der Haar, Monosaccharide 1920, p. 66.

sierten wässrigen Lösung (1,87 g) wurde mit salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat umgesetzt. Beim Anrühren der abgeschiedenen Osazone (430 mg) mit 10 cm³ kaltem Aceton blieben 270 mg gelbe Nadeln ungelöst. Durch Umkristallisieren derselben aus 60-proz. Alkohol wurden gelbe Nadeln vom Smp. 210° erhalten, die mit Phenylglucosazon keine Schmelzpunktsdepression zeigen.

Der in Aceton leichter lösliche Anteil ist aus 30-proz. Alkohol umkristallisiert und dann noch mehrmals in wenig Aceton aufgenommen worden, wobei jeweils schwerer lösliche Fraktionen entfernt wurden. So gewann man schliesslich 50 mg kleiner gelber Nadelbüschel, die bei 178—179° schmelzen, und mit einem aus L-Rhamnose dargestellten Präparat (Smp. 182°) einen Mischschmelzpunkt von 180—181° aufweisen.

Bei der sauren Hydrolyse des Echinacosids können somit L-Rhamnose und eine Hexose, die Phenylglucosazon liefert, nachgewiesen werden.

4. Die Hydrolyse von Echinacosid mit Alkali. 2,0 g hochvakuumtrockenes Echinacosid werden in 40 cm³ 5-proz. Kalilauge gelöst und unter Stickstoff während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die braun gewordene Lösung gerade angesäuert, wobei sich ein pulveriger Niederschlag bildet. Beim Ausäthern geht er ganz in die Ätherschicht über. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterlässt nach dem Eindampfen einen Rückstand, der kristallisiert und 0,4019 g wiegt; er konnte als Kaffeesäure identifiziert werden. Die Ausbeute an Kaffeesäure aus dem Echinacosid beträgt demnach 20,1% (ber. 22,9% für 1 Mol).

Die rohe Kaffeesäure wird aus wenig Alkohol-Wasser 1:1 und dann aus Wasser allein umkristallisiert. Es bilden sich gelblich gefärbte Prismen, die nach vorherigem Sintern bei 208° unter Aufschäumen schmelzen.

$C_9H_8O_4$ (180,06) Ber. C 59,98 H 4,48% Gef. C 59,93; 60,13 H 4,67; 4,47%

Die Kaffeesäure gibt mit Eisenchlorid eine intensive Grünfärbung, die auf Zusatz eines Tropfens verdünnter Sodalösung in Dunkelrot umschlägt.

Beim Acetylieren der Säure entsteht eine aus siedendem Wasser in feinen, dünnen Blättchen kristallisierende Verbindung, die bei 194° schmilzt. Ihr Mischschmelzpunkt mit synthetischer Diacetylkaffeesäure gibt keine Depression.

Das Echinacosid wird von 0,1-n. Natronlauge auch in der Siedehitze nur langsam gespalten. Wird das Glykosid einer Alkalischmelze unterworfen, so können neben Kaffeesäure nur noch Protocatechusäure und Brenzcatechin isoliert werden.

Aufarbeitung der kaffeesäurefreien Fraktion aus der alkalischen Hydrolyse des Echinacosids. Die schwefelsaure Lösung, die nach dem Ausäthern der Kaffeesäure zurückbleibt, wird mit Bariumcarbonat neutralisiert und nach dem Abfiltrieren der Bariumsalze eingedampft. Der rotbraune Rückstand wird mit abs. Alkohol ausgezogen, die Lösung mit Tierkohle behandelt und dann wieder eingedampft. Die zurückbleibende Substanz ist nur wenig gefärbt; sie gibt in wässriger Lösung mit Eisenchlorid eine unbeständige, schwache Grünfärbung.

Da das Präparat nicht kristallisiert werden konnte, liess man darauf 1,45 g Essigsäureanhydrid in Pyridinlösung bei 20° während 15 Stunden einwirken. Nach Anreiben der mit Wasser gefällten rohen Acetylverbindung mit Methanol scheiden sich bald feine Nadeln ab (0,66 g), deren Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus der 10- bis 20 fachen Menge Methanol unverändert bei 133° bleibt. Zur Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$C_{44}H_{58}O_{26}$ Ber. C 52,67 H 5,83 $COCH_3$ (9) 38,61%
(1002,45) Gef. „ 52,53; 52,45 „ 5,75; 5,76 „ 37,25%

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27,4^\circ$ (c = 0,4 in Methanol).

Aus der Mutterlauge der Acetylverbindung vom Smp. 133° schieden sich nach längerem Aufbewahren noch feine Kristallnadeln ab (0,25 g), die bei 169—172° schmolzen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol stieg der Smp. auf 173—174°.

$C_{46}H_{60}O_{27}$ Ber. C 52,85 H 5,79 $COCH_3$ (10) 41,18%
(1044,48) Gef. „ 52,83; 52,96 „ 5,91; 5,92 „ 41,92; 41,36%

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -38,5^\circ$ (c = 0,47 in Methanol).

Die beiden Acetylverbindungen mit den Schmelzpunkten 133 und 174° unterscheiden sich nur in ihrem Gehalt an Acetylgruppen. Sie leiten sich beide von einer und derselben Verbindung ab, die aus dem Echinacosid durch Abspalten von Kaffeesäure entstanden ist.

5. Die Methylierung von Echinacosid. Wie eine Reihe von Vorversuchen zeigte, lässt sich die Methylierung am besten durch Behandeln der Acetylverbindung des Echinacosids mit Dimethylsulfat und Alkali durchführen. Bei dieser Umsetzung wird die Kaffeesäure als Dimethyläther abgespalten. Die Hydroxylgruppe, die damit verestert war, wird ebenfalls methyliert. Die Methylierung wird dann noch durch Behandlung mit Methyljodid und Silberoxyd vervollständigt. Das Produkt der vollständigen Methylierung ist ätherlöslich. Da es nicht kristallisiert erhalten werden konnte, ist es noch in rohem Zustand mit methanolischer Salzsäure hydrolysiert worden.

10 g reine Acetylverbindung werden in 200 cm³ Aceton gelöst und bei 50° unter starkem Rühren 10mal alle 10–15 Minuten mit je 5 cm³ Dimethylsulfat und 12 cm³ 30-proz. Natronlauge versetzt. Dann werden nochmals 100 cm³ Aceton hinzugefügt, worauf man unter fortgesetztem Rühren auf 80° erwärmt und den grössten Teil des Acetons abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird die alkalische Lösung, aus der sich ein gelbliches Harz abgeschieden hat, mehrmals ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterlässt nach dem Abdampfen 4,05 g des gelblichen Harzes. Eine weitere Menge dieses Methylierungsproduktes gewinnt man durch erneutes Methylieren der in der wässrigeren Fraktion noch enthaltenen Substanz.

Aus der alkalischen Lösung werden zuerst die sauren Bestandteile abgetrennt. Durch Ansäuern und Ausäthern des gebildeten weissen, pulverigen Niederschlages erhält man 1,39 g der Säurefraktion. Bei nachfolgenden Methylierungen kann noch etwas Säure abgetrennt werden, so dass sich die Gesamtausbeute dieser mit der Dimethylkaffeesäure identischen Verbindung auf 1,49 g erhöht (ber. aus 10 g Dekaacetyl-echinacosid 1,72 g Dimethylkaffeesäure). Die Dimethylkaffeesäure wird mehrmals aus wenig heissem Alkohol kristallisiert und schmilzt dann bei 181–182°.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208) Ber. C 63,43 H 5,80% Gef. C 63,51 H 6,10%

Das ätherlösliche Produkt der Methylierung mit Dimethylsulfat und Alkali stellt ein hellgelbes Harz dar und enthält 40% Methoxyl. Für die vollständige Methylierung aller Hydroxylgruppen, die für die weitere Aufarbeitung und die Schlussfolgerungen, die wir aus der Zusammensetzung der Spaltstücke ziehen wollen, wichtig ist, wird das Produkt noch mit Methyljodid und Silberoxyd nachmethyliert. 3,86 g werden zu diesem Zweck in 60 cm³ Methyljodid gelöst und mit 40 g Silberoxyd während 7 Stunden am Rückfluss gekocht. Die vom Silbersalz abfiltrierte Lösung wird eingedampft und erneut auf die gleiche Weise behandelt. Das vollständig methylierte Produkt ist von harziger Konsistenz; es wird beim Aufbewahren im Exsikkator fest und dient zu den im folgenden Abschnitt beschriebenen Versuchen.

6. Die Spaltung des vollständig methylierten Glykosids mit starker methanolischer Salzsäure. 7,5 g des Methylierungsproduktes, das die Kaffeesäure nicht mehr enthält, werden in 75 cm³ einer 2-n. methanolischen Salzsäure gelöst und während 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wird die schwach gelbliche Lösung mit Silbercarbonat neutralisiert, vom Silbersalz abfiltriert und der Rückstand nach dem Eindampfen des Filtrates in abs. Äther aufgenommen. Die von einer braunen Verunreinigung klar filtrierte Lösung hinterlässt nach dem Eindampfen 7,5 g eines schwach bräunlich gefärbten Sirups.

Dieses Produkt der Hydrolyse wird nun chromatographisch in seine Komponenten aufgeteilt. 5,0 g des Sirups werden in 500 cm³ eines Gemisches von abs. Äther und Petroläther 1:1 aufgenommen und durch eine Säule aus 150 g Aluminiumoxyd (Marke CIBA für chromatographische Zwecke) filtriert. Durch die Säule lässt man dann die in der folgenden Tabelle 1 angeführten Lösungsmittel laufen, fängt je 500 cm³ davon auf und bestimmt den Drehwert der darin enthaltenen Substanz.

Tabelle 1.

Eluate No.	Lösungsmittel	mg	Konsistenz der Substanz	$[\alpha]_D^{20}$ in Methanol
1	Abs. Äther-Petroläther 1:1	421,2	dünnflüssig	- 54,0°
2		1592,9	dünnflüssig	+ 47,1°
3		318,1	dünnflüssig	+ 103,0°
4		97,99	dünnflüssig	+ 93,2°
5		31,5	harzig	+ 75,4°
6		29,5	harzig	+ 25,6°
7		54,1	z. T. krist.	0
8	Abs. Äther	325,0	krist.	0
9		189,7	krist.	0
10		111,8	krist.	0
11		65,0	krist.	0
12		38,6	krist.	0
13		24,8	krist.	0
14		18,2	krist.	0
15		13,2	krist.	0
16	Chloroform-0,5% Methanol	408,4	harzig	+ 41,9°
17		710,6	harzig	+ 98,5°
18		192,3	harzig	+ 101,4°
19		79,2	harzig	+ 102,6°
20		45,6	harzig	+ 104,2°
21		34,4	harzig	+ 101,8°
22		23,9	harzig	+ 83,7°
23		15,6	harzig	+ 80,1°
24		13,0	harzig	+ 76,9°
25		7,3	harzig	
26	Methanol	36,9	braunes Harz	+ 67,7°
27		19,0	braunes Harz	

Wie aus dieser chromatographischen Trennung hervorgeht, werden mit Äther-Petroläther rasch zwei durch sehr verschiedene Drehwerte ausgezeichnete Substanzen herausgelöst. Darauf folgt mit abs. Äther eine optisch inaktive Verbindung. Die einheitlichen Portionen scheiden beim Eindampfen eisblumenartige Kristalle ab. Eine vierte, wieder positiv drehende Substanz, wird mit Methanol-haltigem Chloroform eluiert, womit praktisch die gesamte Substanz aus der Säule herausgelöst ist, denn Methanol nimmt daraus nur noch einen kleinen Rest eines bräunlichen Harzes auf.

Die Hydrolyse des vollständig methylierten Produktes liefert demnach 4 verschiedene Fraktionen, die sich wie folgt verteilen:

- No. 1 = Fraktion A Drehwert negativ,
 No. 2—6 = Fraktion B Drehwert positiv,
 No. 7—15 = Fraktion C inaktiv,
 No. 16—25 = Fraktion D Drehwert positiv.

Reinigung und Identifizierung der Fraktionen A und B. Die Eluate No. 2—6 der Tabelle 1 werden zur Abtrennung der negativ drehenden Substanz (Fraktion A) erneut chromatographiert. 1,90 g des dünnflüssigen Sirups werden in 100 cm³ Petroläther aufgenommen und durch eine Säule aus 60 g Aluminiumoxyd filtriert. Es

werden Portionen von je 100 cm³ Petroläther (No. 1—10) und von je 200 cm³ wasserfreiem Benzol (No. 11—20) einzeln aufgearbeitet, wie die folgende Tabelle 2 zeigt.

Die drei ersten Eluate dieses Chromatogramms werden mit dem Eluat No. 1 des vorhergehenden Chromatogramms (vgl. Tabelle 1) vereinigt. Der wasserklare, dünnflüssige Sirup (Fraktion A) wiegt 0,84 g. Aus den nun allmählich ansteigenden Drehwerten der folgenden Eluate dieser Säule geht hervor, dass ihnen auch noch negativ drehende Substanz beigemengt ist. No. 5—20 wiegen zusammen 1,34 g. Sie stellen ein schwach gelbliches, etwas dickflüssiges Öl (Fraktion B) dar.

Tabelle 2.

Eluate No.	Lösungsmittel	mg	$[\alpha]_D^{20}$ in Methanol
1	Petroläther je 100 cm ³	3,8	
2		172,8	– 56,4°
3		241,0	– 52,9°
4		93,0	0
5		64,6	+ 34,8°
6		45,6	+ 74,0°
7		35,1	+ 89,0°
8		29,2	+ 98,5°
9		25,1	+ 89,7°
10		21,2	+ 106,1°
11	Abs. Benzol je 200 cm ³	733,2	+ 109,2°
12		153,1	+ 118,4°
13		69,9	+ 114,4°
14		41,3	+ 112,0°
15		27,7	+ 112,8°
16		21,1	+ 106,8°
17		18,0	+ 104,2°
18		14,4	+ 95,5°
19		13,2	+ 75,8°
20		9,9	+ 88,4°

Fraktion A. Ein Teil (0,48 g) des dünnflüssigen Sirups wird noch einmal in Petroläther (120 cm³) gelöst und durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (40 g) filtriert. Die Drehwerte der einzelnen Eluate gehen aus der folgenden Tabelle 3 hervor:

Tabelle 3.

Eluate No.	Lösungsmittel	mg	$[\alpha]_D^{20}$ in Methanol
1	Petroläther je 120 cm ³	4,0	
2		229,2	– 56,2°
3		128,9	– 58,2°
4		49,9	– 60,1°
5		18,7	– 60,1°
6		13,0	
7		6,4	

Der dünnflüssige Sirup der vereinigten Eluate No. 2—5 wird mehrmals im Vakuum destilliert, wobei die Substanz ohne Rückstand bei 109—110°/12 mm destilliert.

$C_{10}H_{20}O_5$	Ber. C 54,51	H 9,16	OCH_3 (4) 56,32%
(220,16)	Gef. „ 54,25; 54,11	„ 9,30; 9,38	„ 54,91; 55,15%

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -20,1^{\circ}$ ($c = 2,24$ in Wasser).

$[\alpha]_D^{20} = -58,3^{\circ}$ ($c = 0,57$ in Methanol).

$[\alpha]_D^{20} = -56,8^{\circ}$ ($c = 2,42$ in Alkohol).

Diese Substanz erweist sich nach Analyse und Eigenschaften als 2,3,4-Trimethyl- α -methyl-L-rhamnosid. Der Drehwert in wässriger Lösung ist etwas höher als er in der Literatur (-15°)¹⁾ angegeben wird; in alkoholischer Lösung stimmt er mit dem Wert der Literatur recht gut überein.

Aus der Rohausbeute an Trimethyl-methyl-rhamnosid, das nach der Hydrolyse des Methylierungsproduktes erhalten wird und, gewichtsmässig etwa $\frac{1}{4}$ des Ausgangspräparates ausmacht, geht hervor, dass das Echinacosid nur 1 Mol Rhamnose enthält. Wie im 3. Abschnitt gezeigt wurde, konnte die Rhamnose bereits nach der Hydrolyse des Echinacosids mit Säure als Phenylsazon nachgewiesen werden.

Fraktion B. Zur weiteren Reinigung dieser Fraktion wurden die Eluate No. 11—16 der Tabelle 2 vereinigt und erneut chromatographiert. Dabei steigt der Drehwert einzelner Anteile auf über $+130^{\circ}$. Die stärker drehenden Anteile werden vereinigt und durch mehrmalige fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt. Die Verbindung destilliert, ohne einen Rückstand zu hinterlassen, bei 138—139°/12 mm und bildet dann einen farblosen Sirup.

$C_{11}H_{22}O_6$	Ber. C 52,77	H 8,87	OCH_3 (5) 61,95%
(250,18)	Gef. „ 52,59	„ 8,74	„ 60,23%

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +133,0^{\circ}$ ($c = 0,86$ in Methanol).

$[\alpha]_D^{20} = +131,3^{\circ}$ ($c = 0,66$ in Alkohol).

Analyse und Eigenschaften stehen im Einklang mit dem 2,3,4,6-Tetramethyl- α -methyl-D-glucopyranosid²⁾. In der Literatur wird für die optische Drehung dieser Verbindung in alkoholischer Lösung ein höherer Wert angegeben ($+153,9^{\circ}$)³⁾. Unser Präparat scheint demnach noch eine geringe Menge der β -Verbindung zu enthalten.

Wie später (S. 1892) gezeigt werden wird, kann dieselbe vollständig methylierte Glucose auch aus der besser zu reinigenden, kristallisierenden Fraktion D hergestellt werden. Bei dem so gewonnenen Produkt, dessen Siedepunkt mit dem der vorliegenden Verbindung genau übereinstimmt, liegt der Drehwert im Bereich der Literaturangaben.

Fraktion C. Die nach Tabelle 1 erhaltenen optisch inaktiven Eluate No. 7—15 kristallisieren bereits nach einigem Stehen. Die Lösung von 0,90 g des Rohkristallisates in 10 cm³ abs. Äther zeigt nach dem Vermischen mit 20 cm³ warmem Hexan allmählich eine Trübung und scheidet etwas harzige Substanz ab, von der abgegossen wird. Danach scheiden sich grosse, wasserklare, schief abgeschnittene Platten ab. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz im Hochvakuum fraktioniert destilliert, wobei schon bei der 2. Destillation die gesamte Substanz bei 93—95°/0,01—0,005 mm übergeht. Das Destillat erstarrt sehr rasch zu einer Kristallmasse vom Smp. 48—49°.

$C_{10}H_{14}O_3$	Ber. C 65,93	H 7,75	OCH_3 (2) 34,06%
(182,1)	Gef. „ 65,83; 65,93	„ 7,74; 7,91	„ 34,10; 33,87%

Molekulargewicht (nach Rast): $C_{10}H_{14}O_3$ Ber. MG = 182,1 Gef. MG = 185,9

¹⁾ Hirst & Macbeth, Soc. **1926**, 22. Die Bestimmungen wurden mit wesentlich konzentrierteren Lösungen ausgeführt (11-proz.).

²⁾ Th. Purdie & J. C. Irvine, Soc. **83**, 1021 (1903); **85**, 1049 (1904); W. N. Haworth, Soc. **107**, 13 (1915).

³⁾ Die Literaturangaben beziehen sich auf Bestimmungen in wesentlich konzentrierteren Lösungen.

p-Nitrobenzoat: 60 mg der Substanz werden in 0,5 cm³ Pyridin gelöst und mit 120 mg p-Nitrobenzoylchlorid in 3 cm³ Chloroform umgesetzt. Nach 5 Stunden wird mit Chloroform verdünnt und der Reihe nach mit 2-n. Salzsäure, Wasser, 2-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft, worauf der Rückstand, ein gelbliches Öl (120 mg), alsbald kristallisiert. Nach dem Aufnehmen des Rohkristallisates in siedendem Hexan und Konzentrieren der klaren Lösung auf dem Wasserbad bis zur Trübung kristallisiert das sich abscheidende gelbe Öl allmählich in Blättchen durch. Zur Analyse werden diese nochmals aus Hexan umkristallisiert. Das reine p-Nitrobenzoat vom Smp. 85° wird zur Analyse bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

C₁₇H₁₇O₆N (331,1) Ber. N 4,23% Gef. N 4,45; 4,37%

Die Fraktion C stimmt in allen ihren Eigenschaften und in der Zusammensetzung mit dem von *Fulton & Robinson*¹⁾ synthetisch gewonnenen β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthanol überein.

Fraktion D. Die in den Eluaten No. 16–25 der Tabelle 1 enthaltene stark positiv drehende Substanz wurde zur weiteren Reinigung vorerst nochmals an einer Aluminiumoxyd-Säule chromatographiert. Eine Lösung von 1,40 g der gelblichen, zähflüssigen Substanz in 150 cm³ abs. Äther liess man durch eine Säule von 45 g Aluminiumoxyd laufen und wusch die Säule zuerst mit Äther, dann mit methanolhaltigem Chloroform nach. Die Substanzmengen und die Drehwerte der einzelnen Eluate sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt:

Tabelle 4.

Eluate No.	Lösungsmittel	mg	$[\alpha]_D^{20}$ in Methanol
1	Abs. Äther	7,1	
2		112,8	+ 10,0°
3		61,8	+ 12,1°
4		30,7	+ 12,2°
5		25,1	+ 24,9°
6		20,8	+ 30,1°
7		19,2	+ 52,1°
8	Chloroform + 0,5% Methanol	370,8	+ 104,2°
9		438,3	+ 113,2°
10		114,4	+ 109,3°
11		58,4	+ 111,3°
12		35,2	+ 113,6°
13		24,4	+ 117,7°
14		18,6	+ 114,2°
15		15,6	+ 112,2°
16		12,1	+ 113,6°
17		10,1	+ 111,4°

Die aus der Säule mit abs. Äther eluierten Anteile kristallisieren z. T. schon beim Animpfen mit der Verbindung aus Fraktion C. Die mit methanolhaltigem Chloroform eluierten Anteile hinterlassen beim Abdampfen zähflüssige, gelbliche Rückstände, von denen einzelne (z. B. No. 9 und 10) nach längerem Stehen zu kristallisieren beginnen. Beim Verreiben des Eindampfrückstandes (1 g) dieser vereinigten Eluate mit wenig abs. Äther scheiden sich allmählich Kristalle (0,69 g) ab, die nochmals in ca. 40 cm³

¹⁾ *J. D. Fulton & R. Robinson, Soc. 1933, 1463.*

siedendem Äther gelöst werden. Aus der klaren, auf etwa die Hälfte konzentrierten Lösung erscheinen glashelle Prismen, die bei 79° schmelzen. Aus Äther-Hexan (1:2) kristallisiert die Substanz in Prismen und Spiessen und hinterlässt bei der Destillation im Hochvakuum bei 102°/0,005—0,001 mm keinen Rückstand. An den kälteren Stellen des Gefässes kristallisiert das farblose Destillat sofort durch. Der Smp. dieser Kristalle liegt bei 79—80°.

$C_9H_{18}O_6$ Ber. C 48,61 H 8,17 OCH_3 (3) 41,86%
(222,15) Gef. „ 48,68; 48,82 „ 8,27; 8,22 „ 41,60; 42,16%

Molekulargewicht (nach *Rast*): $C_9H_{18}O_6$ Ber. MG = 222,15 Gef. MG = 228

Optische Drehung des Analysenpräparates: $[\alpha]_D^{20} = +161,6^\circ$ ($c = 0,37$ in Methanol).

Ein anderes Präparat (Smp. 79°) zeigte die folgenden Werte:

$[\alpha]_D^{20} = +156,3^\circ$ ($c = 0,50$ in Methanol).

$[\alpha]_D^{20} = +157,5^\circ$ ($c = 0,48$ in Alkohol).

In der Zusammensetzung und den physikalischen Eigenschaften stimmt die Fraktion D mit dem in der Literatur beschriebenen 2,3-Dimethyl- α -methyl-D-glucopyranosid¹⁾ überein. Die Drehwerte unserer Präparate liegen etwas höher als sie in der Literatur (+143,0° in Alkohol) angegeben werden.

Die Fraktion D (Dimethyl-methylglucosid) kann durch Methylierung in die Fraktion B (Tetramethyl-methylglucosid) übergeführt werden. Die kristallisierte Fraktion D liefert nach zweimaliger Behandlung mit Methyljodid und Silberoxyd einen Sirup, der bei 138—141°/12 mm vollständig destilliert. Nach der Adsorption aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd destilliert das Präparat bei 138—139°/12 mm.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +147,2^\circ$ ($c = 0,52$ in Alkohol).

Das Präparat zeigt dieselben Eigenschaften wie das aus der Fraktion B gewonnene 2,3,4,6-Tetramethyl- α -methyl-D-glucopyranosid. Das über das kristallisierte Dimethyl-methylglykosid der Fraktion D dargestellte Präparat besitzt einen noch ein wenig tieferen Drehwert als er in der Literatur (+153,9°) angegeben wird.

7. Die partielle Spaltung des vollständig methylierten Glykosids mit schwacher methanolischer Salzsäure. Die Lösung von 5,5 g des Methylierungsproduktes, wie es nach Abschnitt 5 aus dem Echinacosid unter Abspaltung der Kaffeesäure erhalten wurde, wird in 55 cm³ einer 0,26-n. methanolischen Salzsäure während 6 Stunden am Rückfluss gekocht und wie im 6. Abschnitt beschrieben aufgearbeitet. Aus dem hellgelblichen Öl (5,6 g) scheiden sich nach dem Aufnehmen in wenig abs. Äther rasch feine Kristallnadeln (1,62 g) ab, die zuerst aus Benzol-Hexan (1:4) und dann aus der 10fachen Menge heissem Essigester umkristallisiert werden. Die reine Verbindung vom Smp. 123—124° wurde zur Analyse im Vakuum bei 50° getrocknet.

$C_{28}H_{46}O_{13}$ Ber. C 56,90 H 7,86 OCH_3 (7) 42,01%
(590,4) Gef. „ 57,07; 56,88 „ 7,39; 8,06 „ 41,70; 42,52%

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24,3^\circ$ ($c = 0,41$ in Methanol).

$[\alpha]_D^{20} = -25,1^\circ$ ($c = 0,45$ in Chloroform).

Beim Kochen dieser kristallisierten Verbindung mit 2-n. methanolischer Salzsäure wird ein Sirup erhalten, der durch Chromatographie an Aluminiumoxyd nach dem Muster der Tabelle 1 nahezu quantitativ in die folgenden Komponenten aufgeteilt werden konnte:

β -(2,3-Dimethoxyphenyl)-äthanol (entspricht Fraktion C des 6. Abschnitts),

2,3-Dimethyl- α -methyl-D-glucopyranosid (entspricht Fraktion D),

2,3,4,6-Tetramethyl- α -methyl-D-glucopyranosid (entspricht Fraktion B).

Aus diesem Abbau durch saure Hydrolyse geht hervor, dass der methoxylfreie Grundkörper dieser kristallisierten Verbindung vom Smp. 123° ein Glucosid des Brenzcatechinäthanolis mit 2 Mol Glucose darstellt. Es ist aus dem vollständig methylierten Produkt, das die Kaffeesäure des genuine Glykosids bereits nicht mehr enthält, durch Abspaltung des Rhamnoseresestes entstanden.

¹⁾ J. C. Irvine & J. P. Scott, Soc. 103, 571 (1913).

Zusammenfassung.

Aus den Wurzeln der nordamerikanischen Komposite *Echinacea angustifolia* D. C. konnte eine wasserlösliche, kristallisierte Verbindung $C_{35}H_{46}O_{20}$ in einer Ausbeute von ca. 1% isoliert werden. Dieses mit Echinacosid bezeichnete Naturprodukt ist optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20} = -56,5^\circ$, in Wasser) und besitzt eine schwache antibakterielle Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Streptokokken*.

Abbaureaktionen, die hauptsächlich mit Methylierungsprodukten des Echinacosids durchgeführt wurden, führten zu dem Ergebnis, dass in ihm ein Glykosid des Brenzcatechin-äthanolis vorliegt. Die Zuckerkomponente besteht aus 2 Mol D-Glucose und 1 Mol L-Rhamnose. Das mit dem Aglucon verknüpfte Glucosemolekül ist ausserdem mit 1 Mol Kaffeesäure verestert, der hauptsächlich die antibakterielle Wirkung zukommt. Aus den Spaltprodukten der durch vollständige Methylierung gewonnenen Polymethoxy-Verbindungen ist für das Echinacosid die in Formel I zum Ausdruck gebrachte Struktur ermittelt worden.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

239. Zur Kenntnis der Triterpene.

156. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution des Lanostadienols

von W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger und L. Ruzicka.

(2. IX. 50.)

Die Konstitution des tetracyclischen, sekundären Alkohols Lanostadienol (Lanosterin, $C_{30}H_{50}O$, I)²⁾, welcher aus dem Wollfett der Schafe und aus den Mutterlaugen von der Herstellung des Ergosterins aus Hefe gewonnen wird, ist noch wenig bekannt. Von den zwei Doppelbindungen des Lanostadienols liegt eine in einer Isobutenyl-Gruppe vor und lässt sich katalytisch hydrieren³⁾; dabei entsteht das Lanostenol (Dihydro-lanosterin, $C_{30}H_{52}O$, II) das auch aus dem Wollfett der Schafe isoliert worden ist. Die zweite, im Ringsystem liegende Doppelbindung konnte dagegen katalytisch nicht hydriert werden. C. B. Roth & O. Jeger⁴⁾ haben vor kurzem an Hand des IR.-Absorp-

¹⁾ 155. Mitt. Helv. **33**, 1835 (1950).

²⁾ Zur Nomenklatur vgl. L. Ruzicka, R. Denss & O. Jeger, Helv. **28**, 759 (1945).

³⁾ H. Wieland, H. Passedach & A. Ballauf, A. **529**, 68 (1937); H. Wieland & W. Benend, Z. physiol. Ch. **274**, 215 (1942); L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv. **27**, 472 (1944).

⁴⁾ Helv. **32**, 1620 (1949).

Zusammenfassung.

Aus den Wurzeln der nordamerikanischen Komposite *Echinacea angustifolia* D. C. konnte eine wasserlösliche, kristallisierte Verbindung $C_{35}H_{46}O_{20}$ in einer Ausbeute von ca. 1% isoliert werden. Dieses mit Echinacosid bezeichnete Naturprodukt ist optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20} = -56,5^\circ$, in Wasser) und besitzt eine schwache antibakterielle Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Streptokokken*.

Abbaureaktionen, die hauptsächlich mit Methylierungsprodukten des Echinacosids durchgeführt wurden, führten zu dem Ergebnis, dass in ihm ein Glykosid des Brenzcatechin-äthanolis vorliegt. Die Zuckerkomponente besteht aus 2 Mol D-Glucose und 1 Mol L-Rhamnose. Das mit dem Aglucon verknüpfte Glucosemolekül ist ausserdem mit 1 Mol Kaffeesäure verestert, der hauptsächlich die antibakterielle Wirkung zukommt. Aus den Spaltprodukten der durch vollständige Methylierung gewonnenen Polymethoxy-Verbindungen ist für das Echinacosid die in Formel I zum Ausdruck gebrachte Struktur ermittelt worden.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

239. Zur Kenntnis der Triterpene.

156. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution des Lanostadienols

von W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger und L. Ruzicka.

(2. IX. 50.)

Die Konstitution des tetracyclischen, sekundären Alkohols Lanostadienol (Lanosterin, $C_{30}H_{50}O$, I)²⁾, welcher aus dem Wollfett der Schafe und aus den Mutterlaugen von der Herstellung des Ergosterins aus Hefe gewonnen wird, ist noch wenig bekannt. Von den zwei Doppelbindungen des Lanostadienols liegt eine in einer Isobutenyl-Gruppe vor und lässt sich katalytisch hydrieren³⁾; dabei entsteht das Lanostenol (Dihydro-lanosterin, $C_{30}H_{52}O$, II) das auch aus dem Wollfett der Schafe isoliert worden ist. Die zweite, im Ringsystem liegende Doppelbindung konnte dagegen katalytisch nicht hydriert werden. C. B. Roth & O. Jeger⁴⁾ haben vor kurzem an Hand des IR.-Absorp-

¹⁾ 155. Mitt. Helv. **33**, 1835 (1950).

²⁾ Zur Nomenklatur vgl. L. Ruzicka, R. Denss & O. Jeger, Helv. **28**, 759 (1945).

³⁾ H. Wieland, H. Passedach & A. Ballauf, A. **529**, 68 (1937); H. Wieland & W. Benend, Z. physiol. Ch. **274**, 215 (1942); L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv. **27**, 472 (1944).

⁴⁾ Helv. **32**, 1620 (1949).

tionsspektrums des ungesättigten Grundkohlenwasserstoffes Lanosten, der aus Lanostenol zugänglich ist und mit demselben in der Lage der reaktionsträgen Doppelbindung übereinstimmt, festgestellt, dass diese Doppelbindung vierfach substituiert ist und demnach in der Gruppierung (1) vorliegt. In dieser Mitteilung beschreiben wir Umwandlungs- und Abbaureaktionen im Bezirke der nicht hydrierbaren Doppelbindung des Lanostenols, welche die Ergebnisse früherer Untersuchungen ergänzen und zusammen mit diesen zur Aufstellung einer vorläufigen Partialformel für das Lanostadienol führten.



Bei der Oxydation des Lanostenol-acetats $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_2$ (III) mit Selendioxyd in siedender Eisessig-Lösung¹⁾ oder mit Benzopersäure bei Zimmertemperatur²⁾ bzw. durch Umsetzung mit N-Bromsuccinimid³⁾ erhält man ein zweifach ungesättigtes Acetat $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_2$ (IV), das mit dem Dihydro-agnosterin-acetat (aus dem Wollfett der Schafe) identisch ist¹⁾4). An Hand des UV.-Absorptionsspektrums (Maximum bei $243 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,2$) sind die beiden Doppelbindungen von IV konjugiert und liegen in zwei verschiedenen Ringen. Im IR.-Absorptionsspektrum von IV (Figur A, Kurve 1)⁵⁾ kommt eine sehr starke δ -(CH)-Frequenz der Gruppierung $-\text{CH}=\text{C}<$ bei 814 cm^{-1} vor und eine ziemlich schwache $\nu(\text{CC})$ -Frequenz bei 1602 cm^{-1} , woraus man auf die Anwesenheit einer Butadien-Bindung mit mindestens einer Gruppierung $-\text{CH}=\text{C}<$ schliessen kann⁶⁾. Bei verschiedenen Umsetzungen die vom Lanostenol zum Dihydro-agnosterin führen, muss also eine Allylumlagerung stattfinden⁷⁾.

Bei der energischen Oxydation des Dihydro-agnosterin-acetats (IV) mit Chromsäure erhielten *L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr*⁸⁾ das einfach ungesättigte Acetoxy-lanosten-dion $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_4$ (V). Die Verbindung V entsteht ferner bei der Oxydation des Lanostenol-acetats (III) mit Chromsäure bei 80° ⁸⁾9), sowie bei der Behandlung von III unter milden Bedingungen mit Ozon¹⁰⁾ und, wie wir in dieser Arbeit

¹⁾ *L. J. Bellamy & C. Dorée*, Soc. **1941**, 176.

²⁾ *M. J. Birchenough & J. F. McGhie*, Soc. **1949**, 2038.

³⁾ *C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer*, Soc. **1949**, 570.

⁴⁾ *L. Ruzicka, R. Denss & O. Jeger*, Helv. **29**, 204 (1946).

⁵⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten IR.-Absorptionsspektren wurden auf einem Baird-, double-beam"-Spektrographen in Nujol-Paste aufgenommen.

⁶⁾ Für Butadien wurden die entsprechenden $\nu(\text{CC})$ -Frequenzen bei 1598 cm^{-1} gefunden; vgl. *K. W. F. Kohlrausch*, Hand- und Jahrbuch der chemischen Physik, Bd. VII, S. 305.

⁷⁾ Vgl. auch *C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer*, Soc. **1949**, 570.

⁸⁾ Helv. **27**, 472 (1944).

⁹⁾ Vgl. auch *H. Wieland & E. Joost*, A. **546**, 103 (1941).

¹⁰⁾ *A. C. Muhr*, Über die triterpenartigen Bestandteile des Wollfettes, Diss. ETH., Zürich 1945.

beschreiben, beim Erhitzen mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung. Man kann daher annehmen, dass bei der Entstehung von V keine Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts stattfinden und dass diese Verbindung die gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome wie das Lanostadienol besitzt.

Für das Acetoxy-lanosten-dion (V) wurde bereits früher an Hand des UV.-Absorptionsspektrums ($\lambda_{\max} = 275 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 3,94$) die En-1,4-dion-Gruppierung (2) abgeleitet¹⁾. Im IR.-Absorptionsspektrum von V (Figur A, Kurve 2) treten neben der Carbonyl-Frequenz der Acetat-Gruppe (1728 cm^{-1}) zwei sehr intensive Banden bei 1660 cm^{-1} und 1670 cm^{-1} (Schulter) auf. Es ist wahrscheinlich, dass diese beiden Banden der En-1,4-dion-Gruppierung zuzuschreiben sind. Dagegen tritt keine der C=C-Gruppe zuzuschreibende Bande auf.



Da erfahrungsgemäss C=C-Gruppen konjugiert zu Carbonyl-Gruppen stark IR.-aktiv sind, so ist auf Grund des Fehlens dieser Frequenz im Spektrum von V zu schliessen, dass es sich hierbei um eine zentrosymmetrische Gruppierung des Typs (2) handelt. Ferner ist die Aufspaltung der beiden $\nu(\text{CO})$ -Frequenzen verhältnismässig klein. Dies weist auf eine räumliche Trennung der beiden Carbonyl-Gruppen hin.

C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer²⁾ haben das Acetoxy-lanosten-dion (V) mit Selendioxyd in Eisessig-Acetanhydrid-Lösung weiter oxydiert und erhielten dabei ein Gemisch von Oxydationsprodukten, aus welchem ein Präparat der Bruttoformel $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_5$ („Triketodihydro-lanosteryl-acetat“) isoliert wurde. Diese Autoren nahmen an, dass bei der Umsetzung von V mit Selendioxyd unter Verlust von 2 Wasserstoffatomen ein drittes Carbonyl in die Molekel eingeführt wird. Wir haben diese Oxydation bei genau gleichen Reaktionsbedingungen mehrmals wiederholt und gefunden, dass dabei, im Gegensatz zu Beobachtungen von Dorée und Mitarbeitern, vorwiegend eine zweite Doppelbindung in Konjugation zu der in V vorliegenden Gruppierung (2) eingeführt wird. Das so gewonnene Acetoxy-lanostadien-dion $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (VI) weist im UV. ein weitgehend gleiches Absorptionsspektrum auf wie V, mit einem Maximum bei $275 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,2$ (Figur B, Kurve 1)³⁾.

¹⁾ Helv. **27**, 472 (1944).

²⁾ Soc. **1949**, 570.

³⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

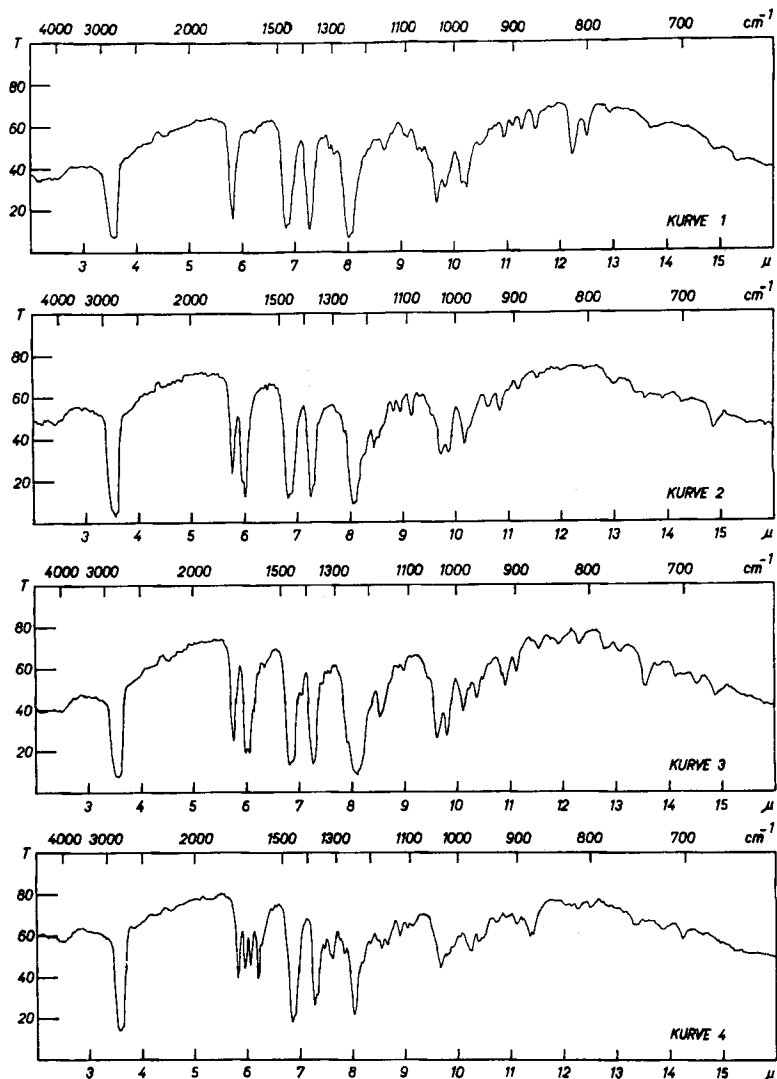


Fig. A.

Kurve 1: Dihydro-agnosterin-acetat (IV).

Kurve 2: Acetoxy-lanosten-dion (V).

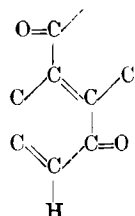
Kurve 3: Acetoxy-lanostadien-dion (VI).

Kurve 4: $\Delta^{10,11:13,18}$ -2-Acetoxy-12,19-dioxo-oleadien (XXIV).

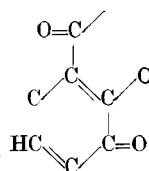
Die Diskussion des IR.-Absorptionsspektrums von VI (Figur A, Kurve 3) ergibt folgendes. Im Gegensatz zum Spektrum von V tritt hier bei 812 cm^{-1} eine mittelstarke Bande auf; ferner findet man in der 1600 cm^{-1} -Region zunächst zwei Banden bei 1575 cm^{-1} (Schulter)¹⁾

¹⁾ Es lässt sich noch nicht entscheiden, ob die bei 1602 cm^{-1} auftretende Schulter an Stelle der 1575 cm^{-1} -Bande des Systems von Carbonyl- und C=C-Gruppe erscheint.

und 1602 cm^{-1} (Schulter). In derselben Region treten zwei Banden bei 1651 cm^{-1} und 1668 cm^{-1} (stark) auf, ferner die der Acetat-Gruppe zuzuschreibende Bande bei 1738 cm^{-1} . Man darf hieraus folgern, dass in VI in Konjugation zur oben abgeleiteten Gruppierung (2) noch eine C=C-Doppelbindung hinzukommt, deren eines Kohlenstoffatom noch ein Wasserstoffatom trägt. Schliesslich sind im IR.-Spektrum von VI alle ν -Frequenzen erwartungsgemäss etwas tiefer als in Figur A, Kurve 2. Für die Verbindung VI ist demnach eine von den beiden Gruppierungen (3) oder (4) in Erwägung zu ziehen.



(3)



(4)

Ein sehr ähnliches UV.-Absorptionsspektrum wie VI weist das $\Delta^{10,11;13,18}$ -2-Acetoxy-12,19-dioxo-oleadien (XXIV) auf¹⁾ ($\lambda_{\text{max}} = 280\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,1$), das bekanntlich in den Ringen C, D und E die ungesättigte Gruppierung (3) enthält. Dagegen zeigt das IR.-Spektrum von XXIV (Figur A, Kurve 4) in der in Betracht kommenden 1600 cm^{-1} -Region erwartungsgemäss erhebliche Unterschiede gegen dasjenige von VI. Zunächst findet man auch hier eine analoge Bande bei 813 cm^{-1} . In der 1600 cm^{-1} -Region treten aber jetzt Banden bei 1595 cm^{-1} (Schulter) und 1613 cm^{-1} auf, dann bei 1642 und 1678 cm^{-1} und schliesslich die Acetat-Bande bei 1712 cm^{-1} . Man kann hieraus sowie auf Grund der Deutung des IR.-Spektrums von V folgern, dass auch hier ein konjugiertes System von CO- und C=C-Gruppen vorliegt, in welchem die CO-Gruppen durch eine wahrscheinlich vierfach substituierte C=C-Bindung getrennt sind und zu einer der beiden CO-Gruppen eine Gruppe $-\text{CH}=\text{C}<$ konjugiert ist. Die hohe Intensität der Bande bei 1613 cm^{-1} weist auf eine auch nicht annähernd zentrosymmetrische Anordnung hin; ferner ist die Aufspaltung der CO-Banden grösser als im IR.-Spektrum von VI. Diese Tatsache legt eine räumliche Annäherung der beiden CO-Gruppen nahe, in Übereinstimmung mit der leichten Bildung eines Pyridazin-Derivates beim Erhitzen von XXIV mit Hydrazin.

Durch weitere energische Oxydation des Acetoxy-lanostadiendions (VI) mit Selendioxyd in Dioxan-Lösung bei 180° wird in VI eine dritte Carbonyl-Gruppe eingeführt, und in guter Ausbeute bildet sich das zweifach ungesättigte Acetoxy-lanostadien-trion $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (VII), das im UV. ein Absorptionsmaximum bei $285\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,0$ (Figur B, Kurve 2) aufweist und an Hand seiner physikalischen Konstanten

¹⁾ L. Ruzicka & O. Jeger, *Helv.* **24**, 1236 (1941).

mit dem erwähnten „Triketo-dihydro-lanosteryl-acetat $C_{32}H_{48}O_5$ “ von *C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer*¹⁾ identisch sein dürfte. Die von uns für dieses Oxydationsprodukt bevorzugte wasserstoffärmere Bruttoformel macht den Übergang von VI in VII plausibel. Diese Bruttoformel lässt sich an Hand des IR.-Absorptionsspektrums

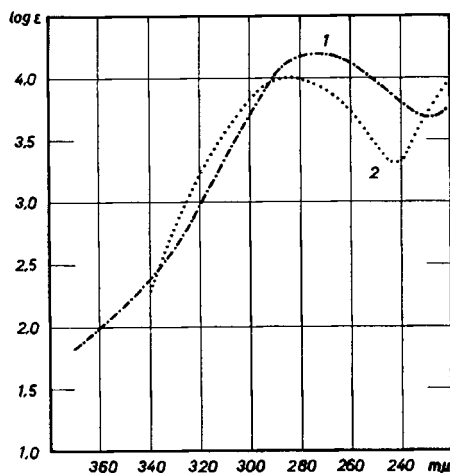
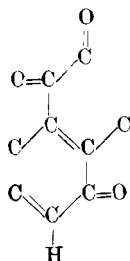


Fig. B.

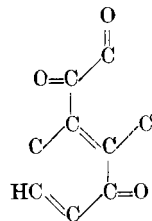
Kurve 1: Acetoxy-lanostadien-dion (VI).

Kurve 2: Acetoxy-lanostadien-trion (VII).

(Figur C, Kurve 1) stützen. Es tritt wieder eine Bande bei 819 cm^{-1} in Erscheinung, und es finden sich Banden bei 1568, 1595 (Schulter)²⁾ 1619 (Schulter), 1635, 1670, 1705 und 1718 (Schulter) cm^{-1} , die sich folgendermassen deuten lassen. Die Banden 1568 (oder 1595 cm^{-1})²⁾ und 1619 cm^{-1} dürften von 2 C=C-Gruppen herrühren, von welchen die eine vierfach, die andere dreifach substituiert ist. Die Banden 1635 und 1670 entsprechen den Banden 1642 und 1678 cm^{-1} von der Verbindung VI. Die neu dazu gekommene Bande 1705 cm^{-1} entspricht vermutlich der neuen CO-Gruppe, die einer anderen benachbart ist. Die Acetat-Bande (1718 cm^{-1}) fällt hier fast mit einer der (CO)-Banden bei 1705 cm^{-1} zusammen.



(5)



(6)

¹⁾ Soc. 1949, 570.

²⁾ Vgl. Fussnote 1, Seite 1896.

Für das Acetoxy-lanostadien-trion (VII) kann man demnach eine von den beiden Gruppierungen (5) oder (6) in Betracht ziehen.

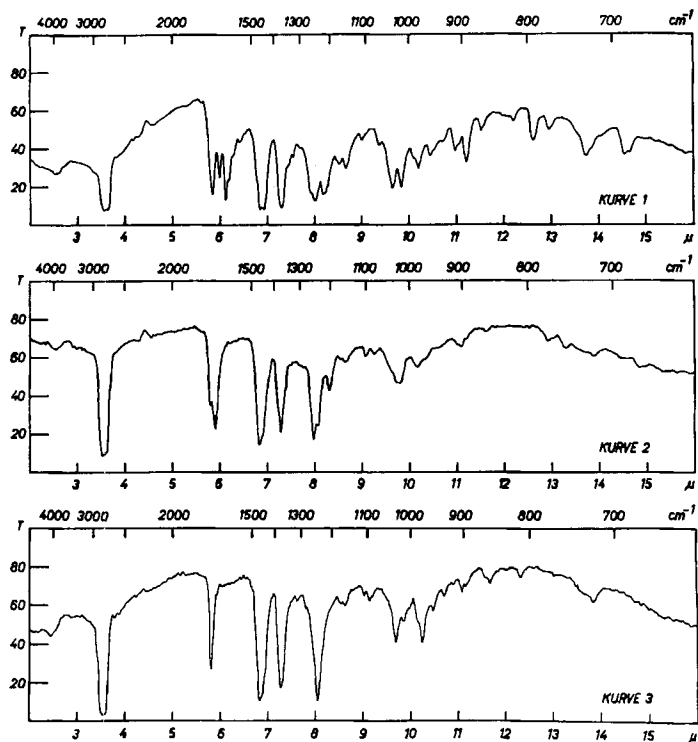


Fig. C.

Kurve 1: Acetoxy-lanostadien-trion (VII).

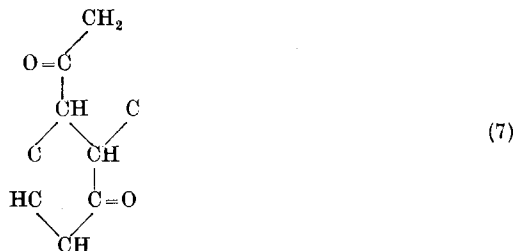
Kurve 2: Acetoxy-lanostan-dion (VIII).

Kurve 3: Isomeres Lanostenol-acetat (XIX).

Die Verbindung VII reagiert auch bei energischen Bedingungen nicht mit o-Phenyldiamin und gibt mit alkoholischer Eisen(III)-chlorid-Lösung keine Farbreaktion, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *C. Dorée* und Mitarbeitern. Der Nachweis der 1,2-Diketo-Gruppierung von VII auf chemischem Wege gelang bei der Umsetzung mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung, wobei saure Oxydationsprodukte entstanden, über deren Untersuchung wir später berichten möchten.

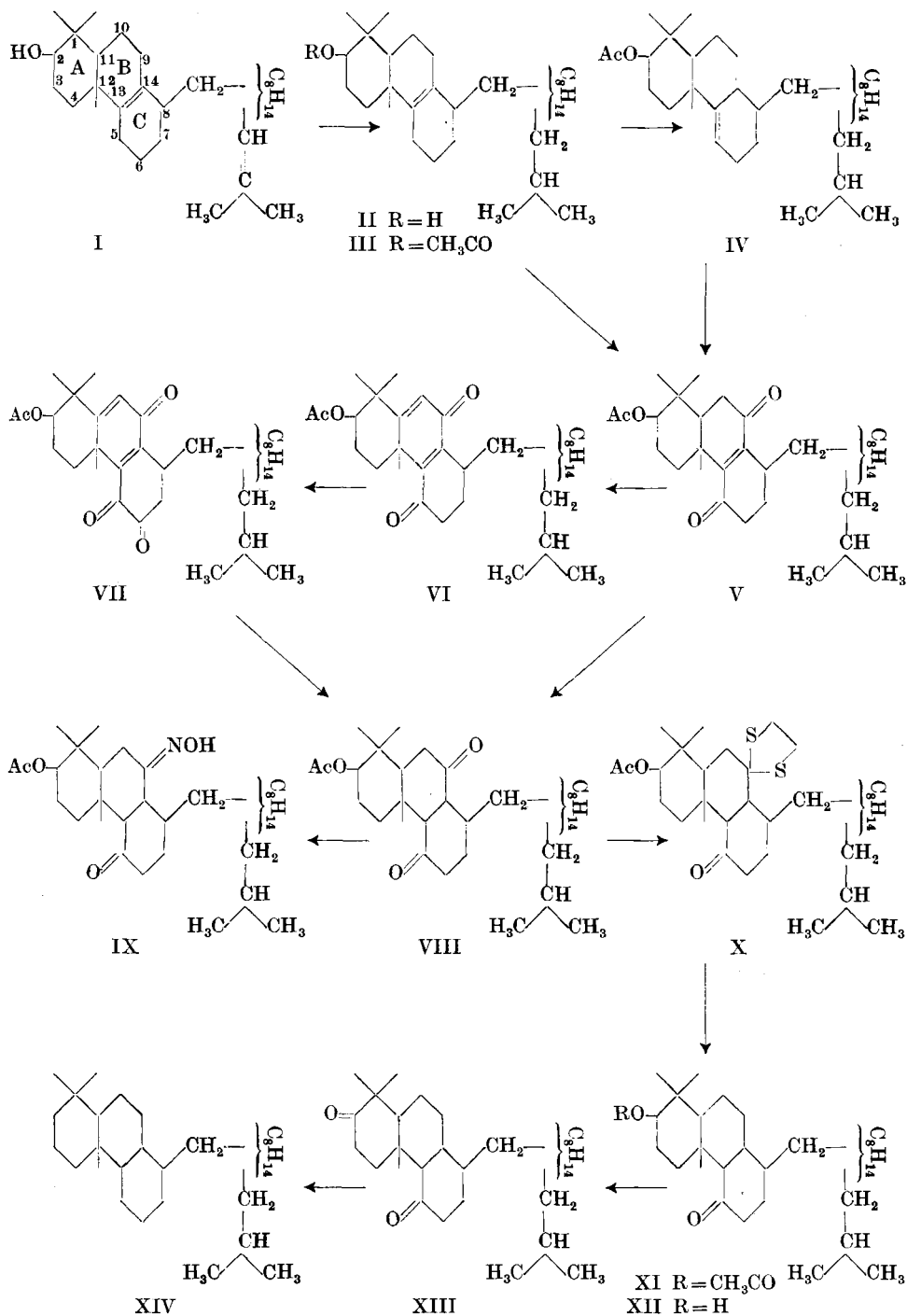
Es ist wahrscheinlich, jedoch noch nicht eindeutig bewiesen, dass die Bildung des Acetoxy-lanostadien-trions (VII) ohne Umlagerung des Gerüsts stattfindet und dieses Oxydationsprodukt die gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome wie das Lanostadienol aufweist. Diese Annahme stützt sich auf die Tatsache, dass sowohl bei der milden Reduktion von VII nach *Clemmensen* wie auch bei der Behandlung des Acetoxy-lanosten-dions (V) mit Zink in Eisessig die

Bildung des gesättigten Acetoxy-lanostan-dions $C_{32}H_{52}O_4$ (VIII) beobachtet worden ist¹⁾. Wir haben bereits gezeigt, dass in V wahrscheinlich das unveränderte Skelett des Lanostadienols vorliegt; da beim Übergang von V in VIII das Eintreten von Umlagerungen unwahrscheinlich ist, kann für das Acetoxy-lanostadien-trion (VII) das gleiche Kohlenstoffgerüst wie beim Lanostadienol angenommen werden. Für das Acetoxy-lanostan-dion (VIII) kommt die Gruppierung (7) in Betracht, die zu einer starken Absorptionsbande bei 1697 cm^{-1} im IR.-Absorptionsspektrum (Figur C, Kurve 2) führt, in Übereinstimmung mit den Erfahrungen, die bei 1,4-Diketonen gesammelt wurden.



Von den beiden in 1,4-Stellung liegenden Carbonylen des Acetoxy-lanostan-dions (VIII) zeigt sich eines reaktionsträge und konnte mit Ketonreagenzien nicht nachgewiesen werden. So lieferte die Verbindung VIII mit Hydroxylamin nur ein Monoxim (IX) und bei der Behandlung mit Äthylendithioglykol und Salzsäure nur ein Monothioacetal (X). Durch reduktive Entschwefelung mit *Raney*-Nickel entstand aus X das Acetoxy-lanostanon (XI). Bei alkalischer Verseifung ging XI in das Hydroxy-lanostanon (XII) über, das mit Acetanhydrid-Pyridin zu XI reacctyliert wurde und bei milder Oxydation mit Chromsäure das gesättigte Diketon Lanostan-dion (XIII) lieferte. Energische Reduktion von XIII nach *Clemmensen* führte schliesslich zum Ersatz der beiden Carbonyle durch Methylen-Gruppen. Auf diesem Wege gelang es erstmals, den gesättigten Kohlenwasserstoff Lanostan (XIV) herzustellen, der bei $98-99^\circ$ schmilzt und eine spez. Drehung von $+34^\circ$ (in Chloroform) aufweist. Des weiteren entstand bei der Reduktion des Acetoxy-lanostan-dions (VIII) mit Lithiumaluminiumhydrid das Lanostan-triol (XV), das wir in reiner Form nicht isoliert haben. Die Acetylierung von XV mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° führte nur zu einem Triol-diacetat (XVI). Auch in Lanostan-diol (XVII), das wir durch Behandlung des Hydroxy-lanostanons (XII) bzw. seines Acetats XI mit Lithiumaluminiumhydrid herstellten, ist ein sekundäres Hydroxyl reaktionsträge; bei der Acetylierung von XVII entstand nur das Mono-acetat XVIII.

¹⁾ C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer, Soc. 1948, 988; dort als „diketolanostanyl-acetat“ bezeichnet.



Im letzteren haben wir mit Phosphoroxychlorid-Pyridin Wasser abgespalten und erhielten so ein ungesättigtes, mit Lanostenol-acetat (III) isomeres Acetat $C_{32}H_{54}O_2$ (XIX), dessen Doppelbindung eine dreifache Substitution aufweist. So zeigt das IR.-Absorptionsspektrum von XIX (Figur C, Kurve 3) die für eine dreifach substituierte Doppelbindung charakteristischen Banden bei 812 cm^{-1} (mittel) und 1684 cm^{-1} (schwach). Bei der Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig-Lösung liess sich schliesslich die Doppelbindung des Acetates XIX absättigen. Es entstand dabei das gesättigte Lanostanol-acetat (XX), das noch über die Zwischenstufe des Lanostanols (XXI) und des Lanostanons (XXII) in den oben erwähnten, gesättigten Kohlenwasserstoff Lanostan (XIV) übergeführt wurde.

Der Nachweis der Gruppierung (5) bzw. (6) in Acetoxy-lanostadien-trion (VII) sowie die früher erzielten Abbauergebnisse:

a) Isolierung von 1,2,8-Trimethyl-phenanthren (XXIII) bei der Dehydrierung des Lanostadienols mit Selen¹⁾,

b) Nachweis einer Isobutenyl-Gruppe im Bezirke der hydrierbaren Doppelbindung¹⁾²⁾,



c) Erfassung der Gruppierung (8) im Bezirke der sekundären Hydroxylgruppe³⁾ (siehe nebenstehendes Formelschema), führten uns zur Aufstellung einer hypothetischen Partialformel I für das Lanostadienol, die nur als ein Erklärungsversuch für die bisher bekanntgewordenen Reaktionen betrachtet werden soll. In der Teilformel I, die 22 von den 30 Kohlenstoffatomen des Lanostadienols erfasst, sind 21 Kohlenstoffatome bei Abbaureaktionen und bei der Dehydrierung⁴⁾ beteiligt, und das 22ste C-Atom ist aus Analogiegründen

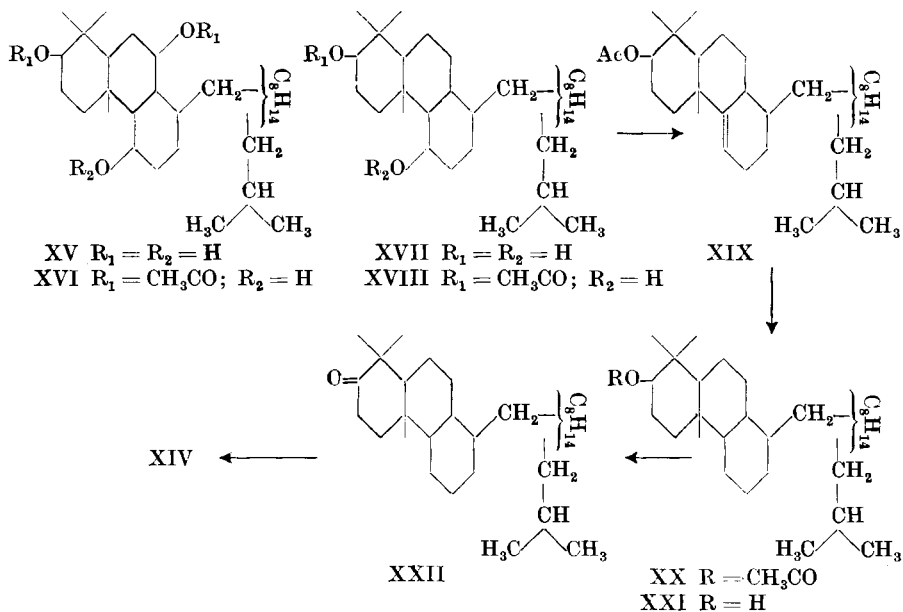
¹⁾ Vgl. L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* **27**, 472 (1944). Zur Dehydrierung gelangte das „Isocholesterin“, in welchem ein Gemisch von Lanostadienol, Lanostenol, Agnosterin und Dihydro-agnosterin vorliegt. Alle diese Verbindungen weisen die gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome auf und unterscheiden sich nur in der Zahl und Lage der Doppelbindungen.

²⁾ H. Wieland & W. Bennd, *Z. physiol. Ch.* **274**, 215 (1942).

³⁾ L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* **27**, 472 (1944); L. Ruzicka, M. Montavon & O. Jeger, *Helv.* **31**, 818 (1948).

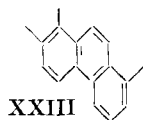
⁴⁾ Die geminalen Methyl-Gruppen in α -Stellung zum Hydroxyl verursachen eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation der Dehydrierungsergebnisse. Von den früheren Dehydrierungen von pentacyclischen Triterpenen ist es bekannt, dass der Verlauf der Dehydrierung im Ring A in zwei Richtungen vor sich geht: entweder findet die Abspaltung einer der beiden Methyl-Gruppen statt, oder ein Methyl wandert an das hydroxylierte Kohlenstoffatom bei der unter Retropinakolinumlagerung stattfindenden Wasser-

als Methylgruppe an der Verknüpfungsstelle der Ringe A und B in identischer Stellung wie bei den Diterpenen und Triterpenen angenommen worden. In der Teilformel I ist die reaktionsträge Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 13 und 14 an der Verknüpfungsstelle der Ringe B-C angenommen, jedoch muss man eine 8,14-Stellung dieser Doppelbindung ebenfalls in Betracht ziehen. Das Lanostenol erhält die Teilformel II und seine in dieser Arbeit erwähnten Umwandlungsprodukte die Teilformeln III–XXII, die alle bekannt gewordenen Eigenschaften dieser Verbindungen plausibel erklären.



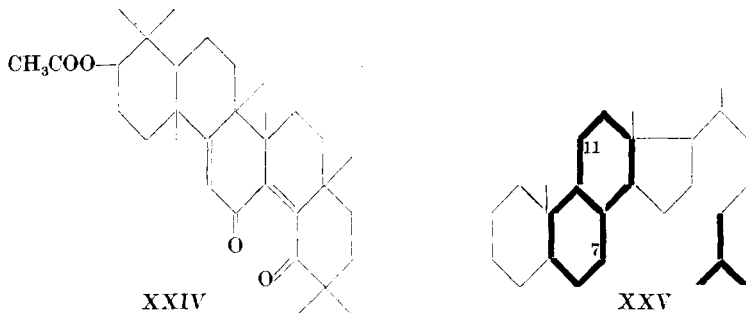
Für die weitere Untersuchung des Lanostadienols ist der Vergleich dieser Verbindung mit den höheren Terpenverbindungen und Steroiden wichtig. Im tricyclischen Teil des Lanostadienol-Gerüsts erkennt man die gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome wie bei den aufgeklärten tricyclischen Diterpenen. Weiter erblickt man im hydroxylierten Ring des Lanostadienols den Ring A der pentacyclischen Triterpene, zudem weist das sekundäre Hydroxyl im Lanosta-

absaltung. Daher muss auch bei der Bildung von 1,2,8-Trimethyl-phenanthren (XXIII) aus Lanostadienol einer von den beiden Dehydrierungsmechanismen in Betracht gezogen werden. Im ersten Falle entspricht das Methyl in Stellung 2 des 1,2,8-Trimethyl-phenanthrens einer Seitenkette oder einem Ring-Kohlenstoffatom im Lanostadienol, welches am Atom 7 des Phenanthren-Teiles gebunden war (vgl. Numerierung in Formel I); im zweiten Fall liegt dieses Methyl als eines der geminalen Methylene im Ring A des Naturstoffes vor.



dienol die gleiche räumliche Anordnung wie im α - und β -Amyrin auf, da bei allen diesen Verbindungen bei der Wasserabspaltung mit Phosphorpentachlorid eine identisch verlaufende Retropinakolinumlagerung stattfindet.

Bemerkenswert ist auch die Übereinstimmung im Bau der Ringe B und C sowie des aufgeklärten Teils der Seitenkette des Lanostadienols mit dem in der Formel XXV



fett gedruckten Teil des Cholestan-Gerüsts. So entsprechen die beiden Carbonyle des Acetoxy-lanostan-dions (VIII) schematisch den Keto-Gruppen in Stellung 7 und 11 der Steroide. Bei der letzteren Verbindungsklasse ist es bekannt, dass das Carbonyl in Stellung 7 mit Ketonreagenzien nachgewiesen und auf verschiedenen Wegen zu einer Methylen-Gruppe reduziert werden kann, während die 11-ständige Keto-Gruppe sehr reaktionsträge ist und nicht nach *Wolff-Kishner*, sondern nur nach *Clemmensen* zu einem Methylen reduziert wird. Die Umsetzung dieses reaktionsträgen Steroid-Carbonyls mit Lithium-aluminiumhydrid führt zu einem gehinderten 11- β -Hydroxyl, das sich nicht verestern lässt und ähnlich wie das Hydroxyl im Lanostadiol-monoacetat (XVIII) mit Phosphoroxychlorid-Pyridin abgespalten wird. Die dabei entstehenden $\Delta^{9,11}$ -ungesättigten Steroide können, gleich wie das auf analogem Wege gewonnene Lanosterin-Isomere XIX katalytisch hydriert werden¹⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

A. Herstellung des Acetoxy-lanostadien-trions (VII).

*Oxydation von Acetoxy-lanosten-dion (V)*³⁾ mit Selendioxyd in Eisessig-Acetanhydrid-Lösung⁴⁾. 3 g Acetoxy-lanosten-dion wurden nach der Vorschrift von *C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer*⁴⁾ in 50 cm³ Acetanhydrid-Eisessig (1:1) gelöst und mit 3 g Selendioxyd in 8 cm³ Wasser 3 1/2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das rotorange, amorphe Rohprodukt wurde in 80 cm³ Petroläther-Benzol (9:1) gelöst und durch eine Säule von 42 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert. Mit 300 cm³ Petroläther-Benzol (9:1) und 500 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) liessen sich insgesamt 1,75 g einer hellgelben Substanz eluieren, die aus Methanol in schönen, flachen, citronengelben Nadeln kristalli-

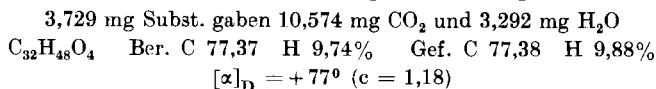
¹⁾ Vgl. die Zusammenstellung in: *L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene*, 3rd ed., Reinhold, New York 1949.

²⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden, wenn nichts anderes vermerkt, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

³⁾ *L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv.* **27**, 472 (1944).

⁴⁾ Vgl. dazu *C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer, Soc.* **1949**, 570.

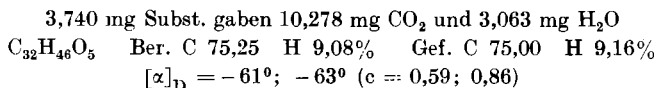
sierte; Schmelzpunkt 122–123°, eine Mischprobe mit Ausgangsmaterial schmolz um 140°. Zur Analyse gelangte ein viermal aus Methanol umkristallisiertes und im Hochvakuum 50 Stunden bei 110° getrocknetes Präparat vom Smp. 122–123°.



Es liegt das Acetoxy-lanostadien-dion (VI) vor.

Mit Benzol, Benzol-Äther und Äther konnten aus der Säule noch 450 mg eines zunehmend oranger gefärbten Produktes eluiert werden. Der Schmelzpunkt des schön kristallisierenden Gemisches war unscharf und konnte durch fortgesetztes Umkristallisieren bis auf 184° gesteigert werden. Dieses Gemisch verschieden weit oxydierter Produkte konnte in der nachfolgend beschriebenen Art zu Acetoxy-lanostadien-trion (VII) nachoxydiert werden. Durch weiteres Auswaschen der Säule mit Äther-Methanol wurden schliesslich noch 570 mg eines rotorangen, amorphen Produkts erhalten, das bisher noch nicht weiter untersucht wurde.

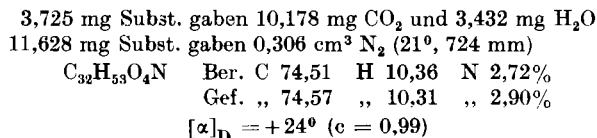
Oxydation von Acetoxy-lanostadien-dion (VI) mit Selenodioxyd in Dioxan bei 180°. 300 mg Substanz wurden in 7 cm³ abs. Dioxan (über Natrium gekocht und abdestilliert) gelöst und mit 450 mg Selenodioxyd im Einschlussrohr 4 Stunden auf 180° erhitzt, wobei eine geringe Selenabscheidung stattfand. Das Selen und das überschüssige Selenodioxyd wurden abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Natronlauge und Wasser gewaschen. Man erhielt so 300 mg eines neutralen, kristallinen Oxydationsproduktes vom Smp. 187–190°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Analysenpräparat bei 189–190°. Zur Analyse wurde es zweimal bei 180° im Hochvakuum sublimiert.



Es liegt das Acetoxy-lanostadien-trion (VII) vor.

B. Umwandlungen von Acetoxy-lanostan-dion (VIII)¹⁾.

Acetoxy-lanostan-dion-monoxim (IX). 600 mg Acetoxy-lanostan-dion (VIII) wurden in 120 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 1,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 18 cm³ Pyridin 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde im Vakuum eingeeengt, in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen; das Rohprodukt (600 mg) wurde in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 18 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert. Mit 75 cm³ Benzol liessen sich 90 mg Substanz vom Smp. 209–213° eluieren; die Benzol-Äther- und Äther-Eluate (450 mg) schmolzen scharf bei 213–214°. Zur Analyse wurde eine mittlere Fraktion dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und die langen, verfilzten Nadeln im Hochvakuum bei 160–170° sublimiert.



Es liegt die Verbindung (IX) vor.

Umsetzung von Acetoxy-lanostan-dion (VIII) mit Äthylendithioglykol zu X. 1 g Substanz wurde in 1½ cm³ absolutem Chloroform und 1 cm³ Äthylendithioglykol gelöst

¹⁾ C. Dorée, J. F. McGhie & F. Kurzer, Soc. 1948, 988; dort als „diketolanostanyl acetate“ bezeichnet.

und durch die Lösung während 2 Stunden unter Kühlung mit Eiswasser ein langsamer Strom von trockenem Chlorwasserstoff durchgeleitet¹⁾. Die anfänglich klare Lösung trübte sich augenblicklich stark durch das bei der Reaktion entstehende Wasser. Die Salzsäure und das Chloroform wurden dann sorgfältig in der Kälte im Vakuum entfernt, die zurückbleibende halb feste Masse mit Methanol gut durchgerührt und die festen Anteile scharf abgenutscht. Nach dreimaligem gründlichem Auswaschen des Niederschlages mit Methanol war das überschüssige Äthylendithioglykol zur Hauptsache entfernt und vor allem das Produkt von der Salzsäure befreit. Nach einmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol kristallisierte das Reaktionsprodukt in schönen, langen, weissen Nadeln vom Smp. 180—181° (0,65 g). Das Analysenpräparat, das im Hochvakuum bei 160° sublimiert wurde, schmolz konstant bei 181—182°.

4,052 mg Subst. gaben 10,433 mg CO₂ und 3,433 mg H₂O

4,531 mg Subst. verbrauchten 1,576 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₃₄H₅₆O₃S₂ Ber. C 70,78 H 9,78 S 11,12%

Gef. „ 70,27 „ 9,48 „ 11,15%

$[\alpha]_D = +29^\circ$ (c = 0,81)

Es liegt das Mono-äthylendithioglykol-acetal des Acetoxy-lanostan-dions (X) vor.

Reduktive Entschwefelung von X mit Raney-Nickel zu Acetoxy-lanostanon (XI). 600 mg Substanz wurden in 50 cm³ absolutem Dioxan gelöst, mit Raney-Nickel (hergestellt aus 10 g Legierung) versetzt und 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom Nickel abdekantiert, dieses wiederholt mit Benzol ausgewaschen und die vereinigten Extrakte im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt war amorph, kristallisierte aber aus Chloroform-Methanol in Nadeln, Smp. 131—134°. Es wurde nun in Petroläther-Benzol (9:1) gelöst und an 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen liessen sich insgesamt 550 mg Substanz eluieren, von denen die ersten 100 mg bei 132—135°, der Rest bei 138—139° schmolz. Zur Analyse wurde eine Mittelfraktion dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und die kurzen, flachen, zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 140—142° 50 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Nach dem Trocknen schmolz das Präparat bei 142—144°.

3,606 mg Subst. gaben 10,400 mg CO₂ und 3,632 mg H₂O

C₃₂H₅₄O₃ Ber. C 78,96 H 11,18% Gef. C 78,71 H 11,27%

$[\alpha]_D = +60^\circ$ (c = 1,02)

Es liegt das Acetoxy-lanostanon (XI) vor.

Eine Probe davon wurde im Hochvakuum bei 130—140° Blocktemperatur sublimiert. Bei langsamer Sublimation erhielt man watteartige Kristalle, die nicht mehr verrieben werden konnten und unscharf zwischen 140—150° schmolzen. Nach nochmaliger Sublimation dieses Präparates beobachtete man einen Smp. von 147—151°. Wurde die Sublimation unterbrochen, so schmolz der nicht sublimierte Anteil bei 156—158°. Wurde nach der Sublimation das Produkt erneut kristallisiert, so sank der Schmelzpunkt wieder auf 139—141°, was auch bei längerem Aufbewahren der Fall war. Nach der Sublimation gab das Präparat die gleichen Analysenwerte, und auch die spezifische Drehung ist praktisch identisch mit derjenigen der nicht sublimierten Probe.

4,167; 3,562 mg Subst. gaben 12,051; 10,265 mg CO₂ und 4,190; 3,577 mg H₂O

C₃₂H₅₄O₃ Ber. C 78,96 H 11,18%

Gef. „ 78,92; 78,64 „ 11,25; 11,24%

$[\alpha]_D = +63^\circ; +62^\circ$ (c = 0,91; 1,01)

Alkalische Verseifung von XI. 700 mg Substanz wurden in etwas Benzol gelöst und mit 50 cm³ 1-n. äthanolischer Kalilauge 1 ½ Stunden am Rückfluss verseift. Das Rohprodukt schmolz bei 160—161° und änderte den Schmelzpunkt auch durch wiederholtes

¹⁾ Zur Methodik vgl. H. Hauptmann, Am. Soc. **69**, 563 (1947).

Umkristallisieren nicht. Der Schmelzpunkt des sublimierten Analysenpräparates betrug 160–162°.

3,622 mg Subst. gaben 10,721 mg CO₂ und 3,764 mg H₂O
 C₃₀H₅₂O₂ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,77 H 11,63%
 $[\alpha]_D^{20} = +62^{\circ}$ (c = 1,02)

Es liegt das Hydroxy-lanostanon (XII) vor.

Die Reacetylierung von XII mit Acetanhydrid-Pyridin ergab das Acetoxy-lanostanon (XI).

Oxydation von Hydroxy-lanostanon (XII) mit Chromsäure zum Lanostan-dion (XIII). 1,9 g Substanz, gelöst in 150 cm³ Eisessig, wurden mit einer Lösung von 500 mg Chromtrioxyd in 30 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und 14 Stunden stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 1,7 g neutrale Oxydationsprodukte, die in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) filtriert wurden. Zur Analyse wurden die Kristalle viermal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum 45 Stunden bei 100° getrocknet. Die flachen, zu Büscheln vereinigten Nadeln schmolzen bei 120–122°.

3,667 mg Subst. gaben 10,938 mg CO₂ und 3,660 mg H₂O
 C₃₀H₅₀O₂ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,40 H 11,17%
 $[\alpha]_D^{20} = +61^{\circ}$ (c = 1,19)

Es liegt die Verbindung (XIII) vor.

Reduktion von Lanostan-dion (XIII) nach Clemmensen zum Lanostan (XIV). Die Reduktion wurde nach der von T. Reichstein¹⁾ bei 11-Keto-steroiden angewandten Methode ausgeführt; infolge anderer Löslichkeitsverhältnisse musste jedoch noch Dioxan zugefügt werden. 28 g Zinkwolle wurden $\frac{1}{4}$ Stunde mit 200 cm³ einer Lösung von 28 g Quecksilber(II)-chlorid in 50-proz. Alkohol amalgamiert, die Lösung abdekantiert, die Zinkwolle zweimal mit destilliertem Wasser sorgfältig nachgewaschen und die Hauptmenge des zurückbleibenden Wassers im Vakuum entfernt. Das so präparierte Zink wurde mit einer Lösung von 700 mg Lanostan-dion (XIII) in 80 cm³ Dioxan und 100 cm³ konz. reiner Salzsäure übergossen und 2½ Stunden im siedenden Wasserbad reagieren gelassen. Nachher wurde ein Teil des Dioxans im Vakuum entfernt und die Reduktionsprodukte mit Petroläther ausgezogen. Das Rohprodukt (680 mg) war amorph, kristallisierte aber aus Methylenchlorid-Methanol. Zur Reinigung wurde es in Petroläther gelöst und durch die 30fache Menge Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert, wobei mit Petroläther die Kohlenwasserstoffe (300 mg) eluiert werden konnten, die mit Tetranitromethan eine schwach gelbe Reaktion gaben und bei 69–74° schmolzen. Diese wurden in Eisessig gelöst und durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erwärmen der Lösung mit 300 mg Chromtrioxyd auf 80° und erneute Filtration der Neutralteile durch Aluminiumoxyd (Aktivität I) die Spuren des ungesättigten Kohlenwasserstoffs entfernt. Das so gewonnene Rohprodukt gab mit Tetranitromethan keine Farbreaktion mehr; aus Methylenchlorid-Methanol kristallisierte es augenblicklich in schönen, glänzenden Blättchen vom Smp. 95–97°. Das Analysenpräparat wurde dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum 50 Stunden bei 80° getrocknet, wodurch der Smp. auf 98–99° stieg.

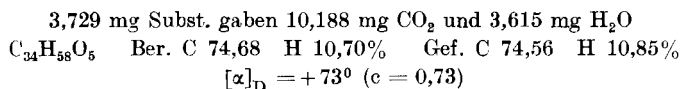
3,616 mg Subst. gaben 11,482 mg CO₂ und 4,210 mg H₂O
 C₃₀H₅₄ Ber. C 86,88 H 13,12 % Gef. C 86,65 H 13,03%
 $[\alpha]_D^{20} = +34^{\circ}$ (c = 0,85)

Es liegt das Lanostan (XIV) vor.

Überführung des Acetoxy-lanostan-dions (VIII) in Lanostan-triol-diacetat (XVI). 200 mg Substanz wurden in 50 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 400 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach dreistündigem Kochen am Rückfluss wurde erkalten gelassen, vorsichtig 2-n. Schwefelsäure zugetropft und schliesslich mit ca.

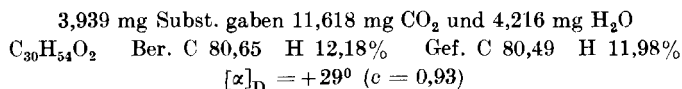
¹⁾ Helv. **19**, 983, 984 (1936).

100 cm³ verdünnter Schwefelsäure das Aluminiumoxyd gelöst und die Reaktionsprodukte in Äther aufgenommen. Das amorphe Rohprodukt, 200 mg, war gut löslich in Äther und Methanol und konnte nicht kristallisiert werden. Es wurde daher an einer Säule von 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) adsorbiert; die Substanz liess sich quantitativ mit Petroläther-Benzol-Gemischen eluieren; alle Fraktionen, in denen wohl das Lanostan-triol (XV) vorliegt, fielen aber aus den verschiedenen Lösungsmitteln nur amorph aus. Sie wurden daher vereinigt und mit 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei 20° stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man Kristalle vom Smp. 235—236°. Das Analysenpräparat wurde fünfmal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 200° sublimiert, wonach es konstant bei 238—239° schmolz.



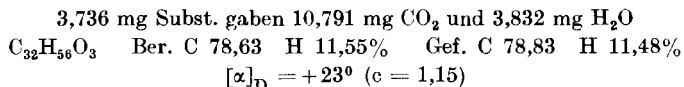
Es liegt das Lanostan-triol-diacetat (XVI) vor.

Reduktion von Acetoxy-lanostanon (XI) mit Lithiumaluminiumhydrid zu Lanostan-diol (XVII). 1,5 g Substanz wurden in 150 cm³ Äther mit 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid 2½ Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 1,6 g Substanz, die beim Bespritzen mit Chloroform-Methanol in feinen, verfilzten Nadeln vom Smp. 177—182° kristallisierten. Diese wurden in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 45 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol-Äther (4:1) liessen sich 1,4 g Substanz vom Smp. 181—183° eluieren. Das Analysenpräparat wurde fünfmal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert, wonach es konstant bei 190—191° schmolz und im Hochvakuum bei 110° getrocknet wurde.

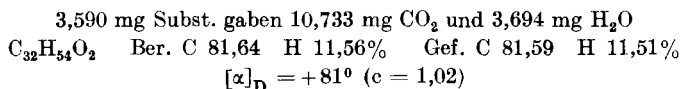


Es liegt das Lanostan-diol (XVII) vor.

Lanostan-diol-monoacetat (XVIII). 300 mg Lanostan-diol (XVII) wurden mit 8 cm³ Acetanhydrid-Pyridin (1:1) über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsprodukt kristallisierte in feinen Nadeln aus. Nach der üblichen Aufarbeitung zeigte das Rohprodukt einen Smp. von 217—219°, der durch dreimaliges Umkristallisieren auf 219—220° gesteigert werden konnte. Die feinen Nadelchen wurden im Hochvakuum bei 180° sublimiert; Smp. 219—220°.



Überführung von Lanostan-diol-monoacetat (XVIII) in ein isomeres Lanostenol-acetat (XIX). 1 g Substanz, gelöst in 60 cm³ Pyridin, versetzte man bei 0° mit 3 cm³ Phosphoroxychlorid und liess das Gemisch 20 Stunden bei Zimmertempertaur stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man quantitativ Kristalle vom Smp. 160—165°, die in Petroläther-Benzol (1:1)-Gemisch gelöst und durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert wurden. 600 cm³ dieses Lösungsmittelgemisches eluierten 650 mg Substanz, die bei 167—168° schmolzen und mit Tetrannitromethan eine gelbe Farbreaktion gaben. Nach 5maliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat scharf bei 170—171° und wurde zur Analyse im Hochvakuum 50 Stunden bei 80° getrocknet.



Es liegt die Verbindung XIX vor.

Hydrierung des isomeren Lanostenol-acetats (XIX) zum Lanostanol-acetat (XX). 350 mg Substanz wurden in 150 cm³ Eisessig gelöst und mit 150 mg vorhydriertem Platinoxid-Katalysator 4 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach der Aufarbeitung erhielt man Kristalle, die gegen Tetranitromethan gesättigt waren. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol schmolzen die feinen Nadeln konstant bei 150–151°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 145° sublimiert.

3,624 mg Subst. gaben 10,789 mg CO₂ und 3,842 mg H₂O
 $C_{32}H_{56}O_2$ Ber. C 81,29 H 11,94% Gef. C 81,24 H 11,86%
 $[\alpha]_D^{20} = +41^{\circ}$ ($c = 1,14$)

Es liegt das Lanostanol-acetat (XX) vor.

Alkalische Verseifung von XX. 500 mg Substanz wurden in wenig Benzol gelöst und mit 50 cm³ 1-n. alkoholischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dreimaligem Umkristallisieren schmolzen die feinen, verfilzten Nadeln konstant bei 171–172°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

3,622 mg Subst. gaben 11,102 mg CO₂ und 4,084 mg H₂O
 $C_{30}H_{54}O$ Ber. C 83,65 H 12,64% Gef. C 83,65 H 12,62%
 $[\alpha]_D^{20} = +35^{\circ}$ ($c = 1,07$)

Es liegt das Lanostanol (XXI) vor.

Oxydation des Lanostanols (XXI) mit Chromsäure zum Lanostanon (XXII). 450 mg Substanz wurden in einer Chloroform-Eisessig-Mischung gelöst und mit 200 mg Chromtrioxyd versetzt. Nach 15 Stunden wurde wie üblich aufgearbeitet. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Analysenpräparat bei 127–128°. Die gut ausgebildeten, durchsichtigen Blättchen wurden bei 120° im Hochvakuum sublimiert.

3,455 mg Subst. gaben 10,643 mg CO₂ und 3,766 mg H₂O
 $C_{30}H_{52}O$ Ber. C 84,04 H 12,23% Gef. C 84,07 H 12,19%
 $[\alpha]_D^{20} = +27^{\circ}$ ($c = 1,27$)

Es liegt das Lanostanon (XXII) vor.

Reduktion des Lanostanons (XXII) nach Wolff-Kishner. 150 mg Substanz wurden mit 2 cm³ Hydrazinhydrat und 250 mg Natrium in 10 cm³ abs. Alkohol 12 Stunden im Einschlussrohr auf 200° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch 4,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert, wobei mit Petroläther 130 mg Kohlenwasserstoff eluiert wurden, der aus Methylenchlorid-Methanol in schönen Blättchen kristallisierte. Nach dreimaliger Kristallisation schmolz das Präparat bei 97–98° und gab bei der Mischprobe mit dem oben durch Reduktion von Lanostandion (XIII) nach Clemmensen gewonnenen Kohlenwasserstoff keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,671 mg Subst. gaben 11,682 mg CO₂ und 4,281 mg H₂O
 $C_{30}H_{54}$ Ber. C 86,88 H 13,12% Gef. C 86,84 H 13,05%
 $[\alpha]_D^{20} = +36^{\circ}$ ($c = 1,29$)

Es liegt Lanostan (XIV) vor.

C. Varia.

Oxydation von Lanostenol-acetat (III) mit Wasserstoffperoxyd in siedender Eisessig-Lösung zu Acetoxy-lanosten-dion (V). 800 mg Substanz, gelöst in 100 cm³ Eisessig, wurden bei Siedehitze innert 30 Minuten mit einer Lösung von 4 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd in 30 cm³ Eisessig versetzt. Man erhitzte die Mischung noch 1 ½ Stunden am Rückfluss und arbeitete dann in bekannter Weise auf. Man erhielt so ca. 700 mg neutrale Oxydationsprodukte, die aus verdünntem Methanol umkristallisiert wurden. Smp. 153–155°; die Mischprobe mit dem Acetoxy-lanosten-dion (V) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 145° sublimiert.

3,522 mg Subst. gaben 9,984 mg CO₂ und 3,159 mg H₂O
 $C_{32}H_{50}O_4$ Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 77,36 H 10,03%

Es liegt die Verbindung V vor.

Lanostenol-tribromacetat. 200 mg Lanostenol vom Smp. 141—142° wurden in 5 cm³ absolutem Benzol und 2 cm³ Pyridin gelöst, die eisgekühlte Lösung mit 500 mg Tribromacetylbromid, gelöst in 1 cm³ Benzol, versetzt und über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung unter Eiszusatz mit verd. Salzsäure, Hydrogencarbonat und Wasser gewaschen und das gelbliche Rohprodukt 6 mal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Man erhielt so farblose, gut ausgebildete Nadelchen, die konstant bei 167—168° (unter Zersetzung) schmolzen. Das Analysenpräparat wurde 50 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,855 mg Subst. gaben 7,642 mg CO₂ und 2,430 mg H₂O

6,545 mg Subst. gaben 5,167 mg AgBr

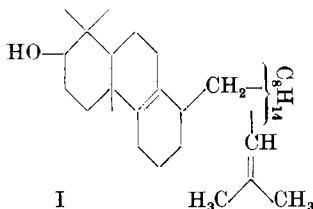
C₃₂H₅₁O₂Br₃ Ber. C 54,32 H 7,27 Br 33,89%

Gef. „ 54,10 „ 7,05 „ 33,59%

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

Zusammenfassung.

Für Lanostadienol (C₃₀H₅₀O), einen zweifach ungesättigten, tetracyclischen Alkohol aus dem Wollfett der Schafe, wurde die Partialformel I zur Diskussion gestellt.



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

240. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

94. Mitteilung¹⁾.

1-Phenyl-azulen.

Über die Wanderung von Phenyl-Gruppen am Azulen-Kern

von Pl. A. Plattner, A. Fürst, M. Gordon²⁾ und K. Zimmermann.

(4. IX. 50.)

2-Phenyl-azulen (III) ist schon seit längerer Zeit bekannt. Es wurde von uns aus 2-Phenyl-indan (I) nach der Diazo-essigester-Methode (I → II → III) hergestellt³⁾. Bei der analogen Umsetzung

¹⁾ 93. Mitteilung, *Helv.* **33**, 1663 (1950).

²⁾ Postdoctorate Research Fellow of the National Institute of Health, U.S. Public Health Service 1948—49.

³⁾ Pl. A. Plattner, R. Sandrin & J. Wyss, *Helv.* **29**, 1604 (1946).

Lanostenol-tribromacetat. 200 mg Lanostenol vom Smp. 141—142° wurden in 5 cm³ absolutem Benzol und 2 cm³ Pyridin gelöst, die eisgekühlte Lösung mit 500 mg Tribromacetylbromid, gelöst in 1 cm³ Benzol, versetzt und über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung unter Eiszusatz mit verd. Salzsäure, Hydrogencarbonat und Wasser gewaschen und das gelbliche Rohprodukt 6 mal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Man erhielt so farblose, gut ausgebildete Nadelchen, die konstant bei 167—168° (unter Zersetzung) schmolzen. Das Analysenpräparat wurde 50 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,855 mg Subst. gaben 7,642 mg CO₂ und 2,430 mg H₂O

6,545 mg Subst. gaben 5,167 mg AgBr

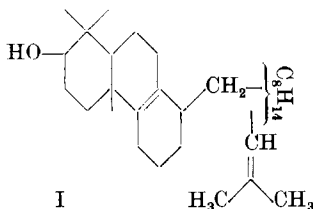
C₃₂H₅₁O₂Br₃ Ber. C 54,32 H 7,27 Br 33,89%

Gef. „ 54,10 „ 7,05 „ 33,59%

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

Zusammenfassung.

Für Lanostadienol (C₃₀H₅₀O), einen zweifach ungesättigten, tetracyclischen Alkohol aus dem Wollfett der Schafe, wurde die Partialformel I zur Diskussion gestellt.



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

240. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

94. Mitteilung¹⁾.

1-Phenyl-azulen.

Über die Wanderung von Phenyl-Gruppen am Azulen-Kern

von Pl. A. Plattner, A. Fürst, M. Gordon²⁾ und K. Zimmermann.

(4. IX. 50.)

2-Phenyl-azulen (III) ist schon seit längerer Zeit bekannt. Es wurde von uns aus 2-Phenyl-indan (I) nach der Diazo-essigester-Methode (I → II → III) hergestellt³⁾. Bei der analogen Umsetzung

¹⁾ 93. Mitteilung, *Helv.* **33**, 1663 (1950).

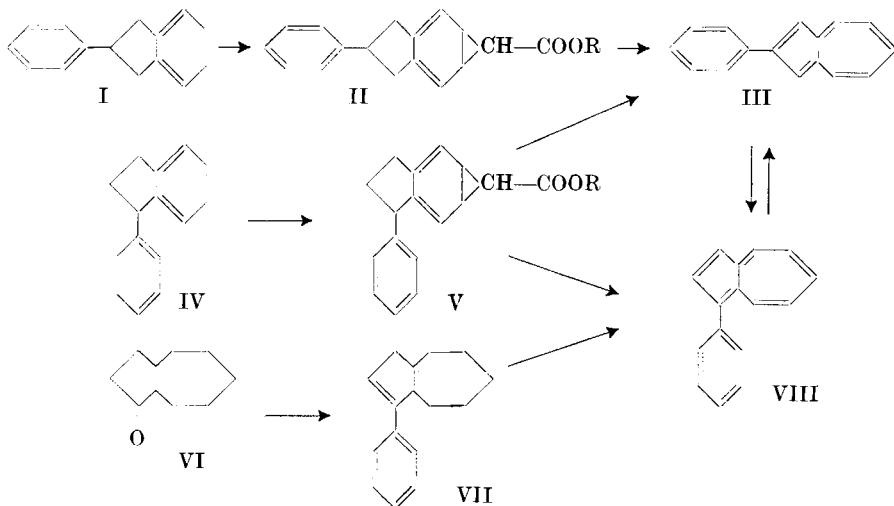
²⁾ Postdoctorate Research Fellow of the National Institute of Health, U.S. Public Health Service 1948—49.

³⁾ Pl. A. Plattner, R. Sandrin & J. Wyss, *Helv.* **29**, 1604 (1946).

des 1-Phenyl-indans (IV \rightarrow V) erhielten wir dagegen überraschenderweise nicht das erwartete 1-Phenyl-azulen (VIII). An dessen Stelle konnte aus dem Reaktionsgemisch das 2-Phenyl-azulen (III) isoliert werden, dessen Entstehung durch eine Wanderung der Phenyl-Gruppe während oder nach der Dehydrierung erklärt wurde¹⁾.

Es war zu erwarten, dass die Herstellung des 1-Phenyl-azulens (VIII) gelingen müsste, wenn bei der Dehydrierung allzu hohe Temperaturen vermieden werden könnten. Somit kam nach unseren Erfahrungen vor allem eine Dehydrierung mit Schwefel in Frage, die bei etwa 200–220° durchgeführt werden kann. Auf die Verwendung der Diazo-essigester-Methode musste demzufolge verzichtet werden, da für dieses Verfahren Dehydrierungen mit Schwefel sich erfahrungsgemäss wenig eignen.

Fussend auf diesen Überlegungen versuchten wir die Synthese des 1-Phenyl-azulens (VIII) auf folgendem Wege zu erreichen: 4^{1,7}-8-Keto-bicyclo-[0,3,5]-decan (VI)²⁾ wurde mit Phenyl-magnesiumbromid umgesetzt. Dehydrierung des Reaktionsproduktes (VII)³⁾ mit Schwefel bei 220° führte nun, wie erwartet, ohne Umlagerung in ca. 3,5-proz. Ausbeute zum 1-Phenyl-azulen (VIII).



Das 1-Phenyl-azulen (VIII) lässt sich erst nach weitgehender Reinigung kristallisieren; es bildet dann blaue, gefiederte Blättchen und schmilzt bei 54°. Im Gegensatz zum 2-Phenyl-azulen (III) ist es sehr leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, was seine Reinigung erschwert. Diese Lösungen zeigen eine rein blaue Farbe. Das im

¹⁾ Pl. A. Plattner, R. Sandrin & J. Wyss, *Helv.* **29**, 1604 (1946).

²⁾ Pl. A. Plattner & G. Büchi, *Helv.* **29**, 1608 (1946).

³⁾ Für die Doppelbindungen im Bicyclo-[0,3,5]-decan-Gerüst sind auch noch andere Lagen möglich.

Loewe-Schumm-Spektroskop beobachtete Spektrum weist drei dominierende, breite Banden auf, die in ihren Lagen etwa den intensivsten Absorptionsstellen des 1-Methyl-azulens entsprechen (vgl. Tab. A). Dem 2-Phenyl-azulen gegenüber tritt (ähnlich wie beim Übergang 2-Methyl- \rightarrow 1-Methyl-azulen) eine Verschiebung der Absorption gegen längere Wellen auf. Das Maximum der Absorption im Sichtbaren liegt für 1-Phenyl-azulen (VIII) bei 605–610 $m\mu$, für 2-Phenyl-azulen (III) bei 570–580 $m\mu$ (Bestimmungen im *Beckman*-Spektralphotometer).

Tabelle A.

Absorptionsbanden im sichtbaren Bereich
(*Loewe-Schumm* Gitterspektroskop, Hexan).

1-Methyl-azulen		1-Phenyl-azulen		2-Phenyl-azulen
$m\mu$	$\tilde{\nu}$	$m\mu$	$\tilde{\nu}$	$m\mu$
738 f ¹⁾	13550	737 ff	13570	688 ff
705 m	14180			675 f
669 f	14950	663 ff	15080	662 s
638 m	15670			646 m
607 f	16470	606 f	16500	633 f
582 s	17180			622 ff
558 s	17920	556 s	17990	611 m
537 s	18620			599 s
				588 s
				577 f
				569 m
				546 ss
				537 ss

Beim Vergleich der UV.-Absorptionsspektren von 2-Phenyl-²⁾ und 1-Phenyl-azulen lassen sich im Bereich von 360–400 $m\mu$ die grössten Unterschiede feststellen, indem das 2-Phenyl-azulen in dieser Region die stärkere Absorption aufweist (vgl. Fig. A)³⁾.

Die zur weiteren Charakterisierung vorgenommene Bestimmung der Verteilungskoeffizienten (K') zwischen Toluol und Schwefelsäure zeigte, dass unter den bisher untersuchten Azulen⁴⁾ ⁵⁾ ⁶⁾ das 1- und 2-Phenyl-azulen die negativsten $H_0(K' = 1)$ -Werte besitzen. Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit unserem vor kurzem veröffentlichten Befund, dass auch die Angliederung eines Benzol-Ringes an Azulen (Benz-azulene)⁶⁾ die Basizität der Azulene herab-

¹⁾ Bedeutung von f, m, s vgl. *Pl. A. Plattner*, *Helv.* **24**, 283 E (1941).

²⁾ *Pl. A. Plattner & E. Heilbronner*, *Helv.* **31**, 804 (1948). Druckfehlerberichtigung auf Seite 812 in der Tabelle D: lies 2-Phenyl-azulen und nicht 1-Phenyl-azulen.

³⁾ Die Infrarotspektren von 1- und 2-Phenyl-azulen werden wir später bekanntgeben.

⁴⁾ *Pl. A. Plattner, E. Heilbronner & S. Weber*, *Helv.* **32**, 574 (1949).

⁵⁾ *Pl. A. Plattner, A. Fürst & L. Marti*, *Helv.* **32**, 2452 (1949).

⁶⁾ *Pl. A. Plattner, A. Fürst & W. Keller*, *Helv.* **32**, 2464 (1949).

setzt. Das 1-Phenyl-azulen (VIII) [$H_0(K' = 1) = -5,13$; 66,84 % H_2SO_4] benötigt zur Lösung noch konzentriertere Schwefelsäure als das 2-Phenyl-azulen [$H_0(K' = 1) = -4,27$; 59,55 % H_2SO_4]. Analoge Verhältnisse findet man auch beim 1- und 2-Methyl-azulen.

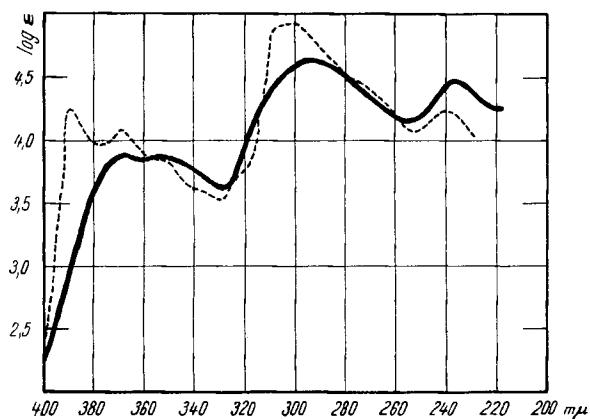


Fig. A.

UV.-Absorptionsspektren von 1- und 2-Phenyl-azulen.

— 1-Phenyl-azulen - - - - - 2-Phenyl-azulen.

Interessant und von praktischer Wichtigkeit ist das Verhalten der beiden Phenyl-azulene beim Chromatographieren. Bei Verwendung von Aluminiumoxyd der Aktivität I wird das 1-Phenyl-azulen bereits mit Petroläther rasch eluiert, während das 2-Phenyl-azulen im obersten Teil der Säule noch eine schmale Zone bildet und erst mit Petroläther-Benzol-Gemischen ausgewaschen wird. Diese Tatsache erlaubte uns eine bequeme und rasche Trennung der beiden Azulene.

Nachdem nun die beiden gesuchten isomeren Phenyl-azulene bekannt und Methoden zu ihrer Trennung und Charakterisierung ausgearbeitet waren, konnten wir dazu übergehen, die früher bei der Dehydrierung beobachtete Umlagerung 1-Phenyl- → 2-Phenyl-azulen etwas näher zu untersuchen. Es wurden dazu zwei Wege beschritten: 1. die Untersuchung der Dehydrierung des 8-Phenyl-bicyclo-decadiens (VII) nach verschiedenen Methoden und bei verschiedenen Temperaturen und 2. das Studium der thermischen Umlagerung des fertig gebildeten 1-Phenyl-azulens in 2-Phenyl-azulen.

1. Die Reaktionsbedingungen und Resultate der Dehydrierungsversuche sind in der Tabelle B zusammengefasst. Es geht daraus hervor, dass die Dehydrierung mit Schwefel unter verschiedenen Bedingungen ausschliesslich zu 1-Phenyl-azulen (VIII) führte. Die Dehydrierungstemperatur von 200–220° vermag offenbar noch keine merkliche Umlagerung des 1-Phenyl-azulens (VIII) zu 2-Phenyl-azulen (III) zu verursachen.

Tabelle B.
Dehydrierungen des Kohlenwasserstoffes VII.

	Kohlen- wasserstoff	Schwefel bzw. Katalysator	Temperatur	1-Phenyl- azulen ²⁾	2-Phenyl- azulen ²⁾
A 1	1 g	500 mg	220–230 ^{0 1)}	Spuren	—
A 2	500 mg	250 mg	200–210 ^{0 1)}	6 mg (1,2%)	—
A 3	500 mg	250 mg	220 ^{0 1)}	15 mg (3,1%)	—
A 4	500 mg	250 mg	220 ^{0 1)}	18 mg (3,7%) ³⁾	—
B 1	8 g	4 g ⁴⁾	300–310 ^{0 5)}	400 mg (5,2%)	1 mg
B 2	5 g	4 g ⁴⁾	310–320 ^{0 5)}	514 mg (10,5%)	2 mg
B 3	5 g	4 g ⁴⁾	320–330 ^{0 5)}	370 mg (7,6%)	30 mg
B 4	5 g	4 g ⁴⁾	330–340 ^{0 5)}	235 mg (4,8%)	15 mg
B 5	1 g	50 mg ⁶⁾	freie Flamme	10–31 mg (1–3%) ³⁾	1–3 mg ³⁾

A: Dehydrierungen mit Schwefel; B: Dehydrierungen mit Palladium-Kohle.

A 1: Kohlenwasserstoff auf 250 mg geschmolzenen Schwefel getropft. Rest des Schwefels nachträglich zugegeben. Erhitzungsdauer: 30 Minuten.

A 2: Schwefel langsam zum Kohlenwasserstoff gegeben. Dauer: 30 Minuten.

A 3: Schwefel rasch in kleinen Portionen zum Kohlenwasserstoff gegeben. Dauer: 10 Minuten.

A 4: Schwefel rasch in kleinen Portionen zum Kohlenwasserstoff gegeben. Dauer: 5 Minuten.

Demgegenüber lieferte der Kohlenwasserstoff VII bei der katalytischen Dehydrierung mit Palladiumkohle, wohl infolge der höheren Temperatur, stets Gemische von 1- und 2-Phenyl-azulen. Die Ausbeuten, sowie das Mengenverhältnis dieser beiden Azulene sind von der Temperatur der Dehydrierung abhängig. Die optimale Ausbeute an 1-Phenyl-azulen wurde bei 310–320° erzielt (B 2). Das Verhältnis

¹⁾ Metallbad.

²⁾ Trennung der Azulene durch Chromatographieren vgl. exp. Teil.

³⁾ Mittelwert aus mehreren Versuchen.

⁴⁾ Palladium-Kohle (5-proz.) vermischt mit der gleichen Gewichtsmenge gereinigten Asbests.

⁵⁾ Dehydrierung in einem elektrisch geheizten Rohr unter Durchleitung von Stickstoff.

⁶⁾ Palladium-Kohle 10-proz.

von 1-Phenyl- zu 2-Phenyl-azulen änderte sich von 400:1 (B 1; Temperatur 300–310°) bis zu 10:1 (B 5; Dehydrierung mit freier Flamme).

2. Versuche zur thermischen Umlagerung. Diese Versuche sind in Tabelle C (vgl. den experimentellen Teil) zusammengefasst. Die Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit denjenigen der Dehydrierungsversuche überein.

Bei einer Temperatur von 290–300° blieb der grösste Teil des 1-Phenyl-azulens unverändert. Bei Erhöhung der Temperatur auf 305° wird bereits 2-Phenyl-azulen gebildet, daneben wird aber auch ein relativ grosser Teil des Materials zerstört. Bei einer Temperatur von 310–320° wird die relativ höchste Ausbeute an 2-Phenyl-azulen erreicht. Eine gewisse Abweichung gegenüber den Resultaten der katalytischen Dehydrierung (Tabelle B) zeigen die Umlagerungsversuche bei 325–330° und höheren Temperaturen, wobei fast alles Azulen zerstört wird. Dies ist sicherlich auf die wesentlich längere Erhitzungsdauer bei den Versuchen zur thermischen Umlagerung zurückzuführen.

Auch die Umlagerung 2-Phenyl- → 1-Phenyl-azulen lässt sich durchführen. Nach Erhitzen von 2-Phenyl-azulen auf 350° konnte im Chromatogramm 1-Phenyl-azulen in Spuren nachgewiesen werden.

Obwohl die im vorstehenden beschriebenen Versuche nur orientierenden Charakter besitzen, so machen sie doch wahrscheinlich, dass die Umlagerung nicht vor oder gekoppelt mit der Dehydrierung eintritt, sondern dass sich erst die fertig gebildeten Phenyl-azulene umlagern. Weiter ergibt sich, dass die Umlagerung in beiden Richtungen vor sich gehen kann und demgemäss, abgesehen von dem Anteil, der irreversibel zerstört wird, wohl zu einem thermischen Gleichgewicht führen muss. Das 2-Phenyl-azulen erweist sich dabei erwartungsgemäss als das stabilere Isomere.

Auf die Analogie der untersuchten Wanderung von Substituenten am Azulen-Kern mit den Verhältnissen bei benzoiden aromatischen Systemen, insbesondere bei Naphtalin, haben wir schon früher hingewiesen.

Nach den erhaltenen Resultaten war es naheliegend, unsere früheren Versuche zur Synthese des 1-Phenyl-azulens (IV → V → VIII) und des 2-Phenyl-azulens (I → II → III) nach der Diazo-essigester-Methode zu wiederholen¹⁾, da angenommen werden konnte, dass beide Methoden jeweils zu Gemischen der Phenyl-azulene führen würden. Die entsprechenden Versuche sind im experimentellen Teil beschrieben und bestätigten unsere Annahme.

¹⁾ Pl. A. Plattner, R. Sandrin & J. Wyss, *Helv.* **29**, 1604 (1946).

Experimenteller Teil¹⁾). $\Delta^{1,7;8,9}(\text{?})$ -8-Phenyl-bicyclo-[0,3,5]-decadien (VII).

Zu einer gekühlten ätherischen Lösung von Phenyl-magnesiumbromid (hergestellt aus 103,6 g Brombenzol und 15,8 Magnesium in 100 cm³ Äther) wurden im Verlaufe von einer Stunde 50 g $\Delta^{1,7,8}$ -Keto-bicyclo-[0,3,5]-decen (VI³⁾), gelöst in 100 cm³ Äther, zugetropft. Dann wurde das Reaktionsgemisch während 30 Minuten am Rückfluss gekocht, anschliessend mit 500 cm³ einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Äther extrahiert. Zur Abspaltung von Wasser aus dem tertiären Carbinol wurde das Reaktionsprodukt mit 8 g Kaliumhydrogensulfat im Vakuum unter gleichzeitiger Destillation erhitzt. Das Rohprodukt (50,2 g) wurde zur weiteren Reinigung im Hochvakuum destilliert; Sdp._{0,95} 115°; $n_D^{20} = 1,5990$. UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\text{max}} = 281 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,1$.

3,282; 3,632 mg Subst. gaben 10,982; 12,100 mg CO₂ und 2,560; 2,843 mg H₂O

C₁₆H₁₈ Ber. C 91,37 H 8,63 Gef. C 91,32; 90,92 H 8,73; 8,76%

1-Phenyl-azulen (VIII).

Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs VII mit Schwefel: 500 mg des Kohlenwasserstoffes VII wurden in einem offenen Rohr auf 220° erhitzt und portionenweise in ca. 5 Minuten mit 250 mg Schwefel versetzt (berechnet zur Einführung von 3 Doppelbindungen: 228,5 mg⁴⁾). Nun wurde sofort abgekühlt, das Reaktionsgemisch pulverisiert und gründlich mit Petroläther-Benzol extrahiert. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt in Petroläther gelöst und an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther wurden 35 mg⁵⁾ rohes 1-Phenyl-azulen (VIII) eluiert; Petroläther-Benzol-Gemische und Benzol eluierten kein Azulen mehr (Abwesenheit nennenswerter Mengen von 2-Phenyl-azulen). Die gesammelten Azulen-Eluate aus mehreren solchen Ansätzen wurden vereinigt, erneut chromatographiert und anschliessend über eine *Craig'sche* Mikrokolonne⁶⁾ bei einem Druck von 0,5 mm Hg destilliert. Einwaage: 193 mg.

Fr.	Badtemperatur	Manteltemperatur	
1	bis 175°	bis 168°	35,5 mg schwach blau, Öl
2	bis 184°	bis 176°	36,6 mg tief blau, Öl
3	bis 190°		20,0 mg tief blau, teilweise kristallisiert

Rückstand: grün gefärbt, destilliert auch über 200° nicht.

Lösungen der Fraktionen 2 und 3 in Petroläther zeigten im *Loewe-Schumm*-Gitterspektroskop identische Spektren:
(m μ) 737ff; 663ff; 606f; 556 ss.

Das Maximum der Absorption im Sichtbaren lag für beide Fraktionen bei 605 m μ (Bestimmung im *Beckman*-Photometer).

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Mitbearbeitet von R. Sandrin.

³⁾ Pl. A. Plattner & G. Büchi, *Helv.* **29**, 1608 (1946).

⁴⁾ Verwendung von mehr Schwefel, längeres Erhitzen oder Zugabe des Kohlenwasserstoffes zum geschmolzenen Schwefel erniedrigen die Ausbeute.

⁵⁾ Die angegebene Zahl ist das Mittel mehrerer Versuche.

⁶⁾ L. C. Craig, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **9**, 441 (1937).

Aus konzentrierten methanolischen Lösungen der Fraktionen 2 und 3 kristallisierte das 1-Phenyl-azulen nach längerem Stehen bei -10° in blauen, gefiederten Blättchen. Der konstante Smp. von $54-55^{\circ}$ wurde nach zweimaligem Umkristallisieren erreicht. Das Spektrum des kristallisierten 1-Phenyl-azulens war identisch mit dem oben für die Fraktionen 2 und 3 angegebenen. Das 1-Phenyl-azulen wird an der Luft ziemlich rasch verändert. Zur Analyse wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur kurz getrocknet.

3,928; 3,780 mg Subst. gaben 13,432; 12,952 mg CO_2 und 2,183; 2,100 mg H_2O

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}$ Ber. C 94,08 H 5,92 Gef. C 93,32; 93,51 H 6,22; 6,22%

Bis-Trinitrobenzolat: 12 mg 1-Phenyl-azulen (VIII) und 24 mg Trinitrobenzol wurden in wenig Äthanol mehrmals kurz aufgeköcht. Nach vier Tagen wurde abfiltriert (22 mg) und aus Feinsprit umkristallisiert. Die braunen Kristalle schmolzen bei $88,5-89^{\circ}$.

3,840 mg Subst. gaben 7,500 mg CO_2 und 0,983 mg H_2O

2,622 mg Subst. gaben $0,318 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (22° , 729 mm Hg)

$\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_{12}\text{N}_6$ Ber. C 53,34 H 2,88 N 13,33%

Gef. „ 53,30 „ 2,87 „ 13,46%

Dehydrierungen des Kohlenwasserstoffes VII mit Palladium-Kohle: Die Resultate dieser Dehydrierung sind im theoretischen Teil tabelliert (Tab. B). Die Aufarbeitung und Trennung nach den Dehydrierungen erfolgte durch Chromatographie über die 30fache Menge des eingesetzten Kohlenwasserstoffes an Aluminiumoxyd (Akt. II). Mit Petroläther (Sdp. $40-70^{\circ}$) wurde das 1-Phenyl-azulen eluiert, während das 2-Phenyl-azulen einen schmalen Ring am oberen Teil der Säule bildete. Das 2-Phenyl-azulen wird mit Petroläther-Benzol 99:1 langsam, mit höheren Benzol-Zusätzen rascher eluiert.

1- und 2-Phenyl-azulen (VIII bzw. III) aus 1-Phenyl-indan (IV).

1 g des verseiften Anlagerungsproduktes aus 1-Phenyl-indan¹⁾ und Diazo-essigester wurde über 50 mg Palladium-Kohle (10-proz.) mit freier Flamme destilliert. Im Gegensatz zu früher²⁾ wurde das Dehydrierungsgemisch chromatographiert. Dies ergab 90 mg rohes 1-Phenyl-azulen (eluiert mit Petroläther) und 9 mg 2-Phenyl-azulen (Smp. 231° ; eluiert mit Petroläther-Benzol 99:1).

1- und 2-Phenyl-azulen aus 2-Phenyl-indan (I).

Die Dehydrierung von 16 g des verseiften Anlagerungsproduktes aus 2-Phenyl-indan³⁾ und Diazo-essigester wurde im elektrisch geheizten Ofen (300°) über Palladium-kohle-Asbest durchgeführt. Bei der chromatographischen Aufarbeitung wurden mit Petroläther 10 mg 1-Phenyl-azulen eluiert (identifiziert durch das Spektrum im *Loewe-Schumm-Gitterspektroskop*). Petroläther-Benzol (99:1) eluierte ein Gemisch eines farblosen Kohlenwasserstoffes (500 mg) mit 2-Phenyl-azulen (100 mg). Die beiden Substanzen konnten durch Umkristallisieren aus Alkohol getrennt werden. Der farblose Kohlenwasserstoff (Smp. 165°) ist 2-Phenyl-inden⁴⁾).

3,648 mg Subst. gaben 12,520 mg CO_2 und 2,028 mg H_2O

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}$ Ber. C 93,71 H 6,29 Gef. C 93,65 H 6,21%

Die Umsetzung des 2-Phenyl-indens mit Trinitrobenzol in Feinsprit lieferte ein Bis-Trinitrobenzolat; Smp. $134-135^{\circ}$.

3,711 mg Subst. gaben 7,166 mg CO_2 und 0,947 mg H_2O

2,838 mg Subst. gaben $0,342 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (20° , 729 mm)

$\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{O}_{12}\text{N}_6$ Ber. C 52,43 H 2,93 N 13,59 Gef. C 52,70 H 2,86 N 13,47%

¹⁾ Pl. A. Plattner, R. Sandrin & J. Wyss, Helv. **29**, 1604 (1946).

²⁾ Unter der üblichen Aufarbeitung (l. c.) verstanden wir die Abtrennung des Azulens durch Ausschütteln mit 85-proz. Phosphorsäure.

³⁾ Pl. A. Plattner, R. Sandrin & J. Wyss, Helv. **29**, 1604 (1946).

⁴⁾ F. Mayer, A. Sieglitz & W. Ludwig, B. **54**, 1397 (1921).

⁵⁾ J. v. Braun & G. Manz, B. **62**, 1059 (1929).

Thermische Umlagerung.

Die in der Tab. C angegebenen Substanz-Mengen wurden jeweils in ein Rohr aus Jenaer Geräteglas (Durchmesser 7 mm; Länge ca. 7 cm) am Hochvakuum eingeschmolzen. Dann wurde das Rohr auf die angegebene Temperatur erhitzt (Metallbad). Nach dem Abkühlen wurde das Rohr geöffnet und der Inhalt mit Petroläther und Petroläther-Benzol (99:1) über Aluminiumoxyd chromatographiert. Die azulenhaltigen Fraktionen wurden nach dem Verdampfen des Lösungsmittels gewogen.

Tabelle C.

Substanz	Menge	Temperatur	Dauer	1-Phenyl-azulen	2-Phenyl-azulen
2-Phenyl-azulen	2 mg	350°	30 Min.	¹⁾	1,8 mg
1-Phenyl-azulen	10 mg	350°	30 Min.	¹⁾	¹⁾
1-Phenyl-azulen	10 mg	325–335°	30 Min.	¹⁾	¹⁾
1-Phenyl-azulen	35 mg	310–320°	30 Min.	9,0 mg	2,2 mg
1-Phenyl-azulen	20 mg	300–310°	30 Min.	11,4 mg	0,5 mg
1-Phenyl-azulen	16 mg	300–305°	15 Min.	4,0 mg	¹⁾
1-Phenyl-azulen	20 mg	300–305°	15 Min.	3,6 mg	¹⁾
1-Phenyl-azulen	8 mg	300–305°	15 Min.	1,8 mg	0,2 mg
1-Phenyl-azulen	35 mg	290–300°	30 Min.	31,0 mg	—

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

Zusammenfassung.

1-Phenyl-azulen (VIII) wurde durch Dehydrierung des Phenyl-bicyclo-[0,3,5]-decadiens (VII) mit Schwefel hergestellt. Bei ca. 300° lagert es sich weitgehend in 2-Phenyl-azulen um. Das früher beschriebene Auftreten des 2-Phenyl-azulens bei einer von 1-Phenyl-indan ausgehenden Synthese war durch diese thermische Umlagerung verursacht. Auch 2-Phenyl-azulen lässt sich bei der genannten Temperatur thermisch umlagern, wobei kleine Mengen des 1-Phenyl-Derivates entstehen. Die in 2-Stellung substituierte Verbindung erweist sich demnach erwartungsgemäss als das stabilere Isomere.

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

¹⁾ Anwesenheit im Chromatogramm feststellbar, aber wegen zu geringer Menge nicht aufgearbeitet.

241. Über die Phosphorylierung der Fructose in der Leber

von F. Leuthardt und E. Testa.

(23. VIII. 50.)

Wir haben aus der Leber der Ratte eine Proteinfraction gewonnen, die Fructose bei Gegenwart von Adenosintriphosphat (A.T.P.) und Magnesiumionen phosphoryliert, mit Glucose aber nicht reagiert. *Cori & Stein*¹⁾ haben nachgewiesen, dass im Muskel Fructose und Glucose durch zwei verschiedene Fermente phosphoryliert werden. Dieselben Autoren geben an, dass sie auch Anhaltspunkte für das Vorkommen einer besonderen Fructokinase in der Leber gewonnen haben, ohne indessen experimentelle Belege mitzuteilen. *Vestling* und Mitarbeiter²⁾ haben gefunden, dass Homogenate aus Rattenleber nur Fructose, nicht aber Glucose phosphorylieren. Das Vorkommen eines spezifisch auf die Fructose eingestellten Ferments in der Leber ist von grossem Interesse; denn eine Reihe älterer und neuerer Beobachtungen zeigen, dass sich in vielen Fällen die Fructose im tierischen Organismus anders verhält als die Glucose³⁾.

Aus dem frischen Organ erhält man leicht Extrakte, welche die Glucose nicht oder nur sehr wenig, die Fructose dagegen gut phosphorylieren. Diese Extrakte enthalten trotzdem Glucokinase; aber der entstehende Phosphorsäureester der Glucose wird durch die Leberphosphatase offenbar so rasch gespalten, dass er sich nicht anhäufen kann.

Wir sind bei unseren Versuchen von einem Acetontrockenpulver der Rattenleber ausgegangen. Dasselbe wurde zur Herstellung des Rohextraktes mit Wasser oder verdünnter Phosphatpufferlösung extrahiert. Die Aufarbeitung erfolgte unter Eiskühlung. Durch Ammoniumsulfat von etwa 20% Sättigung (Sättigungskonzentration bei Zimmertemperatur) lässt sich ein grosser Teil der Glucokinase entfernen; zwischen 20% und 50% Sättigung fällt die Fructokinase aus.

¹⁾ G. T. Cori & M. W. Stein, Fed. Proc. **6**, 245 (1947).

²⁾ C. S. Vestling, U. Irish, A. K. Hirsch & N. H. Grant, Fed. Proc. **8**, 263 (1949).

³⁾ Vgl. z. B. O. Minkowsky, Arch. exp. Path. Pharm. **31**, 85 (1893); J. E. Johannsen, Skand. Arch. Physiol. **16**, 263 (1904); S. Oppenheimer, Bioch. Z. **45**, 30 (1912); P. Albertoni, Erg. Physiol. **14**, 431 (1914); G. Embden & S. Isaak, Z. physiol. Ch. **99**, 297 (1917); R. O. Loebel, Bioch. Z. **161**, 219 (1925); C. F. Cori & G. T. Cori, J. Biol. Chem. **70**, 577 (1926), **76**, 755 (1927); O. Meyerhof, Bioch. Z. **183**, 176 (1927); J. L. Bollman & S. F. C. Mann, Am. J. Physiol. **96**, 683 (1931); E. Lundsgaard, N. A. Nielsen & S. L. Ørskov, Skand. Arch. Physiol. **73**, 296 (1936); O. Meyerhof, Arch. Biochem. **13**, 485 (1947); V. D. Wiebelhaus & H. A. Lardy, Arch. Biochem. **21**, 321 (1949).

Der Niederschlag enthält noch Glucokinase. Durch weitere Fraktionierung der zwischen 20 % und 50 % Sättigung ausfallenden Proteine mit Ammoniumsulfat, Dialyse und Fällung mit Aceton erhält man eine Fraktion, die Glucose nicht mehr phosphoryliert und die in getrocknetem Zustand ziemlich haltbar ist (als „Fraktion I“ bezeichnet). Aus dem KCl-Extrakt dieses Trockenpräparates lässt sich bei pH 4,5 (Acetatpuffer) inaktives Eiweiss entfernen. Wir werden die experimentellen Einzelheiten an anderer Stelle mitteilen.

Die Fermentlösung ist inaktiv gegenüber Glucose, Galaktose und Mannose, aber aktiv gegen Sorbose. Wir haben die Aktivität meistens durch Bestimmung des reduzierenden Zuckers vor und nach der Inkubation gemessen (Methode von *Nelson*¹⁾; die Versuchslösung wird dabei durch ein Zinksulfat-Barytgemisch enteiwisst, so dass die Zuckerphosphate mit ausfallen. In einigen Versuchen haben wir die Aktivität auch nach der manometrischen Methode von *Colowick & Kalckar*²⁾ bestimmt. (Beim Übergang eines Phosphatrestes vom A.T.P. auf den Zucker wird 1 Äquivalent Säure frei.) Die nachstehende Tabelle 1 und die Abbildung zeigen typische Versuche.

Tabelle 1.

	γ Hexose phosphoryliert	
	Fructose	Glucose
Rohextrakt aus Acetontrockenpulver . .	216	138
Bis 20% Sättigung mit Ammonsulfat . .	18	91
20%—50% Sättigung mit Ammonsulfat	160	50
„Fraktion I“	478	0

Konzentration pro Ansatz (Tot. Volumen: 2,7 cm³): Hexose 1000 γ (=5,5 μ Mol), A.T.P. 10 μ Mol, Mg⁺⁺ 20 μ Mol. Versuchsdauer: 30 Minuten. Temperatur: 27°.

Eines der aktivsten Präparate phosphorylierte unter den in der Tabelle angegebenen Bedingungen 650 γ Fructose in 30 Minuten bei einem Proteingehalt von 6 mg/cm³ Ansatz.

Die Fermentaktivität ist zwischen pH 6 und 8 wenig vom pH-Wert abhängig. Mit steigender Konzentration des A.T.P. nimmt die Geschwindigkeit bis zu einer Sättigungskonzentration von etwa 2 μ Mol A.T.P. pro cm³ zu (Konzentration der Fructose 2 μ Mol/cm³).

Die Versuche zeigen, dass in der Leber tatsächlich eine auf Fructose eingestellte Hexokinase vorkommt. *Kjerulf-Jensen*³⁾ hat nach Inkubation von Leberbrei mit Fructose eine Esterfraktion er-

¹⁾ *N. Nelson*, J. Biol. Chem. **153**, 375 (1944).

²⁾ *S. P. Colowick & H. M. Kalckar*, J. Biol. Chem. **148**, 118 (1943).

³⁾ *K. Kjerulf-Jensen*, Acta physiol. Scand. **4**, 249 (1942).

halten, deren Eigenschaften auf Fructose-1-phosphat hindeuten. Wir werden auf unsere Versuche zur Reinigung des Ferments und auf die Natur des Reaktionsprodukts in einer späteren Publikation zurückkommen.

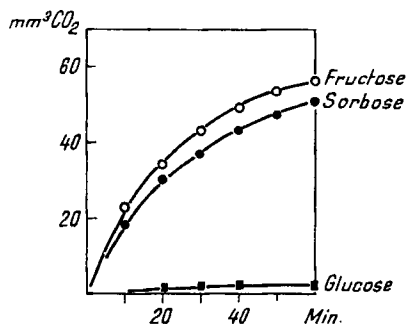


Fig. 1.

Phosphorylierung von Hexosen durch Leberhexokinase (gemessen an der CO₂-Entwicklung in Hydrogenkarbonatmilieu). Temperatur 27°. Im Hauptraum: 1 cm³ Fermentlösung (Fraktion I), 0,4 cm³ 0,04-m. MgCl₂, 0,6 cm³ 0,1-m. NaHCO₃. Im Anhang: 0,1 cm³ 0,1-m. A.T.P., 0,075 cm³ 0,1-m. NaHCO₃, 0,075 cm³ 1,8-m. NaF (in Versuchen mit der gereinigten Fermentlösung unnötig), 0,1 cm³ 1% Hexose. Gasraum: 95% N₂ + 5% CO₂. Zur Zeit t = 0 Einkippen der Lösungen im Anhang.

Zusammenfassung.

Aus der Leber der Ratte wurde eine Proteinfraction dargestellt, welche bei Gegenwart von Adenosintriphosphat und Magnesiumionen Fructose und Sorbose phosphoryliert. Glucose, Galaktose und Mannose werden nicht phosphoryliert.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

242. Zur Kinetik der Natriumamalgamzersetzung I¹⁾

von G. Trümpler und K. Gut.

(4. IX. 50.)

In früheren, bisher nur z. T. publizierten Arbeiten unseres Laboratoriums²⁾ wurde die Kinetik der elektrolytischen Reduktion des Formaldehyds — als eines kathodischen Depolarisators von bestimmtem Typus — an einer Natriumamalgamkathode in alkalisch-wässriger Lösung untersucht. Die Verknüpfung, welche diese Reduktion mit der kathodischen Wasserstoffentwicklung zeigte, veranlasste uns, auch auf die Depolarisation der Natriumamalgamkathode durch Wasserstoffion bzw. Wasser selbst, einzugehen, da uns das Schrifttum nicht die von uns gesuchten Angaben lieferte. Über die Ergebnisse unserer neueren Arbeiten zu diesem Problem, die, wie wir glauben, auch unabhängig von der ursprünglichen Veranlassung ihre Bedeutung haben, soll im folgenden berichtet werden.

Die Kinetik der Alkalimetallamalgamzersetzung, besonders der Natriumamalgamzersetzung durch Wasser und wässrige Lösung, ohne Fremdstrombelastung, ist in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren formalkinetisch untersucht worden³⁾, wobei hinsichtlich der aufgefundenen Zeitgesetze eine gewisse Übereinstimmung erreicht wurde.

Uns stellte sich u. a. und besonders die Frage, ob an der kathodisch belasteten Amalgamelektrode die Wasserstoffentwicklung sich als unabhängig vom Belastungszustande erweise, ob sie also denselben Abhängigkeiten folge wie die Zersetzung an nicht belastetem Amalgam unter sonst gleichen Umständen: Elektrolyt, Temperatur, Rührung usw.

Theoretische Ansätze für die Na-Amalgamzersetzung wurden gleichzeitig von *Hammet & Lorch*⁴⁾ und *Frumkin*⁵⁾ aufgestellt. Sie gehen von der Vorstellung aus, dass ein elektrochemischer Vorgang vorliege, wobei nach Massgabe der H_2 -Überspannung am Quecksilber bzw. am sehr verdünnten Amalgam ein sich aus der Na-Ionisation er-

¹⁾ Vorläufige Mitteilung.

²⁾ *Pouget*, Die Elektroreduktion des Formaldehyds. Diss. ETH., 1949.

³⁾ *I. Brönsted & N. Kane*, Am. Soc. **53**, 3624 (1931); *Kilpatrick & W. C. Dunning*, J. Physic. Chem. **42**, 215 (1938); *C. I. Skliarenkow & B. A. Sacharow*, J. Physic. Chem. **21**, 97 (1947); *S. A. Jofa & S. B. Petschowskaia*, Dokl. Acad. Nauk. SSSR. **49**, 265 (1948).

⁴⁾ *Hammet & Lorch*, Am. Soc. **54**, 2128 (1932).

⁵⁾ *A. N. Frumkin*, Z. physik. Ch. **160**, 116 (1932).

gebender, Wasserstoff entwickelnder Eigenstrom auftrete. Da an der Elektrode nur ein Potential bestehen kann, ergibt sich die Möglichkeit, das Potential, das durch das Natrium bestimmt ist, demjenigen gleichzusetzen, das für den entwickelten Wasserstoff verantwortlich ist. Es gilt also die Beziehung:

$$E_H = -\frac{RT}{F} \ln a_H - \eta = E_{Na} = E_{Na}^0 + \frac{RT}{F} \ln a_{Na} + \left[-\frac{RT}{F} \right] \ln a_{Na}$$

η bedeutet die Überspannung des Wasserstoffs.

Die Autoren, die übrigens vorstehende Beziehung mit den Konzentrationen formulieren, gehen von der Annahme aus, dass sich das reversible Natriumpotential einstelle. Obige Potentialbeziehung geht in eine kinetische Gleichung über, wenn — z. B. mit Hilfe der *Tafel'schen* Gleichung — die Stromdichte eingeführt wird; gemäss: $\eta = a + b \log i_{D(H_2)}$.

Grundsätzlich könnte, bei Kenntnis unabhängiger z. B. theoretisch erschlossener Werte der Konstanten a und b aus obiger Gleichung nicht bloss die Form des Zeitgesetzes, sondern auch die Geschwindigkeitskonstante berechnet werden.

Die bisherigen Bemühungen in dieser Richtung haben zwar mit einem b -Wert von 0,116 (entsprechend einem α der Überspannungstheorien von 0,5) zu dem experimentell gefundenen Quadratwurzel- ausdruck insbesondere für die Abhängigkeit von der Natrium-Konzentration geführt, jedoch ist eine einwandfreie Berechnung der Zersetzungsgeschwindigkeit selbst nicht gelungen. Der Versuch von *Jofa & Petschowskaia*¹⁾ an Stelle der *Tafel'schen* Gleichung die von *Frumkin*²⁾ modifizierte *Tafel'sche* Gleichung für die H_2 -Überspannung heranzuziehen, kann kaum als gelungen betrachtet werden.

Bei unseren eigenen Versuchen gingen wir von der Elektrolyse aus und suchten zuerst die Frage zu entscheiden, ob die Amalgam-zersetzung an der kathodisch belasteten und unbelasteten Amalgam-oberfläche sich in gleicher Weise abspiele. Es wurden hierzu Abschaltversuche vorgenommen, wobei zuerst unter Belastung die Wasserstoffentwicklung gemessen, sodann nach Stromunterbrechung die Wasserstoffproduktion weiter verfolgt wurde.

Abschaltversuche wurden bei der elektrolytischen Amalgam-darstellung von *Stender, Stroganoff & Zivotinsky*³⁾ beschrieben. Diese Autoren haben jedoch nur den Verlauf des Kathodenpotentials vor und nach der Stromabschaltung verfolgt, die Wasserstoffentwicklung wurde bei ihren Versuchen nicht berücksichtigt.

¹⁾ L. c.

²⁾ P. D. Lukowzew, C. D. Lewin & A. H. Frumkin, J. physic. Chem (russ.) **13**, 916 (1939).

³⁾ Stender, Stroganoff & Zivotinsky, Trans. electroch. Soc. **68**, 121 (1935).

Ausser dem Vergleich der Zersetzungsgeschwindigkeiten in der elektrolytischen Zelle mit und ohne kathodische Belastung, wurden auch noch Vergleiche mit direkter Zersetzung in separater Zersetzungs- zelle durchgeführt.

Weiter wurde in der vorliegenden Arbeit angestrebt, die extreme Streuung der Zersetzungsgeschwindigkeiten, wie sie sich bei früheren eigenen Untersuchungen zeigte, wie sie aber auch in den Mitteilungen der Literatur hervortritt, zurückzudrängen, um eine einwandfreie Prüfung des Potentialansatzes von Seite 1923 durchführen zu können. In gleicher Absicht wurden auch neue exaktere Potentialmessungen vorgenommen.

Experimentelles.

Unsere Versuchsanordnung und Messapparatur wird in ihren Hauptteilen (A B C) durch Figur 1 dargestellt. Figur 2 gibt eine schematische Ansicht der Diaphragmazelle des Elektrolyseurs mit ihren Einbauten.

Für die Speisung der elektrolytischen Zelle dient eine von *Hickling*¹⁾ angegebene jedoch modifizierte Einrichtung [Fig. 1, A], welche gestattet, den Elektrolysestrom kurzzeitig und gegebenenfalls sehr oft zu unterbrechen. Die von *Hickling* am gleichen Ort beschriebene Einrichtung für die Messung der Potentiale während der Abschalt-Intervalle befriedigte nicht: die Potentialmessungen werden daher innerhalb dieser Abschalt-Intervalle oszillographisch vorgenommen. Die Unterbrechungen zum Zwecke der Potentialmessung im stromlosen Zustande werden von uns ausschliesslich während der Zeit der Potentialmessung benützt. Eine Störung des Elektrolyse-Verlaufs ist somit durch die kurzzeitigen und verhältnismässig seltenen Unterbrechungen nicht zu befürchten.

Was die Einbauten in die Kathodenzelle anbetrifft, ist im Vergleich zu der seinerzeit von *Pouget* (l. c.) verwendeten Einrichtung eine Verfeinerung vorgenommen worden, um eine höhere Präzision der Messwerte zu erreichen. Es betrifft dies nicht bloss die Potentialmessung, sondern vor allem auch die Wasserstoffmessung, die durch eine schärfere Erfassung der Niveau-Änderungen des Elektrolyten verbessert werden konnte. Verbessert wurde auch die Methodik zur Messung des Natriumgehaltes im Amalgam, wozu eine potentiometrische Einrichtung entwickelt wurde.

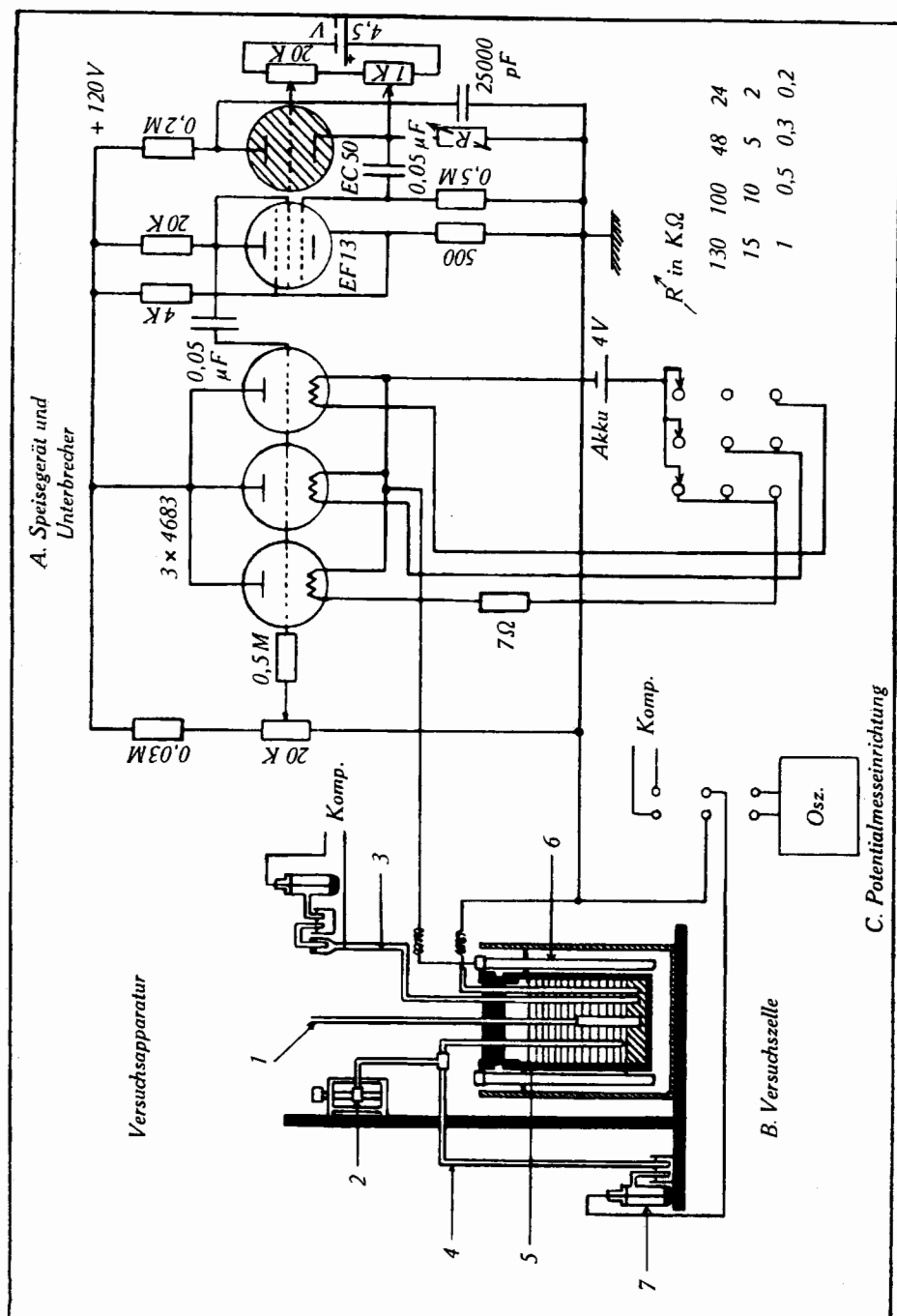
Ein bedeutender Fortschritt wurde besonders dadurch erzielt, dass beim Aufbau des Elektrolyseurs alle Materialien vermieden wurden, welche das Amalgam katalytisch zu beeinflussen vermögen.

Beispielsweise war ursprünglich mit Bleisuperoxyd bedecktes Blei als Anode verwendet worden. Es konnte insbesondere nach den Angaben von *Willstätter, Seitz & Bumm*²⁾ vermutet werden, dass Blei, welches durch anodische Auflösung im Stromfeld nach der Kathode hinüberwandern könnte, die Amalgamzersetzung bedeutend steigern würde. Es wurden in der Folge nach unbefriedigenden Ergebnissen mit Platinanoden, Anoden (6) aus Spektrographiegraphit verwendet.

Die Kathodenzelle bestand ursprünglich aus einem Tondiaphragma, aus dem sich Verunreinigungen im Elektrolyten lösten, die offenbar imstande waren, die Amalgamzersetzung zu katalysieren. In der neuen Anordnung wird die Kathodenzelle als Polystyrolcylinder (5) angefertigt, in welchen perforierte Fenster eingesetzt werden, über die

¹⁾ Trans. Faraday Soc. **33**, 1540 (1937).

²⁾ B. **61**, 871 (1928). (Bei der Nachprüfung konnten aber die Angaben dieser Autoren betr. die Spitzenstellung des Bleis unter den Katalysatoren der Na-Amalgamzersetzung im Bereiche unserer Amalgamkonzentrationen nicht bestätigt werden.)



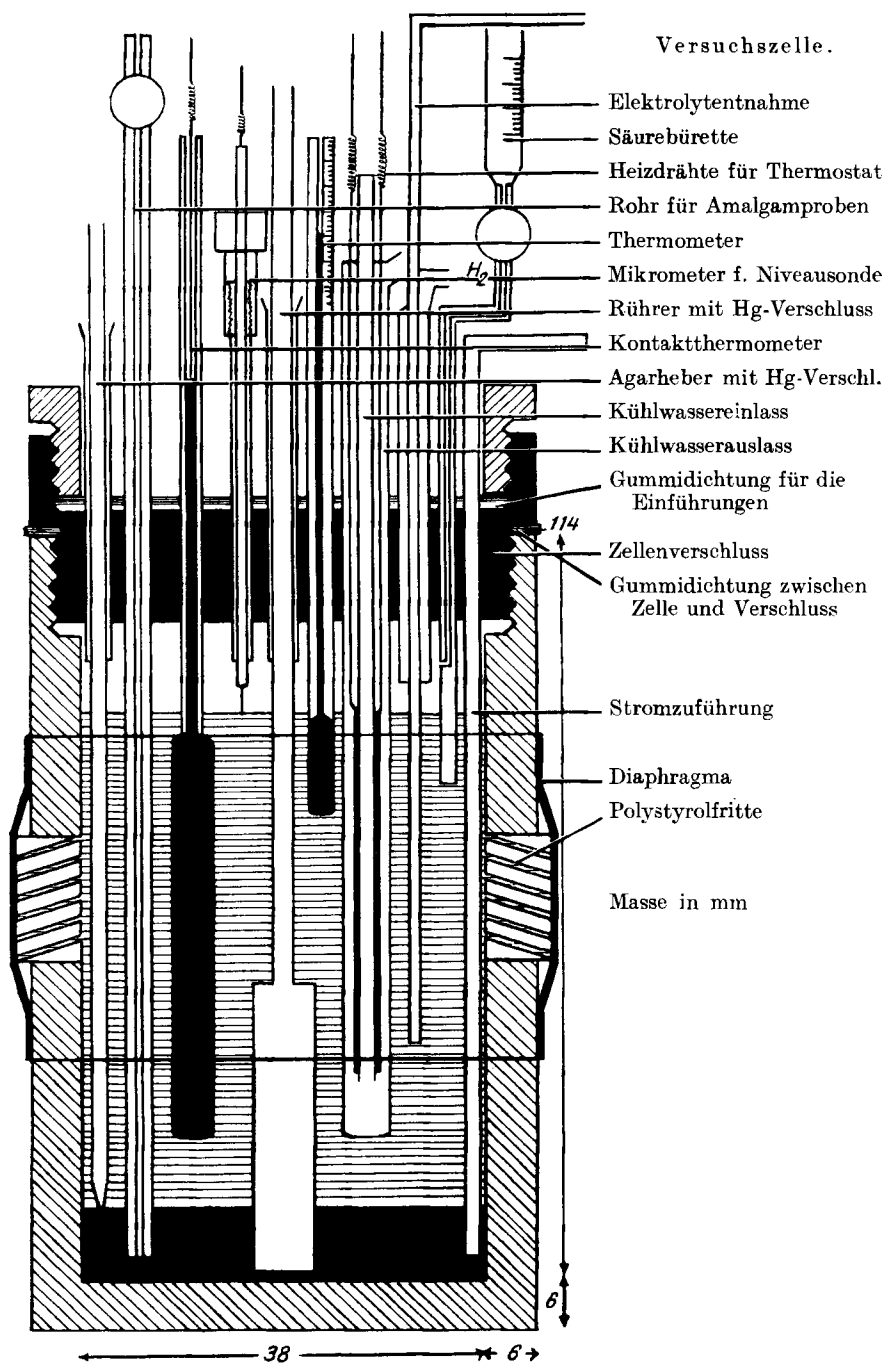


Fig. 2.

sich das eigentliche Diaphragma aus Kunstdarm spannt. Es sind dies einige der wichtigsten Massnahmen, mit denen es gelang, die Wasserstoffentwicklungen reproduzierbar zu gestalten und auf einen Minimalwert zu reduzieren.

Ausser den obigen, die allgemeine Versuchsanordnung betreffenden Angaben sind für die Versuchsführung folgende Einzelheiten noch von Bedeutung.

Kathode (vor Belastung): reinstes Quecksilber. Reinigung: ca. 10maliges Durchrieseln durch Kolonne mit $\text{HNO}_3/\text{HgNO}_3$ bzw. destill. Wasser; 2 mal dest. im Vac.

Menge pro Versuch: 135 ± 2 g, Oberfläche: $10,8 \text{ cm}^2$, Tiefe: $0,85 \text{ cm}$.

Elektrolyt: Boratpuffer.

Ansatz sowohl für Katholyt als Anolyt: 0,15-n. an Na-Ion im Borat und 0,35-n. an Na-Ion in zusätzlichem Natriumsulfat.

pH eines derartigen Puffers: $9,20 \pm 0,02$.

Puffer mit niedrigeren pH-Werten bis ca. 8,1 wurden aus der obigen Lösung durch Zusatz von $\text{H}_2\text{SO}_4 \frac{1}{1}$ hergestellt.

Rührung: Blattrührer (1), Glas, $65 \times 11 \times 3 \text{ mm}$ an Glasstab aufgeschmolzen. Der Rührer ist vollkommen eingetaucht, er taucht auch in das Quecksilber ein bis auf ca. 1–2 mm Abstand vom Zellenboden.

Tourenzahl: 300 ± 10 , bei allen Versuchen konstant gehalten.

Ältere Versuche über den Rühreinfluss zeigten, dass dieser nur unbedeutend ist.

Temperaturführung: Versuchstemperatur: bisher ausschliesslich 25° , Toleranz: $\pm 0,1^\circ$.

Die Temperaturregulierung ist doppelstufig: Der ganze Elektrolyseur befindet sich in einem Thermostaten, dessen Temperatur auf ca. $24,2^\circ$ gehalten wird. Eine Feintemperaturregulierung wird dadurch erreicht, dass mittelst eines in den Katholyten eintauchenden Doppelrohres Kühlflüssigkeit in regelbarer Weise die Wärmeabfuhr (gegebenfalls auch die Wärmezufuhr) besorgt, so dass die Katholyttemperatur auf $25^\circ \pm 0,1^\circ$ dauernd gehalten werden kann.

Ein Versuch umfasst die laufende Messung folgender Grössen:

a) **kathodischer Belastungsstrom:** Messung mit Präzisions-mA-Meter (Genauigkeit $\pm 0,5 \%$ vom Endausschlag). Der Strom wird bis zum Abschaltpunkt konstant gehalten (abgesehen von den sehr kurzen Stromunterbrechungen bei den Messungen unter b_1);

b) **Kathodenpotential:** Im Abstand von je ca. 30 Minuten werden innerhalb ca. 2 Minuten folgende 3 Potentialwerte gemessen.

1. Das Stromspeisegerät A (vgl. Fig. 1) wird durch Inbetriebsetzung des Kipp-schwingungsgerätes während kurzer Zeit als Unterbrecher betrieben, d. h. die 3 Speisetrioden werden in rascher Folge kurzzeitig gesperrt; die Unterbrechung hat Rechteckform; Dauer einer Unterbrechung: ca. 10^{-4} sec. ; Unterbrechungsfrequenz: 50–100/sec. Der Spannungssprung des Kathodenpotentials, der sich bei jeder Unterbrechung momentan ausbildet, wird oszillographisch gemessen (Genauigkeit ca. $\pm 5 \text{ mV}$).

Das Kathodenpotential wird hierbei gegen die n.-Kalomel-Elektrode (7) bestimmt, wobei in üblicher Weise ein Agar-Agar-ges. KCl-Heber (4) die Verbindung besorgt. Der Heber ist mikrometrisch (2) exakt verstellbar, so dass sein zur Spitze ausgezogenes kathodenseitiges Ende bis zur Berührung an die Amalgamelektrode herangeschoben werden kann. Zur exakten Feststellung der eingetretenen Berührung wurde in unseren älteren Versuchen eine elektrische Kontakteinrichtung benützt. Die Berührung der Sonde lässt sich heute einfacher oszillographisch feststellen: Solange die Heberspitze nicht eben in das Amalgam einzutauchen beginnt, zeigt das Potential unter Belastung im Oszillographen eine deutliche Welligkeit. Sie verschwindet beim Eintauchen des Hebers in die flüssige Kathode und ebenso bei der Entfernung der Heberspitze von der Elektrodenoberfläche.

2. und 3. Wenn die Potentialsonde auf diese Weise richtig einreguliert ist, werden die Kathodenpotentiale mit einem Kompensator unter Belastung und nach Stromunterbrechung noch exakter gemessen: Genauigkeit ± 1 mV. (Das Potential 3 wird ca. $\frac{1}{2}$ Minute nach Stromunterbruch gemessen; der *Hickling'sche* Unterbrecher ist hierbei abgestellt, die Stromunterbrechung wird von Hand betätigt.

c) Wasserstoffmessung: Der sich entwickelnde Wasserstoff wird bei Gleichdruck in einer Gasbürette aufgefangen und volumetrisch gemessen. Reduktion auf Normalbedingung.

d) Natriumkonzentration im Amalgam: Eine Probe Amalgam, z. B. $0,5 \text{ cm}^3$, wird mit dem Entnahmerohr (3) abgesondert, etwas Elektrolyt der ursprünglichen Zusammensetzung hinzugefügt und das Potential gegen n.-Kalomel-Elektrode gemessen. (Auswertung mit Hilfe einer Potentialtabelle der Amalgame.)

Die Konzentrationsangaben erfolgen in Gew.-%.

Nach der Bestimmung kehrt die praktisch unveränderte Amalgamprobe in die Kathodenzelle zurück.

e) pH: Vor allem infolge der H_2 -Abscheidung, aber auch aus anderen Ursachen verschiebt sich das pH des Katholyten ohne Gegenmassnahmen nach der alkalischen Seite. Um bei konstantem pH arbeiten zu können, ist eine laufende Neutralisation notwendig. Die hierbei erforderliche pH-Kontrolle kann mit genügender Genauigkeit von ca. $\pm 0,05$ pH-Einheiten durch kolorimetrische Messung (Phenolphthalein) erfolgen. Gelegentlich wurden auch Kontrollen mit der Glaselektrode vorgenommen.

f) Elektrolyt-Niveau: Unter Belastung zeigt sich im Elektrolyseur, hauptsächlich infolge von Elektro-Osmose, eine Elektrolyt-Verschiebung zur Kathode, was zu einer Erhöhung des Katholyt-Niveaus in der Kathodenzelle führt und damit zu einer Verdrängung von Wasserstoff. Um diesen Fehler der Wasserstoffmessung korrigieren zu können, muss die Niveau-Änderung sehr genau bestimmt werden können. Es wurde zu diesem Zwecke eine mikrometrisch verschiebbare elektrische Kontaktsonde entwickelt, welche eine Niveau-Messung mit einer Toleranz von ca. $\pm 0,05$ mm gestattet.

Ergebnisse.

1. Zersetzungsgeschwindigkeit.

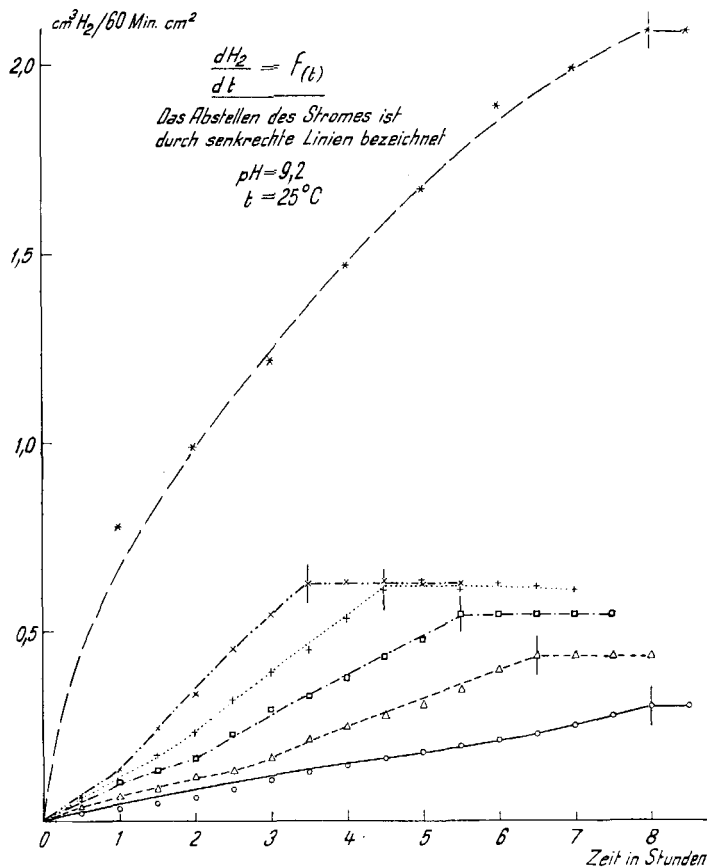
Die stetige Verbesserung der Versuchsführung, wie auch der Apparatur, hat dazu geführt, dass die gemessenen Zersetzungsgeschwindigkeiten, verglichen mit unseren ältern Versuchen, stark reduziert erscheinen; besonders auffällig zeigt sich dies im Gebiet kleiner Amalgamkonzentrationen.

Figur 3 gibt eine Reihe neuerer Messungen wieder (Kurven 1–5) für verschiedene Stromstärken, ferner zum Vergleich eine Kurve (6) aus der älteren Arbeit von *Pouget* (l. c.), deren H_2 -Werte um ein mehrfaches höher liegen. pH = 9,2.

Auch die Angaben der Literatur zeigen, soweit sie überhaupt zu einem Vergleich herangezogen werden können, wesentlich grössere Wasserstoff-Entwicklungsgeschwindigkeiten als sie in den Kurven 1 bis 5 zur Darstellung kommen¹⁾. Das Zeitgesetz selbst braucht von diesen Schwankungen der Wasserstoff-Entwicklungsgeschwindigkeit nicht notwendigerweise beeinflusst zu werden, dagegen ändert sich die

¹⁾ *M. Kilpatrick & W. C. Dunning*, loc. cit.; *C. I. Skliarenkow & B. A. Sacharow*, loc. cit.

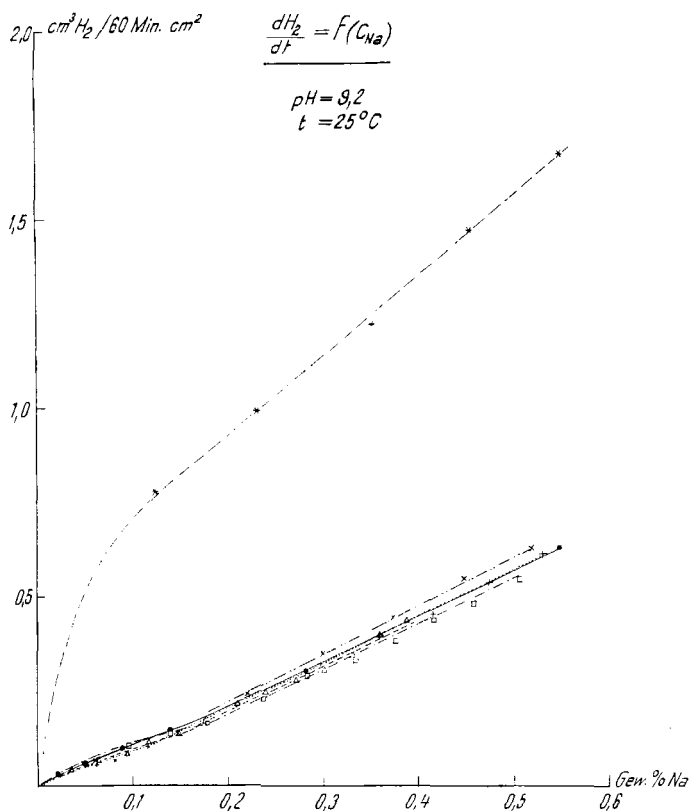
Reaktionsgeschwindigkeitskonstante. Bei sehr grossen Reaktionsgeschwindigkeiten ist es aber nach unseren Erfahrungen schwierig, kinetisch eindeutige Verhältnisse über ein grösseres Zeitintervall aufrecht zu erhalten: Selbst Änderungen der Form des Zeitgesetzes können in diesem Falle auftreten.



		Strom mA	i_D mA/cm ²	c_{Na} beim Strom- unterbruch in Gew. %
1.	○	50	4,6	0,226
2.	△	100	9,2	0,388
3.	□	150	13,8	0,508
4.	+	200	18,5	0,531
5.	×	250	23,1	0,519
6.	*	150	11,1	

Fig. 3.

Die starke Erniedrigung der Wasserstoffbildungsgeschwindigkeit in unseren neueren Versuchen hängt offenbar damit zusammen, dass es gelungen ist, die Verunreinigungen, welche die Amalgamzersetzung katalytisch beschleunigen, weitgehend auszumerzen.



		Strom mA	i_D mA/cm ²
1.	●	0	0
2.	△	100	9,2
3.	□	150	13,8
4.	+	200	18,5
5.	×	250	23,1
6.	*	150	11,1

Fig. 4.

Betrachtet man die Darstellung in Figur 4, wo die Wasserstoffentwicklungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Natriumkonzentration des Amalgams dargestellt wird, so sieht man, dass die den

neueren Versuchen entsprechenden Kurven 2–5 sehr nahe zusammenrücken. Kurve 6, ein Repräsentant der älteren Versuche, liegt dagegen weit höher. Das pH ist bei allen 6 Kurven 9,2. Für die von positivkatalytischen Einflüssen weitgehend frei gehaltenen Versuche der Kurven 2–5 (Figur 4) lässt sich keine ausserhalb der Fehlergrenzen liegende Abhängigkeit von der Belastung wahrnehmen. Dies wird am besten illustriert durch Kurve 1, die einem direkten Zersetzungsversuch in einer andern Zelle als der Elektrolyse-Zelle B (Figur 1) entspricht, der aber unter sonst vergleichbaren Bedingungen durchgeführt wurde¹⁾: Kurve 1, kathodisch nicht belastet, ordnet sich der Kurvenschar 2–5 vollkommen ein.

Die Zersetzungsgeschwindigkeit des Natrium-Amalgams ist somit (innerhalb der hier gegebenen Versuchsbedingungen) nicht von der kathodischen Belastung abhängig; sie ist offenbar wesentlich nur von der Natriumkonzentration abhängig (Temperatur, pH, Rührung als konstant vorausgesetzt).

Ob die Lage der H_2 -Entwicklungskurven in Figur 4 bereits der katalytisch vollständig unbeeinflussten Reaktion entspricht, kann noch nicht mit Sicherheit behauptet werden; es ist nur bis jetzt nicht gelungen, die Wasserstoff-Entwicklung noch weiter zu vermindern. Immerhin spricht die weitgehende Unabhängigkeit von der Belastungshöhe sehr dafür, dass die Kurven einem Grenzzustand der Reaktion entsprechen oder ihm doch naheliegen. Dass der beobachtete Rückgang der Wasserstoffbildungsgeschwindigkeit einer negativen Katalyse zuzuschreiben wäre, ist aus verschiedenen Gründen unwahrscheinlich.

Der Rühreinfluss wurde bisher in den neueren Versuchen noch nicht genauer untersucht. Wie aber oben vermerkt, verfügen wir über ältere Versuchsergebnisse, die nur einen geringen Rühreffekt erkennen liessen. Dabei handelt es sich um Versuche mit grosser, stark katalysierter H_2 -Entwicklung. Da bei starker Reaktion am ehesten grössere Konzentrationsdifferenzen auftreten können, wären hier die Vorbedingungen für das Auftreten einer stärkeren Rührwirkung eher erfüllt gewesen, als bei unseren neueren Versuchen.

2. Ergebnis der Abschaltversuche.

Sie lassen sich der Figur 3 entnehmen: durch einen vertikalen Strich ist der Zeitpunkt der Stromabschaltung auf den Wasserstoff-Bildungskurven vermerkt. Die Wasserstoff-Entwicklung wurde an der unbelasteten Elektrode weiter verfolgt. Der Kurvenverlauf zeigt, dass im Abschaltmoment die Wasserstoff-Entwicklung mit unver-

¹⁾ Aus Versuchen mit *H. R. Pfister*.

änderter Intensität weiter läuft. Wegen der sofort beginnenden Verminderung der Natriumkonzentration bewegt sich die Reaktionsgeschwindigkeit nach dem Abschalten allerdings nicht mehr aufwärts, sondern langsam abwärts.

Auch die Abschaltversuche ergeben, dass die Amalgamzersetzung von einer kathodischen Belastung des Amalgams unabhängig und wesentlich von der Amalgamkonzentration bestimmt ist. Sie zeigten aber auch, dass eine einheitliche Reaktion im unbelasteten wie im kathodisch-belasteten Zustande des Amalgams vorliegt.

Die Abschaltversuche ergeben denselben Befund auch für stark katalysierte Zersetzungen, also solche mit hoher H_2 -Produktion. (Das untersuchte pH-Gebiet war 8,3 bis 9,2.)

3. Ergebnisse der Kathodenpotentialmessung.

Auf diese soll hier nur kurz verwiesen werden: in einer folgenden Mitteilung, sowie später in der Dissertation des einen von uns (*K. Gut*) wird ausführlicher über diese Messungen berichtet werden.

Die Abschaltversuche bei den Potentialmessungen ergaben, übereinstimmend für die Methode *Hickling* wie für die Messung mit dem Kompensator vor und nach der Stromunterbrechung, einen Potentialfall von 0 bis ca. 60 nV, abhängig von der Stromdichte. Oszillographisch lässt sich im Unterbrechungsmoment erkennen, dass der Potentialabfall ausserordentlich rasch erfolgt; da er zudem in deutlicher Abhängigkeit von der Stellung der Heberspitze der Potentialsonde relativ zur Kathodenoberfläche gefunden wird, ist es sehr wahrscheinlich, dass in diesem Potentialfall das Verschwinden eines *Ohm'schen* Spannungsabfalles gemessen wird. (Eine andere Auffassung vertreten *Stender, Stroganoff & Zivotinsky*, loc. cit.) In diesem Falle ist aber das an der Amalgamelektrode gemessene Ruhepotential als reversibles Natriumpotential anzusprechen; dieses ist aber auch gleich dem wahren Potential der belasteten Elektrode.

Unter diesen Umständen ist der eingangs erwähnte Potentialansatz von *Hammet & Lorch*¹⁾ mindestens für die Natriumseite berechtigt.

Als eine weitere Stütze hierfür können wir auch die Tatsache anführen, dass es gelingt, die Kurven 2—5 der Figur 4 in ihrer ganzen Erstreckung durch den Potentialansatz darzustellen. In die Gleichung von Seite 2 wird die Natriumaktivität (a_2) durch den Ausdruck von *Bent & Swift*²⁾:

$$\log \frac{a_2}{N_2} = -12,814 + 15,6130 N_2 + 7,530 N_2^2$$

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ *Bent & Swift*, Am. Soc. **58**, 2216 (1936).

eingeführt, wobei eine Gleichung der folgenden Form resultiert:

$$i_{D(H_2)} = N_2^{1/2} \cdot 10^{-2.53 + 7.80 N_2 + 3.76 N_2^2} \quad N_2 = \text{Molenbruch des Na}$$

Mit dem theoretisch begründbaren b-Wert von 0,116–0,118 und einem geeigneten a-Wert der *Tafel*'schen Gleichung gelingt die Darstellung unserer H_2 -Entwicklungskurven.

Hierüber wird in der nachfolgenden Mitteilung eingehender berichtet werden, wie auch über das pH-Glied im Zeitgesetz.

Zusammenfassung.

Die Zersetzungsgeschwindigkeit des Natriumamalgams in alkalisch-wässriger Pufferlösung wird nicht geändert, wenn das Amalgam einer kathodischen Belastung unterworfen wird; es liegt also für beide Fälle eine einheitliche Reaktion vor. (Dies gilt vorläufig für den untersuchten Bereich: pH von 8,2 bis 9,2; kathodische Stromdichten bis ca. 25 mA/cm²; Temperatur 25°.)

Die Zersetzungsgeschwindigkeiten können bei hoher Reinheit des Systems gegen eine Grenze zusammengedrängt werden, die vermutlich der unkatalysierten Reaktion entspricht oder ihr doch nahe liegt.

Diese „Grenz-“Reaktionen können mit Hilfe des Potentialansatzes und der *Tafel*'schen Gleichung für die H_2 -Überspannung dargestellt werden.

Laboratorium für physikalische Chemie und
Elektrochemie der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

243. Der Kohlenwasserstoffgehalt des Eieröles

von H. Hadorn, Rob. Jungkunz und K. W. Biefer.

(15. VIII. 50.)

*S. Fränkel & H. Mathis*¹⁾ berichteten in dieser Zeitschrift, dass sie in einem Eieröl ca. 12% cholesterinfreies Unverseifbares festgestellt hätten. Darin haben sie dann mittels Vakuum-Destillation unter andern einen ungesättigten, gut kristallisierenden Kohlenwasserstoff, welchen sie „Yolken“ nannten, isoliert. Wie aus der nahrungsmittelchemischen Literatur ersehen werden kann, muss ein Gehalt von 12% cholesterinfreiem Unverseifbarem im Eierfett als ungewöhnlich hoch bezeichnet werden.

Eieröl enthält:

nach <i>Grossfeld</i> ²⁾	5,07% Unverseifbares (inkl. Cholesterin)
nach <i>Grün</i> ³⁾	3,4—5,1% Unverseifbares (darin 3—4,4% Cholesterin)
nach Handbuch der Lebensmittelchemie ⁴⁾ um	5 % Unverseifbares
nach Handbuch ⁵⁾	5,1% Unverseifbares

Ziemlich eingehend haben sich *Berg & Angerhausen*⁶⁾ mit diesem Problem beschäftigt; ihre Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Art des Eierfettes	Unverseifbares %	Cholesterin %	Cholesterinfreies Unverseifbares %	In % des Unverseifbaren	
				Cholesterin %	Cholesterinfrei %
Handelseigelb	3,37	3,00	0,37	89,0	11,0
Chinesisches Handelseigelb .	4,84	4,34	0,50	89,7	10,3
Chinesisches Handelseigelb .	4,96	4,44	0,52	89,5	10,5
Selbst isoliertes Eigelb aus Hühnereiern	5,08	4,44	0,64	87,4	12,6
Chinesisches Enteneigelb . .	4,22	3,84	0,38	91,0	9,0
Chinesisches Enteneigelb . .	4,22	3,94	0,28	93,4	6,6

¹⁾ *S. Fränkel & H. Mathis*, *Helv.* **13**, 492 (1930).

²⁾ *J. Grossfeld*, *Handbuch der Eierkunde*, Verlag J. Springer, Berlin (1938), S. 142.

³⁾ *A. Grün*, *Analyse der Fette und Wachse*, Bd. II, Verlag J. Springer, Berlin (1929), Seite 438.

⁴⁾ *Handbuch der Lebensmittelchemie*, Bd. 4, Verlag J. Springer, Berlin (1939), Seite 248.

⁵⁾ *Ebenda*, Seite 578.

⁶⁾ *P. Berg & J. Angerhausen*, *Z. Unters. Lebensmittel* **29**, 9 (1915).

Wie somit aus sämtlichen aufgezählten Quellen hervorgeht, ist für Eieröl mit rund 4–5% Gesamtunverseifbarem zu rechnen, wobei das cholesterinfreie Unverseifbare höchstens 0,5% betragen kann. In den Angaben von *Fränkel & Mathis* muss sich irgend eine Unrichtigkeit eingeschlichen haben; sei es, dass das Ausgangsmaterial, über dessen Herkunft nichts angegeben wird, nicht in Ordnung war, oder dass ein Versehen vorliegt.

Bei eigenen Versuchen haben wir Resultate festgestellt, welche mit denjenigen von *Fränkel & Mathis* im Widerspruch stehen, dagegen die übrigen Literaturangaben bestätigen. So fanden wir in frischem, selbst isoliertem Eieröl nach der von *Fränkel & Mathis* angegebenen Methode 6,08% Gesamtunverseifbares. Nach Abtrennung der Sterine verblieben nur noch 0,19% sterinfreies Unverseifbares.

Nach einer von *Grossfeld*¹⁾ angegebenen Methode, die sich besonders zur Isolierung der Kohlenwasserstoffe eignet, fanden wir im gleichen Eieröl 2,0% sterinarmes Unverseifbares und nach Abtrennung der Sterine mit Digitonin verblieben 0,26% sterinfreies Unverseifbares. Wir versuchten, das sterinfreie Unverseifbare durch Chromatographie an Al_2O_3 weiter zu zerlegen. Es erfolgte eine Fraktionierung in verschieden stark gelb gefärbte Anteile, welche aber nicht zur Kristallisation zu bringen waren. Der von *Fränkel & Mathis* isolierte, angeblich gut kristallisierende Kohlenwasserstoff Yolken konnte von uns nicht nachgewiesen werden. Falls er in reinem Eieröl überhaupt vorkommt, könnte er höchstens in Spuren vorhanden sein.

Für weitere Untersuchungen standen uns nicht genügende Mengen Eieröl zur Verfügung, da ein entsprechendes Produkt im Handel nicht erhältlich war.

Experimenteller Teil.

1. Isolierung des Eieröles. Die Dotter aus 12 hartgekochten Hühnereiern wurden mit wasserfreiem Na_2SO_4 verrieben und hierauf während 8 Stunden mit Äther extrahiert. Wir erhielten auf diese Weise 74,0 g Eieröl (= 35,1% des Dottergewichts).

2. Isolierung des Unverseifbaren und der Kohlenwasserstoffe nach *Fränkel*. 36,5 g Eieröl wurden nach *Fränkel & Mathis*²⁾ verseift und aufgearbeitet. Wir erhielten 2,21 g = 6,06% Gesamtunverseifbares und nach der Abtrennung der Sterine 68 mg (= 0,19%) sterinfreies Unverseifbares als schmierige Masse.

3. Isolierung des sterinarmen Unverseifbaren nach *Grossfeld*¹⁾. Zur Isolierung des sogenannten sterinarmen Unverseifbaren, welches aber die Kohlenwasserstoffe quantitativ enthält, eignet sich die einfachere Methode von *Grossfeld* besser als diejenige von *Fränkel & Mathis*. — Wir verfahren darnach folgendermassen: 24 g Eieröl wurden mit 80 cm³ Alkohol und 8 g festem KOH versetzt und am Rückflusskühler unter Durchleiten von Wasserstoff während 1½ Stunden verseift. Die alkoholische, noch nicht

¹⁾ *J. Grossfeld*, Z. Unters. Lebensmittel **72**, 432 (1936).

²⁾ Loc. cit.

erkaltete Seifenlösung führte man unter Nachspülen mit Petroläther in einen Scheidetrichter über, versetzte mit 200 cm³ Petroläther und kühlte unter fließendem Wasser ab. Hernach wurde kräftig geschüttelt, wobei eine homogene Lösung entsteht. Dann erst wurden 80 cm³ Wasser zugesetzt, worauf Schichtentrennung erfolgte. Nach 2 Stunden wurde die Petrolätherschicht abgetrennt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand nochmals mit 20 cm³ 0,5-n. alkohol. KOH, unter Durchleiten von Wasserstoff, einer zweiten Verseifung unterzogen. Die alkoholische Lösung wurde mit 100 cm³ Petroläther wiederum in einen Scheidetrichter gespült, mit 20 cm³ Wasser versetzt und nach vollständiger Trennung der Schichten (2 Stunden) die alkoholische Phase abgelassen. Die Petrolätherschicht wurde schliesslich mit 50 Vol.-proz. Alkohol alkalifrei ausgewaschen, dann mit Na₂SO₄ getrocknet und der Petroläther abdestilliert. Es wurden 480 mg (= 2,0%) sterinarmes Unverseifbares erhalten.

Nach Abtrennung der Sterine (wie unter 2 beschrieben) erhielt man 62,5 mg oder 0,26% sterinfreies Unverseifbares.

4. Chromatographie. 274 mg sterinarmes Unverseifbares (aus 13,5 g Eieröl) wurden in 5 cm³ Benzol gelöst und durch eine Säule von 10 g aktiviertem¹⁾ Al₂O₃ filtriert. Die Säule wurde mit 75 cm³ Benzol nachgewaschen. Im Durchlauf fanden wir nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels keine Spur eines Rückstandes. Sowohl gesättigte, als auch ungesättigte Kohlenwasserstoffe (z. B. Squalen C₃₀H₅₀) wären bei dieser Behandlung quantitativ in den Durchlauf gelangt²⁾. Beim weiteren Eluieren der Säule mit Petroläther wurden gelb gefärbte Fraktionen erhalten, aus welchen Cholesterin auskristallisierte.

In einem analogen Versuche, bei welchem das vorher von den Sterinen befreite Unverseifbare durch eine Säule von 3,5 g Al₂O₃ chromatographiert worden war, erhielten wir kein anderes Resultat. Ein kristallisierbarer Kohlenwasserstoff konnte auch auf diese Weise nicht isoliert werden.

Zusammenfassung.

Eine Angabe von *Fränkel & Mathis*, wonach Eieröl ca. 12% sterinfreies Unverseifbares enthalten soll, konnte nicht bestätigt werden. Wir fanden in selbst isoliertem Eieröl nur 6,06% Gesamtunverseifbares, bzw. 0,2% cholesterinfreies Unverseifbares. Kohlenwasserstoffe sind nur in geringer Menge vorhanden und der von *Fränkel & Mathis* isolierte Kohlenwasserstoff Yolken C₂₈H₄₆ konnte nicht nachgewiesen werden.

Laboratorium des Verbandes schweiz.
Konsumvereine (VSK.), Basel.

¹⁾ *H. Hadorn*, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. **37**, 360 (1946); *H. Hadorn & R. Jungkunz*, ebenda **40**, 90 (1949).

²⁾ *H. Hadorn & R. Jungkunz*, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. **40**, 80 und 96 (1949).

244. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

55. Mitteilung¹⁾.

Über einige 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone und ihre Reduktionspotentiale

von V. Prelog, M. Fausy El-Newehy und O. Häfliger.

(4. IX. 50.)

Die Reduktionspotentiale der 2,6-Polymethylen-benzochinone mit weniger als 13 Ringgliedern im grossen Ring sind stark von der Ringgrösse abhängig. Mit der Verringerung der Ringgliederzahl werden die Chinone gegenüber den Hydrochinonen stabilisiert, die Reduktionspotentiale werden negativer²⁾. In einer früheren Abhandlung³⁾ versuchten wir diesen ungewöhnlichen Einfluss der Ringgrösse auf ein Reaktionsgleichgewicht durch die Annahme zu erklären, dass bei kleineren Ringen eine Wechselwirkung zwischen den Wasserstoffen der Polymethylen-Kette und dem nucleophilen Sauerstoff stattfindet, wodurch die Chinone gegenüber den Hydrochinonen (mit weniger nucleophilem Sauerstoff) stabilisiert werden. Die Wechselwirkung zwischen den Wasserstoffatomen und dem Sauerstoff wäre als eine Art Wasserstoffbrücke zu betrachten, an welcher mehrere Wasserstoffe teilnehmen, die zum Sauerstoff, wie an Modellen feststellbar ist, sehr nahe stehen.

Gegen einen solchen Erklärungsversuch wurde bei Diskussionen von mehreren Seiten vorgebracht, dass die Wasserstoffbrücke $C-H\cdots O=C$ sehr schwach ist und deshalb besonders in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln kaum einen stärkeren Einfluss auf die Reaktionsgleichgewichte haben kann. Der Einwand scheint uns deshalb nicht berechtigt, weil dabei nur die *Coulomb'schen* Kräfte berücksichtigt werden, welche bei den intermolekularen Wasserstoffbrücken den Hauptanteil der Bindungsenergie liefern. In unserem Falle, wo es sich um eine intramolekulare Wasserstoffbrücke handelt, wird diese besonders durch den relativ starren Bau der Molekel stabilisiert, zu welchem hauptsächlich die sterischen Faktoren, wie die *Baeyer'sche*⁴⁾ und *Pitzer'sche*⁵⁾ Spannung, sowie die Kräfte, welche durch Wirkungsradien der Atome (*Van der Waals* Radien) beschrieben werden, beitragen.

¹⁾ 54. Mitt. Helv. **33**, 365 (1950).

²⁾ V. Prelog, O. Häfliger & K. Wiesner, Helv. **31**, 877 (1948).

³⁾ V. Prelog, K. Wiesner, W. Ingold & O. Häfliger, Helv. **31**, 1325 (1948); vgl. auch V. Prelog, Soc. **1950**, 420.

⁴⁾ Als die *Baeyer'sche* Spannung bezeichnen wir den Zuwachs an Energie einer Verbindung, welcher durch die Deformation der optimalen Valenzwinkel bedingt ist.

⁵⁾ Die *Pitzer'sche* Spannung ist derjenige Anteil der Energie einer Verbindung, welcher auf die energetisch ungünstige Konstellation zurückzuführen ist. Der Ausdruck *Pitzer'sche* Spannung wurde in diesem Sinne unseres Wissens zuerst von W. v. E. Doering & M. Farber, Am. Soc. **71**, 1514 (1949), verwendet.

Selbstverständlich gibt es trotzdem noch andere Erklärungsmöglichkeiten für den Einfluss der Ringgrösse auf die erwähnten Reaktionsgleichgewichte als diejenige, die wir in unseren früheren Mitteilungen bevorzugten. Es wurde von uns schon vor einiger Zeit in Erwägung gezogen, dass die Ringspannung die Mesomerie der aromatischen Systeme des Chinons und des Hydrochinons in verschiedener Weise beeinflusst¹⁾. Auf eine solche Beeinflussung muss man sehr wahrscheinlich den von *R. T. Arnold & H. E. Zaugg*²⁾ beobachteten Unterschied in den Reduktionspotentialen des Indan-4,7-chinons und des 5,6,7,8-Tetrahydro-1,4-naphtochinons zurückführen. In diesem Falle, der allerdings mit unserem nicht direkt vergleichbar ist, besitzt jedoch die „gespanntere“ Verbindung das positivere Reduktionspotential, während bei 2,6-Polymethylen-benzochinonen die Verbindungen, bei welchen eine Spannung zu erwarten wäre, ein negativeres Reduktionspotential aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, einen experimentellen Beitrag zur Frage des Einflusses der Ringspannung auf die Reaktionsgleichgewichte durch die Messung der Reduktionspotentiale der 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone XXXII bis XXXIV zu liefern. Die Überlegung war ungefähr die folgende. Wenn man bei den 2,6-Polymethylen-benzochinonen ein Sauerstoffatom in die Polymethylenbrücke in genügender Entfernung vom aromatischen System als Ringglied einfügt, so werden die durch das Elektronen-System übertragenen Effekte dieses Sauerstoffatoms auf das aromatische System wahrscheinlich sehr klein sein. Auch der durch den Raum übertragene Feldeffekt eines solchen Sauerstoffs sollte gering sein³⁾. Wenn die Ringspannung für die Stabilisierung des Chinons gegenüber dem Hydrochinon ausschlaggebend ist, sollte dagegen das Einfügen eines neuen Ringgliedes bei kleineren Ringen zu einer Entspannung und somit zu einer Verschiebung des Reduktionspotentials nach positiver Seite führen.

Die polarographisch gemessenen Reduktionspotentiale der 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone sind in Figur 1 zusammen mit den früher gemessenen Reduktionspotentialen der 2,6-Polymethylen-benzochinone als Funktion der Ringgliederzahl des grossen Ringes dargestellt. Man kann daraus ersehen, dass die Verbindungen mit 13- und 23-gliedrigem Ring und einem Sauerstoff als Ringglied ungefähr

¹⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Reduktionspotentialen und der chemischen Konstitution bei Chinonen von *M. G. Evans & J. De Heer*, *Quart. Reviews* **4**, 94 (1950), sowie *J. De Heer*, Dissertation, Universität Amsterdam 1950.

²⁾ *Am. Soc.* **63**, 1317 (1941).

³⁾ Von dem Feldeffekt würde man erwarten, dass er das Hydrochinon gegenüber dem Chinon stabilisieren und die Reduktionspotentiale nach positiver Seite verschieben wird.

die gleichen Reduktionspotentiale besitzen wie die carbocyclischen Verbindungen mit der gleichen Ringgliederzahl. Bei den Verbindungen mit 11-gliedrigem Ring ist dagegen das Reduktionspotential des Chinons mit dem Sauerstoff als Ringglied um etwa 0,07 V negativer als dasjenige des carbocyclischen Analogons. Die erwartete Verschiebung des Reduktionspotentials nach positiver Seite durch die Entspannung nach dem Einfügen eines Sauerstoffs in die Polymethylen-Brücke findet somit nicht statt.

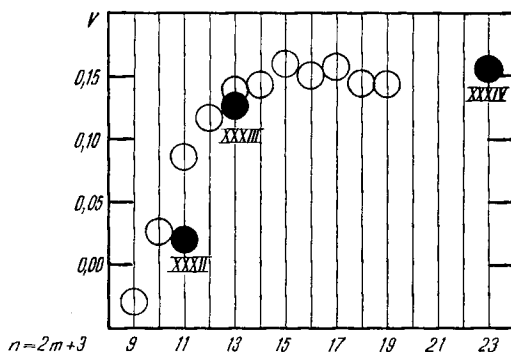


Fig. 1.

Wenn wir also die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung richtig interpretieren, so sprechen sie gegen die Annahme, dass der verschiedene Einfluss der Ringspannung auf die aromatischen Systeme des Chinons und des Hydrochinons die Verschiebung der Reduktionspotentiale bei 2,6-Polymethylen-benzochinonen mit kleineren Ringen nach negativer Seite verursacht. Es sei noch erwähnt, dass eine *Baeyer*'sche Spannung in dem von uns untersuchten Fall mit 11 Ringgliedern an Modellen überhaupt nicht festzustellen ist. Die Verschiebung der Reduktionspotentiale gegenüber denjenigen der 2,6-Dialkyl-benzochinone beträgt trotzdem bei dem carbocyclischen Chinon $-0,05$ V und bei dem ein Sauerstoff als Ringglied enthaltenden Analogon sogar $-0,15$ V.

Wir werden in einem anderen Zusammenhang die neueren Anschauungen über den Einfluss der Ringgröße auf die Eigenschaften der cyclischen Verbindungen später besprechen¹⁾. Es sei hier erwähnt, dass wir uns insbesondere mit der Frage beschäftigen, inwiefern unter anderem die sterischen Einflüsse auf die Hyperkonjugation als Ursache für die beobachteten Effekte in Frage kommen.

¹⁾ Insbesondere ist hier der von *H. C. Brown* eingeführte Begriff der I-Spannung zu nennen. Vgl. darüber *H. C. Brown, R. S. Fletcher & R. J. Johannesen*, Am. Soc. im Druck. Wir danken Herrn Prof. *H. C. Brown*, Lafayette, bestens für die Übersendung des Manuskriptes dieser Arbeit und für die anregende Diskussion.

Präparatives. Als Ausgangsprodukte zur Herstellung der 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone XXXII, XXXIII und XXXIV dienten die bisher nicht beschriebenen Oxa-cyclanone XXIII, XXIV und XXV.

Einige andere Vertreter dieser letzteren Verbindungsgruppe sind schon früher hergestellt worden. So erhielten *M. Stoll & W. Scherrer*¹⁾ das 1-Oxa-cyclo-hexadecanon-(6) aus der entsprechenden Dicarbonsäure durch die trockene Destillation ihres Cer-Salzes, während *K. Ziegler & H. Holl*²⁾ das 1-Oxa-cyclodecanon-(6) aus dem 4,4'-Dicyan-dibutyl-äther nach dem Verdünnungsverfahren herstellten.

Wir haben die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Oxa-cyclanone aus den Methylestern der ω, ω' -Dicarboxy-dialkyl-äther XI, XV und XIX nach dem Acyloin-Verfahren³⁾ gewonnen.

Der 4,4'-Dicarboxy-dibutyl-äther (X) wurde aus dem 4,4'-Dichlor- bzw. 4,4'-Dibrom-dibutyl-äther (VII bzw. VIII) über den 4,4'-Dicyan-dibutyl-äther (IX) bereitet. Zuerst gingen wir dabei vom Dibrom-Derivat aus, dessen Herstellung aus 2,2'-Dibrom-diäthyl-äther I über die Zwischenstufen II bis VI kurz von *K. Ziegler & H. Holl*²⁾ beschrieben worden war. Inzwischen haben *K. Alexander & L. E. Schniepp*⁴⁾ ein bequemes Verfahren zur Herstellung von 4,4'-Dichlor-dibutyl-äther aus Tetrahydro-furan beschrieben, welches die Synthese bedeutend vereinfachte.

Den jetzt leicht zugänglichen 4,4'-Dichlor-dibutyl-äther verwendeten wir auch als Ausgangsmaterial für die Herstellung des 5,5'-Dicarboxy-di-n-amyl-äthers (XIV), welcher daraus über die Zwischenstufen XII und XIII gewonnen wurde.

Zur Herstellung von 10,10'-Dicarboxy-didecyl-äther (XVIII) diente der 10,10'-Dibrom-didecyl-äther (XVI), welcher als Nebenprodukt bei der Bereitung von 1,10-Dibrom-decan entsteht und bei einer früheren Arbeit⁵⁾ erhalten worden war. Durch Umsetzung mit Kaliumcyanid und Verseifung des gebildeten 10,10'-Dicyan-didecyl-äthers (XVII) erhielt man die Dicarbonsäure XVIII.

Zur Herstellung der Dimethyl-ester XI, XV und XIX aus den entsprechenden Äther-dicarbonsäuren bedienten wir uns des Verfahrens von *R. O. Clinton & S. C. Laskowski*⁶⁾, bei welchem die Veresterung in Äthylen-dichlorid mit wenig Schwefelsäure durchgeführt wird.

Die Dimethylester der Äther-dicarbonsäuren gaben nach dem bei carbocyclischen Analogen ausgearbeiteten Verfahren mit guten Aus-

¹⁾ Helv. **19**, 736 (1936).

²⁾ A. **528**, 146 (1937).

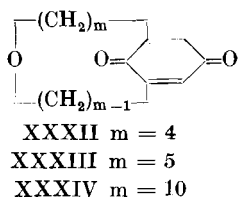
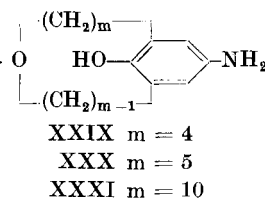
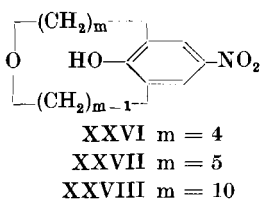
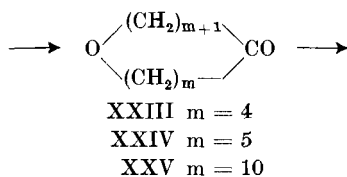
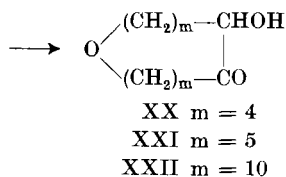
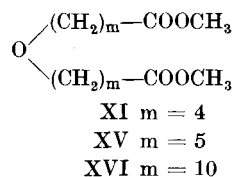
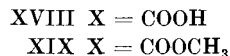
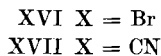
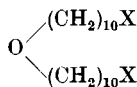
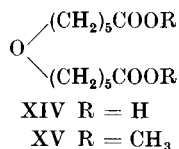
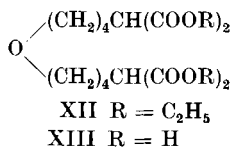
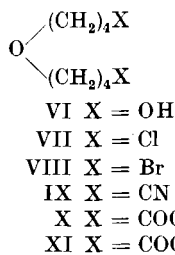
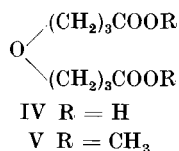
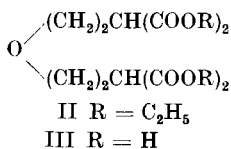
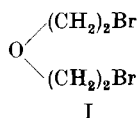
³⁾ *V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt & P. Barman*, Helv. **30**, 1744 (1947); *M. Stoll & J. Hulstkamp*, Helv. **30**, 1815 (1947); *M. Stoll & A. Rouvé*, Helv. **30**, 1822, 1837 (1947).

⁴⁾ Am. Soc. **70**, 1840 (1948).

⁵⁾ *V. Prelog, M. M. Wirth & B. Schönbaum*, Helv. **29**, 1206 (1946).

⁶⁾ Am. Soc. **70**, 3136 (1948).

beuten die cyclischen Acyloine XX bis XXII. Die Acyloine mit 13- und 23-gliedrigem Ring XXI und XXII wurden mit Zink und Salzsäure in Eisessig zu den Oxa-cyclanonen XXIV und XXV reduziert. Das 1-Oxa-cycloundecanon-(6) (XXIII) konnten wir dagegen auf diesem Wege nicht gewinnen. Es gelang später, auch dieses Keton nach dem Verfahren von *M. Stoll*¹⁾ aus dem Acyloin XX durch Wasserabspaltung an Aluminiumoxyd bei 400° und Hydrierung des gebildeten α, β -ungesättigten Ketons mit Palladium-Bariumcarbonat in Feinsprit, herzustellen. Die Oxa-cyclanone wurden als Semicarbazone gefasst und gereinigt, aus welchen die reinen Ketone durch Spaltung mit Säuren regeneriert wurden.



¹⁾ Vgl. *Helv.* **30**, 1841 (1947). Wir danken Herrn Dr. *M. Stoll*, Genf, für die näheren Angaben über sein Verfahren sowie für ein Muster des dafür geeigneten Aluminiumoxyds.

Die Kondensation der Oxa-cyclanone mit Natrium-nitro-malon-dialdehyd ergab die 2,6-(Oxa-polymethylen)-4-nitro-phenole (XXVI, XXVII und XXVIII). Diese wurden mit Natriumdithionit zu den 2,6-(Oxa-polymethylen)-4-amino-phenolen (XXIX, XXX und XXXI) reduziert, welche durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd schliesslich die 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone (XXXII, XXXIII und XXXIV) lieferten.

Experimenteller Teil¹⁾.

Offenkettige Dialkyl-äther-Derivate.

2,2'-Dibrom-diäthyl-äther (I)²⁾. In einen Destillierkolben, versehen mit Tropftrichter, Kühlmantel und Calciumchlorid-Rohr, gab man 88 g Phosphortribromid. Zum gut gekühlten Halogenid wurde unter fortwährendem Schütteln eine Lösung von 44 g Di-äthylenglykol in 12 g absolutem Pyridin zugetropft. Das Reaktionsgemisch liess man über Nacht stehen und destillierte dann im Wasserstrahlvakuum. Das Destillat nahm man in Äther auf, wusch mit verdünnter Salzsäure und Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Der nach Abdampfen des Äthers zurückgebliebene Rückstand wurde im Vakuum destilliert, Sdp._{12 mm} 92—93°, Ausbeute 77,5 g (81% d. Th.).

3,3,3',3'-Tetracarboxy-dipropyl-äther-tetraäthylester (II)²⁾. In 100 cm³ absolutem Alkohol wurden 7 g Natrium aufgelöst und die noch warme Natrium-äthylat-Lösung auf einmal zu 128 g Malonester, der sich in einem Schliffkolben mit Rückflusskühler befand, zugegeben und der Inhalt des Kolbens kräftig geschüttelt. In kleinen Portionen gab man 23,2 g 2,2'-Dibrom-diäthyl-äther unter dauerndem Schütteln hinzu und kochte darauf 24 Stunden auf dem Wasserbade. Nach Versetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser extrahierte man mit Äther, wusch die ätherische Schicht mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und verdampfte den Äther. Aus dem Rückstand erhielt man durch Destillation drei Fraktionen, nämlich im Wasserstrahlvakuum den unveränderten Malonester, im Hochvakuum zwischen 85 und 93° Tetrahydro-pyran-4,4-dicarbonsäure-diäthylester und schliesslich den Tetraäthylester des 3,3,3',3'-Tetracarboxy-dipropyl-äthers vom Sdp._{0.2 mm} 165—178°³⁾; Ausbeute 16 g (45% d. Th.).

3,3,3',3'-Tetracarboxy-dipropyl-äther (III)²⁾. Zu 280 g 3,3,3',3'-Tetracarboxy-dipropyl-äther-tetraäthylester in ca. 1400 cm³ Methanol fügte man unter kräftigem Schütteln eine methanolische Kaliumhydroxyd-Lösung in kleinen Portionen zu, die man durch Auflösen von 540 g Kaliumhydroxyd in möglichst wenig Wasser und 400 cm³ Methanol hergestellt hatte. Die Mischung wurde am Rückfluss gekocht und zeitweise kräftig umgerührt. Während der Verseifung schied sich eine dunkel gefärbte Schicht ab, deren Löslichkeit in Wasser von Zeit zu Zeit geprüft wurde. Nach 8 Stunden löste sich die Probe in Wasser vollständig auf. Man vertrieb das Methanol teilweise auf dem Dampfbad und vollständig durch Destillation mit Wasserdampf. Die wässrige Lösung wurde zur Entfernung von unverseiftem Material vorsichtig mit Äther ausgeschüttelt. Durch Erwärmen vertrieb man den Äther aus der wässrigen Schicht und säuerte dann mit 6-n. Schwefelsäure unter Kühlen an. Ein zweiter Ansatz von 290 g Ester verseifte man auf die gleiche Weise und extrahierte die vereinigten wässrigen Lösungen der Säure in einem Röhrextraktor erschöpfend mit Äther. Die rohen Extrakte bestanden aus Kristallen, die mit etwas Öl verunreinigt waren. Durch Waschen mit wenig Äther erhielt man vollständig weisse Kristalle.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Vgl. K. Ziegler & H. Holl, A. 528, 149 (1937).

³⁾ K. Ziegler & H. Holl, A. 528, 150 (1937).

Das ausgewaschene Öl wurde nochmals verseift und im *Kutscher-Steudel*-Extraktor extrahiert, wobei eine weitere Menge der kristallinen Säure erhalten werden konnte. Die Gesamtausbeute betrug 384 g (98% d. Th.).

3, 3'-Dicarboxy-dipropyl-äther (IV)¹). In einem Schliffkolben mit Kühler erhitzte man unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbad 10 g Tetracarbonsäure und 1 g Piperidin. Während des Erhitzens entwickelte sich heftig Kohlendioxyd. Innert 10 Stunden wurden weitere 3,6 cm³ Piperidin zugegeben. Sobald die Gasentwicklung nachliess, löste man die zähe Masse in Chloroform und überführte sie in einen *Hickman*-Kolben. Bei der Destillation erhielt man 5,0 g einer zwischen 173–180° bei 0,1 mm siedenden Fraktion, die in der Vorlage erstarrte. Durch Umlösen aus Benzol-Petroläther und Destillation im Hochvakuum liessen sich daraus farblose Kristalle vom Smp. 77–79° gewinnen.

3,824 mg Subst. gaben 7,086 mg CO₂ und 2,548 mg H₂O

C₈H₁₄O₅ Ber. C 50,52 H 7,42% Gef. C 50,57 H 7,45%

Bei der Wiederholung der Decarboxylierung mit grösseren Ansätzen, ergaben 197 g Tetracarbonsäure 140 g (91% d. Th.) Dicarbonsäure.

3, 3'-Dicarboxy-dipropyl-äther-dimethylester (V). Zu einem Gemisch von 150 g Dicarbonsäure und 940 cm³ Methanol in einem Schliffkolben mit Rückflusskühler, gab man portionenweise 60 cm³ konzentrierte Schwefelsäure. Nach 7 stündigem Kochen und Abdestillieren des überschüssigen Methanols wurde Wasser zugefügt und mit Äther ausgeschüttelt. Man wusch die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein Rückstand zurück, der im Vakuum bei 13 mm zwischen 146–148° destillierte; Ausbeute 70 g. Die wässerigen Anteile säuerte man mit Schwefelsäure an und extrahierte im Extraktionsapparat nach *Kutscher-Steudel*. Es wurden so 38,7 g unveresterte Säure zurückgewonnen, die man erneut veresterte, wobei weitere 25 g Dimethylester vom Sdp._{12 mm} 145–149° erhalten wurden; Gesamtausbeute 55% d. Th. Zur Analyse wurde zweimal im Vakuum destilliert.

3,797 mg Subst. gaben 7,627 mg CO₂ und 2,860 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₅ Ber. C 55,03 H 8,31% Gef. C 54,82 H 8,43%

4, 4'-Dioxy-dibutyl-äther (VI)²). Zu einer Lösung von 70 g 3, 3'-Dicarboxy-dipropyl-äther-dimethylester in 900 cm³ absolutem Alkohol gab man portionenweise so schnell wie möglich 75 g Natrium zu und erhitzte bis zur völligen Auflösung des Metalles. Dann wurde auf dem Wasserbad der Alkohol zuerst weitgehend vertrieben und schliesslich durch Destillation mit Wasserdampf vollständig verjagt. Die ausgeschiedene, ölige Schicht wurde nach dem Erkalten mit Äther extrahiert, zuletzt noch im Extraktionsapparat nach *Kutscher-Steudel*. Es wurden so 36 g 4, 4'-Dioxy-dibutyl-äther erhalten. Bei einem weiteren Ansatz ergaben 47 g Dimethylester 32 g 4, 4'-Dioxy-dibutyl-äther. Die Gesamtausbeute an reinem Diol vom Sdp._{0,1 mm} 110–111° betrug 58,9 g (68% d. Th.). Zur Analyse destillierte man zweimal im Hochvakuum.

3,503 mg Subst. gaben 7,581 mg CO₂ und 3,512 mg H₂O

C₈H₁₈O₃ Ber. C 59,22 H 11,18% Gef. C 59,06 H 11,22%

Das Bis-(α-naphtyl-urethan) des Diols schmolz nach Umlösen aus Alkohol bei 123–125°³).

4, 4'-Dibrom-dibutyl-äther (VIII)⁴). Zu 6,7 g vorgekühltem Phosphortribromid tropfte man ein Gemisch von 5 g 4, 4'-Dioxy-dibutyl-äther und 1 g absolutem

¹) K. Ziegler & H. Holl, A. 528, 150 (1937); Sdp._{0,45 mm} 188°.

²) K. Ziegler & H. Holl, A. 528, 150 (1937), Sdp._{0,6 mm} 138°.

³) K. Alexander & L. E. Schniepp, Am. Soc. 70, 1842 (1948); Diol: Sdp._{0,3 mm} 115–116°; Di-(α-naphtyl-urethan): Smp. 124–125°.

⁴) K. Ziegler & H. Holl, A. 528, 150 (1937).

Pyridin und liess über Nacht stehen. Das Reaktionsgemisch wurde mit freier Flamme im Vakuum destilliert und das Destillat in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen mit verdünnter Salzsäure und Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers, blieb ein Rückstand zurück, der im Vakuum rektifiziert wurde. Die Operation wurde zehnmal wiederholt, wobei sich schliesslich aus 58,9 g 4,4'-Dioxy-dibutyl-äther 65 g reines Dibromid (62% d. Th.), Sdp._{10 mm} 142—146°, gewinnen liessen.

4,4'-Dicyan-dibutyl-äther (IX). Zu 10 g 4,4'-Dibrom-dibutyl-äther gab man eine Lösung von 5,2 g Kaliumcyanid in 12 cm³ Wasser und 60 cm³ Alkohol. Man kochte über Nacht am Rückfluss, wobei das Gemisch homogen wurde und dekantierte die klare Lösung vom ausgefallenen Kaliumbromid ab. Nach dem Vertreiben des Alkohols wurde Wasser zugegeben und mit Äther ausgezogen. Das Kaliumbromid löste man in Wasser und extrahierte mit Äther. Die vereinigten ätherischen Auszüge wurden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Äthers destillierten im Hochvakuum 4,6 g 4,4'-Dicyan-dibutyl-äther (73,6% d. Th.) Sdp._{0,07 mm} 126—127°.

Bei einem zweiten Ansatz gaben 55 g 4,4'-Dibrom-dibutyl-äther nach obiger Vorschrift 29,5 g Dinitril (86% d. Th.) Sdp._{0,08 mm} 126—129°.

4,4'-Dicarboxy-dibutyl-äther (X). Aus 35 g 4,4'-Dicyan-dibutyl-äther wurde die Dicarbonsäure durch Verseifung mit Natriumhydroxyd nach der Vorschrift von K. Alexander & L. E. Schniepp¹⁾ hergestellt. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fielen weisse, glänzende Kristalle aus, die im Vakuum bei 65—70° bis zum konstanten Gewicht getrocknet wurden, Ausbeute 36,5 g (86% d. Th.). Zur Analyse kristallisierte man dreimal aus Wasser um und trocknete im Hochvakuum. Smp. 90—91°²⁾.

3,704 mg Subst. gaben 7,470 mg CO₂ und 2,776 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₅ Ber. C 55,03 H 8,31% Gef. C 55,04 H 8,39%

4,4'-Dicarboxy-dibutyl-äther-dimethylester (XI). 5 g 4,4'-Dicarboxy-dibutyl-äther wurden mit 6 cm³ Methanol (über Calciumoxyd destilliert), 14 cm³ frisch destilliertem Äthylen-dichlorid und 0,15 cm³ konzentrierter Schwefelsäure verestert. Die anfänglich klare Lösung trübte sich gegen das Ende der Reaktion. Nach dem Aufnehmen in Äther wurde die Lösung mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Den Rückstand, der nach dem Verjagen des Äthers zurückblieb, befreite man im Vakuum vom Äthylen-dichlorid. Der reine Dimethylester destillierte bei 0,06 mm und 98—98,5°; Ausbeute 4,7 g. Zur Analyse wurde zweimal im Hochvakuum rektifiziert.

3,490 mg Subst. gaben 7,497 mg CO₂ und 2,810 mg H₂O

C₁₂H₂₂O₅ Ber. C 58,51 H 9,00% Gef. C 58,62 H 9,01%

Ein zweiter Ansatz ergab aus 31,5 g Säure 31 g Dimethylester, Sdp._{0,06 mm} 100—101°.

Der 4,4'-Dicarboxy-dibutyl-äther liess sich auf einfachere Weise nach der Vorschrift von K. Alexander & L. E. Schniepp¹⁾ ausgehend von Tetrahydrofuran herstellen. Frl. M. Kobelt erhielt aus 100 g 4,4'-Dichlor-dibutyl-äther 66,5 g (73% d. Th.) reinen 4,4'-Dicyan-dibutyl-äther, wovon 60 g durch alkalische Verseifung und Veresterung 57,5 g (70% d. Th. auf Dinitril berechnet) reinen 4,4'-Dicarboxy-dibutyl-äther-dimethylester lieferten.

5,5,5',5'-Tetracarboxy-di-n-amyl-äther-tetraäthylester (XII). Eine aus 49 g Natrium und 700 cm³ absolutem Alkohol hergestellte heisse Natriumäthylat-Lösung wurde in einem Guss zu 680 g gut gekühltem Malonester gegeben, 200 g 4,4'-Dichlor-dibutyl-äther (VII) zugefügt und das Gemisch 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Darauf verdampfte man den Alkohol im Vakuum, versetzte den Rückstand mit Wasser und extrahierte mit Äther. Nach dem Waschen der Ätherauszüge, Trocknen und Verjagen des Äthers blieb ein Rückstand zurück, der nach Entfernung des überschüssigen Malon-

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Am. Soc. 70, 1841 (1948): Smp. 88,5—89,5°.

esters im Vakuum 380 g wog. Beim Fraktionieren von 10 g dieses Rückstandes im Hochvakuum wurden neben 1,4 g eines Vorlaufes, welcher bis 190° Badtemperatur überging, 8,0 g einer Hauptfraktion erhalten. Zur Analyse wurde diese Fraktion im Kragenkolben bei 0,03 mm Druck und 190–195° Badtemperatur destilliert.

3,690 mg Subst. gaben 7,966 mg CO₂ und 2,760 mg H₂O
 C₂₂H₃₈O₉ Ber. C 59,17 H 8,58% Gef. C 58,91 H 8,37%

5, 5, 5', 5'-Tetracarboxy-di-n-amy-l-äther (XIII). 200 g des undestillierten Esters löste man in 1000 cm³ heissem Methanol und gab portionenweise eine Lösung von 326 g Kaliumhydroxyd in 150 cm³ Wasser und 550 cm³ Methanol zu. Nach 8stündigem Kochen auf dem Dampfbad destillierte man das Methanol teilweise ab und verjagte es dann vollständig durch Einleiten von Wasserdampf. Die Lösung des Kaliumsalzes der Säure schüttelte man vorsichtig mit Äther aus und säuerte darauf mit 6-n. Schwefelsäure an. Das ausgeschiedene Kaliumsulfat wurde abfiltriert und die Lösung im *Kutscher-Steu-del*-Apparat extrahiert. Die Verseifung wurde mit 170 g des rohen Esters wiederholt. Aus insgesamt 370 g Tetraester isolierte man 280 g rohe Tetracarbonsäure, die nicht sofort kristallisierte. Erst nach Bespritzen mit Petroläther erstarrte eine kleine Probe des Öles und schmolz dann nach Umlösen aus Essigester-Chloroform bei 89–91°.

5, 5'-Dicarboxy-di-n-amy-l-äther (XIV). 10 g Tetracarbonsäure erhitze man langsam in einem Ölbad. Zur Beobachtung der Kohlendioxyd-Abspaltung war der Kolben mit einer mit Paraffinöl beschickten Waschflasche verbunden. Bei 120° begann eine schwache Decarboxylierung, die bei 150° kräftig fortschritt. Sobald die Gasentwicklung nachliess, wurde die Temperatur für 10–15 Minuten auf 180° erhöht und dann das Reaktionsprodukt erkalten gelassen. Die so erhaltene, feste Dicarbonsäure schmolz nach Umlösen aus Benzol bei 80°. 10 g Tetracarbonsäure lieferten 6,25 g (76% d. Th.) Dicarbonsäure. Zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol und Sublimieren im Hochvakuum lieferten das Analysenpräparat vom Smp. 81–82°.

3,664 mg Subst. gaben 7,861 mg CO₂ und 2,963 mg H₂O
 C₁₂H₂₂O₅ Ber. C 58,51 H 9,00% Gef. C 58,55 H 9,05%

5, 5'-Dicarboxy-di-n-amy-l-äther-dimethylester (XV). 20 g der freien Dicarbonsäure wurden mit 20 cm³ Methanol, 50 cm³ Äthylen-dichlorid und 0,5 cm³ konzentrierter Schwefelsäure über Nacht am Rückfluss gekocht und das Reaktionsprodukt auf übliche Weise verarbeitet. Den rohen Ester destillierte man im Hochvakuum, Sdp._{0,15 mm} 122–123°; Ausbeute 18 g (81% d. Th.). Zur Analyse wurde im Kragenkolben zweimal rektifiziert.

3,650 mg Subst. gaben 8,212 mg CO₂ und 3,064 mg H₂O
 C₁₄H₂₆O₅ Ber. C 61,29 H 9,55% Gef. C 61,40 H 9,39%

10, 10'-Dicyan-didecyl-äther (XVII). Zu einer Lösung von 28 g 10, 10'-Dibrom-didecyl-äther¹⁾ in heissem Alkohol gab man eine filtrierte Lösung von 10,5 g Kaliumcyanid in wenig Wasser zu. Schliesslich wurde noch so viel Alkohol zugefügt, dass in der Hitze eine homogene Lösung entstand. Man kochte das Reaktionsgemisch 20 Stunden am Rückfluss, dekantierte vom ausgefallenen Kaliumbromid und destillierte den Alkohol ab. Das Kaliumbromid wurde in Wasser gelöst und mit dem Rest vereinigt, worauf man das Gemisch mit Äther extrahierte. Die Ätherschicht wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wog das rohe Produkt 20 g (84% d. Th.). Die Destillation im Hochvakuum lieferte 18 g reines Dinitril vom Sdp._{0,1 mm} 220–225°, das in der Vorlage erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther schmolz die Verbindung bei 40–42°.

3,974 mg Subst. gaben 11,012 mg CO₂ und 4,088 mg H₂O

2,194 mg Subst. gaben 0,164 cm³ N₂ (20°, 715 mm)

C₂₂H₄₀ON₂ Ber. C 75,80 H 11,57 N 8,04%
 Gef. „ 75,62 „ 11,51 „ 8,19%

¹⁾ Vgl. *Helv.* **29**, 1206 (1946).

10, 10'-Dicarboxy-didecyl-äther (XVIII). 18 g 10,10'-Dicyan-didecyl-äther wurden mit einer methanolischen Kaliumhydroxyd-Lösung, die aus 11,5 g Kaliumhydroxyd durch Auflösen in 10 cm³ Wasser und Verdünnen mit 100 cm³ Methanol hergestellt worden war, 17 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde darauf abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Zur Entfernung des unverseiften Dinitrils wurde die wässrige Suspension des Kaliumsalzes mit Äther vorsichtig ausgeschüttelt. Der wässrige Anteil wurde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei der im Wasser gelöste Äther verdampfte und das Kaliumsalz in Lösung ging. Beim vorsichtigen Ansäuern der heissen Lösung mit Salzsäure schied sich die organische Säure als Öl aus, das beim Abkühlen fest wurde. Nach dem Abfiltrieren und zweimaligen Waschen mit Wasser, wurde das Produkt 7 Stunden bei 80° im Vakuum getrocknet. So erhielt man 19 g 10,10'-Dicarboxy-didecyl-äther (95% d. Th.). Nach Umlösen aus Essigester schmolz die Verbindung bei 113—114°.

3,627 mg Subst. gaben 9,091 mg CO₂ und 3,530 mg H₂O
 C₂₂H₄₂O₅ Ber. C 68,35 H 10,95% Gef. C 68,41 H 10,89%

10, 10'-Dicarboxy-didecyl-äther-dimethylester (XIX). Eine Lösung von 12 g der Säure in 50 cm³ Methanol versetzte man mit 5 cm³ konzentrierter Schwefelsäure und kochte die Mischung während 8 Stunden am Rückfluss. Nach dem Abdestillieren des Methanols gab man Wasser zu und extrahierte mit Äther. Die ätherische Lösung wurde nacheinander mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen blieben 12 g roher Ester zurück. Das Präparat für die Cyclisierung erhielt man durch Umlösen aus Petroläther und Trocknen im Hochvakuum bei Zimmertemperatur; Ausbeute 9,6 g (75% d. Th.). Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert, Smp. 53—54°.

3,938 mg Subst. gaben 10,036 mg CO₂ und 3,874 mg H₂O
 C₂₄H₄₆O₅ Ber. C 69,52 H 11,18% Gef. C 69,55 H 11,01%

Cyclische Äther-Derivate.

1-Oxa-cyclo-undecanol-(6)-on-(7) (XX). Zu 6,75 g in etwa 300 cm³ Xylol dispergiertem Natrium wurde bei 125—130° eine Lösung von 17,5 g 4,4'-Dicarboxy-dibutyl-äther-dimethylester in 120 cm³ Xylol innert 5 Stunden in den Kolben eingepresst und während weiteren 2½ Stunden bei derselben Temperatur gerührt.

Nicht umgesetztes Natrium zerstörte man durch Zugabe von Methanol, säuerte daraufhin mit verdünnter Schwefelsäure an und trennte die beiden Schichten voneinander. Der wässrige Anteil wurde mit Äther ausgezogen. Man wusch die Äther- und die Xylol-Lösung mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser, destillierte die Lösungsmittel ab und vereinigte die Rückstände. Nach dem Entfernen der letzten Spuren von Xylol erhielt man durch Destillation im Hochvakuum 8,4 g der „Acylol“-Fraktion (63,5% d. Th.), Sdp._{0,07 mm} 76—78°.

Das daraus hergestellte Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon) des 1-Oxa-cyclo-undecan-dions-(6,7) zersetzte sich nach zweimaligem Umlösen aus Dioxan-Methanol oberhalb 250°.

3,818 mg Subst. gaben 6,788 mg CO₂ und 1,537 mg H₂O
 C₂₂H₂₄O₉N₈ Ber. C 48,53 H 4,44% Gef. C 48,52 H 4,51%

1-Oxa-cyclo-undecan-diol-(6,7). 250 mg Acylol-Fraktion wurden in Feinsprit gelöst und mit 80 mg vorhydriertem Platinoxyd-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge filtrierte man den Katalysator ab, vertrieb den Alkohol und kristallisierte das Diol aus Benzol um. Das Analysenpräparat wurde zweimal aus Benzol umgelöst und zweimal im Hochvakuum sublimiert, Smp. 136—138°.

3,700 mg Subst. gaben 8,653 mg CO₂ und 3,543 mg H₂O
 C₁₀H₂₀O₃ Ber. C 63,79 H 10,71% Gef. C 63,83 H 10,72%

1-Oxa-cyclo-undecanon-(6) (XXIII). Das Acyloin wurde im Wasserstrahlvakuum bei 400° über eine etwa 15 cm lange Schicht von Aluminiumoxyd-Asbest destilliert. Das Aluminiumoxyd, dessen Menge etwa 10% des Acyloins betrug, wurde mit vorgeglühten Asbestfasern gemischt und ganz locker in das Rohr eingefüllt. Die Reaktion wurde im Stickstoff durchgeführt, der durch die Kapillare in das Destillationsgefäß eingeleitet wurde.

Aus 19,2 g Acyloin wurden etwa 10,5 g Destillat erhalten, welches man, in Feinsprit gelöst, mit Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator hydrierte. Der Rückstand, der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückblieb, überführte man auf übliche Weise in das Semicarbazon, Ausbeute 5 g. Das analysenreine Semicarbazon erhielt man durch Umlösen aus Methanol und Trocknen im Hochvakuum, Smp. 178–180°.

3,866 mg Subst. gaben 8,258 mg CO₂ und 3,281 mg H₂O

C₁₁H₂₁O₂N₃ Ber. C 58,12 H 9,31% Gef. C 58,29 H 9,50%

Zur Herstellung des freien Ketons wurden 5 g des Semicarbazons mit 20 g Phthal säureanhydrid gemischt und einer Destillation mit Wasserdampf unterworfen, bis keine Öltröpfen mehr überdestillierten. Aus dem Destillat erhielt man auf übliche Weise 2,35 g eines bei 110° Badtemperatur und 10 mm übergelassenen Öls. Das analysenreine Keton erhielt man durch dreimaliges Rektifizieren im Kragenkolben.

3,692 mg Subst. gaben 9,548 mg CO₂ und 3,476 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₂ Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,57 H 10,53%

1-Oxa-cyclotridecanol-(7)-on-(8) (XXI). Wie bei der Herstellung des niedrigeren Ringhomologen beschrieben wurde, brachte man 18 g 5,5'-Dicarboxy-dinamyläther-dimethylester mit 6,1 g Natrium in Xylol zur Reaktion. Reaktionszeit 7 Stunden, Temperatur 125–130°. Die „Acyloin“-Fraktion wog 10 g (71% d. Th.), Sdp._{0,1 mm} 95–96°. Daraus stellte man das 2,4-Dinitro-phenyl-osazon des 1-Oxa-cyclotridecandions-(7,8) her, das nach Umlösen aus Chloroform-Essigester bei 276° unter Zersetzung schmolz.

1-Oxa-cyclotridecan-diol-(7,8). 200 mg der „Acyloin“-Fraktion hydrierte man in Feinsprit mit 80 mg vorhydriertem Platinoxid als Katalysator. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand dreimal aus Benzol umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert, Smp. 125–126°.

3,762 mg Subst. gaben 9,159 mg CO₂ und 3,731 mg H₂O

C₁₂H₂₄O₃ Ber. C 66,63 H 11,18% Gef. C 66,43 H 11,10%

1-Oxa-cyclotridecanon-(7) (XXIV). In einem Schliffkolben erhitzte man 2 g „Acyloin“-Fraktion mit 5 cm³ Eisessig und 5 g Zinkwolle auf 90°. Dann wurden 5 cm³ Salzsäure zugegeben und die Temperatur auf 115° erhöht. In halbstündigen Abständen gab man noch dreimal je weitere 5 cm³ Salzsäure zu. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen der gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung, führte man den Rückstand direkt mit einer alkoholischen Semicarbazid-Acetat-Lösung in das Semicarbazon über. Aus 2 g „Acyloin“-Fraktion wurden 1,55 g (65% d. Th.) Semicarbazon erhalten. Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert, Smp. 180–181°.

3,708 mg Subst. gaben 8,312 mg CO₂ und 3,242 mg H₂O

C₁₃H₂₆O₂N₃ Ber. C 61,14 H 9,87% Gef. C 61,18 H 9,79%

Das aus dem Semicarbazon regenerierte freie Keton wurde zur Analyse zweimal im Hochvakuum rektifiziert, wobei die Verbindung bei 0,005 mm und 70° Badtemperatur übergang.

3,885 mg Subst. gaben 10,306 mg CO₂ und 3,890 mg H₂O

C₁₂H₂₂O₂ Ber. C 72,68 H 11,18% Gef. C 72,39 H 11,20%

1-Oxa-cyclotricosanol-(12)-on-(13) (XXII). Eine Lösung von 14,7 g 10,10'-Dicarboxy-didecyläther-dimethylester in 140 cm³ absolutem Xylol wurde innert 6 Stunden gleichmässig zu einer Suspension von 3,4 g Natrium in 300 cm³ Xylol bei

120—130° zugetropft und darauf weitere 4 Stunden gerührt. Die übliche Aufarbeitung ergab 7 g (56% d. Th.) „Acylain“-Fraktion, Sdp._{0,3 mm} 200—220°.

Das aus der „Acylain“-Fraktion hergestellte 2,4-Dinitrophenyl-osazon des 1-Oxa-cyclotricosan-dions-(12,13) wurde zur Analyse dreimal aus Essigester-Methanol umkristallisiert, Smp. 198°.

3,812 mg Subst. gaben 8,013 mg CO₂ und 2,330 mg H₂O
 $C_{34}H_{48}O_9N_8$ Ber. C 57,28 H 6,79% Gef. C 57,36 H 6,84%

1-Oxa-cyclotricosan-diol-(12,13). 0,25 g „Acylain“-Fraktion wurden in 15 cm³ Feinsprit gelöst und mit 80 mg vorhydriertem Platinosyd reduziert. Nach der Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff filtrierte man den Katalysator ab. Der Feinsprit wurde abdestilliert und der Rückstand durch Bespritzen mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Durch Umlösen aus Petroläther bei tiefer Temperatur (–12°) erhielt man das reine Diol vom Smp. 67—68°.

3,890 mg Subst. gaben 10,532 mg CO₂ und 4,234 mg H₂O
 $C_{22}H_{44}O_3$ Ber. C 74,10 H 12,44% Gef. C 73,89 H 12,18%

1-Oxa-cyclotricosanon-(12) (XXV). Eine Lösung von 3,6 g „Acylain“-Fraktion in 7 cm³ Eisessig wurde in einem Schliffkolben mit Rückflusskühler mit 7 g Zink-Wolle im Ölbad erhitzt und bei 70° durch den Kühler 7 cm³ reine konzentrierte Salzsäure zugegeben. Man steigerte dann die Temperatur des Bades auf 115—120°. In halbstündigen Abständen wurden dreimal je 7 cm³ Salzsäure zugefügt.

Da bei einem Versuch 0,1 g des auf übliche Weise isolierten Reduktionsproduktes in ein Semicarbazon überzuführen keine kristallinen Produkte erhalten werden konnten, wurde es noch ein zweites Mal reduziert, wobei wiederum keine kristallinen Derivate gefasst werden konnten. Deshalb trennte man die ketonischen und die nicht-ketonischen Anteile zuerst mit *Girard-Reagens T*.

Ein Gemisch von 2,8 g des rohen Reduktionsproduktes, 1,7 cm³ Eisessig, 3,1 g *Girard-Reagens T* und 35 cm³ absolutem Methanol wurden im Schliffkolben eine Stunde am Rückfluss gekocht und dann auf –5° abgekühlt. Man goss das Reaktionsprodukt auf Eis und fügte sofort 30 cm³ einer vorgekühlten Natriumcarbonat-Lösung, die 1,4 g Natriumcarbonat enthielt, hinzu. Das Gemisch extrahierte man so rasch als möglich zweimal mit Äther. Emulsionen konnten durch vorsichtiges Schütteln vermieden werden. Die ätherischen Auszüge wurden zweimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 1,5 g nichtketonische Anteile zurück. Die wässrige Lösung wurde mit 4-n. Schwefelsäure angesäuert, mit Äther überschichtet und 20 Stunden stehen gelassen. Darauf extrahierte man gründlich mit Äther. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 0,6 g ketonische Anteile zurück.

Aus dem ketonischen Anteil gewann man auf übliche Weise 0,55 g kristallines Semicarbazon, das mit Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Nach dreimaligem Umlösen schmolz die Verbindung bei 166—167°.

3,804 mg Subst. gaben 9,742 mg CO₂ und 3,887 mg H₂O
 $C_{23}H_{45}O_2N_3$ Ber. C 69,82 H 11,47% Gef. C 69,89 H 11,43%

1,6 g Semicarbazon wurde mit 6 g kristalliner Oxalsäure in 25 cm³ Wasser im Schliffkolben während 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Den Verlauf der Spaltung konnte man durch das Verschwinden des Semicarbazons und durch das Auftreten von Öltropfen verfolgen. Nach dem Erkalten verdünnte man mit Wasser und extrahierte mit Äther. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Bei 0,05 mm und einer Badtemperatur von 160—165° destillierten 0,9 g eines farblosen Öls. Das analysen-reine Keton erhielt man durch zweimaliges Rektifizieren im Hochvakuum.

3,239 mg Subst. gaben 9,273 mg CO₂ und 3,590 mg H₂O
 $C_{22}H_{42}O_2$ Ber. C 78,04 H 12,51% Gef. C 78,13 H 12,40%

2,6-(Oxa-polymethylen)-benzol-Derivate.

2, 6-(4'-Oxa-octamethylen)-4-nitro-phenol (XXVI). 2,2 g Oxa-cyclo-decanon wurden mit einem kleinen Überschuss an Natrium-nitro-malon-dialdehyd in 16 Teilen ca. 75-proz. Alkohol suspendiert. Die Suspension wurde mit einem Mol 25-proz. Natronlauge versetzt und 8 Tage geschüttelt. Nach dem Abnutschen von ungelöstem Material wurde das Filtrat mit verdünnter Salzsäure auf Kongopapier angesäuert und mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdampfen des Äthers filtrierte man den Rückstand in Benzol-Lösung durch Aluminiumoxyd (Aktivität III) und eluierte mit Benzol eine Hauptfraktion, die nach kurzem Stehen teilweise erstarrte. Da die Kristalle mit etwas Öl verunreinigt waren, wurde zur weiteren Reinigung in Natronlauge gelöst und das ungelöste Öl mit Äther ausgezogen. Nach dem Ansäuern der orangefarbenen alkalischen Lösung extrahierte man wieder mit Äther und wusch zweimal mit Wasser. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde eine kristalline Verbindung erhalten, die sich aus Benzin (Sdp. 100–110°) umlösen liess. Aus 2,2 g Keton wurden 0,7 g (22% d. Th.) Nitro-phenol erhalten. Nach viermaligem Umkristallisieren und einmaligem Sublimieren im Hochvakuum schmolz die reine Verbindung bei 135–137°.

3,876 mg Subst. gaben 8,800 mg CO₂ und 2,420 mg H₂O

2,148 mg Subst. gaben 0,115 cm³ N₂ (22°, 721 mm)

C₁₃H₁₇O₄N Ber. C 62,14 H 6,82 N 5,58%

Gef. „ 61,96 „ 6,98 „ 5,88%

Das Absorptionsmaximum in 0,01-n. alkoholischer Salzsäure lag bei 345 mμ, log ε = 4,0, in 0,01-n. alkoholischer Natronlauge bei 457 mμ, log ε = 4,5.

2, 6-(4'-Oxa-octamethylen)-4-amino-phenol (XXIX). 0,6 g 2,6-(4'-Oxa-octamethylen)-4-nitro-phenol wurden in 30 cm³ 6-proz. wässriger Natronlauge und 15 cm³ Alkohol gelöst. Zur siedenden Lösung gab man in kleinen Portionen Natrium-dithionit zu, bis sie sich völlig entfärbte. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde mit Benzol ausgeschüttelt, die Benzol-Auszüge mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das dunkelrote, viskose Öl (0,5 g), das nach dem Abdestillieren des Benzols zurückblieb, konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

2, 6-(4'-Oxa-octamethylen)-benzochinon (XXXII). Zu einer Lösung von 0,5 g Amino-phenol in 25 cm³ Eisessig tropfte man bei 40–50° eine Lösung von 0,5 g Chrom(VI)-oxyd in 25 cm³ Eisessig zu. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit etwas Methanol zerstört, das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen erhielt man 0,25 g Rückstand, der an 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde. Mit Benzol liessen sich 0,15 g Öl eluieren, welches nach einigem Stehen erstarrte, Smp. 36–42°. Zur Analyse wurde das Chinon einmal im Kragenkolben destilliert, Badtemperatur 110–120° bei 0,05 mm.

4,144 mg Subst. gaben 10,739 mg CO₂ und 2,709 mg H₂O

C₁₃H₁₆O₃ Ber. C 70,88 H 7,32% Gef. C 70,73 H 7,32%

2, 6-(5'-Oxa-decamethylen)-4-nitro-phenol (XXVII). 850 mg 1-Oxa-cyclotridecanon-(7) gab nach dem bei dem niedrigeren Ringhomologen beschriebenen Verfahren 1,5 g (88% d. Th.) rohes 2,6-(5'-Oxa-decamethylen)-4-nitro-phenol. Die Reaktionszeit betrug 4 Tage. Das Nitrophenol wurde aus dem Reaktionsgemisch durch Einleiten von Kohlendioxyd gefällt und darauf mit Äther extrahiert. Zur Analyse kristallisierte man dreimal aus Benzin (Sdp. 70–80°) um, Smp. 142–144°.

3,777 mg Subst. gaben 8,917 mg CO₂ und 2,546 mg H₂O

6,090 mg Subst. gaben 0,273 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C₁₅H₂₁O₄N Ber. C 64,49 H 7,58 N 5,01%

Gef. „ 64,43 „ 7,54 „ 5,01%

Das Absorptionsmaximum in 0,01-n. alkoholischer Salzsäure liegt bei 330 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,0$, in 0,01-n. alkoholischer Natronlauge bei 450 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,5$.

2, 6-(5'-Oxa-decamethylen)-4-amino-phenol (XXX). Zu einer siedenden Lösung von 1 g des Nitro-phenols in 50 cm^3 6-proz. Natriumhydroxyd-Lösung und 25 cm^3 Alkohol fügte man bis zur Entfärbung in kleinen Portionen ca. 10 g Natriumdithionit zu. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Wasser verdünnt und mit Benzol ausgezogen. Nach dem Waschen, Trocknen und Abdampfen des Benzols blieben 0,85 g (95% d. Th.) einer dunkelroten, viskosen Masse zurück, die nach Bespritzen mit Petroläther erstarrte. Die Verbindung wurde aus Benzin Sdp. 70–80° umgelöst und im Hochvakuum sublimiert, Smp. 104–105°.

3,778 mg Subst. gaben 10,011 mg CO_2 und 3,154 mg H_2O

$C_{15}H_{23}O_2N$ Ber. C 72,25 H 9,30% Gef. C 72,31 H 9,34%

2, 6-(5'-Oxa-decamethylen)-benzochinon (XXXIII). Zu 0,80 g Amino-phenol in 40 cm^3 Eisessig tropfte man bei 50–55° eine Lösung von 0,7 g (ca. 1,3 Mol) Chrom(VI)-oxyd in 16 cm^3 Eisessig. Das überschüssige Oxydationsmittel wurde durch etwas Methanol zerstört, die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Der Rückstand, der nach dem Waschen, Trocknen und Abdampfen der ätherischen Lösung zurückblieb, wog 0,6 g und wurde an 18 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) chromatographiert. Das reine Chinon befand sich in den ersten Benzol-Eluat und wog 0,36 g (45% d. Th.). Das analysenreine Chinon erhielt man durch zweimaliges Destillieren im Hochvakuum, Smp. 56–58°.

3,611 mg Subst. gaben 9,598 mg CO_2 und 2,639 mg H_2O

$C_{15}H_{20}O_3$ Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,54 H 8,18%

2, 6-(10'-Oxa-eikosimethylen)-4-nitro-phenol (XXVIII). Die aus 0,65 g Keton 0,32 g Natrium-nitro-malon-dialdehyd in 16 Teilen 75-proz. Alkohol erhaltene Suspension versetzte man mit 1 Mol 25-proz. Natronlauge und schüttelte das Gemisch 4 Tage bei Zimmertemperatur. Es entstand dabei eine klare Lösung, aus welcher nach Zugabe von Wasser und Einleiten von Kohlendioxyd das weisse, kristalline Nitrophenol ausfiel. Dieses wurde in Äther aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 0,75 g (93% d. Th.) einer kristallinen Verbindung zurück, die nach dreimaligem Umlösen aus Petroläther bei 90–91,5° schmolz.

3,661 mg Subst. gaben 9,633 mg CO_2 und 3,111 mg H_2O

4,280 mg Subst. gaben 0,129 cm^3 N_2 (20°, 732 mm)

$C_{25}H_{41}O_4N$ Ber. C 71,56 H 9,85 N 3,34%

Gef. „ 71,81 „ 9,51 „ 3,38%

Das Absorptionsmaximum liegt in 0,01-n. alkoholischer Salzsäure bei 326 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,0$, in 0,01-n. alkoholischer Natronlauge bei 442 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,5$.

2, 6-(10'-Oxa-eikosimethylen)-4-amino-phenol (XXXI). Zu einer Suspension aus 0,55 g Nitro-phenol in 15 cm^3 Alkohol wurde eine Lösung von 1,8 g Kaliumhydroxyd in 30 cm^3 Wasser gegeben und die Mischung am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann fügte man in kleinen Portionen etwa 5 g Natriumdithionit zu, bis das gelbe Reaktionsgemisch entfärbt war. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde mit Benzol ausgezogen. Man wusch die Benzol-Auszüge mit Wasser und dampfte das Lösungsmittel ab. Es blieb eine dunkelrote, viskose Masse zurück, die nicht kristallin erhalten werden konnte und weiter verarbeitet wurde.

2, 6-(10'-Oxa-eikosimethylen)-benzochinon (XXXIV). Man erhitzte eine Lösung des rohen Amino-phenols in 25 cm^3 Eisessig im Ölbad auf 55–60° und gab dann tropfenweise eine Lösung von 0,35 g Chrom(VI)-oxyd in 8 cm^3 Eisessig hinzu. Das überschüssige Oxydationsmittel zerstörte man mit etwas Methanol, verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Äther. Die ätherische Lösung wurde auf übliche Weise gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers löste man den Rückstand in absolutem

Benzol und chromatographierte ihn an 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III). Aus den ersten Benzol-Eluaten erhielt man das kristalline Chinon. Zur Analyse wurde zweimal aus Chloroform-Methanol umgelöst und im Hochvakuum bei 140° destilliert, Smp. 42—44°.

3,626 mg Subst. gaben 10,285 mg CO₂ und 3,459 mg H₂O
 C₂₅H₄₀O₃ Ber. C 77,27 H 10,38% Gef. C 77,41 H 10,67%

Die Reduktionspotentiale der 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone sind mit der gleichen Apparatur und unter genau gleichen Bedingungen polarographisch gemessen worden, wie diejenige der 2,6-Polymethylen-benzochinone¹⁾.

	Ringgliederzahl	c. 10 ⁴	$\pi/2 = E (\pm 0,010) V$
XXXII	11	3,06	+ 0,021
XXXIII	13	3,06	+ 0,127
XXXIV	23	2,82	+ 0,155

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

Zusammenfassung.

Aus den Dimethylestern der ω, ω' -Dicarboxy-dialkyläther XI, XV und XIX wurden durch Kondensation mit Natrium in Xylol die vielgliedrigen cyclischen Acyloine XX, XXI und XXII mit Sauerstoff als Ringglied hergestellt, welche nach den bekannten Verfahren in die Oxa-cyclanone XXIII, XXIV und XXV übergeführt werden konnten.

Die erwähnten Oxa-cyclanone gaben mit Natrium-nitro-malondialdehyd die entsprechenden 2,6-(Oxa-polymethylen)-4-nitro-phenole XXVI, XXVII und XXVIII, aus welchen die 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone XXXII, XXXIII und XXXIV gewonnen wurden.

Die Reduktionspotentiale der 2,6-(Oxa-polymethylen)-benzochinone wurden polarographisch gemessen. Der Vergleich mit den Reduktionspotentialen der 2,6-Polymethylen-benzochinone mit der gleichen Ringgliederzahl führte zum Schluss, dass die Verschiebung der Reduktionspotentiale nach der negativen Seite bei der Verkleinerung des vielgliedrigen Ringes wahrscheinlich nicht auf den Einfluss der Ringspannung zurückzuführen ist.

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

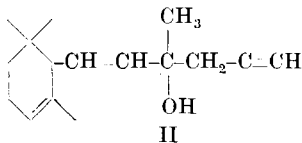
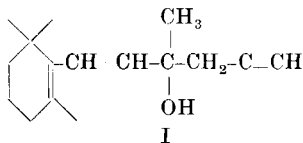
¹⁾ Vgl. Helv. **31**, 881 (1948).

245. Synthese von Carotinoiden V. Gleichzeitige synthetische Bildung von ϵ_1 -Carotin, β -Carotin und d,l - α -Carotin

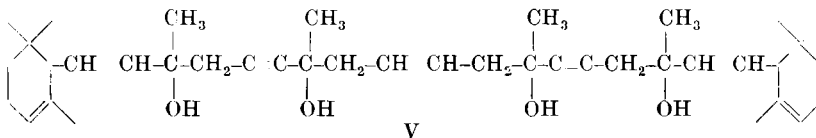
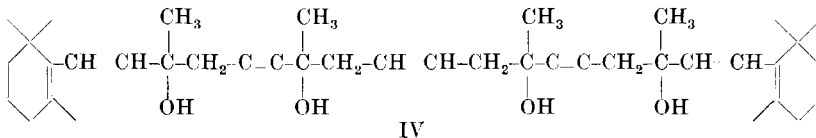
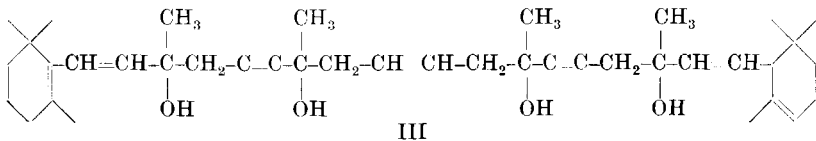
von P. Karrer und C. H. Eugster.

(6. IX. 50.)

Durch Kondensation von Octen-(4)-dion-(2,7) mit [1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I) bzw. [1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(4')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (II) haben wir kürzlich symmetrische Tetraole dargestellt, welche nach der partiellen Hydrierung und nachfolgender Wasserabspaltung in β -Carotin bzw. ϵ_1 -Carotin übergeführt werden konnten¹⁾.



Es schien uns nun von Interesse festzustellen, wie die entsprechenden Kondensationen verlaufen, wenn man Octen-(4)-dion-(2,7) mit 1 Mol der Magnesiumverbindung von I und 1 Mol der Magnesiumverbindung von II gleichzeitig umsetzt. Theoretisch wäre zu erwarten gewesen, dass hierbei etwa 50% des unsymmetrischen Tetraols III und je ca. 25% der symmetrischen Tetraole IV und V entstehen würden.



¹⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv.* **33**, 1172, 1433 (1950); P. Karrer, C. H. Eugster & E. Tobler, *Helv.* **33**, 1349 (1950).

Wir haben in dem erhaltenen, chromatographisch gereinigten Tetraol die beiden Acetylendoppelbindungen zu Äthylenbindungen reduziert und hierauf das Hydrierungsprodukt mit Toluolsulfonsäure dehydratisiert. Dabei entstand ein Gemisch von Carotinoid-Kohlenwasserstoffen, in welchem ϵ_1 -Carotin in weitaus überwiegender Menge vorhanden war. Durch wiederholte Chromatographie an Calciumhydroxyd wurde das ϵ_1 -Carotin von einer etwas höher gelegenen kleinen Schicht von Carotinoiden getrennt. Aus der unteren Hauptschicht wurde das bereits beschriebene ϵ_1 -Carotin erhalten, während aus der kleinen oberen Schicht ein Kristallinat gewonnen wurde, welches sich als eine Mischung von β -Carotin und *d,l*- α -Carotin erwies. Diese Krystalle liessen sich durch nochmalige chromatographische Reinigung an Calciumhydroxyd scharf in die beiden Fraktionen des β -Carotins und *d,l*- α -Carotins aufteilen.

Das so in geringer Menge erhaltene *d,l*- α -Carotin besass dasselbe Absorptionsspektrum wie natürliches α -Carotin und gab mit letzterem ein vollkommen homogenes Mischchromatogramm. Der Verlauf dieser Reaktionen zeigt, dass bei der Kondensation der Magnesiumverbindungen von I und II mit Octen-(4)-dion-(2,7) oder bei der nachfolgenden Weiterverarbeitung der gebildeten Tetraole diejenigen Verbindungen bevorzugt sind, welche zum ϵ_1 -Carotin führen. Es ist möglich, dass dies durch die Stabilitätsverhältnisse der Zwischenprodukte oder des Endproduktes bewirkt wird.

d,l- α -Carotin kann somit auf diesem Wege synthetisch erhalten werden, aber nur in geringen Ausbeuten.

Die Untersuchung wurde durch Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

Aus einer Mischung von 9,0 g des Carbinols I und 9,0 g des Carbinols II wurden in der früher¹⁾ beschriebenen Weise die Dimagnesium-Verbindungen hergestellt und hierauf mit 3,20 g Octen(4)-dion-(2,7) kondensiert, wobei die gleiche Arbeitsweise verfolgt wurde, wie wir sie bei der Synthese des β -Carotins anwandten¹⁾. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, bei welcher wir uns ebenfalls an die frühere Vorschrift hielten (Reinigung durch Chromatographie an Aluminiumoxyd), erhielten wir aus den Äther-Methanol-Eluaten (Verhältnis von Äther zu Methanol 7:3) 3,79 g des Gemisches der Tetraole III, IV und V.

Die anschliessende Hydrierung der Acetylenbindungen in den Tetraolen zu Äthylenbindungen führten wir mit Wasserstoff und Palladium-Tierkohle aus, an welche Chinolin adsorbiert war. 990 mg des Tetraolgemisches, in 50 cm³ Essigester gelöst und mit 50 mg des Katalysators versetzt, nahmen innerhalb 6 Stunden die erforderliche Menge von 2 Mol H₂ auf. Hierauf haben wir kolloides Palladium durch Filtration durch eine kurze Calciumhydroxydschicht entfernt und das klare Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Die Wasserabspaltung aus dem Tetraolgemisch geschah durch Auflösen von je ca. 1 g der Substanz in 50 cm³ Toluol, Versetzen mit einer Spatelspitze frisch entwässerter p-Toluolsulfonsäure und Kochen der Mischung während einer Minute. Hierauf haben wir die Flüssigkeit durch Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung entsäuert, mit

¹⁾ Helv. 33, 1172 (1950).

Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Nach der Verteilung des Reaktionsproduktes zwischen Methanol und Petroläther wurden die in der Epiphasse befindlichen Farbstoffe durch Behandeln mit einer Spur Jod isomerisiert und nachher aus Petrolätherlösung an einer Calciumhydroxydsäule chromatographiert. Der obere Teil der Säule enthielt nach der Entwicklung verschiedene bräunliche und orangerote kleine Zonen, die keine scharfen Spektren aufwiesen. In dem unteren Teil der Säule lag eine 9 cm lange braungelbe Schicht (a) mit unscharfem Spektrum, hierauf eine 2 cm lange orangerote Zone (b) und darunter eine 4 cm lange dottergelbe Zone (c). Die orange Zone (b) zeigte ungefähr die Absorptionsmaxima des α -Carotins, die dottergelbe (c) diejenigen des ϵ_1 -Carotins. Nach der Elution der 9 cm langen braungelben Schicht (a) haben wir die darin enthaltenen Farbstoffe nochmals mit etwas Jod behandelt und erneut an Calciumhydroxyd chromatographiert, wobei eine orange Schicht erhalten wurde, welche ungefähr die Absorptionsbanden des α -Carotins aufwies. Sie wurde mit der Zone b) des ersten Chromatogramms, welche das gleiche spektrale Verhalten zeigte, vereinigt. Hierauf haben wir diese Farbstofflösung nochmals an Calciumhydroxyd chromatographiert und die dabei auftretende gelborange Hauptzone, welche in Schwefelkohlenstoff nicht sehr scharfe Absorptionsbanden mit den Maxima 511 und 479 $m\mu$ aufwies, eluiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mehrmals mit 95-proz. Methanol ausgekocht und der dabei ungelöst gebliebene Anteil in wenig Petroläther aufgenommen. Aus diesem kristallisierte beim Aufbewahren bei -15° ein rotes Pulver aus, das wir nochmals aus Petroläther umkristallisierten. Diese Kristalle, die bei 171° schmolzen, erschienen unter dem Mikroskop als abgeschrägte Plättchen. Die nähere Untersuchung der Substanz zeigte, dass es sich um eine Mischung von α - und β -Carotin handelte. Daher haben wir das Kristallisat nochmals aus Petrolätherlösung an einer Calciumhydroxydsäule chromatographisch getrennt und dabei eine vorzügliche Aufteilung in die β -Carotin- und die α -Carotinschicht erzielt. Der Farbstoff der oben liegenden β -Carotinschicht besaß in Schwefelkohlenstoff die Absorptionsmaxima 520 und 484 $m\mu$, das Pigment aus der unteren α -Carotinschicht die Absorptionsmaxima 509 und 478 $m\mu$. Das Mischchromatogramm dieses synthetischen *d,l*- α -Carotins mit dem natürlichen α -Carotin war völlig homogen.

Die Aufarbeitung der Chromatogrammschicht, welche die Absorptionsbanden des ϵ_1 -Carotins aufwies, erfolgte in ähnlicher Weise wie diejenige der Zone, welche α - und β -Carotin enthielt. Sie wurde zunächst mit 95-proz. Methanol mehrmals ausgekocht und hierauf nochmals an Calciumhydroxyd chromatographiert. Dabei wurde eine völlig homogene, gelbe Farbstoffschicht erhalten. Nach der Elution und dem Verdampfen des Lösungsmittels hat man den Farbstoff aus wenig Petroläther kristallisiert. Seine Eigenschaften stimmten mit den früher beschriebenen¹⁾ überein.

Zusammenfassung.

Durch gleichzeitige Einwirkung äquimolekularer Mengen von [1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methylhexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I) und [1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(4')-yl-(6')]-3-methylhexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (II) auf Octen-(4)-dion-(2,7) wurde ein Gemisch von Tetraolen erhalten, welche den Formeln III, IV und V entsprechen. Nach Hydrierung der Acetylenbindungen in diesen Tetraolen zu Äthylen-doppelbindungen führte die Einwirkung von Toluolsulfonsäure in siedendem Toluol zu einem Farbstoffgemisch, das zum überwiegenden Teil aus ϵ_1 -Carotin und zum geringen Teil aus β -Carotin und *d,l*- α -Carotin bestand. Damit ist auch eine Synthese des *d,l*- α -Carotins verwirklicht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. 33, 1349, 1433 (1950).

246. 5-Oxy-benz(cd)indolin. Die Reduktion von Naphtostyrirenvon **C. A. Grob** und **Hj. U. Schmid**.

(7. IX. 50.)

In einer vorangegangenen Mitteilung wurde eine Synthese des 5-Oxy-benz(cd)indolins (V) und dessen Umlagerung zu 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (VII) beschrieben¹). Es war nahelegend, die Herstellung dieser Verbindungen durch Reduktion substituierter Naphtostyriren wie III und IV zu versuchen. Naphtostyryl (VIII) selbst wurde erstmals von *Jacobs & Gould*²) mit Natrium und n-Butanol zu 1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (IX) reduziert. Später übertrugen *Uhle & Jacobs* dieses Verfahren auf kompliziertere Naphtostyriren³).

Die Herstellung der benötigten substituierten Naphtostyriren III und IV aus 1-Naphtylamin-4,8-disulfosäure (I) über die Cyano-verbindung II wird in mehreren Patenten beschrieben⁴). Da diese nur unvollständige Angaben enthalten, wird die Herstellung dieser Verbindungen im experimentellen Teil ausführlich beschrieben.

Die Reduktion des 5-Methoxy-naphtostyryls (IV) mit Natrium und n-Butanol nach *Jacobs & Gould* lieferte zwei Produkte, welche auf Grund ihrer Schmelzpunkte und Zusammensetzungen als IX und X identifiziert werden konnten. Die Reduktion ist also von einer Ätherspaltung begleitet. Unter etwas milderer Bedingungen, nämlich mit Natrium und Äthanol nach *Hansley*⁵) trat keine Reaktion ein. Das 5-Oxy-naphtostyryl (III) wurde von Natrium und Butanol nicht reduziert, vermutlich deshalb nicht, weil das sofort ausfallende Natriumsalz von III dem Angriff des Reduktionsmittels entzogen wird.

Wir studierten darauf die Reduktion von III und IV mit Natrium in flüssigem Ammoniak, eine Kombination, welche in letzter Zeit öfters zur partiellen Reduktion aromatischer Systeme benützt worden ist⁶). Sowohl in Gegenwart als auch in Abwesenheit von Äthanol wurde aus III und IV in guter Ausbeute Naphtostyryl (VIII) erhalten. Es findet somit auch hier Ätherspaltung, allerdings ohne Reduktion des Naphtalinkernes, statt. Aus diesen Resultaten dürfte folgen, dass

¹) C. A. Grob & J. Voltz, *Helv.* **33**, 1796 (1950).

²) W. A. Jacobs & R. G. Gould, *J. Biol. Chem.* **120**, 141 (1937).

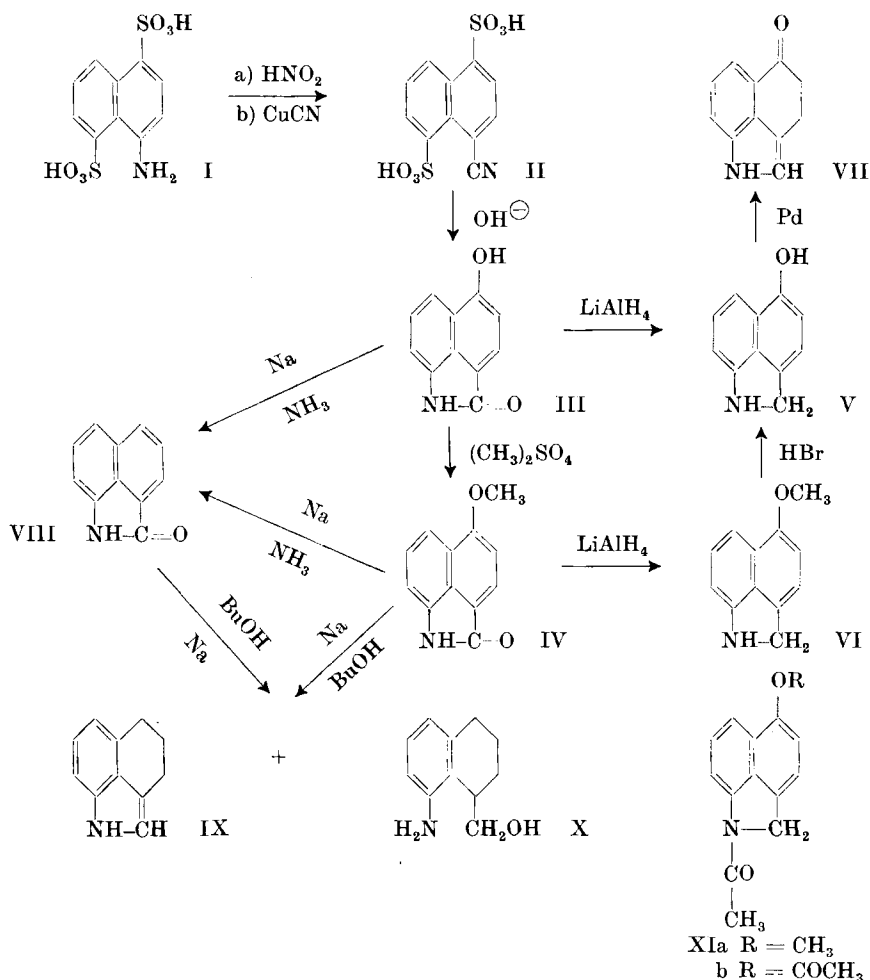
³) F. C. Uhle & W. A. Jacobs, *J. Org. Chem.* **10**, 76 (1945).

⁴) B.P. 149553 (C. **1921**, II, 177); D.R.P. 444325 (Frdl. **15**, 305); D.R.P. 504342 (Frdl. **17**, 714).

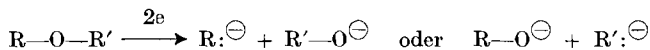
⁵) V. L. Hansley, *Ind. Eng. Chem.* **39**, 55 (1947).

⁶) A. J. Birch, *Quart. Rev.* **IV**, 69 (1950), *Faraday Society Discussion* **2**, 246 (1947).

die Methoxy- bzw. naphtholische Hydroxylgruppe reaktiv eliminiert wird, bevor die weitere Reduktion zu IX und X einsetzt.



Ätherspaltungen durch Natrium in flüssigem Ammoniak sind schon öfters beobachtet worden¹⁾. Nach der heute bevorzugten Auffassung wird die Spaltung durch Aufnahme von Elektronen aus dem Metall unter Bildung zweier Anionen eingeleitet¹⁾²⁾.

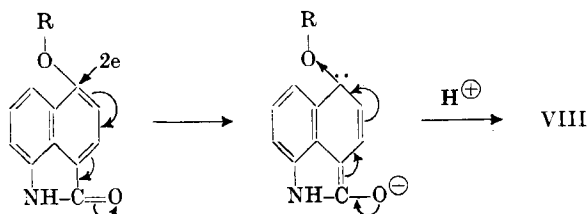


Der Prozess wird durch Aufnahme von Protonen von einem geeigneten Spender abgeschlossen und ergibt: $\text{R}-\text{H} + \text{R}'-\text{OH}$ bzw. $\text{ROH} + \text{R}'-\text{H}$. Die Spaltung unsymmetrischer Äther (z. B. $\text{R} = \text{Aryl}$, $\text{R}' = \text{CH}_3$) kann, wie angedeutet, auf zweierlei Arten

¹⁾ A. J. Birch, Quart. Rev. IV, 69, (1950), Faraday Society Discussion, 2, 246, (1947).

²⁾ P. A. Sartoretto & F. J. Sowa, Am. Soc. 59, 603 (1937); F. C. Weber & F. J. Sowa, Am. Soc. 60, 94 (1938).

erfolgen. Die Richtung der Spaltung wird durch die Energie des Übergangszustandes bestimmt, d. h. von der Fähigkeit des vorübergehend auftretenden Carbanions die negative Ladung aufzunehmen. Im vorliegenden Fall ist der Modus der Spaltung eindeutig durch den elektromeren Effekt der konjugierten Carbonylgruppe bestimmt, was mit den folgenden Formelbildern ($R = H$ oder CH_3) auszudrücken versucht wird:



Da die direkte Reduktion von III und IV zu 5-substituierten 1,3,4,5-Tetrahydro-benz(cd)indolen nicht gelang, wurde die Reduktion des Lactamringes in diesen Verbindungen mit $LiAlH_4$ untersucht. Letzteres ist von *Schlittler & Uffer* zur Reduktion von Säureamiden zu Aminen verwendet worden¹⁾. 5-Methoxy-naphtostyryl liess sich in Dioxan glatt zu 5-Methoxy-benz(cd)indolin (VI) reduzieren, das seiner Luftempfindlichkeit wegen direkt in das beständige Acetyl-derivat XIa übergeführt wurde. Die Reduktion der Verbindung III mit freier Hydroxyl-gruppe verläuft weniger glatt, weil der zunächst unter der Einwirkung von $LiAlH_4$ entstehende Komplex teilweise ausfällt. Das neben viel Ausgangsmaterial isolierte 5-Oxy-benz(cd)-indolin (V) lieferte das früher hergestellte Diacetylderivat XIb²⁾. Diese Reduktionen im Verein mit der bereits beschriebenen Isomerisierung von V zu VII²⁾ erschliessen einen weiteren Zugang zum 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (VII).

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1. Natriumsalz der 1-Cyano-naphtalin-4,8-disulfosäure (II)³⁾. 13,6 g über das Bariumsalz gereinigte⁴⁾ 1-Naphtylamin-4,8-disulfosäure (I) wurden in 80 cm³ Wasser unter Zusatz von 2,4 g Soda gelöst und mit ca. 50-proz. Schwefelsäure (aus 18,5 g konz. H_2SO_4) bei 0° gefällt, um eine feine Kristallsuspension zu erhalten. Dann wurde bei -5° mit 3,1 g Natriumnitrit in wenig Wasser diazotiert. Als kein Nitrit mehr nachweisbar war, wurde durch Zusatz von NaCl ausgesalzt und das Diazoniumsalz abgenutscht. Der Niederschlag wurde mit wenig Wasser zu einer Paste angerieben und mit Soda gegen Lackmus neutralisiert.

¹⁾ *E. Schlittler & A. Uffer*, Helv. **31**, 1397 (1948).

²⁾ *C. A. Grob & J. Voltz*, Helv. **33**, 1796 (1950).

³⁾ *C. 1921*, II, 177; D.R.P. 444325, Frdl. **15**, 305; *H. H. Hodgson*, Chem. Rev. **40**, 253 (1947).

⁴⁾ E.P. 161859 (*C. 1921*, IV, 260).

Inzwischen war eine Lösung von 4,4 g CuCN^1) und 9,5 g KCN in 150 cm³ Wasser bereitet worden, zu welcher nun die Paste in Portionen unter Rühren bei 25° gegeben wurde. Nach halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde das CuCN durch Zusatz von 15 cm³ konz. HCl gefällt und abgenutscht und das Filtrat mit 30-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Dann wurde bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und durch Zusatz von NaCl ausgesalzen. Der Niederschlag, 12,7 g (91%) wurde abgenutscht und in Gegenwart von Norit umkristallisiert. Das beschriebene Verfahren liefert auch bei grösseren Ansätzen gute Ausbeuten und ist der Verwendung von *Gattermann-Kupfer* vorzuziehen.

2. 5-Oxy-naphtostyryl (III)²). Die folgenden Operationen wurden unter Stickstoff ausgeführt.

In einem Vierhalskolben mit Rührer, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und Rückflusskühler wurden 80 g KOH in 100 cm³ Methanol gelöst. Unter Rühren wurden bei 80° langsam 20 g II zugegeben und eine Stunde bei 80–100° gehalten. Der Rückflusskühler wurde durch einen absteigenden Kühler ersetzt und durch Steigern der Temperatur auf 145° ein Teil des Methanols abdestilliert. Nach weiterem zweistündigem Erhitzen auf 150° wurde wiederum Methanol abdestilliert bis die Temperatur 190° erreichte und nochmals zwei Stunden zwischen 180 und 190° gehalten. Die klare, gelbe Schmelze wurde unter Eiskühlung in wenig Wasser gelöst und unter Rühren und Kühlung mit Schwefelsäure angesäuert. Es fielen 8 g (71%) Rohprodukt aus, welche aus Eisessig oder viel Methanol umkristallisiert wurden, Smp. 320–323°.

3. 5-Methoxy-naphtostyryl (IV)³). 10 g III, 40 g Soda und 25 cm³ Dimethylsulfat wurden in 200 cm³ Toluol 4 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt. Die abdekantierte Toluollösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig 10-proz. Natronlauge gelöst und in das Reaktionsgefäss zurückgegossen. Insgesamt wurden 150 cm³ Natronlauge zugegeben und zur Verseifung des möglicherweise gebildeten Esters 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 50-proz. Schwefelsäure gegen Kongo angesäuert, kurz aufgekocht und nach dem Erkalten abgenutscht. Das so erhaltene Rohprodukt (10 g = 93%) schmolz bei 199–214°. Nach Kristallisation aus 440 cm³ Methanol unter Zusatz von Norit: Smp. 221–224°.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 72,34	H 4,56	N 7,03	OCH_3 15,5%
	Gef. „ 72,61	„ 4,99	„ 6,67	„ 15,2%

Die Substanz enthält kein NCH_3 .

4. Reduktion von 5-Methoxy-naphtostyryl (IV).

a) Mit Natrium und n-Butanol. 1 g IV in 100 cm³ n-Butanol wurde zum Sieden erhitzt und 5 g Natrium zugesetzt. Das Natrium ging langsam in Lösung und hielt das Reaktionsgemisch ohne äusseres Erwärmen im Sieden. Nachdem vollständige Lösung eingetreten war, wurde die farblose Lösung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und der Alkohol unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad entfernt. Die wässrige Lösung wurde mit drei Portionen Äther ausgeschüttelt und jeder Ätherauszug mit verd. HCl und NaOH gewaschen. Die mit Wasser neutral gewaschenen Ätherlösungen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und hinterliessen 380 mg Neutralkörper. Davon wurden 310 mg an 8 g Al_2O_3 (*Brockmann*) chromatographiert. Petroläther-Benzol 1:1 eluierten 185 mg Kristalle, Smp. 38–57°. Kristallisation aus Petroläther lieferte Blättchen von 1,3,4,5-Tetrahydro-benz(cd)indol (IX), Smp. 57–59°⁴).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$	Ber. C 84,02	H 7,07	N 8,91%
	Gef. „ 84,22	„ 6,82	„ 8,70%

Die Substanz gab mit *Ehrlich's* Reagenz eine rotviolette Färbung, welche nach Blau umschlug.

¹) *H. J. Barber*, Soc. **1943**, 79.

²) D.R.P. 504342, Frdl. **17**, 714; D.R.P. 441225.

³) C. **1929**, I, 2695; C. **1930**, II, 2054.

⁴) *W. A. Jacobs & R. G. Gould*, loc. cit., geben den Smp. 58,5–59° an.

Obiger saure, wässrige Auszug wurde durch Versetzen mit Soda alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die über K_2CO_3 getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 560 mg einer Base, welche nach Kristallisation aus Benzol-Ligroin bei 110–112¹⁾ schmolz und 1-Oxymethyl-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalin (X) darstellte.

$C_{11}H_{15}ON$ Ber. C 74,52 H 8,55 N 7,96%
Gef. „ 74,47 „ 8,85 „ 7,75%

b) Mit Natrium in flüssigem Ammoniak. In einem 100 cm³ Vierhalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr wurden unter Kühlung mit Trockeneis-Toluol ca. 40 cm³ Ammoniak kondensiert und darin 500 mg IV suspendiert. Unter Rühren wurden zunächst 280 mg Natrium in Portionen zugegeben. Die jeweils auftretende Blaufärbung verschwand sofort. Schliesslich blieb eine blaugrüne Färbung bestehen, die bei weiterem Zusatz von Natrium bestehen blieb. Insgesamt wurde 1 g Natrium eingetragen, dann wurden im Verlaufe von 45 Minuten 2,5 cm³ abs. Äthanol zutropft. Nach 2 Stunden war die blaue Farbe verschwunden, und es wurden 2,5 g Ammoniumchlorid zugesetzt. Der Ammoniak wurde langsam bei Zimmertemperatur verdampft und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Letzteres hinterliess beim Eindampfen 320 mg (77%) gelbe Kristalle, Smp. 158–164°. Mehrmalige Kristallisation aus Benzol lieferte reines Naphtostyryl (VIII), Smp. 175–177²⁾.

$C_{11}H_7ON$ Ber. C 78,08 H 4,18 N 8,28%
Gef. „ 78,00 „ 4,13 „ 8,25%

Eine Probe VIII wurde nach *Schotten-Baumann* benzoyleiert und lieferte nach Kristallisation aus Äthanol Kristalle vom Smp. 171–172³⁾.

Ein analoger Versuch ohne Äthanolzusatz ergab dasselbe Produkt, ebenfalls die analoge Reduktion von 5-Oxy-naphtostyryl (III).

5. 5-Methoxy-benz(ed)indolin (VI). 1,5 g fein pulverisiertes $LiAlH_4$ wurden durch Erwärmen mit 20 cm³ abs. Dioxan auf 50° unter mech. Rühren teilweise in Lösung gebracht. In dieses Gemisch wurde die warme Lösung von 2 g 5-Methoxy-naphtostyryl (IV) in 150 cm³ abs. Dioxan im Verlaufe von 30 Minuten eingetropft und anschliessend 3 Stunden auf 55° erwärmt. Das überschüssige $LiAlH_4$ wurde vorsichtig mit Wasser zersetzt und das Dioxan unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd. Schwefelsäure auf Kongo angesäuert, wobei sich das Sulfat von VI kristallin abschied. Dieses wurde abgenutscht und durch Eintragen in 30-proz. Natronlauge wieder zersetzt. Durch Ausäthern wurden 1,3 g (70%) Base als rotes Öl erhalten, welches bei 0,3 mm und 80–90° destilliert wurde. Das sich an der Luft schnell dunkel färbende Öl wurde sofort mit Acetanhydrid acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab das N-Acetyl-5-methoxy-benz(ed)indolin (XIa), welches nach Kristallisation aus Äthanol bei 150–151° schmolz und mit einer auf anderem Wege hergestellten Probe⁴⁾ keine Depression gab.

$C_{14}H_{13}O_2N$ Ber. C 73,98 H 5,78 N 6,16%
Gef. „ 74,01 „ 6,01 „ 6,05%

6. 5-Oxy-benz(ed)indolin (V). 1,5 g $LiAlH_4$ wurden in 100 cm³ abs. Tetrahydrofuran unter Rühren auf 50° erwärmt. Im Verlaufe von 45 Minuten wurden 2 g pulverisiertes III eingetragen, wobei jede Portion heftige Wasserstoffentwicklung und Trübung hervorrief. Nach 3½stündigem Erwärmen auf 60° wurden 50 cm³ Tetrahydrofuran abdestilliert und der Rückstand vorsichtig mit Wasser zersetzt und mit verd. Schwefelsäure gegen Kongo angesäuert. Das hierbei ausfallende Ausgangsmaterial wurde abgenutscht und das Filtrat ausgeäthert. Die saure wässrige Lösung wurde mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung hinterliess nach

¹⁾ W. A. Jacobs & R. G. Gould, loc. cit., geben den Smp. 111–112° an.

²⁾ A. G. Eckstrand, J. pr. (2) **38**, 160 (1888), gibt den Smp. 180–181° an.

³⁾ A. G. Eckstrand, loc. cit., gibt den Smp. 170° an.

⁴⁾ C. A. Grob & J. Voltz, loc. cit.

dem Eindampfen 540 mg Base V, welche während 30 Minuten mit Pyridin und Acetanhydrid auf 60° erwärmt wurden. Die übliche Aufarbeitung ergab das Diacetylderivat XIb, welches nach Kristallisation aus Aceton in Gegenwart von Norit bei 168–169° schmolz und den Schmelzpunkt eines auf anderem Wege¹⁾ gewonnenen Präparates nicht erniedrigte.

Die Mikroanalysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *E. Thommen*), teils im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel (Leitung Dr. *H. Gysel*), durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde die Reduktion des 5-Oxy- bzw. 5-Methoxy-naphtostyrls untersucht.

Natrium und Butanol beim 5-Methoxy-Derivat lieferten 1,3,4,5-Tetrahydro-benz(cd)indol neben 1-Oxymethyl-8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin, während mit Natrium in flüssigem Ammoniak in beiden Fällen Naphtostyryl erhalten wurde.

Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte 5-Oxy- bzw. 5-Methoxy-benz(cd)indolin.

Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel.

247. Über mehrkernige Thiazolverbindungen

von **W. Traupel, M. Erne und E. Sorkin.**

(11. IX. 50.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Struktur des Thiazols interessierten wir uns für einige mehrkernige Thiazolverbindungen. Als Ausgangsmaterial verwendeten wir hierbei zunächst das Thioamid der Thiazol-5-carbonsäure (I), welches wir aus deren Nitril²⁾ durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff gewannen. Durch Kondensation des Thioamids (I) mit Chloraceton erhielt man 4-Methyl-2,5'-dithiazolyl (II), mit ω -Bromacetophenon 4-Phenyl-2,5'-dithiazolyl (III), mit Brombrenztraubensäure-äthylester den 2,5'-Dithiazolyl-4-carbonsäure-äthylester (IV). Durch Verseifung des Esters (IV) mit Alkali gelangt man zur freien Säure (V), welche beim Erhitzen auf 250° im Vakuum unter Decarboxylierung in den Grundkörper dieser Reihe, das 2,5'-Dithiazolyl (VI) übergeht³⁾. 2,5'-

¹⁾ *C. A. Grob & J. Voltz*, loc. cit.

²⁾ *H. Erlenmeyer & R. Marbet*, *Helv.* **29**, 1946 (1946).

³⁾ Diese relativ leichte Decarboxylierbarkeit ist bemerkenswert, da die Thiazol-4-carbonsäuren im Gegensatz zu den 2- und 5-carbonsäuren im allgemeinen sehr stabil sind und sich beim Erhitzen auf höhere Temperaturen nur unter speziellen Bedingungen ohne weitgehende Zersetzung decarboxylieren lassen. Vgl. dazu *M. Steude*, *A.* **261**, 22 (1891); *H. J. White et al.*, *J. Pharmacol.* **85**, 247 (1945); *Chem. Abstr.* **40**, 1597 (1946); *H. Schenkel & M. Schenkel-Rudin*, *Helv.* **31**, 924 (1948).

dem Eindampfen 540 mg Base V, welche während 30 Minuten mit Pyridin und Acetanhydrid auf 60° erwärmt wurden. Die übliche Aufarbeitung ergab das Diacetylderivat XIb, welches nach Kristallisation aus Aceton in Gegenwart von Norit bei 168–169° schmolz und den Schmelzpunkt eines auf anderem Wege¹⁾ gewonnenen Präparates nicht erniedrigte.

Die Mikroanalysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *E. Thommen*), teils im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel (Leitung Dr. *H. Gysel*), durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde die Reduktion des 5-Oxy- bzw. 5-Methoxy-naphtostyrls untersucht.

Natrium und Butanol beim 5-Methoxy-Derivat lieferten 1,3,4,5-Tetrahydro-benz(cd)indol neben 1-Oxymethyl-8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin, während mit Natrium in flüssigem Ammoniak in beiden Fällen Naphtostyryl erhalten wurde.

Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte 5-Oxy- bzw. 5-Methoxy-benz(cd)indolin.

Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel.

247. Über mehrkernige Thiazolverbindungen

von **W. Traupel, M. Erne und E. Sorkin.**

(11. IX. 50.)

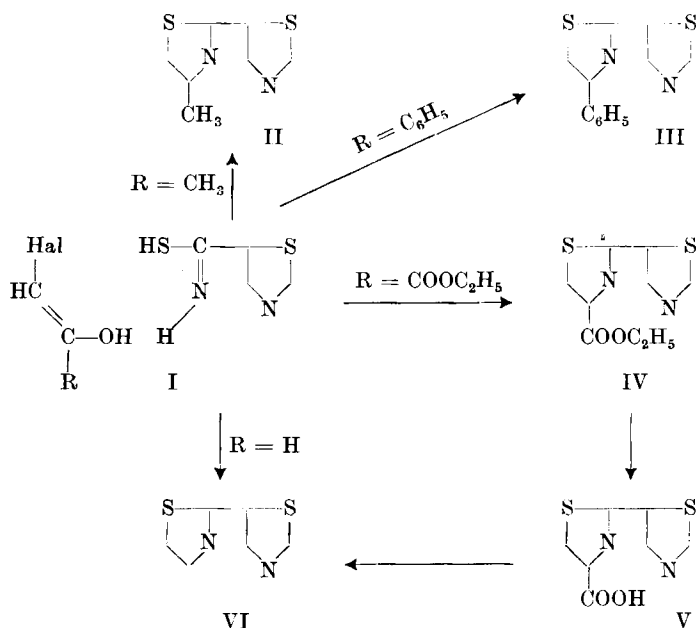
Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Struktur des Thiazols interessierten wir uns für einige mehrkernige Thiazolverbindungen. Als Ausgangsmaterial verwendeten wir hierbei zunächst das Thioamid der Thiazol-5-carbonsäure (I), welches wir aus deren Nitril²⁾ durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff gewannen. Durch Kondensation des Thioamids (I) mit Chloraceton erhielt man 4-Methyl-2,5'-dithiazolyl (II), mit ω -Bromacetophenon 4-Phenyl-2,5'-dithiazolyl (III), mit Brombrenztraubensäure-äthylester den 2,5'-Dithiazolyl-4-carbonsäure-äthylester (IV). Durch Verseifung des Esters (IV) mit Alkali gelangt man zur freien Säure (V), welche beim Erhitzen auf 250° im Vakuum unter Decarboxylierung in den Grundkörper dieser Reihe, das 2,5'-Dithiazolyl (VI) übergeht³⁾. 2,5'-

¹⁾ *C. A. Grob & J. Voltz*, loc. cit.

²⁾ *H. Erlenmeyer & R. Marbet*, *Helv.* **29**, 1946 (1946).

³⁾ Diese relativ leichte Decarboxylierbarkeit ist bemerkenswert, da die Thiazol-4-carbonsäuren im Gegensatz zu den 2- und 5-carbonsäuren im allgemeinen sehr stabil sind und sich beim Erhitzen auf höhere Temperaturen nur unter speziellen Bedingungen ohne weitgehende Zersetzung decarboxylieren lassen. Vgl. dazu *M. Steude*, *A.* **261**, 22 (1891); *H. J. White et al.*, *J. Pharmacol.* **85**, 247 (1945); *Chem. Abstr.* **40**, 1597 (1946); *H. Schenkel & M. Schenkel-Rudin*, *Helv.* **31**, 924 (1948).

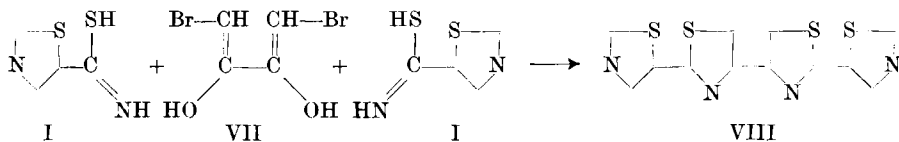
Dithiazolyl konnte auch direkt durch Kondensation von Thiazol-5-carbonsäure-thioamid (I) mit Bromacetaldehyd erhalten werden.



Zum Vergleich seien die bisher bekannten, in unserem Laboratorium dargestellten isomeren Dithiazolylye zusammengestellt:

Dithiazolyl . .	2,2'	4,4'	2,4'	2,5'	4,5'
Smp.	102,5°	170—171°	117,5—118°	31—32°	93—94°
Literatur. . .	¹⁾	²⁾	³⁾	—	⁴⁾

Durch Kondensation von Thiazol-5-carbonsäure-thioamid (I) mit 1,4-Dibrom-diacetyl (VII) erhielten wir 5,2'-4',4''-2'',5'''-Tetrathiazolyl (VIII)⁵⁾.



¹⁾ H. Erlenmeyer & E. H. Schmid, *Helv.* **22**, 698 (1939).

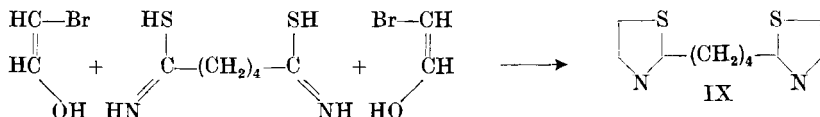
²⁾ H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser, *Helv.* **22**, 938 (1939).

³⁾ H. Erlenmeyer, O. Weber, P. Schmidt, G. Kung, *Chr. Zinsstag & B. Prijs*, *Helv.* **31**, 1142 (1948).

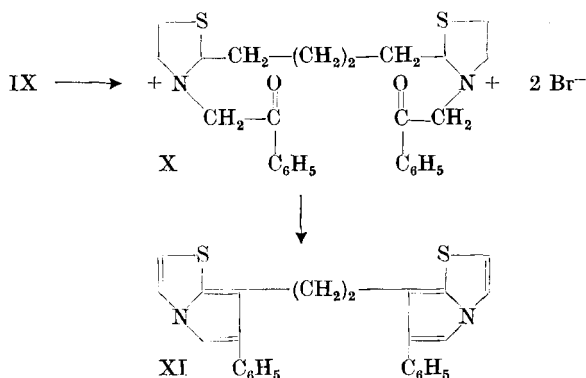
⁴⁾ H. Erlenmeyer & J. Ostertag, *Helv.* **31**, 26 (1948).

⁵⁾ Bisher sind in der Literatur lediglich substituierte Tetrathiazolylye beschrieben. Vgl. P. Karrer & W. Graf, *Helv.* **28**, 824 (1945); H. Erlenmeyer & M. Erne, *Helv.* **29**, 275 (1946).

Schliesslich stellten wir noch als weitere mehrkernige Thiazol-
verbindung das α, ω -Di-[thiazolyl-(2)]-n-butan (IX) durch Kondensa-
tion von Adipinsäure-dithioamid mit Bromacetaldehyd dar.



Im Anschluss an Versuche von *H. Kondo & F. Nagasawa*¹⁾ haben *H. Erlenmeyer* und Mitarbeiter²⁾ die Kondensationsfähigkeit einer homologen Verbindung, des α, ω -Di-[4-methylthiazolyl-(2)]-n-butans, gegenüber Bromacetophenon untersucht und formuliert. Die Kondensation verlief auch mit Dithiazolylbutan (IX) ganz analog. Wir haben jedoch das primär entstehende Anlagerungsprodukt genauer untersucht und gefunden, dass es in organischen Lösungsmitteln schwer, in Wasser leicht löslich ist und mit Silbernitrat sofort eine Silberbromidfällung gibt. Auf Grund dieser Eigenschaften nehmen wir an, dass es sich bei diesem Produkt um das quaternäre Salz des Dithiazolylbutans mit 2 Mol Bromacetophenon (X) handelt. Die Reaktion wäre demnach so zu formulieren:



Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. Erlenmeyer* für die Anregung zu dieser Arbeit und seine wertvollen Ratschläge, sowie Herrn Dr. *B. Prijs* für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil³⁾.

Über 2,5'-Dithiazolylverbindungen.

Thiazol-5-carbonsäure-thioamid (I). In einem Autoklaven werden 25 cm³ verflüssigter Schwefelwasserstoff mit 1 cm³ Diäthylamin und 5,5 g Thiazol-5-carbonsäurenitril 24 Stunden auf 50° erwärmt. Das gelbe, kristalline Reaktionsprodukt schmilzt

¹⁾ *H. Kondo & F. Nagasawa*, J. pharm. Soc. Japan **57**, 308 (1937); C. **1938**, II, 859.

²⁾ *H. Erlenmeyer, O. Weber, P. Schmidt, G. Küng, Chr. Zinsstag & B. Prijs*, Helv. **31**, 1142 (1948).

³⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol bei 139–140°. Ausbeute 5,5 g (77% der Theorie).

3,866 mg Subst. gaben 4,727 mg CO₂ und 1,002 mg H₂O

2,149 mg Subst. gaben 0,374 cm³ N₂ (24°, 737 mm)

C₄H₄N₂S₂ Ber. C 33,39 H 2,78 N 19,42%

Gef. „ 33,37 „ 2,90 „ 19,39%

4-Methyl-2, 5'-dithiazolyl (II). 1 g Thiazol-5-carbonsäurethioamid (I) wird mit 1 g Chloracetan in 10 cm³ Äthanol 2½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Filtrieren und Eindampfen wird der halb feste Rückstand mit Äther gewaschen. Das so erhaltene Hydrochlorid wird mit 3 g Na₂CO₃ in 20 cm³ Wasser zerlegt; die freie Base wird ausgeäthert und bei 100–110° (Badtemperatur)/0,1 mm destilliert. Smp. 67–68°.

4,351 mg Subst. gaben 7,39 mg CO₂ und 1,23 mg H₂O

2,794 mg Subst. gaben 0,377 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₇H₆N₂S₂ Ber. C 46,13 H 3,32 N 15,37%

Gef. „ 46,34 „ 3,16 „ 15,29%

4-Phenyl-2, 5'-dithiazolyl (III). 1,5 g Thiazol-5-carbonsäurethioamid (I) werden mit 2,1 g ω-Bromacetophenon in 15 cm³ Äthanol 3½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Filtrieren dampft man im Vakuum ein. Das so erhaltene Hydrobromid des 4-Phenyl-2, 5'-dithiazolyls (III) schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol-Essigester und nachfolgender Sublimation bei 180° (0,01 mm) bei 213–214°.

3,371 mg Subst. gaben 0,256 cm³ N₂ (21°, 742 mm)

C₁₂H₉N₂BrS₂ Ber. N 8,62 Gef. N 8,61%

Die Hauptmenge des rohen Hydrobromids wird mit Äther überschichtet und unter Rühren mit einer Lösung von 8 g Natriumcarbonat in 50 cm³ Wasser versetzt. Aus der ätherischen Lösung erhält man ein Öl, das bald kristallin erstarrt. Zur Reinigung wurde dreimal bei 170–175° (0,1 mm) destilliert und aus Aceton-Methanol umkristallisiert; Smp. 97–98°.

4,566 mg Subst. gaben 9,91 mg CO₂ und 1,35 mg H₂O

2,455 mg Subst. gaben 0,248 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₁₂H₉N₂S₂ Ber. C 58,93 H 3,30 N 11,47%

Gef. „ 59,23 „ 3,31 „ 11,40%

2, 5'-Dithiazolyl-4-carbonsäure-äthylester (IV). 3,7 g Thiazol-5-carbonsäurethioamid (I) und 5 g Brombrenztraubensäure-äthylester werden in 25 cm³ Äthanol 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das beim Erkalten der Lösung kristallisierende Hydrobromid zerlegt man nach Überschichten mit Äther mit 10 g Natriumcarbonat in 150 cm³ Wasser. Die ätherische Lösung liefert 2,4 g (40% der Theorie) 2, 5'-Dithiazolyl-4-carbonsäure-äthylester (IV) in Form langer Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert bei 126–127° schmelzen. Die Verbindung ist leicht löslich in Äthanol, etwas schwerer in Äther, sehr schwer in Chloroform und Pentan.

4,440 mg Subst. gaben 7,30 mg CO₂ und 1,21 mg H₂O

2,910 mg Subst. gaben 0,298 cm³ N₂ (22°, 742 mm)

C₉H₉O₂N₂S₂ Ber. C 44,98 H 3,36 N 11,66%

Gef. „ 44,86 „ 3,05 „ 11,57%

2, 5'-Dithiazolyl-4-carbonsäure (V). 700 mg des Esters IV werden in 15 cm³ Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1,5 g Kaliumcarbonat in 3 cm³ Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden geschüttelt und dann 3 Tage stehengelassen. Nach Zusatz von etwas Wasser destilliert man das Methanol im Vakuum ab und filtriert die zurückbleibende Lösung. Beim Ansäuern mit 5-n. HCl fällt die freie Säure V aus. Ausbeute 360 mg (58% der Theorie). Zur Analyse wurde aus Pyridin umkristallisiert und bei 190–200°/12 mm sublimiert.

4,198 mg Subst. gaben 6,11 mg CO₂ und 0,69 mg H₂O

C₇H₄O₂N₂S₂ Ber. C 39,61 H 1,90% Gef. C 39,72 H 1,84%

2,5'-Dithiazolyl (VI). a) Beim Erhitzen der 2,5'-Dithiazolyl-4-carbonsäure auf 250° (0,1 mm) destilliert unter CO₂-Entwicklung ein farbloses Öl über, das bald kristallin erstarrt. Smp. 31—32°, Mischprobe mit dem aus Thiazol-5-carbonsäure-thioamid und Bromacetaldehyd dargestellten Produkt (s. unten) ebenso.

b) 1,5 g Thiazol-5-carbonsäure-thioamid (I) werden mit 1,5 g Bromacetaldehyd in 5 cm³ Äthanol zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der kristalline Rückstand mit Äther gewaschen und ein Teil des so erhaltenen Hydrobromids von IV bei 120° (0,01 mm) sublimiert; Smp. 170—172°.

4,495 mg Subst. gaben 4,76 mg CO₂ und 0,90 mg H₂O

2,713 mg Subst. gaben 0,272 cm³ N₂ (23°, 741 mm)

C₆H₅N₂BrS₂ Ber. C 28,92 H 2,02 N 11,24%

Gef. „ 28,90 „ 2,24 „ 11,27%

Die Hauptmenge des rohen Hydrobromids wurde mit 5 g Na₂CO₃ in 40 cm³ Wasser zerlegt. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Öl wurde zweimal bei 120° (Badtemp.)/0,1 mm destilliert. Das farblose, dickflüssige Destillat erstarrte bald zu Kristallen vom Smp. 31—32°.

3,611 mg Subst. gaben 5,66 mg CO₂ und 0,86 mg H₂O

2,332 mg Subst. gaben 0,341 cm³ N₂ (23°, 741 mm)

C₆H₄N₂S₂ Ber. C 42,83 H 2,40 N 16,65%

Gef. „ 42,78 „ 2,67 „ 16,44%

5,2'-4',4''-2'',5'''-Tetrathiazolyl (VIII). 5,5 g Thiazol-5-carbonsäure-thioamid (I) werden mit 4,5 g 1,4-Dibrom-diacetyl (VII) in 30 cm³ Äthanol 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten erstarrt das Reaktionsgemisch. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Rohausbeute 6,8 g Hydrobromid (72% der Theorie). Die freie Base erhält man, indem man mit einer Lösung von 5 g Natriumcarbonat in 50 cm³ Wasser einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Ausbeute 3,2 g (50% der Theorie).

Durch Umkristallisieren aus Pyridin-Wasser wurde das Tetrathiazolyl analysenrein erhalten. Es ist gut löslich in Pyridin und Tetralin, schwer in Äther, Pentan, Äthanol und Benzol; Smp. 240—241°. Die Verbindung zeigt in festem Zustand gelbgrüne, in Lösung bläuliche Fluoreszenz.

4,200 mg Subst. gaben 6,61 mg CO₂ und 0,65 mg H₂O

3,182 mg Subst. gaben 0,475 cm³ N₂ (24°, 734 mm)

C₁₂H₆N₄S₄ Ber. C 43,09 H 1,81 N 16,75%

Gef. „ 42,95 „ 1,73 „ 16,57%

Über α,ω -Di-[thiazolyl-(2)]-n-butanverbindungen.

α,ω -Di-[thiazolyl-(2)]-n-butan (IX). Ein Gemisch von 7 g Bromacetaldehyd und 5 g Adipinsäure-dithioamid wurde während 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Aufschäumen Reaktion eintritt. Das erhaltene rohe Dihydrobromid wurde mit Äther gewaschen, in 200 cm³ Äthanol aufgenommen, die Lösung durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und auf 30 cm³ eingengt. Auf Zusatz von 20 cm³ Essigester fällt das Dihydrobromid wieder aus. Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Essigester schmilzt es bei 191°.

3,148 mg Subst. gaben 3,61 mg CO₂ und 1,01 mg H₂O

C₁₀H₁₄N₂Br₂S₂ Ber. C 31,08 H 3,65%

Gef. „ 31,29 „ 3,60%

Zur Darstellung der freien Base wird das Dihydrobromid in 20 cm³ Wasser gelöst, mit einer Lösung von 2 g Na₂CO₃ in 15 cm³ Wasser versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung liefert ein Öl, das allmählich erstarrt. Nach Destillation bei 144°/1 mm schmilzt

das in grossen Spiessen kristallisierende α, ω -Di-(thiazolyl-2)-n-butan (IX) bei 31°. Ausbeute 5 g (78% der Theorie).

4,296 mg Subst. gaben 8,47 mg CO₂ und 2,02 mg H₂O

4,640 mg Subst. gaben 0,513 cm³ N₂ (18°, 737 mm)

C₁₀H₁₂N₂S₂ Ber. C 53,54 H 5,39 N 12,45%

Gef. „ 53,80 „ 5,26 „ 12,58%

Quaternäres Salz mit ω -Bromacetophenon (X). 1,9 g der Verbindung IX werden mit 3,3 g ω -Bromacetophenon 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das harzige Reaktionsprodukt wird in 50 cm³ absolutem Äthanol gelöst, mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Darauf wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20 cm³ Pyridin einige Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, abgesaugt und aus Äthanol-Essigester umkristallisiert. Das quaternäre Salz ist in Wasser und Äthanol löslich, hingegen unlöslich in allen üblichen organischen Lösungsmitteln. Smp. 142–143°, Ausbeute 3 g (60% der Theorie).

4,684 mg Subst. gaben 8,56 mg CO₂ und 1,75 mg H₂O

4,940 mg Subst. gaben 0,188 cm³ N₂ (22°, 748 mm)

4,410 mg Subst. gaben 1,96 mg AgBr

C₂₆H₂₀O₂N₂Br₂S₂ Ber. C 50,17 H 4,21 N 4,50 Br 25,68%

Gef. „ 49,87 „ 4,18 „ 4,34 „ 25,24%

Di-[Δ^4 -thiazolino-2,3:1', 2'-(4'-phenyl)-pyrrolyl-3']-äthan (XI). 1 g des quaternären Salzes (X) wird mit 10 g Na₂CO₃ in 50 cm³ Wasser während 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das sich abscheidende gelbe Harz wird abfiltriert, das Filtrat mit Chloroform extrahiert und das nach längerem Stehen der stark eingeeengten Chloroformlösung sich abscheidende gelbe Harz mit der ersten Portion vereinigt. Das Rohprodukt wird zuerst mit eisgekühltem Äthanol, dann mit Äther gewaschen. Ausbeute 660 mg (86% der Theorie). Zur Reinigung wird aus Pyridin unter Zusatz von etwas Eisessig und Wasser umkristallisiert; Smp. 124°.

Die Substanz zeigt die Reaktionen der Pyrrolgruppe: Sie rötet einen Fichtenspan und zeigt mit *Ehrlich's* Reagens (salzsaure, alkoholische Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd) Blaufärbung.

Die Mikroanalysen verdanken wir den mikroanalytischen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel) und der Chemischen Anstalt (V. Grieder, E. Thommen).

Zusammenfassung.

Durch Kondensation von Thiazol-5-carbonsäure-thioamid mit α -Halogencarbonylverbindungen wurde eine Reihe Di- und Tetra-thiazolylyle synthetisiert. Aus Adipinsäure-dithioamid und Bromacetaldehyd entstand α, ω -Di-[thiazolyl-(2)]-n-butan, das mit ω -Bromacetophenon über das quaternäre Salz Di-[Δ^4 -thiazolino-2,3:1', 2'-(4'-phenyl)-pyrrolyl-3']-äthan lieferte.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

248. Séparation rapide des acides aminés par chromatographie ascendante bidimensionnelle sur papier

(Etudes chromatographiques I)

par **R. A. Boissonnas.**

(18 VIII 50)

Nous avons cherché à améliorer les conditions de la séparation chromatographique bidimensionnelle sur papier des acides aminés¹).

La chromatographie sur papier présente le désavantage d'être lente. Cela provient d'une part de la viscosité des solvants²) et d'autre part des dimensions relativement importantes des feuilles de papier sur lesquelles s'effectue la séparation chromatographique. Ces dimensions sont nécessitées par le faible pouvoir de résolution des solvants généralement employés et par l'étalement des spots d'acides aminés au cours de la chromatographie.

Nous avons donc cherché des mélanges de solvants alliant un fort pouvoir de résolution et une faible viscosité.

De nombreux auteurs ont essayé, sans y parvenir complètement, de séparer tous les acides aminés en une seule chromatographie bidimensionnelle. Tous nos efforts dans ce sens ont également échoué. Nous nous sommes donc décidé à procéder à deux chromatographies bidimensionnelles complémentaires l'une de l'autre, et avons recherché les meilleures conditions pour séparer par chacune de ces deux chromatographies bidimensionnelles une partie différente des acides aminés, tout en laissant en un spot aussi compact que possible les acides aminés non séparables sur le chromatogramme en question. Ce procédé, utilisant au mieux la surface du papier, permet de réduire la dimension des feuilles.

Nous travaillons en chromatographie ascendante³) car l'appareillage est plus simple, le front du solvant plus régulier, et les spots plus nets et plus petits qu'en chromatographie descendante. Il est vrai que la vitesse de migration capillaire du solvant est un peu plus lente en chromatographie ascendante qu'en chromatographie descendante³), mais la faible distance que le solvant doit parcourir (23 cm) rend cette différence négligeable dans notre cas.

¹) Cf. *R. Consden, A. H. Gordon & A. J. P. Martin, Biochem. J.* **38**, 224 (1944) et *C. E. Dent, Biochem. J.* **43**, 169 (1948).

²) Cf. *M. A. Jermyn & F. A. Isherwood, Biochem. J.* **44**, 402 (1949).

³) *R. J. Williams & H. Kirby, Science* **107**, 481 (1948).

Les mélanges de solvants que nous utilisons présentent non seulement une viscosité limitée, mais encore une grande stabilité, ce qui permet de les stocker. Ils ne réagissent pas avec les acides aminés (estérification), car les chromatographies s'effectuent en milieu neutre. Ils ne sont pas saturés en eau, afin de faciliter leur préparation, et d'éviter une démixtion lors d'un changement de température. Les solvants qui les composent sont bon marché et sont facilement obtenus à l'état pur.

La résolution du groupe leucine, isoleucine, phénylalanine, méthionine et valine offre certaines difficultés. L'alcool benzylique permet une séparation satisfaisante, mais sa très haute viscosité rend la chromatographie exagérément longue. Nous avons recherché tout d'abord un système de solvant de faible viscosité permettant de résoudre ce groupe, et avons trouvé qu'un mélange alcool butylique tertiaire-méthyléthylcétone-eau 4:4:2 dans la première direction, et un mélange alcool butylique tertiaire-méthanol-eau (4:5:1) dans la seconde direction donnaient d'excellents résultats. Ainsi en moins de 13 heures, il est possible de séparer entièrement les uns des autres la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, la méthionine, la valine, la tyrosine et le tryptophane (figure 1). La séparation de la proline, de l'alanine et de la thréonine est un peu moins satisfaisante et est avantageusement effectuée avec celle des autres acides aminés par le système de solvants décrit ci-après.

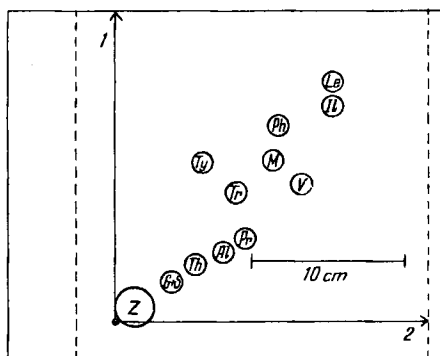


Fig. 1.

Papier Whatman N° 1 non lavé.

1 = alcool butylique tertiaire - méthyléthylcétone - eau 4:4:2 (7-8 heures)

2 = alcool butylique tertiaire - méthanol - eau 4:5:1 (4-5 heures)

Al = alanine

Th = thréonine

G + S = glycine et sérine

Tr = tryptophane

Il = isoleucine

Ty = tyrosine

Le = leucine

V = valine

M = méthionine

Z = acide aspartique, acide glutamique
arginine, asparagine, cystine, histidine
et lysine.

Ph = phénylalanine

Pr = proline

Le mélange phénol-eau est utilisé par la plupart des auteurs, car il permet de séparer facilement la paire glycine-sérine, ainsi que la paire alanine-thréonine. Comme le phénol est difficile à évaporer entièrement une fois la chromatographie terminée, nous avons essayé de nombreux mélanges ternaires de solvants pour remplacer le mélange phénol-eau, mais aucun ne possède un pouvoir de résolution aussi vaste que celui-ci. L'adjonction au phénol de solvants peu visqueux de façon à diminuer la viscosité du mélange phénol-eau diminue le pouvoir de résolution. Nous utilisons donc pour la première direction un mélange phénol-eau 7:3 et éloignons le phénol au moyen d'éther de pétrole. Pour la seconde direction nous employons un mélange n-propanol-eau 7:3 qui permet d'obtenir des spots de surface très restreinte. Il est ainsi possible de séparer tous les acides aminés non séparés sur le premier chromatogramme bidimensionnel en un temps inférieur à 13 heures (figure 2).

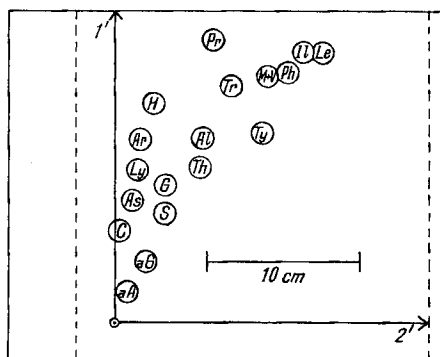


Fig. 2.

Papier *Whatman* N° 1 non lavé.

1' = phénol - eau 7:3 (6-7 heures)

2' = n-propanol - eau 7:3 (5-6 heures)

aA = acide aspartique	Le = leucine
aG = acide glutamique	Ly = lysine
Al = alanine	M + V = méthionine et valine
Ar = arginine	Ph = phénylalanine
As = asparagine	Pr = proline
C = cystine	S = sérine
G = glycine	Th = thréonine
H = histidine	Tr = tryptophane
Il = isoleucine	Ty = tyrosine

Pour ces séparations nous utilisons du papier *Whatman* N° 1 commercial.

*Hanes & Isherwood*¹⁾ ont montré que pour séparer des esters phosphoriques, il est préférable de laver préalablement le papier de chromatographie. Nous avons étudié

¹⁾ *Nature* **164**, 1107 (1949).

l'influence du lavage du papier sur la chromatographie des acides aminés. Un simple lavage à l'eau ne modifie pas beaucoup les propriétés du papier *Whatman* N° 1. Par contre, un lavage à l'acide débarrasse le papier des sels inorganiques qu'il contient. Une solution diluée d'acide chlorhydrique n'est pas à recommander. En effet, il n'est pas possible d'enlever par lavage à l'eau les dernières traces d'acide chlorhydrique retenues par le papier, et celles-ci ne partent que par séchage du papier à 110°. Mais pendant ces opérations de séchage, le papier acide fixe l'ammoniac de l'atmosphère, formant ainsi du chlorure d'ammonium qui demeure sur le papier. Lors de la chromatographie l'hydrolyse de ce chlorure d'ammonium acidifie l'eau fixée par le papier, et il se produit des spots allongés caractéristiques des milieux contenant de faibles quantités d'acide ou d'alcali. Par contre, lorsqu'on lave le papier avec de l'acide acétique dilué selon la prescription de *Hanes & Isherwood*¹⁾, l'acétate d'ammonium formé au contact de l'ammoniac de l'atmosphère donne une réaction neutre et les spots sont nets.

D'une manière générale, le lavage préalable du papier *Whatman* N° 1 à l'acide acétique, en éliminant les sels inorganiques contenus dans le papier commercial, augmente la vitesse de migration capillaire des solvants et la régularité du front des solvants; les spots d'acides aminés sont d'une surface un peu moindre et d'un contour généralement plus net. Mais le lavage du papier modifie les Rf d'une manière différente pour les divers mélanges de solvants et les divers acides aminés. Les Rf obtenus dans les alcools secondaires et tertiaires, et dans le phénol sont diminués, ceux dans les alcools primaires, augmentés²⁾. Les Rf des membres d'une série homologue deviennent plus voisins les uns des autres, ce qui rend les séparations plus difficiles. La comparaison entre les figures 2 et 3 montre l'influence du lavage du papier sur le pouvoir de résolution du système phénol-eau/n-propanol-eau.

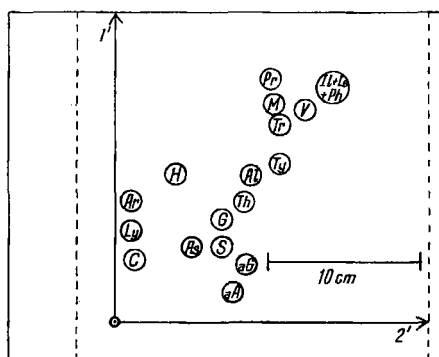


Fig. 3.

Papier *Whatman* N° 1 lavé.

1' = phénol – eau 7:3 (5–6 heures)

2' = n-propanol – eau 7:3 (4–5 heures)

aA	= acide aspartique	Ly	= lysine
aG	= acide glutamique	M	= méthionine
Al	= alanine	Pr	= proline
Ar	= arginine	S	= sérine
As	= asparagine	Th	= thréonine
C	= cystine	Tr	= tryptophane
G	= glycine	Ty	= tyrosine
H	= histidine	V	= valine
Il + Le + Ph = isoleucine, leucine et phénylalanine			

¹⁾ Nature **164**, 1107 (1949).

²⁾ Les Rf obtenus avec le papier *Whatman* N° 1 lavé à l'acide acétique se rapprochent beaucoup de ceux obtenus avec le papier *Whatman* N° 4 commercial. Mais les spots sont beaucoup moins nets sur ce dernier.

En résumé, avec les systèmes de solvants que nous préconisons ci-dessus pour la séparation chromatographique des acides aminés, le lavage du papier ne donne aucun avantage important et le papier *Whatman* N° 1 commercial peut être utilisé tel quel.

De même que *Fowden & Penney*¹⁾, nous avons trouvé que l'éloignement des solvants par séchage à 100° provoque la destruction d'une partie des acides aminés. Nous éloignons donc les solvants, soit au vide, soit plus simplement en courant d'air à 60°. Les dernières traces de phénol s'ôtent facilement en plongeant la feuille de papier dans l'éther de pétrole après avoir procédé à un séchage sommaire à 60° pendant quelques minutes. Il n'y a ainsi pratiquement aucune destruction des acides aminés.

Cette méthode de chromatographie bidimensionnelle ascendante sur des feuilles de papier de dimensions réduites permet ainsi de séparer quantitativement en moins de 13 heures tous les acides aminés courants. Après révélation ponctuelle²⁾, les acides aminés peuvent être dosés par colorimétrie³⁾. Il est ainsi possible en un temps total inférieur à 15 heures de résoudre et de doser les constituants d'un mélange contenant les 18 acides aminés courants.

Nous remercions M. le Prof. *Kurt H. Meyer* pour l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à ce travail, ainsi que la *Fondation Suisse de Bourses pour Chimistes* pour l'appui qu'elle nous a généreusement accordé.

Partie expérimentale.

Solvants.

L'alcool butylique tertiaire, la méthyléthylcétone, le méthanol, et le n-propanol utilisés pour les séparations chromatographiques sont les produits commerciaux purs non redistillés. Le phénol est purifié par distillation au vide sur la poudre de zinc selon *Williams & Kirby*⁴⁾. Les mélanges de solvants peuvent être préparés à l'avance et se conservent parfaitement.

Appareillage.

Les chromatographies sont effectuées dans des bocal en verre de 24 cm de hauteur possédant une ouverture de 10,5 cm de diamètre interne (bocal à confiture de 4 litres). Ceux-ci sont fermés par une double feuille de cellophane maintenue par un élastique, ce qui assure une étanchéité tout à fait satisfaisante, et permet de voir l'ascension du liquide. Les bocal sont placés dans un thermostat à $25 \pm 1^\circ$. Les solvants se trouvent directement au fond des bocal, de façon à former une profondeur de liquide de 3 mm.

Chromatographies.

a) *Séparation de la leucine, de l'isoleucine, de la valine, de la phénylalanine, de la méthionine, de la tyrosine et du tryptophane (fig. 1).*

2 à 5 mm³ de solution neutre contenant de 100 à 200 γ de mélange d'acides aminés sont placés à l'aide d'une micropipette à 25 mm du bord le plus long et à 70 mm du bord le plus court d'une feuille de papier *Whatman* pour chromatographie N° 1 commercial

¹⁾ *Nature*, **165**, 846 (1950).

²⁾ *R. A. Boissonnas*, *Helv.* **33**, 1972 (1950).

³⁾ *R. A. Boissonnas*, *Helv.* **33**, 1975 (1950).

⁴⁾ *R. J. Williams & H. Kirby*, *Science* **107**, 481 (1948).

de 285×230 mm (soit la quatrième partie d'une feuille originale). Après séchage du spot, la feuille est formée en cylindre¹⁾, les bords les plus courts étant fixés à 2 mm l'un de l'autre par une machine à agraffer en quatre points. Le cylindre de papier est placé verticalement dans un bocal dont le fond est garni du mélange: alcool butylique tertiaire — méthyléthylcétone — eau 4:4:2 (ou 5:3:2) en volume. Après 7—8 heures l'ascension capillaire du liquide est terminée. Le papier est suspendu 5 minutes dans une étuve à 60° parcourue par un courant d'air. Le papier est alors coupé parallèlement au côté le plus court à 45 mm du bord de telle façon que les acides aminés développés se trouvent à 25 mm du bord. On coupe de même une bande de 10 mm sur le bord opposé (cf. les pointillés des chromatogrammes des figures 1 à 3). On obtient ainsi une feuille de 230×230 mm que l'on forme en cylindre comme précédemment mais avec le papier tourné de 90 degrés. Pour le second développement le fond du bocal est garni d'un mélange: alcool butylique tertiaire — méthanol — eau 4:5:1 en volume. L'ascension du liquide dure 4—5 heures. Le solvant est éloigné par un séchage de 5 minutes à 60°. Il est préférable de renouveler le mélange de solvant au fond du bocal toutes les deux chromatographies, car le mélange ne s'appauvrit pas dans la même proportion de chacun de ses constituants.

b) *Séparation de l'acide aspartique, de l'acide glutamique, de l'alanine, de l'arginine, de l'asparagine, de la cystine, de la glycine, de l'histidine, de la lysine, de la proline, de la sérine, de la thréonine, de la tyrosine et du tryptophane (fig. 2).*

La séparation est effectuée dans les mêmes conditions que ci-dessus, mais en employant un mélange phénol-eau 7:3 en volume pour la première direction. L'ascension du liquide dure 6—7 heures. Après un séchage sommaire de 10 min. à 60° en courant d'air, le reste du phénol est enlevé en plongeant la feuille de papier dans de l'éther de pétrole ou de l'éther. Pour la seconde direction un mélange n-propanol-eau 7:3 en volume est utilisé. L'ascension du liquide dure 5—6 heures, et un séchage de 5 min. à 60° est suffisant.

RÉSUMÉ.

Grâce à l'emploi de mélanges de solvants de faible viscosité et de feuilles de papier de dimensions réduites, il est possible de séparer quantitativement en deux chromatographies bidimensionnelles ascendantes les 18 acides aminés courants en moins de 13 heures. La leucine, l'isoleucine, la valine, la méthionine, la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane sont séparés les uns des autres par le système de solvants: alcool butylique tertiaire — méthyléthylcétone — eau 4:4:2 / alcool butylique tertiaire-méthanol-eau 4:5:1. Tous les autres acides aminés (acide aspartique, acide glutamique, alanine, arginine, asparagine, cystine, glycine, histidine, lysine, proline, sérine et thréonine) sont séparés par le système de solvants: phénol-eau 7:3 / n-propanol-eau 7:3.

Le départ des solvants est effectué à une température inférieure à 60° ce qui évite les pertes en acides aminés pendant le séchage et permet un dosage ultérieur.

Laboratoires de Chimie Organique et Inorganique de
l'Université de Genève.

¹⁾ R. J. Williams & H. Kirby, Science **107**, 481 (1948).

249. Révélation ponctuelle des acides aminés, des polypeptides et des sucres séparés par chromatographie sur papier

(Etudes chromatographiques II)¹⁾

par R. A. Boissonnas.

(18 VIII 50)

Il est souvent nécessaire, en chromatographie sur papier, de localiser, sans le détruire, un acide aminé ou un polypeptide. C'est notamment le cas lorsque l'on veut doser colorimétriquement²⁾ ou polarographiquement³⁾ l'acide aminé, ou lorsqu'on désire poursuivre l'étude du polypeptide.

Il est possible de localiser les spots d'un chromatogramme monodimensionnel non révélé en utilisant comme guide un second chromatogramme identique révélé à la ninhydrine. Mais ce procédé est très aléatoire en chromatographie bidimensionnelle.

La révélation du chromatogramme à étudier par une solution très diluée de ninhydrine⁴⁾ permet de localiser les acides aminés en forte concentration sans en détruire une quantité appréciable. Mais il est impossible de révéler une quantité minime d'acide aminé sans en détruire en même temps une proportion importante et non reproductible⁵⁾.

En présence d'iode, les acides aminés donnent une coloration brune⁶⁾, qui disparaît après sublimation de l'iode, en laissant les acides aminés intacts. Mais cette réaction est trop peu sensible.

La fluorescence donnée par les acides aminés après chauffage⁵⁾ n'est pas assez intense pour permettre de détecter de faibles quantités de ceux-ci.

Nous avons mis au point une méthode simple et très sensible permettant de révéler les spots d'acides aminés ou de polypeptides sans en détruire une quantité appréciable. Cette méthode consiste à révéler par la ninhydrine le chromatogramme, non sur toute sa surface, mais seulement par points. En effet, en appliquant le réactif à la ninhydrine sur le papier en points de 0,5 mm² distants de 7 mm les uns des autres, on détruit moins de 1% de la quantité d'acide aminé ou de polypeptide présent dans le spot et cela quelle que soit cette quantité en valeur absolue.

Le réactif est appliqué par un tampon à pointes métalliques (fig. 1) et doit être assez visqueux pour ne pas diffuser autour du

¹⁾ Etudes chromatographiques I: *Helv.* **33**, 1966 (1950).

²⁾ R. A. Boissonnas, *Helv.* **33**, 1975 (1950); A. J. Landua & J. Awapara, *Science*, **109**, 385 (1949); A. J. Woimood, *Biochem. J.* **45**, 412 (1949).

³⁾ A. J. P. Martin & R. Mittelman, *Biochem. J.* **43**, 353 (1948); T. S. G. Jones, *Biochem. J.* **42**, LIX (1948).

⁴⁾ L. Naphtalin, *Nature* **161**, 763 (1948); A. J. Woimood, *Nature* **161**, 169 (1948); J. Awapara, *J. Biol. Chem.* **178**, 113 (1949).

⁵⁾ A. J. Woimood, *Biochem. J.* **45**, 412 (1949).

⁶⁾ G. Brante, *Nature* **163**, 651 (1949).

⁷⁾ D. M. P. Phillips, *Nature* **161**, 53 (1948).

point d'application. Une solution de ninhydrine dans un mélange de glycérol et d'alcool butylique tertiaire allie une forte viscosité avec une très grande sensibilité. Par exposition d'une dizaine de secondes à la lumière infra-rouge, le glycérol qui absorbe les rayons s'échauffe en révélant ainsi immédiatement la présence éventuelle d'un acide aminé par des points colorés, alors que le reste du papier, blanc et sec, renvoie les rayons sans s'échauffer.

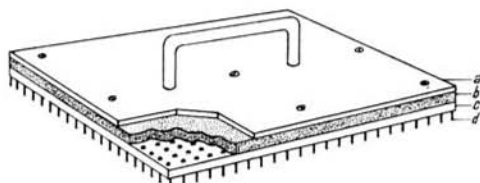


Fig. 1.

Tampon à pointes (hérisson).

- a Contre-plaque d'aluminium
- b Plaque de caoutchouc souple
- c Plaque de laiton percée de trous
- d Epingles

Les quantités minimum d'acides aminés ou de polypeptides révélables par cette méthode sont les mêmes que celles que permet de révéler le procédé classique de vaporisation d'une solution de ninhydrine sur toute la surface du papier.

Nous avons utilisé avec succès cette nouvelle méthode de révélation ponctuelle pour localiser les spots d'acides aminés séparés par chromatographie bidimensionnelle sur papier¹⁾ avant de les doser par colorimétrie.

La révélation ponctuelle peut également être étendue aux sucres en suivant le même principe. Le réactif de *Partridge*²⁾ au phtalate d'aniline dans le n-butanol peut être appliqué tel quel, mais, afin de limiter la diffusion du réactif autour du point d'application, il est préférable de remplacer le n-butanol par de l'alcool butylique tertiaire. Les spots ainsi révélés peuvent ensuite être dosés colorimétriquement³⁾.

Nous remercions M. le Prof. Kurt H. Meyer pour l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à ce travail, ainsi que la *Fondation Suisse de Bourses pour chimistes* pour l'appui qu'elle nous a généreusement accordé.

Partie expérimentale.

Réactifs.

Réactif à la ninhydrine, 3 g de ninhydrine sont dissous dans un mélange de 50 cm³ d'alcool butylique tertiaire, 40 cm³ de glycérol anhydre et 10 cm³ d'eau.

¹⁾ R. A. Boissonnas, *Helv.* **33**, 1966, 1975 (1950).

²⁾ S. M. Partridge, *Nature* **164**, 443 (1948).

³⁾ J. Blass, M. Macheboeuf & G. Nunez, *Bl. Soc. Chim. Biol.* **32**, 130 (1950).

Réactif de Partridge modifié. 0,93 g d'aniline et 1,66 g d'acide phtalique sont dissous dans un mélange de 90 cm³ d'alcool butylique tertiaire et 10 cm³ d'eau.

Tampons à pointes (hérissons).

a) Une plaque quadrangulaire en laiton de 4 mm d'épaisseur et de 16 cm de côté est percée d'une série de trous de 0,7 mm de diamètre distants de 7 mm les uns des autres. Dans les trous on introduit des épingles en laiton de 10 mm de longueur et 0,7 mm de diamètre dont la pointe a été arrondie à la meule. La tête des épingles est surmontée d'une plaque de caoutchouc souple de 5 mm d'épaisseur, maintenue par une contre-plaque d'aluminium vissée à la plaque de laiton et garnie de poignées permettant de saisir facilement le tampon (fig. 1). Afin d'égaler la hauteur des pointes, il peut être nécessaire de les meuler, une fois les aiguilles mises en place, par une plaque plane de pierre à polir. La souplesse de la plaque de caoutchouc permet à toutes les épingles d'atteindre le papier sans percer celui-ci.

b) Un tampon à pointes de plus petite surface mais de construction plus facile peut être établi de la manière suivante. Un bouchon de caoutchouc de 5 cm de diamètre est coupé perpendiculairement à son axe de façon à donner une rondelle de 7 mm d'épaisseur. Cette rondelle est transpercée par les épingles de façon à former un réseau ayant 3 à 4 épingles par cm². Les deux parties du bouchon sont alors recollées par une solution de caoutchouc. En quelques coups de tampon, il est possible de tamponner toute la surface à étudier du chromatogramme.

Révélation ponctuelle.

La pointe des aiguilles est trempée dans le réactif étendu dans un récipient à fond plane pouvant être fermé par un couvercle. Le tampon est alors appliqué sur le chromatogramme à révéler, étalé sur une plaque de caoutchouc souple de 5 mm d'épaisseur. La viscosité du réactif l'empêche de diffuser autour du point d'application. Dans le cas des acides aminés et des polypeptides, il suffit d'exposer le chromatogramme sur lequel le réactif à la ninhydrine a été appliqué aux rayons d'une lampe infra-rouge pendant 10 sec., pour amener la révélation. Dans le cas des sucres à révéler par le réactif de *Partridge* modifié, il est nécessaire d'exposer pendant ½ min. aux rayons de la lampe infra-rouge ou de placer quelques minutes dans une étuve à 105°.

Lorsqu'on révèle un chromatogramme totalement inconnu possédant des spots très voisins les uns des autres, il peut être utile, pour faciliter la localisation et l'identification des spots, de comparer les données de la révélation ponctuelle à celles fournies par un second chromatogramme révélé sur toute sa surface par vaporisation du réactif.

RÉSUMÉ.

Les acides aminés, les polypeptides et les sucres, séparés par chromatographie sur papier sont localisés par «révélation ponctuelle». Au lieu d'être vaporisé sur toute la surface, le révélateur est appliqué en des points distants de quelques millimètres les uns des autres. Cette méthode, très sensible, laisse intact les 99% du corps à révéler, permettant ainsi un dosage ou une isolation ultérieure.

Laboratoire de Chimie Organique et Inorganique de
l'Université de Genève.

250. Dosage colorimétrique des acides aminés séparés par chromatographie sur papier¹⁾

(Etudes chromatographiques III)²⁾

par R. A. Boissonnas.

(18 VIII 50)

La chromatographie mono- ou bidimensionnelle sur papier permet de séparer facilement les différents acides aminés. Cependant les faibles quantités d'acides aminés utilisées et les impuretés contenues dans le papier rendent difficile la détermination quantitative des acides aminés ainsi séparés³⁾.

Woiwood⁴⁾ prépare à l'aide d'une suspension de phosphate de cuivre le complexe de cuivre soluble des acides aminés et dose colorimétriquement au diéthylidithiocarbamate le cuivre ainsi solubilisé. La méthode n'est pas très sensible et nécessite la filtration de l'excès de réactif. Martin & Mittelmann⁵⁾ ainsi que T. S. G. Jones⁶⁾ déterminent polarographiquement le complexe soluble de cuivre, ce qui évite la séparation de l'excès de réactif insoluble qui n'interfère pas dans le dosage polarographique. La méthode, quoique plus sensible, présente les désavantages inhérents à toute méthode polarographique.

Wieland et coll.⁷⁾⁸⁾ ont développé une technique utilisant la rétention de l'ion cuivre par les acides aminés, séparés par chromatographie monodimensionnelle, lors de l'ascension capillaire d'une solution organique de cuivre bivalent. La quantité de cuivre ainsi retenue peut être mesurée soit par détermination planimétrique de la quantité de cuivre retenue en arrière du front normal du cuivre après révélation du cuivre par l'acide rubéanique⁹⁾, soit par mesure colorimétrique (dithizone) de la quantité de cuivre retenue dans le spot après élimination de l'excès de réactif par un solvant organique⁷⁾, soit par l'emploi du cuivre radioactif (période 12,8 h.), ce qui permet de mesurer directement sur le papier l'augmentation de radioactivité due au cuivre retenu par les acides aminés. Quoique très ingénieuses, très sensibles et suffisamment précises, ces méthodes sont trop délicates pour pouvoir être employées dans des analyses courantes.

Keston, Undenfriend & Levy⁹⁾ forment les dérivés N-p-¹³¹I-phénylsulfonylés des acides aminés et mesurent la radioactivité des spots après séparation chromatographique. En cas de séparation incomplète, une quantité connue de dérivés N-(³⁵S)-p-iodophénylsulfonylés de l'acide aminé à doser est ajoutée au mélange. Le spot de l'acide aminé à

¹⁾ Une communication préliminaire de ce travail a été donnée à la Séance du 19 mai 1950 de l'Association des Chimistes de Genève.

²⁾ Etudes chromatographiques II: Helv. **33**, 1972 (1950).

³⁾ A. J. P. Martin & R. Mittelmann, Biochem. J. **43**, 353 (1948).

⁴⁾ Nature, **161**, 169 (1948); Biochem. J. **45**, 412 (1949).

⁵⁾ Biochem. J. **42**, LIX (1948).

⁶⁾ Th. Wieland & E. Fischer, Naturwissenschaft, **35**, 29 (1948); Th. Wieland, Ang. Chemie, **60**, 250, 313 (1948).

⁷⁾ Th. Wieland & E. Fischer, Naturwissenschaft **35**, 29–30 (1948).

⁸⁾ Th. Wieland, K. Schmeiser, E. Fischer & H. Maier-Leibnitz, Naturwissenschaft **36**, 280 (1949).

⁹⁾ Am. Soc. **69**, 3151 (1947); **72**, 748 (1950).

doser est ainsi marqué par le ^{35}S , et la quantité de cet acide aminé par le rapport $^{131}\text{I}/^{35}\text{S}$ le plus bas que donnent différentes parties du spot. Cette méthode permet de doser avec précision des quantités extrêmement faibles d'acides aminés. Mais elle est trop longue et trop compliquée pour des analyses courantes.

La réaction colorée que donne la ninhydrine avec les acides aminés est très sensible et spécifique. De nombreux auteurs ont essayé de faire de cette réaction une méthode de détermination quantitative des acides aminés séparés par chromatographie sur papier.

*Fisher, Parsons & Morrison*¹⁾ établissent une relation entre la quantité d'acide aminé et la surface des spots apparaissant après vaporisation d'une solution de ninhydrine sur le papier.

*Polson, Mosley & Wyckoff*²⁾³⁾ comparent visuellement les spots donnés par le mélange à doser avec ceux donnés par des mélanges de composition connue. *Block*⁴⁾, *Bull, Hahn & Baptist*⁵⁾, *Rockland & Dunn*⁶⁾ et *Fosdick & Blackwell*⁷⁾, mesurent par photométrie l'intensité de la coloration des spots. Mais ces différentes méthodes ne sont que comparatives et nécessitent la chromatographie, dans les mêmes conditions, de mélanges de composition connue.

Les déterminations colorimétriques du colorant formé sur le papier avec la ninhydrine et élué selon *Polson, Mosley & Wyckoff*²⁾⁸⁾, ou du colorant formé avec un excès de solution de ninhydrine, imbibée dans le papier découpé contenant le spot selon *Naph-talin*⁹⁾ ou baignant ce papier selon *Awapara*¹⁰⁾, donnent des résultats qui ne sont reproductibles que dans des conditions bien déterminées.

On sait qu'au cours de la réaction de la ninhydrine sur les acides aminés, il y a réduction de la ninhydrine en hydrindantine, formation d'ammoniaque à partir du groupe amino de l'acide aminé, et transformation de celui-ci en un cetoacide qui se décarboxyle. L'hydrindantine, l'ammoniaque et l'excès de ninhydrine forment le colorant bleu caractéristique de la réaction (dicetohydrindylidène-dicetohydrindamine¹¹⁾¹²⁾).

La présence de faibles quantités d'oxygène de l'air suffit à réoxyder en ninhydrine l'hydrindantine qui a pris naissance au cours de la réaction, diminuant d'autant le rendement en colorant¹²⁾.

Les fortes quantités d'air incluses dans le papier de chromatographie suffisent à expliquer les rendements en colorant difficilement

1) Nature **161**, 764 (1948); cf. *R. C. Brimley*, Nature **163**, 215 (1949).

2) Science **105**, 603 (1947).

3) *A. Polson*, Biochemica et Biophysica Acta **2**, 575 (1948).

4) Science, **108**, 608 (1948); Federation Proceedings **8**, 185 (1949).

5) Am. Soc. **71**, 550 (1949).

6) Am. Soc. **71**, 4121 (1949).

7) Science **109**, 313 (1949).

8) Cf. aussi *A. J. P. Martin & R. Mittelman*, Biochem. J. **43**, 353 (1948).

9) Nature **161**, 763 (1948).

10) J. Biol. Chem. **178**, 113 (1949).

11) *S. Ruhemann*, Soc. **1911**, 792, 1306, 1486.

12) *S. Moore & W. H. Stein*, J. Biol. Chem. **176**, 367 (1948).

reproductibles obtenus par tous les auteurs précités qui ont essayé de rendre quantitative la réaction de la ninhydrine avec les acides aminés séparés par chromatographie sur papier.

*Moore & Stein*¹⁾, au cours de leur étude sur le dosage colorimétrique des acides aminés séparés par chromatographie sur colonne d'amidon, ont montré que la formation de colorant en présence de l'oxygène de l'air peut être rendue tout à fait reproductible et proportionnelle à la quantité d'acide aminé présent, par adjonction à la ninhydrine d'une quantité d'hydrindantine suffisante pour compenser l'effet de l'oxydation. Par suite de la présence de cet excès d'hydrindantine, l'ammoniaque réagit en donnant le même produit coloré que les acides aminés²⁾.

Pour le dosage des acides aminés séparés par chromatographie sur papier, *Landua & Awapara*³⁾ plongent le morceau de papier découpé portant le spot, dans le réactif à la ninhydrine-hydrindantine de *Moore & Stein*. Mais ils obtiennent une forte valeur à blanc du papier ce qui diminue la sensibilité et la précision de leur méthode.

Nous nous sommes efforcé de réduire la valeur à blanc donnée par le papier de chromatographie avec le réactif à la ninhydrine-hydrindantine de *Moore & Stein*.

Nous avons pu montrer que cette valeur à blanc est due aux ions ammonium que contient le papier. En effet, le blanc du papier est rendu nul si celui-ci est extrait à l'alcali. L'impureté ainsi extraite est entièrement volatile et donne une réaction de *Nessler* positive. Après réaction avec le réactif de *Moore & Stein*, elle donne le même spectre d'absorption que l'ammoniaque.

Ces ions ammonium ne proviennent pas d'un sel d'ammonium adsorbé sur le papier, mais de la fixation de l'ammoniac de l'air par les groupes carboxyles du papier formé lors du blanchiment de celui-ci. En effet, ces ions ammonium peuvent difficilement être éliminés par lavage à l'eau, alors qu'ils sont facilement éliminés par une solution acide, alcaline, ou saline ce qui démontre bien l'existence d'un équilibre de *Donnan*. Un papier lavé à l'acide acétique puis à l'eau et séché de façon à éliminer entièrement l'acide acétique, donne après quelque temps un blanc beaucoup plus élevé qu'un papier non traité. Par le traitement à l'acide acétique, les cations salifiant les groupes carboxyles ont été éliminés permettant ainsi à ces derniers de fixer l'ammoniaque de l'atmosphère.

¹⁾ *S. Moore & W. H. Stein*, *J. Biol. Chem.* **176**, 367 (1948).

²⁾ Pour des raisons théoriques évidentes il n'est pas possible à l'aide d'un réducteur de préserver de l'oxydation par l'air l'hydrindantine formée au cours de la réaction sans réduire en même temps la ninhydrine en hydrindantine.

³⁾ *Science* **109**, 385 (1949).

Nous avons donc cherché à éliminer les ions ammonium se trouvant dans le papier.

Le lavage préliminaire du papier par un alcali dilué modifie les conditions des chromatographies mises au point avec du papier non traité. Il n'est pas possible d'éluer un acide aminé du papier sans éluer en même temps l'ammoniaque, ni de chasser totalement l'ammoniaque de cet éluat par un courant gazeux en milieu alcalin.

Lorsque, dans un morceau de papier portant un spot d'acide aminé, on fait avancer par capillarité une solution aqueuse de soude caustique, l'acide aminé et l'ammoniaque se trouvent immédiatement en arrière du front de l'eau, alors que l'alcali, migrant plus lentement, se trouve légèrement en arrière. Il reste donc une partie du papier non chargée d'alcali. Si l'on sèche le papier ainsi imbibé, l'ammoniaque n'est chassée que de la partie du papier chargée d'alcali.

Le même phénomène se produit lorsqu'on vaporise une solution d'alcali sur le papier contenant les spots d'acides aminés. Si l'alcali ne migre pas autour du point d'impact de la gouttelette avec la même vitesse que le front du solvant, une partie du papier ne contiendra pas d'alcali et il sera nécessaire de sécher le papier et de répéter la vaporisation.

Nous avons trouvé que dans le cas de la potasse méthanolique les vitesses de migration capillaire sont suffisamment voisines pour que tout le papier soit uniformément chargé d'alcali, ce qui permet en une seule vaporisation suivie de séchage de chasser la totalité des ions ammonium présents et de rendre nulle la valeur à blanc donnée par le papier¹). Etant donné la finesse des gouttelettes, il n'y a pratiquement aucun étalement des spots d'acides aminés.

Pour le dosage colorimétrique des spots d'acides aminés, découpés du papier ainsi traité, nous n'utilisons pas le réactif de *Moore & Stein* tel quel comme l'ont fait *Landua & Awapara*²).

Moore & Stein ont montré³) que la réaction entre les acides aminés et la ninhydrine en présence d'hydrindantine, donne un rendement maximum entre les pH 4,5 et 5,5, et utilisent pour leur réactif un tampon citrate de pH 5,0. Nous avons trouvé que le blanc du réactif est presque uniquement dû à de faibles quantités d'ions ammonium présents dans les tampons ou solvants employés. Comme la variation en fonction du pH de l'intensité de la teinte donnée par réaction de l'ammoniaque avec le réactif est minimum au pH 4,7,

¹) Dans une Communication préliminaire parue récemment, *L. Fowden & R. J. Penney* (*Nature* **165**, 846 (1950)) préconisent également un traitement à l'alcali pour réduire la valeur à blanc du papier, mais ils ne donnent pas les modalités de leur méthode.

²) *Science* **109**, 845 (1949).

³) *J. Biol. Chem.* **176**, 367 (1948).

nous avons choisi ce pH pour la réaction afin de rendre les valeurs à blanc aussi constantes que possible. La plupart des acides aminés donnent la même intensité de teinte lors de la réaction au pH 4,7 ou au pH 5,0. Le tampon que nous employons est un tampon composé de parties égales d'acide acétique et d'acétate de sodium 1-m. Il possède un effet tampon supérieur à celui du tampon utilisé par *Moore & Stein*, ceci afin de diminuer les variations de pH dues à l'alcali vaporisé sur le papier.

Afin de baigner la totalité du papier, il est préférable d'employer un volume de réactif de 5 cm³ au lieu des 1 à 2 cm³ utilisés par *Moore & Stein* pour des quantités d'acides aminés correspondantes. Etant donné le prix élevé de la ninhydrine, nous avons abaissé la concentration de la ninhydrine dans le réactif de 2% à 0,5%. Mais par suite de la forte quantité d'air incluse dans le papier, nous n'avons pas diminué la concentration de l'hydrindantine dans la même proportion. L'excès de ninhydrine est suffisant, mais la vitesse de réaction est un peu abaissée. La réaction n'est pas tout à fait complète après 20 min. à 100°. L'intensité de la teinte, blanc défilqué, augmente de 1% par minute supplémentaire. Mais comme l'intensité de la teinte développée après 20 minutes est linéairement proportionnelle à la quantité d'acide aminé présent et comme les variations dues à l'ammoniac absorbé de l'atmosphère augmentent en fonction du temps, nous avons préféré limiter à 20 min. la durée de la réaction. Dans ces conditions, la précision du dosage colorimétrique est de $\pm 2\%$ pour 0,02 à 0,1 micromole d'acide aminé et de $\pm 1\%$ pour 0,1 à 0,5 micromole d'acide aminé.

Nous donnons dans le tableau (p. 1980) le coefficient d'extinction pour 0,1 micromole des différents acides aminés à 570 m μ ¹⁾ dans nos conditions de dosage ainsi que le coefficient d'extinction en prenant comme unité le coefficient d'extinction d'une micromole de leucine, selon le système adopté par *Moore & Stein*²⁾. Nos facteurs sont très voisins de ceux donnés par ces auteurs.

Appliquée au dosage de mélanges complexes d'acides aminés séparés par chromatographie sur papier³⁾, et localisés par révélation ponctuelle⁴⁾, cette méthode colorimétrique a donné des résultats très satisfaisants. On peut ainsi obtenir une analyse quantitative complète à partir d'un hydrolysât contenant 0,2 à 0,3 mg d'un mélange des 18 acides aminés courants, avec des erreurs relatives inférieures à $\pm 5\%$.

¹⁾ Mesuré au spectrophotomètre DU de *Beckman*.

²⁾ *J. Biol. Chem.* **176**, 367 (1948).

³⁾ *R. A. Boissonnas, Helv.* **33**, 1966 (1950).

⁴⁾ *R. A. Boissonnas, Helv.* **33**, 1972 (1950).

Tableau.

Acide aminé	Coefficient d'extinction pour 0,1 micromole d'acide aminé à 570 m μ	Facteur leucine (coefficient d'extinction par micromole d'acide aminé à 570 m μ pour leucine = 1,00)
Ac. aspartique . . .	0,189	0,93
Ac. glutamique . .	0,190	0,93
Alanine	0,206	1,01
Arginine	0,221	1,08
Cystine	0,222	1,04 ¹⁾
Glycine	0,204	1,00
Histidine	0,193	0,95
Isoleucine	0,205	1,00
Leucine	0,204	1,00
Lysine	0,222	1,09
Méthionine	0,204	1,00
Phénylalanine . . .	0,192	0,94
Proline	0,012 (0,052) ²⁾	0,06 (0,26) ²⁾
Sérine	0,194	0,95
Thréonine	0,191	0,94
Tryptophane	0,149	0,73
Tyrosine	0,183	0,90
Valine	0,203	1,00

Le morceau de papier contenant le spot est chauffé 20 min. à 100° avec 5 cm³ d'une solution à 0,5% de ninhydrine et 0,05% de SnCl₂, 2 H₂O dans un mélange 1:1 de méthylcellosolve et de tampon à l'acétate 1-m. de pH 4,7; avant la lecture la solution est diluée à 10 cm³ par 5 cm³ d'un mélange 1:1 n-propanol-eau.

Nous remercions M. le Prof. *Kurt H. Meyer* pour l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à ce travail, ainsi que la *Fondation Suisse de Bourses pour Chimistes* pour l'appui qu'elle nous a généreusement accordé.

Partie expérimentale.

Réactifs.

Solution à 1% de KOH dans le méthanol anhydre. Cette solution peut être conservée plusieurs mois.

Solutions de ninhydrine-hydrindantine pH 4,7. 5 g de ninhydrine puriss³⁾. et 500 mg de SnCl₂, 2 H₂O sont dissous dans un mélange de 500 cm³ de méthylcellosolve³⁾ (mono-éther méthylique de l'éthylène-glycol), 250 cm³ NaOH 1-n. et 250 cm³ acide acétique 2-n. Cet acide acétique est préparé à partir d'acide acétique glacial traité à l'acide chromique et distillé, ceci afin d'exclure toute trace d'ammoniaque qui augmenterait la valeur à blanc du réactif. Celle-ci ne doit pas être supérieure à la valeur donnée par 10 γ de leucine. (La valeur à blanc du réactif non additionné de SnCl₂, 2 H₂O doit être inférieure à la va-

¹⁾ Donc 0,52 par reste cystéine.

²⁾ Lecture à 440 m μ .

leur donnée par 1 γ de leucine.) Le réactif se conserve 24 h. en flacon fermé. Il peut être conservé plusieurs semaines en atmosphère d'azote¹⁾.

Diluant. Mélange 1:1 de n-propanol et d'eau.

Eloignement des ions ammonium.

Après révélation ponctuelle des spots d'acides aminés séparés par chromatographie bidimensionnelle sur papier²⁾, le contour des spots est marqué au crayon en laissant une marge de 1 cm environ autour de ceux-ci. Le papier est suspendu verticalement et la solution de KOH dans le méthanol est vaporisée sur celui-ci à l'aide d'un vaporisateur donnant un nuage de gouttelettes très fines de façon à la mouiller uniformément sans toutefois faire couler la solution le long du papier. Le papier est alors suspendu pendant 15 min. dans une enceinte à 60° parcourue par un lent courant d'air. Un seul traitement suffit pour enlever tous les ions ammonium présents. Même lorsque l'on prolonge le temps de chauffage, il n'y a aucun jaunissement du papier.

La teinte des points colorés à la ninhydrine diminue fortement d'intensité par ce traitement; d'où la nécessité de marquer, avant celui-ci, le contour des spots au crayon. Cependant, après quelque temps, la teinte réapparaît par suite de la neutralisation du KOH par le CO₂ de l'air.

Dosage des acides aminés contenus dans les spots.

Le découpage des spots est effectué selon les traits de crayon marqués avant le traitement à la potasse. Chaque morceau de papier ainsi obtenu est découpé en lamelles de 3 \times 20 mm avant d'être placé au fond d'une éprouvette Pyrex sèche de 15 \times 160 mm. (Avant d'être rincées à l'eau et séchées, les éprouvettes ont été lavées par une solution légèrement alcaline, afin d'éviter l'absorption d'ammoniaque sur les parois). On place dans chaque éprouvette contenant les spots sur papier ainsi que dans 3 éprouvettes vides servant de blanc, 5 cm³ de réactif à la ninhydrine-hydrindantine pH 4,7. Les éprouvettes garnies de réactif, et placées sur un chevalet en aluminium sont plongées dans un bain-marie bouillant dont l'ébullition reprend moins d'une 1/2 min. après immersion du chevalet. Lorsque l'on travaille dans un laboratoire dont l'atmosphère est riche en vapeurs d'ammoniaque, il est préférable de fermer les éprouvettes par une bille de verre de 17—18 mm de \varnothing , avant et pendant le chauffage. Exactement 20 min. après l'immersion, le chevalet est plongé dans l'eau froide afin de refroidir immédiatement les éprouvettes. Dans chaque éprouvette on ajoute 5 cm³ de diluant propanol-eau et agite. Après 10 min. et avant 2 h., on lit le coefficient d'extinction contre de l'eau à 570 m μ (440 m μ pour la proline) au spectrophotomètre.

On soustrait des lectures la valeur moyenne des blancs de réactif. Le blanc du papier Whatman N° 1, traité à la potasse alcoolique comme ci-dessus, est nul.

Pour le spectrophotomètre DU de Beckman, 10 γ de leucine donnent un coefficient d'extinction de 0,155 après soustraction du blanc. Le coefficient d'extinction pour 0,1 micromole des acides aminés les plus courants, ainsi que le coefficient d'extinction par micromole exprimée par rapport à la leucine prise comme unité, sont indiqués dans le tableau. Les valeurs sont les mêmes en présence et en absence de papier. Entre 0,02 et 0,5 micromoles d'acide aminé il y a proportionnalité linéaire entre la quantité d'acide aminé et le coefficient d'extinction. La précision du dosage colorimétrique est de $\pm 2\%$ pour 0,02 à 0,1 micromole et de $\pm 1\%$ pour 0,1 à 0,5 micromoles d'acide aminé.

Lorsque l'on emploie un nouveau lot de réactif, il peut être nécessaire de vérifier les extinctions des acides aminés dont le facteur leucine est très différent de 1. Les extinctions des acides aminés dont le facteur leucine est voisin de 1 offre une constance suffisante pour différents lots de réactif.

¹⁾ S. Moore & W. H. Stein, J. Biol. Chem. **176**, 373 (1948).

²⁾ R. A. Boissonnas, Helv. **33**, 1966, 1972 (1950).

RÉSUMÉ.

Le dosage colorimétrique des acides aminés séparés par chromatographie sur papier est effectué par un réactif à la ninhydrine-hydrindantine apparenté à celui de *Moore & Stein*. Les ions ammonium contenus dans le papier sont éliminés avant le dosage par vaporisation d'une solution de potasse méthanolique et séchage, ce qui permet de rendre nulle la valeur à blanc du papier lors du dosage. La méthode permet de doser de 0,02 à 0,5 micromole d'acides aminés.

Laboratoires de chimie organique et inorganique de
l'Université de Genève.

**251. Bemerkung zu der Arbeit: „Über die Reduktion von
 β -Nitrostyrolen mit Lithiumaluminiumhydrid“
von *Max Erne* und *F. Ramirez*¹⁾**

von **Otto Schales.**

(24. VIII. 50.)

Mit ihrer Angabe: „Die älteren Methoden zur Reduktion von β -Nitrostyrolen zu β -Phenyläthylaminen geben durchwegs schlechte und wechselnde Ausbeuten“ ist *M. Erne & F. Ramirez* ein Irrtum unterlaufen. *Schales*²⁾ beschrieb bereits vor 15 Jahren eine Methode zur katalytischen Hydrierung von β -Nitrostyrolen in guten Ausbeuten. Das von *Erne & Ramirez* in 86% Ausbeute erhaltene Homopiperonylamin wurde beispielsweise bereits 1935 von *Schales* in guter und reproduzierbarer Ausbeute (93%) erhalten.

Chemisches Forschungslaboratorium der
Alton Ochsner Medical Foundation,
New Orleans 15, La., U. S. A.

¹⁾ *Max Erne & F. Ramirez*, *Helv.* **33**, 912 (1950).

²⁾ *Otto Schales*, *B.* **68**, 1579 (1935).

RÉSUMÉ.

Le dosage colorimétrique des acides aminés séparés par chromatographie sur papier est effectué par un réactif à la ninhydrine-hydrindantine apparenté à celui de *Moore & Stein*. Les ions ammonium contenus dans le papier sont éliminés avant le dosage par vaporisation d'une solution de potasse méthanolique et séchage, ce qui permet de rendre nulle la valeur à blanc du papier lors du dosage. La méthode permet de doser de 0,02 à 0,5 micromole d'acides aminés.

Laboratoires de chimie organique et inorganique de
l'Université de Genève.

**251. Bemerkung zu der Arbeit: „Über die Reduktion von
 β -Nitrostyrolen mit Lithiumaluminiumhydrid“
von *Max Erne* und *F. Ramirez*¹⁾**

von **Otto Schales.**

(24. VIII. 50.)

Mit ihrer Angabe: „Die älteren Methoden zur Reduktion von β -Nitrostyrolen zu β -Phenyläthylaminen geben durchwegs schlechte und wechselnde Ausbeuten“ ist *M. Erne & F. Ramirez* ein Irrtum unterlaufen. *Schales*²⁾ beschrieb bereits vor 15 Jahren eine Methode zur katalytischen Hydrierung von β -Nitrostyrolen in guten Ausbeuten. Das von *Erne & Ramirez* in 86% Ausbeute erhaltene Homopiperonylamin wurde beispielsweise bereits 1935 von *Schales* in guter und reproduzierbarer Ausbeute (93%) erhalten.

Chemisches Forschungslaboratorium der
Alton Ochsner Medical Foundation,
New Orleans 15, La., U. S. A.

¹⁾ *Max Erne & F. Ramirez*, *Helv.* **33**, 912 (1950).

²⁾ *Otto Schales*, *B.* **68**, 1579 (1935).

Errata.

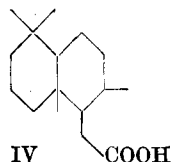
Helv. **32**, 1361 (1949), Abhandlung Nr. 185 von *P. Karrer* und *K. Dürr*, 4. Textzeile von oben, lies: (β, γ -Tocopherole) anstatt: (β, γ, δ -Tocopherole).

Helv. **33**, 352 (1950), mémoire N° 51 de *Théodore Posternak*, 17me ligne à partir du haut, au lieu de 1-désoxy-*l*-inositol, lire 2-désoxy-*l*-inositol.

Helv. **33**, 1141 (1950), Abhandlung Nr. 146 von *J. E. Boner*, Legende zu Fig. 3, lies: $\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3$ anstatt: $\text{Na}_3\text{AlF}_6\text{Al}_2\text{O}_3$; ibid. S. 1152, 21. Zeile von oben, lies: Na_3AlF_6 anstatt: NaAlF_6 .

Helv. **33**, 1254 (1950), mémoire N° 161 de *M. Stoll* et *M. Hinder*, note 1, lire: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$, au lieu de: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$, et: Ce produit, déshydraté, possède..., au lieu de: Ce produit possède...; page 1255, dernier alinéa de la partie théorique, lire: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$, au lieu de: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$.

Helv. **33**, 1346 (1950), mémoire N° 176 de *E. Lederer* et *M. Stoll*, formule IV, lire:



Ibid. page 1348, formule $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$, lire: Calculé C 77,09, au lieu de 77,71; même page, partie expérimentale, 6me ligne du 1er alinéa, lire: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$, au lieu de: (α) D; ibid. p. 1349, 2me ligne, lire: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$, au lieu de: (α) $_{\text{D}}^{20}$; même page, ligne 5, lire: 400 mg de..., au lieu de 400 mg du...

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Synthetische Methoden der Organischen Chemie, *Synthetic Methods of Organic Chemistry*. Repertorium 4 with English Index Key. Von *W. Theilheimer*. XI+360 Seiten, 16 × 24 cm. *S. Karger*, Basel-New York 1950. Preis geb. sFr. 37.—.

Notions modernes sur l'Atome et la Valence, par *A. Travers*, ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure, Professeur honoraire aux Facultés des Sciences de Nancy et de Lyon, Directeur honoraire de l'Ecole Supérieure des Industries Chimiques de Nancy. IV+208 pages, avec planche hors texte, 16 × 25 cm. *Librairie Vuibert*, Paris 1950. Prix broché Fr. fr. 800.—.

Annual Reports on the Progress of Chemistry for 1949. Issued by the *Chemical Society*. Vol. XLVI. *The Chemical Society*, London 1950. 14 × 22 cm. VI+333 pages. Price bd. 25 sh/-d.

Folia Pharmaceutica. Folya Farmasötika. Editeur: *Mâlik Zâfir*. Vol. I, n° 7, 15 juillet 1950, 14 pages, 17 × 24 cm. Istamboul. Prix: 10 Kurus.

E. CHERBULIEZ, Président
Laboratoire de Chimie pharmac. de
l'Université, Genève.

W. D. TREADWELL, Vize-Präsident
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

E. BRINER, Lab. de Chim. techn., théor. et
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de l'Uni-
versité, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1950 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.

252. Das Dipolmoment von Äthylensulfid

von Hs. H. Günthard und T. Gäumann.

(6. IX. 50.)

Im Rahmen einer Untersuchung über die Schwingungsspektren und Elektronenzustände von organischen Dreiringverbindungen bestimmten wir das Dipolmoment des Äthylensulfids. Da diese Grösse bisher in der Literatur nicht bekannt geworden ist, teilen wir die Messresultate hier mit.

Experimentelles.

Die Messung des Momentes wurde in benzolischer Lösung nach der Kapazitäts-Dichte-Methode durchgeführt.

Das Äthylensulfid wurde aus Äthylenoxyd durch Umsetzung mit Kaliumrhodanid¹⁾ hergestellt und durch mehrmalige Destillation durch eine Widmer-Spiralkolonne mit ca. 4 theoretischen Böden gereinigt. Die Substanz wurde unmittelbar nach der Destillation in der Vorlage im Vakuum in Kapillaren eingefüllt. Als Lösungsmittel wurde durch Ausfrieren und Destillation über Natrium gereinigtes, thiophenfreies Benzol verwendet.

Die Berechnung der Resultate erfolgte nach der Methode von Hedestrand²⁾ in Erweiterung auf Gewichtsbrüche nach *Le Fèvre & Russel*³⁾. Danach lässt sich die spezifische Polarisierung für unendliche Verdünnung der gelösten Substanz wie folgt darstellen:

$$p_1 = A + B d + C b_e$$

mit

$$A = \frac{\epsilon_2 - 1}{\epsilon_2 + 2} \cdot \frac{1}{d_2} = p_2; \quad B = \frac{A}{d_2}; \quad C = \frac{3}{d_2(\epsilon_2 + 2)^2}.$$

Die Bedeutung der Symbole ist folgende:

$$\begin{array}{ll} \epsilon = \text{Dielektrizitätskonstante,} & (1) = \text{gelöste Substanz,} \\ d = \text{Dichte,} & (2) = \text{Lösungsmittel.} \\ p = \text{spezifische Polarisierung.} \end{array}$$

Diese Formel gilt unter der Voraussetzung, dass sich die Dielektrizitätskonstante ϵ_{12} und die Dichte d_{12} der Lösung als Potenzreihen der Gewichtsbrüche w_1 darstellen lassen, wobei b resp. b_d die Koeffizienten der linearen Glieder bilden:

$$\epsilon_{12} = \epsilon_2 + b_e w_1 + \dots$$

$$d_{12} = d_2 + b_d w_1 + \dots$$

Da die Abhängigkeit in unserem Fall linear war, wurden die Regressionskoeffizienten nach folgender Formel berechnet:

$$b_y = \frac{\sum w_1 y_1 - \bar{w} \sum y_1}{\sum w_1^2 - \bar{w} \sum w_1}$$

wobei \bar{w} = mittlerer Gewichtsbruch, $y = \epsilon_{12}, d_{12}$.

Die Molrefraktion wurde aus dem Brechungsindex der NaD -Linie und der Dichte der reinen Substanz berechnet. Da der Brechungsindex nicht auf unendliche Wellenlänge

¹⁾ Frdl. **23**, I, 36 (1936), D.R.P. 636708. Für die Beschreibung der Versuchsbedingungen siehe R. Zürcher, Diplomarbeit ETH. 1950, und H. Osolin, Diplomarbeit ETH. 1950.

²⁾ Z. physikal. Ch. **32**, 428 (1929).

³⁾ Soc. **1937**, 1805.

extrapoliert wurde, erfolgte keine Korrektur für die Atompolarisation. Die Berechnung des Dipolmomentes folgte der Formel von *Debye*.

Der relative Fehler für die Einwaage liegt in der Grössenordnung von 1% (Flüchtigkeit der Substanz), diejenigen für die Dichte- und Kapazitätsmessung sind kleiner, so dass mit einem Messfehler von 1,5% $\approx 0,03$ *Debye* gerechnet werden muss.

Die Messung der Kapazität geschah nach der Schwebungsmethode. Als Zelle dienen zwei konzentrische, vergoldete Messingzylinder, die mittels eines Wassermantels auf konstanter Temperatur gehalten wurden. Das Einfüllen erfolgte durch Einsaugen der Lösung unter schwachem Vakuum.

Das Blockschema der Apparatur ist folgendes:

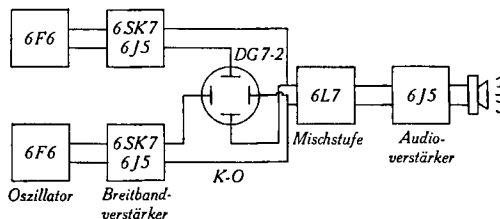


Fig. 1.

Blockschema der Apparatur.

Der Quarzoszillator ist auf eine Frequenz von 1 MHz abgestimmt. Der variable Oszillator besitzt parallel zur Zelle einen Präzisionskondensator¹⁾ von 500 pF. Der Grob- abgleich auf Frequenzgleichheit erfolgt akustisch, der Feinabgleich visuell mit Hilfe einer *Braun'schen* Röhre. Die Schwingkreise werden durch einen Umlaufthermostaten auf einer Temperatur von $20,0 \pm 0,1^\circ$ gehalten. Die Frequenzdrift ist kleiner als 1 Hz/ Stunde. Die Frequenzkonstanz ist grösser als die Messgenauigkeit, die im wesentlichen durch die Kapazitätskonstanz der Zelle und die Eichung des Präzisionskondensators gegeben ist.

Messresultate.

Die verwendeten Daten für das Äthylensulfid sind:

Molekulargewicht: 60,11 g/mol

Dichte: 1,0046 g/cm³

Brechungsindex für die Na_D-Linie: 1,4914 Molrefraktion: 17,33 cm³

Messtemperatur: $20,0^\circ \pm 0,1^\circ$.

Alle Dichten und Einwaagen sind auf Vakuumwerte korrigiert.

1. Messreihe.

$w_1 \cdot 10^3$	ϵ_{12}	d_{12}
0	2,2820	0,87865
3,20	2,307	0,87902
7,68	2,329	0,87963
11,51	2,352	0,88015
22,68	2,407	0,88135
39,87	2,499	0,88338

$b_e = 5,32$ $b_d = 0,116$ $p_1 = 77,1$ cm³
 $\mu = 1,69$ D

2. Messreihe.

$w_1 \cdot 10^3$	ϵ_{12}	d_{12}
0	2,2820	0,87865
4,91	2,2973	0,87900
10,42	2,3243	0,87953
12,98	2,3410	0,87997
18,08	2,3658	0,88040
28,48	2,4161	0,88170
33,16	2,4423	0,88225

$b_e = 4,93$ $b_d = 0,111$ $p_1 = 73,3$ cm³
 $\mu = 1,64$ D

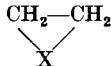
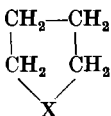
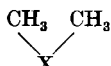
¹⁾ Fabrikat der *Gen. Radio Co.*, Mass. USA.

Als Mittelwert ergibt sich für das Dipolmoment des Äthylensulfides:

$$\mu = 1,66 \pm 0,03 \text{ D}$$

Diskussion.

Zum Vergleich stellen wir hier die Dipolmomente einiger anderer organischer Verbindungen zusammen¹⁾.

	X = S	\angle CSC	X = O	\angle COC
I 	1,66 D	49° 30' ²⁾	1,88	61° 50' ²⁾
	1,87	—	1,70	—
II 	1,40	105° ³⁾	1,30	111° ³⁾

Für die Bindungsmomente μ_{XC} folgen, unter Berücksichtigung eines C+H-Bindungsmoments von 0,3 D für ein Molekelmodell mit \angle HCH = 110°, Symmetriegruppe C_{2v} , \angle $\langle E(CH_2), CC \rangle = \frac{1}{2} \angle$ CCX und unter Voraussetzung der Additivität der Bindungsmomente, die Werte

Nr.	X = S	X = O
I	1,1 ₂	1,2 ₆
II	1,4 ₅	1,4 ₄

Es scheint hieraus hervorzugehen, dass in den 3-Ringen die Bindungsmomente allgemein merklich niedriger sind als in den entsprechenden Äthern.

Der eine von uns (Hs. H. G.) dankt der *Rockefeller Foundation* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

Das Dipolmoment des Äthylensulfids wurde in Benzol zu $1,66 \pm 0,03 \text{ D}$ bestimmt.

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

¹⁾ H. Staudé, Physikalisch-chemisches Taschenbuch, Leipzig 1945.

²⁾ Aus Elektronenbeugungsdaten von L. O. Brockway, Rev. Mod. Phys. **8**, 231 (1936).

³⁾ R. Maxwell, J. Opt. Soc. Am. **30**, 374 (1940).

253. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un *Bacille paratuberculeux*.

III¹⁾. Inhibition de la pigmentation par la diphénylamine

par Gilbert Turian.

(19 IX 50)

La biosynthèse des caroténoïdes comporte une chaîne de réactions intéressant une série de précurseurs dérivés du métabolisme glucidique. Divers facteurs, les uns internes (mutations), les autres externes (agents chimiques ou physiques), peuvent stimuler ou inhiber les processus biosynthétiques; l'action de tels facteurs se traduit en dernier ressort par une intensification ou une réduction de la chromogénèse, étape finale et seule visible de la caroténogénèse.

Parmi les agents chimiques stimulant la caroténogénèse chez *Mycobacterium phlei*, il y a lieu de distinguer les facteurs plastiques des facteurs oligodynamiques. Les facteurs plastiques comprennent divers alcools, en particulier le glycérol²⁾; ces composés sont de probables précurseurs des caroténoïdes. Quant aux facteurs oligodynamiques, leur action est d'ordre catalytique; nous avons signalé³⁾ l'action caroténogène des métaux oxydo-réductibles.

Les agents chimiques inhibiteurs de la caroténogénèse sont très mal connus. *Ingraham & Steenbock*²⁾ ont montré l'effet dépressif d'un excès de phosphates ou de potassium sur la pigmentation du *Bacille* de la fléole. *Kharasch, Conway & Bloom*⁴⁾ ont signalé l'absence de pigmentation de plusieurs bactéries chromogènes cultivées en présence de diphénylamine; la présence parmi celles-ci de deux germes caroténogènes (*Sarcina lutea* et *Staphylococcus aureus*) nous a incité à étudier l'action de la diphénylamine sur la pigmentation du *Bacille* de la fléole. Les valeurs comparatives (tirées du tableau p. 1990) qui suivent témoignent de la remarquable activité anticaroténogène de la diphénylamine (Da):

culture témoin = 42 unités caroténoïdes par g Bact. sèches.

culture Da 1/20000 = 10 unités caroténoïdes par g Bact. sèches.

culture Da ~ 1/35000 = 9 unités caroténoïdes par g Bact. sèches.

L'inhibition de la caroténogénèse par la diphénylamine n'est toutefois jamais totale. Les voiles bactériens cultivés en présence de Da sont d'un blanc pur; malgré cela, ils abandonnent toujours à

¹⁾ II^{me} communication, Helv. **33**, 1303 (1950).

²⁾ Biochem. J. **29**, 2553 (1935).

³⁾ Ire communication, Helv. **33**, 13 (1950).

⁴⁾ J. Bact. **31**, 18 (1936).

l'acétone une faible quantité de caroténoïdes (vérification par réactions colorées sur extrait concentré). Cette teneur minima des germes en caroténoïdes ne semble pas réductible sans diminution corrélative ou suppression de la croissance du bacille, ce qui est conforme aux idées de *F. Chodat*¹⁾ sur l'accumulation des caroténoïdes.

Nous avons cherché à préciser les modalités de l'action inhibitrice de la diphenylamine.

Mycobacterium phlei est cultivé à 37°, en lumière diffuse, sur milieu d'*Ingraham & Steenbock*²⁾ glyciné à 1%, sans citrate de fer; tous les sels et composés organiques de ce milieu standard sont choisis purissimes. Sans être soumis à une purification spéciale, le milieu standard, additionné des substances à étudier et ajusté au pH 7,2, est stérilisé 15 minutes à 110°.

La diphenylamine cristallisée est d'un emploi malaisé; peu soluble dans l'eau, elle est assez toxique. Nous avons procédé de deux façons pour l'adjoindre au milieu. Dans l'une, nous avons préparé le milieu avec de l'eau distillée préalablement saturée en Da (teneur environ 1/35000 déterminée par pesée de la fraction insoluble filtrée et séchée). Dans l'autre, nous avons ajouté directement la dose de Da (1/15000 et 1/20000) au milieu complet; dans ce cas, une faible fraction de la Da recristallise après stérilisation et refroidissement du milieu.

Nous avons vérifié l'identité d'action de la Da stérilisée avec le milieu et de la Da introduite aseptiquement (sol. aquo-alcoolique) dans le milieu préalablement stérilisé.

Quant aux divers métaux étudiés, ils sont introduits sous forme de sulfates dans le milieu additionné ou non de Da.

Pour les détails concernant l'extraction et le dosage des caroténoïdes, nous renvoyons à notre première communication³⁾. Signalons cependant que nous avons fait suivre l'extraction acétonique à froid d'une extraction complémentaire à chaud; l'acétone alcaline ne doit être diluée que par un minimum d'eau afin d'éviter l'hydrolyse partielle du sel de la chrysofléine, polyène céto-énolique⁴⁾⁵⁾. Nous avons dosé ce dernier pigment lorsqu'il est produit. Dans ce but, l'hypophase hydro-acétonique alcaline est acidifiée avec de l'acide acétique ¼ et agitée avec de l'éther de pétrole, lequel capte le polyène acide. Le dosage est effectué dans les mêmes conditions que celui des caroténoïdes neutres (volume du solvant 55 cm³) et les résultats sont exprimés à l'aide des mêmes unités arbitraires.

Nos essais ont toujours été faits en double, dans certains cas en triple; nous avons ainsi pu vérifier la concordance des résultats obtenus.

Le tableau à la p. 1990 groupe nos principaux résultats, exprimés en unités comparatives et concernant tous les cultures âgées de 9 jours.

Les faits rapportés dans ce tableau concernent deux ordres de phénomènes:

A.

1) Les valeurs signalées confirment l'action stimulante exercée par les métaux typiquement oxydo-réductibles sur la pigmentation du Bacille de la fléole.

2) Le cobalt et le nickel complètent la liste des effecteurs métalliques positifs.

1) Arch. Sci. phys. nat. [5] **20**, 96 (1938).

2) Loc. cit. ²⁾ p. 1988.

³⁾ Helv. **33**, 13 (1950).

4) II^{me} communication, Helv. **33**, 1303 (1950).

5) Cause de l'exagération des valeurs des carot. neutres (voir cultures sur fer, Ire communic.).

Milieu standard +		pH filtrat	Récolte (mg/ 100 cm ³)	Caroténoïdes neutres		Chrysofléine	
Métaux (mg/100 cm ³)	Da			Unités (val. abs.)	Unités par g Bact. sèches	Unités (val. abs.)	Unités par g Bact. sèches
Témoin	0	6,0	334	14,1	42	~ 0	—
Témoin	1/35000	6,0	303	2,8	9	0	—
Témoin	1/20000	6,0	249	2,5	10	0	—
Zn ⁺² , 1,0	0	6,0	276	13,1	48	~ 0	—
Zn ⁺² , 1,0	1/35000	6,0	273	3,0	11	0	—
Cu ⁺² , 0,1	0	6,0	308	15,4	50	~ 0	—
Cu ⁺² , 0,1	1/35000	6,0	304	6,5	21	0	—
Cu ⁺² , 1,0	0	6,0	293	19,4	66	~ 0	—
Cu ⁺² , 1,0	1/35000	6,0	257	13,8	54	0	—
Cu ⁺² , 1,0	1/20000	6,4	238	2,3	10	0	—
Mn ⁺² , 1,0	0	6,2	340	29,5	87	~ 0	—
Mn ⁺² , 1,0	1/35000	6,4	334	8,4	25	0	—
Mn ⁺² , 1,0	1/20000	6,4	331	2,7	8	0	—
Mn ⁺² , 1,0	1/15000	6,4	217	1,6	7	0	—
Co ⁺² , 0,5	0	6,4	375	30,2	81	~ 0	—
Co ⁺² , 0,5	1/20000	6,4	288	4,0	14	0	—
Co ⁺² , 1,0	0	6,6	228	17,8	78	~ 0	—
Co ⁺² , 1,0	1/20000	6,2	126	1,8	14	0	—
Ni ⁺² , 1,0	0	6,0	298	28,8	97	~ 0	—
Ni ⁺² , 1,0	1/20000	6,2	274	3,1	11	0	—
Fe ⁺² , 0,1	0	6,6	1345	35,5	26	35,5	26
Fe ⁺² , 0,1	1/35000	6,6	1468	40,0	27	26,3	18
Fe ⁺² , 1,0	0	6,8	1493	56,0	38	62,2	42
Fe ⁺² , 1,0	1/35000	6,8	1420	77,6	55	79,4	56
Fe ⁺² , 1,0	1/20000	6,6	1250	96,0	77	43,1	37
Hg ⁺² , 1,0 ¹⁾	0	6,0	276	10,2	37	0	—
Hg ⁺² , 1,0 ¹⁾	1/20000	6,6	212	1,8	9	0	—

B. — Pour élucider le mécanisme de l'inhibition de la pigmentation par la Da, nous avons tenté de la compenser par l'emploi d'effecteurs positifs.

I. Compensation par des effecteurs positifs oligodynamiques:

1) Seul d'entre tous les métaux étudiés, le fer peut lever l'inhibition de la caroténogenèse par la diphenylamine au 1/20000.

2) Le couple Da/Fe 1 mg % produit une exaltation paradoxale de la caroténogenèse par rapport au fer seul 1 mg %.

3) La chrysofléine (polyène céto-énolique) est la première composante de la pigmentation jaune de *Mycobacterium phlei* touchée

¹⁾ Chlorure.

par l'action inhibitrice de la Da agissant en présence d'une faible dose de fer (0,1 mg %).

Ce fait ressort clairement à l'examen du bref tableau ci-dessous:

Milieu standard +	Age de la culture	Polyènes neutres ¹⁾	Polyène céto-énol. ¹⁾
Fe ⁺ ² , 0,1 mg/100 cm ³ . . }	6 j.	22	22
	9 j.	26	26
Fe ⁺ ² , 0,1 mg/100 cm ³ . . }	6 j.	22	13
	9 j.	27	18

II. Compensation par des effecteurs positifs plastiques.

Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, le glycérol peut être considéré comme un précurseur probable des caroténoïdes. Il était dès lors intéressant de rechercher si une dose massive de cet alcool pouvait atténuer l'action anticaroténogène de la diphénylamine. Les résultats de l'essai entrepris dans ce but sont consignés dans le tableau ci-dessous. Ils sont tous relatifs à des cultures âgées de 9 jours.

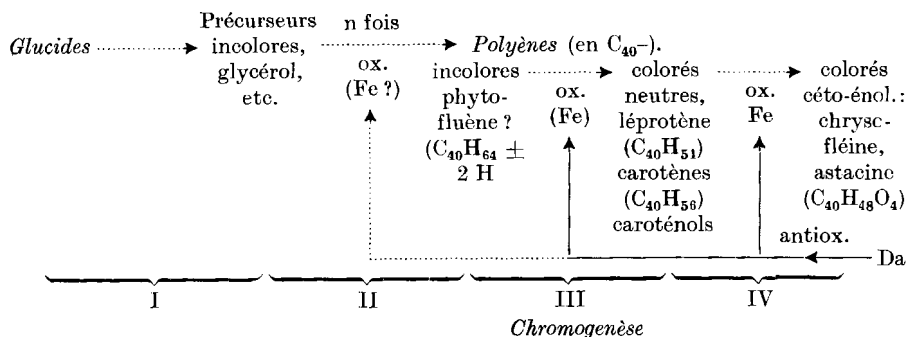
Milieu standard ²⁾ (glucosé 5%, non glycérimé)	Da	pH filtrat	Récolte (mg/100 cm ³)	Caroténoïdes neutres		Chrysofléine	
				Unités (val. abs.)	Unités par g Bact. sèches	Unités (val. abs.)	Unités par g Bact. sèches
glucosé 1% .	0	6,4	379	10,5	28	0	—
glycériné 1% .	0	6,0	286	13,2	46	~ 0	—
glycériné 1% .	1/15000	6,4	237	1,5	6	0	—
glycériné 3% .	0	5,8	266	42,1	158	5,6	21
glycériné 3% .	1/15000	6,6	217	2,0	9	0	—
glycériné 5% .	0	5,6	260	60,0	231	11,4	44
glycériné 5% .	1/15000	6,4	254	2,2	9	0	—

Il résulte clairement de ces dosages que l'inhibition de la pigmentation par la Da est maintenue intégralement quelles que soient les ressources en glycérol dont dispose le bacille.

Ces constatations revêtent un certain intérêt théorique, car elles apportent un appui expérimental supplémentaire au schéma hypothétique que nous proposons pour représenter les grandes phases de la caroténogénèse chez le Bacille de la fléole.

¹⁾ Valeurs comparatives rapportées au g de Bact. sèches.

²⁾ Milieu d'*Ingraham & Steenbock* (loc. cit. ²⁾ p. 1988) sans citrate de fer.



Ainsi envisagée, la caroténogénèse dépend nécessairement du jeu complexe des oxydo-réductions cellulaires. Nous pensons qu'il existe une corrélation étroite entre l'activation de ces dernières par Mn, Cu, Co ou Ni et la stimulation de la caroténogénèse par ces métaux oxydo-réductibles. Le fer semble par contre présider directement aux diverses réactions d'oxydations caroténogénétiques (voir schéma ci-dessus).

Mécanisme de l'action anticaroténogène de la diphenylamine.

Deux expériences simples peuvent contribuer à l'éclaircir:

1) Rappelons que la Da est un indicateur d'oxydo-réduction; en solution acide, elle est rapidement oxydée par le dichromate en présence de traces de fer(III)¹.

Nous avons observé qu'une solution aqueuse saturée de Da (portion insoluble filtrée), additionnée de quelques gouttes de FeCl₃ à 1% puis fortement agitée et abandonnée à l'air libre, s'oxyde lentement, se colorant en rosé virant progressivement au bleu violacé. Une telle solution reste par contre incolore en présence de métaux tels que Mn, Cu, Co, Ni.

2) Une solution hydro-alcoolique de benzidine, additionnée de FeCl₃ puis agitée, se colore rapidement en bleu-verdâtre. Or, cette oxydation est inhibée en présence de Da; la solution des deux composés prend la teinte rosée caractéristique des premiers stades d'oxydation de la Da. Il y a là, semble-t-il, un phénomène de déviation de l'oxydation.

Ces expériences réalisées «in vitro» nous suggèrent qu'«in vivo», l'action anticaroténogénique de la Da repose sur un subtil phénomène de «compétition oxydative»; la Da détournerait pour sa propre oxydation les traces de fer indispensables aux réactions d'oxydations biogénétiques des polygènes colorés. Elle se comporterait en antioxydant.

Nous renouvelons nos remerciements à M. le Prof. F. Chodat pour les encouragements qu'il ne cesse de nous prodiguer.

RÉSUMÉ.

La biosynthèse des caroténoïdes chez *Mycobacterium phlei* est presque totalement inhibée par la diphenylamine à de faibles concentrations (1/35 000 par ex.). Cette inhibition n'est levée que par le fer (0,1 mg/100 cm³ suffit) à l'exclusion des autres métaux oxydo-réductibles (Mn, Co, Ni, Cu).

¹ J. Knop, Am. Soc. 46, 263 (1924).

L'action de blocage semble s'exercer sur les étapes oxydatives finales de la caroténogenèse car elle est postérieure à l'utilisation bactérienne du glycérol comme précurseur des caroténoïdes.

Les propriétés antioxydantes de la diphenylamine peuvent expliquer l'action anticaroténogénique de ce composé.

Institut de botanique générale de l'Université, Genève.

254. Glykoside aus den Samen von *Adenium multiflorum* Kl.

Glykoside und Aglykone, 64. Mitteilung¹⁾²⁾

von A. Hunger und T. Reichstein.

(21. IX. 50.)

*Frèrejacque & Hasenfratz*³⁾ isolierten aus den Stengeln und Wurzeln von *Adenium Honghel* A. DC. ein krist. Glykosid, das sie Hongkeline nannten, während wir kürzlich^{b)} aus den Stengeln derselben Pflanze als Hauptglykoside die Hongheloside A und C isolierten sowie ein drittes Glykosid in Form seines Acetats, das sich als identisch mit dem bekannten Digitalinum-verum-hexacetat erwies. Ausserdem wurden noch kleine Mengen anderer Stoffe erhalten⁴⁾. Für die enzymatische Spaltung von Honghelosid C, Digitalinum verum und anderen Diglykosiden hatte sich dabei ein Enzym aus den Samen von *Adenium multiflorum* Kl. besonders bewährt. *Adenium multiflorum* Kl. ist unseres Wissens bisher chemisch noch nicht untersucht worden. Wir beschreiben hier die Isolierung von 3 kristallisierten Glykosiden sowie die gleichzeitige Gewinnung des genannten Enzyms.

Beschaffung des Ausgangsmaterials.

Die hier verwendeten 130 g Samen verdanken wir den Bemühungen von Pater Dr. J. Gerstner (†). Sie wurden Ende November und Dezember 1947 von etwa 100 kultivierten Pflanzen in St. Philips Station (am Mtimpili-River, einem Nebenflüsschen des Usutu-River, südöstlich Bremersdorp), Swasiland, gesammelt. Diese Pflanzen hatte der dortige Missionar als eine Art Trockenbuschpark um seine Häuser gepflanzt. Die Samen waren völlig oder nahezu reif, denn sie erwiesen sich im Frühjahr 1948 weitgehend als keimfähig. *Adenium multiflorum* hat eine sehr ähnliche Blüte wie *Adenium Honghel* (siehe Bild^{b)}), aber innen fast weiss, aussen rot, und blüht wie diese Pflanze vor Blatt-austrieb. Dr. Gerstner sandte auch Herbarexemplare (Nr. 6435) und schrieb uns weiter:

¹⁾ 63. Mitteilung, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 1551 (1950).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

³⁾ M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. **229**, 848 (1949).

⁴⁾ Die Ursache für die verschiedenen Resultate ist noch nicht abgeklärt. Die genaue Identifizierung der verschiedenen *Adenium*-arten ist sehr schwierig.

L'action de blocage semble s'exercer sur les étapes oxydatives finales de la caroténogenèse car elle est postérieure à l'utilisation bactérienne du glycérol comme précurseur des caroténoïdes.

Les propriétés antioxydantes de la diphenylamine peuvent expliquer l'action anticaroténogénique de ce composé.

Institut de botanique générale de l'Université, Genève.

254. Glykoside aus den Samen von *Adenium multiflorum* Kl.

Glykoside und Aglykone, 64. Mitteilung¹⁾2)

von A. Hunger und T. Reichstein.

(21. IX. 50.)

*Frèrejacque & Hasenfratz*³⁾ isolierten aus den Stengeln und Wurzeln von *Adenium Honghel* A. DC. ein krist. Glykosid, das sie Hongkeline nannten, während wir kürzlich^{b)} aus den Stengeln derselben Pflanze als Hauptglykoside die Hongheloside A und C isolierten sowie ein drittes Glykosid in Form seines Acetats, das sich als identisch mit dem bekannten Digitalinum-verum-hexacetat erwies. Ausserdem wurden noch kleine Mengen anderer Stoffe erhalten⁴⁾. Für die enzymatische Spaltung von Honghelosid C, Digitalinum verum und anderen Diglykosiden hatte sich dabei ein Enzym aus den Samen von *Adenium multiflorum* Kl. besonders bewährt. *Adenium multiflorum* Kl. ist unseres Wissens bisher chemisch noch nicht untersucht worden. Wir beschreiben hier die Isolierung von 3 kristallisierten Glykosiden sowie die gleichzeitige Gewinnung des genannten Enzyms.

Beschaffung des Ausgangsmaterials.

Die hier verwendeten 130 g Samen verdanken wir den Bemühungen von Pater Dr. J. Gerstner (†). Sie wurden Ende November und Dezember 1947 von etwa 100 kultivierten Pflanzen in St. Philips Station (am Mtimpili-River, einem Nebenflüsschen des Usutu-River, südöstlich Bremersdorp), Swasiland, gesammelt. Diese Pflanzen hatte der dortige Missionar als eine Art Trockenbuschpark um seine Häuser gepflanzt. Die Samen waren völlig oder nahezu reif, denn sie erwiesen sich im Frühjahr 1948 weitgehend als keimfähig. *Adenium multiflorum* hat eine sehr ähnliche Blüte wie *Adenium Honghel* (siehe Bild^{b)}), aber innen fast weiss, aussen rot, und blüht wie diese Pflanze vor Blatt-austrieb. Dr. Gerstner sandte auch Herbarexemplare (Nr. 6435) und schrieb uns weiter:

¹⁾ 63. Mitteilung, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 1551 (1950).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

³⁾ M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. **229**, 848 (1949).

⁴⁾ Die Ursache für die verschiedenen Resultate ist noch nicht abgeklärt. Die genaue Identifizierung der verschiedenen *Adenium*-arten ist sehr schwierig.

„*Adenium multiflorum* ist in gewissen Teilen Südafrikas¹⁾ relativ häufig, ist aber nur im Trockenwinter zur Blütezeit (im Mai) leicht zu finden, da die blattlosen, mit rosaroten Blüten übersäten Zweige im sonst rötlichgrauen, scheinbar toten Dornenwald dann wie eine Erscheinung aus dem Märchenland hervorleuchten. — An leichter zugänglichen Orten werden die Pflanzen ausserdem von Felsengartenliebhabern ausgegraben. Für die Beschaffung von Samen kommen daher vor allem kultivierte Pflanzen in Betracht.“

Extraktion der Samen und Isolierung des Enzympräparates.

Es wurde darauf verzichtet, die in den Samen enthaltenen Glykoside in nativem Zustand zu isolieren; vielmehr wurde den darin vorhandenen Fermenten Gelegenheit geboten, Polyglykoside zu Monoglykosiden abzubauen. Wahrscheinlich ist dabei gleichzeitig teilweise fermentative Abspaltung von Essigsäure eingetreten. — Die Samen wurden daher zunächst gemahlen und mit Petroläther vollständig entfettet. — Das fettfreie Samenpulver wurde zur Extraktion des Enzyms und eines Teils der Glykoside zuerst mit Wasser bei 0° ausgezogen und dieser Extrakt bei 0° auf die Seite gestellt. Das verbliebene Samenpulver wurde nunmehr mit Alkohol fertig extrahiert. Die alkoholischen Lösungen wurden im Vakuum von Alkohol befreit und der Rückstand mit dem ersten wässerigen Auszug vereinigt und diese Suspension zur Fermentierung 5 Tage bei 35° gehalten. Anschliessend wurde das Enzym durch Ausfällen mit Alkohol bei -15° gewonnen und durch einmaliges Umfällen aus Wasser mit Alkohol gereinigt. Ausbeute 8 g (= 6,15%). Dieses Präparat wurde zur enzymatischen Spaltung von Honghelosid C^{b)}, Digitalinum verum^{b)}, Cryptograndosid B²⁾ und anderen Diglykosiden verwendet.

Die vereinigten alkoholisch-wässerigen Filtrate wurden wie üblich mit Pb(OH)₂ gereinigt, im Vakuum vom Alkohol befreit und anschliessend mehrmals mit Äther, dann mit Chloroform und schliesslich mit Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch³⁾⁴⁾ ausgeschüttelt. Die verbliebene wässrige Phase war hierauf nicht mehr bitter und wurde verworfen. Die wie üblich mit Wasser und Sodalösung gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Eindampfen die folgenden Ausbeuten: 2,67 g (= 2,06%) Ätherextrakt, 1,35 g (= 1,04%) Chloroformextrakt und 0,27 g (= 0,208%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Der letztere war kaum bitter und wurden nicht weiter untersucht.

¹⁾ Die Pflanze wächst nach Angaben Dr. Gerstner's meist gruppenweise. Vereinzelt solche Gruppen finden sich beispielsweise entlang der Ubombo-Höhe, einer vulkanischen Verlängerung der Drachenberge in der Buschveld-Ebene.

²⁾ A. Aebi & T. Reichstein, Helv. **33**, 1013 (1950).

³⁾ Verhältnis der Volumenteile.

⁴⁾ Von A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. **20**, 1484 (1937) zum Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

Isolierung der Glykoside.

Aus dem Ätherextrakt liessen sich durch direkte Kristallisation 307 mg (= 0,236%) krist. 16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A (II) isolieren, das sich mit dem früher beschriebenen Präparat¹⁾ als identisch erwies. Zur Charakterisierung wurde es ins Acetat III übergeführt. Die Mutterlauge wurde an alkalifreiem Al_2O_3 ¹⁾ chromatographiert und gab noch 38 mg II; Totalausbeute 345 mg (= 0,266%). Andere Kristalle liessen sich aus diesem Extrakt bisher nicht isolieren.

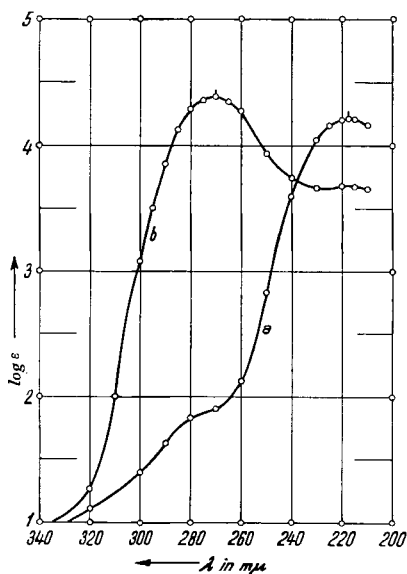


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol.

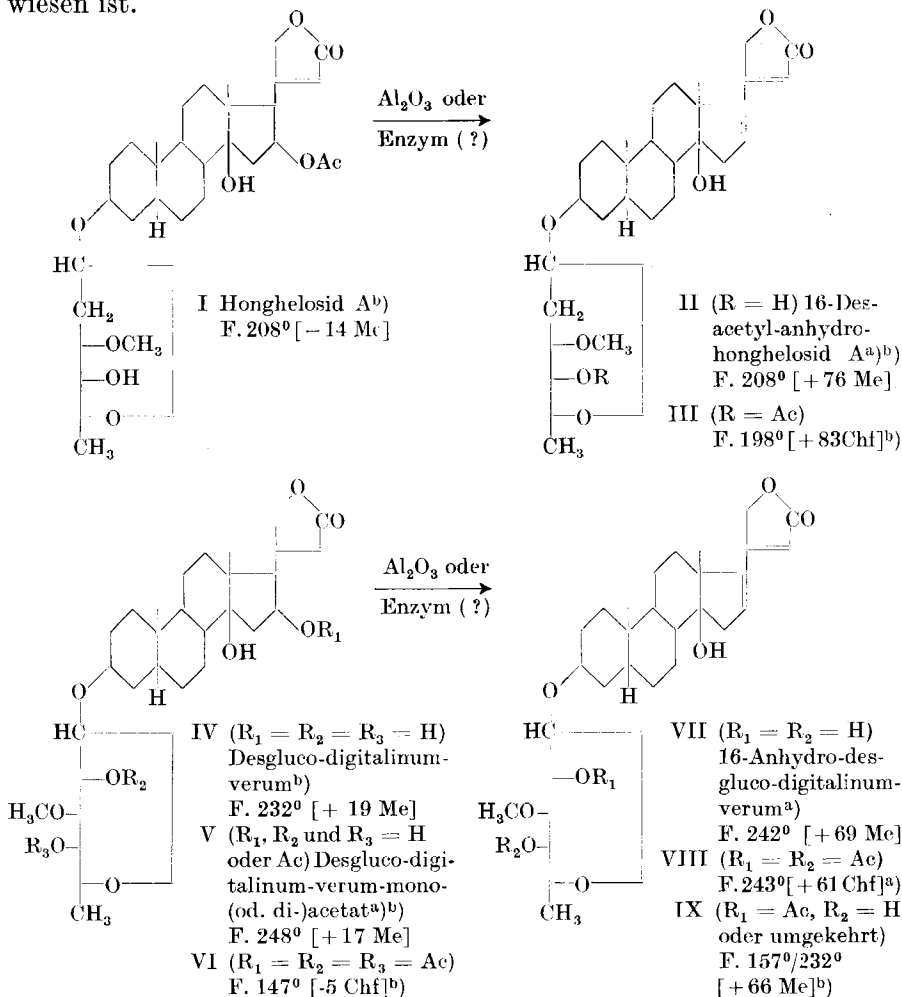
Kurve a: Desgluco-digitalinum-verum-mono-(oder di-)acetat (V) aus *Adenium multiflorum*.

Kurve b: 16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum (VII) aus *Adenium multiflorum*. Ein sehr ähnliches Spektrum aber $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$ und $\log \epsilon = 4,25$ gab auch das aus demselben Material isolierte 16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A (II).

Aus dem Chloroformextrakt liessen sich durch Chromatographie an alkalifreiem Al_2O_3 zunächst noch weitere 465 mg (= 0,358%) 16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A (II) isolieren (Totalausbeute somit 810 mg = 0,62%), dann noch zwei andere krist. Glykoside, nämlich 110 mg (= 0,085%) des noch unbekannten 16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum (VII) sowie 54 mg (= 0,0415%) eines bereits

¹⁾ Um evtl. vorhandenes Honghelosid A (I) zu fassen, wäre hier die Verwendung von Magnesiumsilikat (*K. Dobriner, S. Lieberman & C. P. Rhoads, J. Biol. Chem.* **172**, 241 (1948), insbes. p. 249–251) besser gewesen; vgl. *A. Aebi & T. Reichstein, Helv.* **33**, 1013 (1950).

früher^{b)} durch enzymatische Spaltung von rohem, noch partiell acetyliertem Digitalinum verum erhaltenen und als „Nebenprodukt 2“ bezeichneten Stoffes, der ein Monoacetat oder Diacetat von Desgluco-digitalinum-verum (IV) darstellt und der die Formel (V) (mit unbekannter Stellung der Acetylgruppen) besitzt. Acetylierung der hier erhaltenen Kristalle (V) gab wieder das bekannte Desgluco-digitalinum-verum-triacetat^{b)} (VI), wodurch die Konstitution bewiesen ist.



Ac = CH₃CO-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung in folgenden Lösungsmitteln an: Me = Methanol, Chf = Chloroform. In Formel V sind eine oder zwei der mit OR bezeichneten Gruppen acetyliert, es ist aber unsicher für welche dies zutrifft.

^{a)} Siehe experimenteller Teil dieser Arbeit.

^{b)} A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 76 (1950).

Konstitutionsbeweis von 16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum (VII).

Der bei 242° schmelzende Stoff gab Analysenwerte, die auf die Formel $C_{30}H_{44}O_8$ mit einer Methoxylgruppe passten. Die *Legal*-Reaktion war positiv (rot), die *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. Das Ultraviolett-Absorptionsspektrum in Alkohol (s. Kurve, S. 1995) zeigte ein Maximum bei 270 m μ , was für digitaloide Lactone mit zusätzlicher Doppelbindung in 16-Stellung charakteristisch ist. Die relativ hohe spez. Drehung von VII steht damit in Einklang. — Acetylierung von VII gab das bekannte Diacetat VIII, das früher durch Acetylierung von „Nebenprodukt 1“^{b)} erhalten worden war. Es konnte jetzt auch in schlechter Ausbeute aus Desgluco-digitalinum-verum-triacetat (VI) durch Einwirkung von Al_2O_3 gewonnen werden. Die Formeln VII und VIII dürften damit bewiesen sein. — Das bei der enzymatischen Spaltung von partiell acetyliertem Digitalinum verum früher erhaltene „Nebenprodukt 1“^{b)} war nach Schmelzpunkt und Mischprobe von VIII verschieden, es muss daher, wie bereits früher vermutet, ein Monoacetat von VII darstellen und die Formel IX (mit unbekannter Stellung der Acetylgruppe) besitzen.

Diskussion der Ergebnisse.

Die Ergebnisse werden am besten verständlich, wenn man annimmt, dass die Samen von *Adenium multiflorum* dieselben Glykoside wie die von uns früher untersuchten Stengel von *Adenium Honghel* enthalten, dass aber durch die Einwirkung der äusserst wirksamen Enzyme ein weitgehender Abbau eingetreten ist.

Es ist bereits früher gefunden worden, dass das aus den Samen von *Adenium multiflorum* durch Fällung mit Alkohol erhaltene und deshalb sicherlich bereits etwas geschädigte Enzympräparat fähig ist, aus Honghelosid C nicht nur 1 Mol Glucose hydrolytisch zu entfernen, sondern auch noch teilweise 1 Mol Essigsäure abzuspalten unter Bildung von II. Es ist daher durchaus möglich, dass das frische, noch nicht mit Alkohol behandelte Enzym der Samen, wie es in dieser Untersuchung zur Einwirkung gelangte, die Abspaltung der Essigsäure vollständig bewirkt hat.

Da Digitalinum verum von den *Adenium-multiflorum*-Enzymen sehr glatt in Desgluco-digitalinum-verum (IV) und D-Glucose zerlegt wird^{b)} und eine analoge Spaltung auch bei partiell acetyliertem Digitalinum verum eintritt, ist es naheliegend, anzunehmen, dass das isolierte Acetat V einem ursprünglich in den Samen enthaltenen, partiell acetylierten Digitalinum verum entstammt. Aus Analogiegründen wäre ein 16-Monoacetat am wahrscheinlichsten¹⁾. Auf alle Fälle

¹⁾ Die spez. Drehung von V spricht dagegen. V zeigt fast dieselbe Drehung wie IV; das 16-Monoacetat von IV sollte etwa 28° stärker links drehen als IV, falls IV an C-16 dieselbe Konfiguration besitzt wie Gitoxigenin und Oleandrigenin.

spricht die Isolierung von V dafür, dass Digitalinum verum, wenn es ursprünglich in den Samen enthalten war, in partiell acetylierter Form vorlag.

Ob VII als solches in den Samen enthalten war, oder ob es durch die Wirkung des Fermentes oder endlich bei der Chromatographie an Al_2O_3 aus einem 16-Monoacetat von IV entstanden ist, kann nicht entschieden werden. Am einfachsten wäre die Bildung von V und VII zu deuten, wenn man annimmt, dass in den Samen ursprünglich ein 16-Monoacetat des Digitalinum verum enthalten war. Durch die Enzymwirkung wären dann V und VII oder nur V entstanden und letzteres wäre bei der Chromatographie an Al_2O_3 teilweise in VII übergeführt worden.

Da II keine Herzwirksamkeit zeigt^{b)}, wurde vermutet, dass VII ebenfalls unwirksam ist und auf eine Prüfung verzichtet. Hingegen hatte Herr Dr. *Chen* die Freundlichkeit, das partiell acetylierte Produkt V an der Katze zu prüfen¹⁾. Es war etwas stärker wirksam als das nicht acetylierte Glykosid IV.

Substanz	Anzahl der Tiere	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg
Desgluco-digitalinum-verum (IV).	8	$0,6911 \pm 0,058^b)$
Desgluco-digitalinum-verum-monoacetat oder -diacetat (V)	10	$0,4068 \pm 0,0443$

Für diese Untersuchung standen uns Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet; zur Analyse, sofern nichts anderes angegeben, 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° , Einwaage im Schweinchen. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform (oder Chloroform-Äther), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Extraktion der Samen und Gewinnung des darin enthaltenen Enzyms.

Die Samen waren hellbraun gefärbt, 10–15 mm lang und 1–2 mm dick und trugen an beiden Enden einen 30–40 mm langen Haarschopf. Beim Zerkauen schmeckten sie stark bitter.

130 g Samen wurden grob gemahlen, bei 18° durch Perkolatation mit Petroläther entfettet (Ausbeute 25 g = 19,2% fettes Öl) und anschliessend in der Kaffeemühle fein gemahlen. Dann wurde mit Wasser bei 0° angeteigt, drei Stunden unter öfterem Durchschütteln bei 0° stehengelassen und durch eine Schicht Kieselgur (Hyflo Super-Cel)

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. K. K. *Chen*, Indianapolis, auch hier bestens für die Überlassung seiner Resultate. Es wird über seine Versuche andernorts berichten.

abgenutscht und mit etwas Wasser nachgewaschen. Das wässrige Filtrat wurde mit 5 cm³ Toluol versetzt und bei 0° auf die Seite gestellt. Der feuchte Samenrückstand wurde 5mal mit je einem Liter 60-proz. Alkohol je ½ Stunde bei 18° geschüttelt und zum Schluss noch einmal mit 80-proz. Alkohol warm extrahiert, worauf er nicht mehr bitter war und verworfen wurde. Die vereinigten alkoholischen Auszüge wurden im Vakuum auf 100 cm³ eingengt und dieses trübe Konzentrat mit dem ersten wässrigen Extrakt vereinigt und nach Zugabe von weiteren 5 cm³ Toluol unter öfterem Umschwenken 5 Tage bei 35° stehengelassen.

Die braune Emulsion wurde hierauf durch Kieselgur (Hyflo Super-Cel) filtriert und gut mit Wasser nachgewaschen. Der Filtrerrückstand wurde zur Gewinnung von evtl. darin enthaltenen Glykosiden einmal mit Alkohol ausgekocht (alkoholische Lösung A, siehe weiter unten). Das wässrige Filtrat wurde im Vakuum bei 35° Badtemperatur auf 100 cm³ eingengt und in 500 cm³ abs. Alkohol bei –15° eingegossen, wobei ein klebriger Niederschlag ausfiel, der sich bei –15° rasch absetzte. Die klare Lösung wurde abgegossen und der Niederschlag mit Alkohol bei –15° gewaschen (alkoholische Lösung B, siehe unten). Der Niederschlag wurde im Vakuum kurz getrocknet, in 50 cm³ Wasser gelöst und bei –15° mit 250 cm³ abs. Alkohol gefällt, bei –15° mit Alkohol und Äther gewaschen (alkoholische und ätherische Lösungen C, siehe unten), sofort im Vakuum weitmöglichst getrocknet und im Vakuum bei –15° über CaCl₂ aufbewahrt. Ausbeute 8 g = 6,15% Enzympräparat, das zur Hydrolyse von Honghelosid C, Digitalinum verum und anderen Diglykosiden verwendet wurde.

Die vereinigten alkoholischen Lösungen A, B und C wurden im Vakuum bei 45° Badtemperatur auf 250 cm³ eingengt, mit 250 cm³ Alkohol sowie dem frisch aus 100 g Bleiacetat-trihydrat mit der berechneten Menge verd. NaOH kalt gefällten und gut mit Wasser gewaschenen Pb(OH)₂ versetzt und 15 Minuten energisch geschüttelt. Dann wurde durch Kieselgur (Hyflo Super-Cel) filtriert, gut mit 70-proz. Alkohol nachgewaschen, mit verd. H₂SO₄ auf pH = 6 gebracht und bei 45° Badtemperatur auf 300 cm³ eingengt, von wenig ausgefallenem PbSO₄ durch Filtration befreit, mit 70-proz. Alkohol nachgewaschen und im Vakuum auf 100 cm³ eingengt, worauf der Alkohol völlig entfernt war.

Das wässrige Konzentrat wurde hierauf 4mal mit je 300 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Auszüge der Reihe nach mit je 20 cm³ Wasser, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Erhalten 2,67 g (= 2,06%) Ätherextrakt als bitter schmeckender Schaum. Die wässrige Phase wurde hierauf 6mal mit je 300 cm³ Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge mit obigen Waschlösungen gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 1,35 g (= 1,04%) Chloroformextrakt als stark bitter schmeckender Schaum. Die wässrige Phase wurde nunmehr im Vakuum auf 80 cm³ eingengt und 6mal mit je 200 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt, worauf sie nicht mehr bitter war und verworfen wurde. Die mit obigen Waschlösungen gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 0,27 g (= 0,208%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt, der kaum bitter schmeckte und nicht weiter untersucht wurde.

Trennung des Ätherextrakts.

Die 2,67 g Ätherextrakt gaben aus Methanol-Äther rohes 16-Desacetyl-anhydrohonghelosid A (II) in Kristallen vom Smp. 190–200°. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, mit Petroläther versetzt, der amorphe Niederschlag abgenutscht und gut mit Petroläther gewaschen. Das Filtrat gab beim Eindampfen 1,3 g petrolätherlösliches Öl (verworfen). Der amorphe Niederschlag gab aus Methanol-Äther weitere Kristalle von II vom Smp. 190–200°. Total 307 mg rohes II.

Die verbliebene Mutterlauge (1,07 g) wurde an 30 g alkalifreiem Al₂O₃¹⁾ chromatographiert. Fraktion 2 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1)) gab aus Methanol-Äther weitere 38 mg II vom Smp. 190–195°.

¹⁾ Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1292 (1944), Fussnote 2, aber reaktiviert bei 185°.

Trennung des Chloroformextraktes.

Die 1,35 g Chloroformextrakt wurden an 40 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert.

Die mit Benzol-Chloroform (1:1) bis (1:4) eluierten Fraktionen Nr. 2—4 (630 mg) gaben aus Methanol-Äther 465 mg krist. 16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A (II) vom Smp. 200—205°.

Die mit Benzol-Chloroform (1:4), reinem Chloroform sowie Chloroform-Methanol (99:1) eluierten Fraktionen Nr. 6—11 (222 mg) gaben aus Methanol-Äther rohes 16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum (VII) in kugelförmigen Drusen vom Smp. 150—160°. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther wurden 110 mg Platten vom Smp. 239—243° erhalten.

Die mit Chloroform-Methanol (98:2) eluierten Fraktionen Nr. 13—14 (96 mg) gaben aus Methanol-Äther 54 mg Mono-(oder Di-)acetyl-desgluco-digitalinum-verum (V) in Prismen vom Smp. 248—252°.

16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A (II) aus *Adenium multiflorum*.

307 mg durch direkte Kristallisation gewonnene Rohkristalle gaben nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther, Aceton-Äther und Methanol-Wasser 192 mg farblose Nadeln, Doppel-Smp. 202—206°/212°; $[\alpha]_D^{16} = +74,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,983$ in Methanol).

9,760 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,736^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden.

3,568 mg Subst. gaben 9,11 mg CO_2 und 2,77 mg H_2O (S.W.)

4,882 mg Subst. verbr. 2,551 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7$ (516,65) Ber. C 69,73 H 8,59 $-\text{OCH}_3$ 6,02%

Gef. „ 69,67 „ 8,69 „ 5,41%

Legal-Reaktion: positiv (rot), Keller-Kiliani-Reaktion: positiv (blau), UV-Absorptionsspektrum (siehe Kurve theoret. Teil) zeigte ein Maximum bei 271 $\text{m}\mu$ und $\log \epsilon = 4,25$. Authentisches 16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A (II) sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war gleich.

Acetat III. 70 mg II (aus *Adenium multiflorum*) wurden wie früher beschrieben^{b)} acetyliert. 75 mg Rohprodukt gaben nach chromatischer Reinigung an Al_2O_3 und Umkristallisieren aus Aceton-Äther farblose Körner, Smp. 198—200°; $[\alpha]_D^{18} = +79,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,681$ in Chloroform).

6,762 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,583^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 2 Stunden.

3,136 mg Subst. gaben 7,90 mg CO_2 und 2,32 mg H_2O (S.W.)

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (558,69) Ber. C 68,79 H 8,30% Gef. C 68,74 H 8,28%

Authentisches III^{b)} sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum (VII).

Aus Methanol-Wasser farblose Platten, Smp. 242—246° (Entweichen von Lösungsmittel bei ca. 130—160°); $[\alpha]_D^{18} = +69,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,71$ in Methanol).

16,98 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,19^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 3 Stunden; Gewichtsverlust: gef. 2,99% für 1 Mol H_2O , ber. 3,27%.

3,214 mg Subst. gaben 7,96 mg CO_2 und 2,44 mg H_2O (S.W.)

2,650 mg Subst. verbr. 1,705 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

7,325 mg Subst. verbr. 0,05 cm^3 0,01-n. NaOH (Acetylbestimmung¹⁾) (S.W.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_8$ (532,65) Ber. C 67,64 H 8,33 $-\text{OCH}_3$ 5,83 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 0,00%

Gef. „ 67,58 „ 8,50 „ 6,65 „ 0,29%

¹⁾ Ausgeführt nach E. Wiesenberger, Mikrochem. 30, 241 (1942); 33, 51 (1947).

Legal-Reaktion: positiv (rot), *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ, UV.-Absorptionsspektrum (siehe Kurve theoret. Teil) zeigte ein Maximum bei 270 m μ und $\log \epsilon = 4,38$. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: gelbgrün (im ersten Moment), orange (nach 10 Min.), rotorange (nach 30 Min.), beige (nach 2 Std.). Die Mischprobe mit „Nebenprodukt 1“ (IX)^b) aus enzymatischer Spaltung von partiell acetyliertem Digitalinum verum vom Doppel-Smp. 157–160°/232–243° gab eine deutliche Depression.

Acetat VIII. 40 mg VII vom Smp. 242–246° mit 0,5 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton-Äther, dann aus Methanol-Äther gab farblose, flache Nadeln, Smp. 243–246°; $[\alpha]_D^{19} = +60,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,435$ in Chloroform).

14,263 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,873^\circ \pm 0,02^\circ$

3,552 mg Subst. gaben 8,622 mg CO₂ und 2,488 mg H₂O (OAB)

C₃₄H₄₈O₁₀ (616,72) Ber. C 66,21 H 7,85% Gef. C 66,24 H 7,84%

Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial gab eine starke Depression, die mit dem in geringer Menge bereiteten Acetat von „Nebenprodukt 1“ (IX)^b) vom Smp. 238–246° (wahrscheinlich noch nicht ganz rein) zeigte keine Depression.

16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum-diacetat (VIII) aus Desgluco-digitalinum-verum-triacetat (VI) durch Chromatographie an Al₂O₃.

220 mg Acetat VI vom Smp. 140–150° wurden in Benzol auf eine in Benzol bereitete Säule von 8 g alkalifreiem Al₂O₃ gebracht, mit 60 cm³ Benzol nachgewaschen und die Säule 4 Tage mit Benzol bedeckt stehengelassen. Danach wurde fertig chromatographiert. Die ersten mit Benzol-Chloroform (4:1) eluierten Fraktionen gaben aus Aceton-Äther 70 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 141–146°. Spätere mit Benzol-Chloroform (4:1) und (3:2) eluierbare Fraktionen gaben nach Kristallisieren aus Aceton-Äther und Methanol-Äther 25 mg flache, farblose Nadeln, Smp. 243–246°; $[\alpha]_D^{20} = +60,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,130$ in Chloroform).

11,232 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,683^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 4 Stunden.

3,277 mg Subst. gaben 7,96 mg CO₂ und 2,35 mg H₂O (S.W.)

C₃₄H₄₈O₁₀ (616,72) Ber. C 66,21 H 7,85% Gef. C 66,29 H 8,03%

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 270$ m μ , $\log \epsilon = 4,27$.

Die Mischproben mit VIII aus VII und aus IX zeigten keine Depression.

Desgluco-digitalinum-verum-monoacetat oder -diacetat (V) aus Adenium multiflorum.

Aus Methanol-Wasser prismatische Nadeln, Smp. 248–252°; $[\alpha]_D^{16} = +17,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,097$ in Methanol).

10,898 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,187^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 6 Stunden (Gewichtsverlust = 0,48%).

4,341 mg Subst. gaben 10,292 mg CO₂ und 3,189 mg H₂O (OAB)

2,970 mg Subst. verbr. 1,493 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C₃₂H₄₈O₁₀ (592,70) Ber. C 64,84 H 8,16 —OCH₃ 5,24%

C₃₄H₅₀O₁₁ (634,74) „ „ 64,33 „ 7,94 „ 4,89%

Gef. „ 64,70 „ 8,22 „ 5,20%

Legal-Reaktion: positiv (rot), *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ, UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 217$ m μ , $\log \epsilon = 4,21$ (berechnet auf Mol.-Gew. = 592,7, siehe Kurve theoret. Teil). Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ wie bei VII. „Nebenprodukt 2“ aus der Enzym-Spaltung von partiell acetyliertem Digitalinum verum^b) sowie Mischprobe schmolzen genau gleich.

Acetat VI. 25 mg V vom Smp. 248—252° mit 0,5 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton-Äther und Methanol-Äther gab Nadeln, Smp. 147—149°; $[\alpha]_D^{17} = -4,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,884$ in Chloroform).

8,776 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,043^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 3 Stunden bei 80°.

3,636 mg Subst. gaben 8,50 mg CO₂ und 2,60 mg H₂O (*S.W.*)

C₃₆H₅₂O₁₂ (676,78) Ber. C 63,89 H 7,75% Gef. C 63,79 H 8,00%

Authentisches VI sowie Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden von folgenden mikroanalytischen Laboratorien ausgeführt: Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB) und bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S.W.*). Die UV.-Absorptionsspektren wurden von Herrn *P. Zoller*, Organ.-chem. Anstalt, mit einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

Zusammenfassung.

Die Isolierung einer besonders wirksamen rohen Glykosidase aus den Samen von *Adenium multiflorum Kl.* wird beschrieben.

Nach Einwirkung der in den Samen enthaltenen Fermente liessen sich an kristallisierten Glykosiden die folgenden drei Stoffe isolieren: 0,62% 16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A, 0,085% des bisher noch unbekannten 16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum und 0,0415% eines bereits früher beschriebenen Stoffes, der ein Mono- oder Di-acetat von Desgluco-digitalinum-verum darstellt.

Diese Ergebnisse wären gut verständlich, wenn man annimmt, dass die intakten Samen ungefähr dieselben Glykoside enthalten, wie sie von uns früher in den Stengeln von *Adenium Honghel* gefunden wurden, dass sie aber durch fermentativen Abbau bei der Aufarbeitung zu den isolierten Stoffen abgebaut werden.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

255. Einfluss der Sulfogruppen auf den Dissoziationsgrad der Hydroxyle in Naphtolsulfosäuren

von Hch. Zollinger und W. Büchler.

(6. X. 50.)

1. Messung der Dissoziationskonstanten.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die Kupplungsreaktion, im besondern über die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppen in der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure (Dioxy-G-Säure)¹⁾ war die Kenntnis der Dissoziationskonstanten pK_2 der Hydroxyl-

¹⁾ Vgl. Helv. **33**, 530, 538 (1950).

Acetat VI. 25 mg V vom Smp. 248—252° mit 0,5 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton-Äther und Methanol-Äther gab Nadeln, Smp. 147—149°; $[\alpha]_D^{17} = -4,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,884$ in Chloroform).

8,776 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,043^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 3 Stunden bei 80°.

3,636 mg Subst. gaben 8,50 mg CO₂ und 2,60 mg H₂O (*S.W.*)

C₃₆H₅₂O₁₂ (676,78) Ber. C 63,89 H 7,75% Gef. C 63,79 H 8,00%

Authentisches VI sowie Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden von folgenden mikroanalytischen Laboratorien ausgeführt: Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB) und bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S.W.*). Die UV.-Absorptionsspektren wurden von Herrn *P. Zoller*, Organ.-chem. Anstalt, mit einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

Zusammenfassung.

Die Isolierung einer besonders wirksamen rohen Glykosidase aus den Samen von *Adenium multiflorum Kl.* wird beschrieben.

Nach Einwirkung der in den Samen enthaltenen Fermente liessen sich an kristallisierten Glykosiden die folgenden drei Stoffe isolieren: 0,62% 16-Desacetyl-anhydro-honghelosid A, 0,085% des bisher noch unbekannten 16-Anhydro-desgluco-digitalinum-verum und 0,0415% eines bereits früher beschriebenen Stoffes, der ein Mono- oder Di-acetat von Desgluco-digitalinum-verum darstellt.

Diese Ergebnisse wären gut verständlich, wenn man annimmt, dass die intakten Samen ungefähr dieselben Glykoside enthalten, wie sie von uns früher in den Stengeln von *Adenium Honghel* gefunden wurden, dass sie aber durch fermentativen Abbau bei der Aufarbeitung zu den isolierten Stoffen abgebaut werden.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

255. Einfluss der Sulfogruppen auf den Dissoziationsgrad der Hydroxyle in Naphtolsulfosäuren

von Hch. Zollinger und W. Büchler.

(6. X. 50.)

1. Messung der Dissoziationskonstanten.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die Kupplungsreaktion, im besondern über die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppen in der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure (Dioxy-G-Säure)¹⁾ war die Kenntnis der Dissoziationskonstanten pK_2 der Hydroxyl-

¹⁾ Vgl. Helv. **33**, 530, 538 (1950).

gruppen¹⁾ einiger Naphtolsulfosäuren von Interesse, da vermutet werden konnte, dass sich daraus Schlüsse zur Erklärung des Reaktionsverhaltens dieses Substituenten bei der Veresterung und der Kupplung ziehen lassen würden.

Aus der Literatur sind bis heute einzig Werte für die Dissoziation der 2,1- und 2,6-Naphtolsulfosäure bekannt geworden²⁾. In der Tabelle 1 sind die von uns durch potentiometrische Titration bestimmten Dissoziationskonstanten von 5 Naphtolsulfosäuren und den beiden isomeren Toluolsulfomonoestern der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure

Tabelle 1.

Dissoziationskonstanten.

Negative Logarithmen der konzentrationsabhängigen, scheinbaren Konstanten in Wasser bei 20°.

1,3-Naphtolsulfosäure	pK ₂ : 8,7
1,4-Naphtolsulfosäure	pK ₂ : 8,2
1,5-Naphtolsulfosäure	pK ₂ : 9,0
2,6-Naphtolsulfosäure	pK ₂ : 9,1
2,7-Naphtolsulfosäure	pK ₂ : 9,2
2,8,6-Toluolsulfoxy-naphtolsulfosäure	pK ₂ : 8,7
8,2,6-Toluolsulfoxy-naphtolsulfosäure	pK ₂ : 9,6

zusammengestellt. Es scheint uns von Interesse, auf Grund dieser Messungen einige Überlegungen über den Einfluss der Sulfogruppe auf die Dissoziation aromatischer Säuren, hier speziell der Naphtole, anzuschliessen, da daraus Rückschlüsse auf die Natur des Sulforestes gezogen werden können³⁾.

2. Art der Wirkung der Sulfogruppe auf die Dissoziation.

Im folgenden sollen die verschiedenen Effekte, die die Dissoziation von Naphtolsulfosäuren beeinflussen, wenigstens qualitativ erörtert werden. Es wird sich dabei zeigen, dass die quantitative (rechnerische) Erfassung dieser Frage noch nicht möglich ist.

¹⁾ Sofern nichts anderes angegeben, wird hier stets von der Dissoziation der OH- und nicht der Sulfogruppen gesprochen. Der Dissoziationsgrad der letzteren wird mit pK₁, derjenige des Hydroxyls mit pK₂ bezeichnet.

²⁾ K. H. Engel & A. W. Hutchison, Am. Soc. **52**, 211 (1930): 2,1-Naphtolsulfosäure, pK₂: 10,96; 2,6-Naphtolsulfosäure, pK₂: 9,0. Anhaltspunkte für die Dissoziationskonstanten von 1,4-Naphtolsulfosäure und 2,3,6-Naphtoldisulfosäure geben die Fluoreszenzmessungen von L. J. Deska, R. E. Sherrill & L. M. Harrison, Am. Soc. **48**, 1493 (1926).

³⁾ Über die Dissoziationskonstanten einiger Dioxy-naphtalinsulfosäuren und daraus abgeleitete Folgerungen auf den Mechanismus der Kupplung von Diazverbindungen mit Naphtolen wird demnächst berichtet.

Bei m- und p-substituierten Benzolderivaten lassen sich in vielen Fällen Reaktions- und Gleichgewichtskonstanten nach der empirisch ermittelten Gleichung von *L. P. Hammett*¹⁾

$$\log K = \log K_0 + \sigma \cdot \rho$$

ermitteln. Diese Beziehung kann aber bei Naphtolsulfosäuren nicht angewandt werden, da sie bei Naphtalinderivaten nur in wenigen Fällen gilt und ausserdem ein Wert für σ , wenn als Substituent eine Sulfogruppe figuriert, nicht ermittelt wurde. Ferner haben einige kritische Vergleiche dieser Formel mit experimentell gefundenen Daten ergeben, dass sie gerade in dem uns interessierenden Fall der Dissoziationskonstanten von Phenolen nur beschränkt anwendbar ist²⁾.

*G. E. K. Branch & M. Calvin*³⁾ haben die Faktoren, welche die Säurestärke bei Einführung von Substituenten beeinflussen, zusammengestellt. Die Differenz der pK-Werte der unsubstituierten und substituierten Säure wird danach als Summe dieser verschiedenen Effekte ausgedrückt:

$$\Delta \log K = I + R + H + P + S,$$

$$\Delta \log K = \log K_u - \log K_o$$

Dabei entsprechen K_u und K_o den Bezeichnungen K_0 bzw. K von *Hammett*, während I den Induktions-, R den Resonanzeffekt, H den Effekt einer sterischen Hinderung, P denjenigen der Polarisierbarkeit und S den Einfluss des Lösungsmittels bedeutet. Aus diesem Ansatz entwickeln *Branch & Calvin* empirische Gleichungen, die bei vielen anorganischen Säuren, gesättigten und ungesättigten Carbonsäuren zu befriedigenden Resultaten führen. *Branch & Calvin's* eingehende Behandlung der aromatischen Säuren der Benzolreihe zeigt jedoch, dass dort die Schwierigkeiten der rechnerischen Erfassung bedeutend grösser sind. Es ist deshalb verständlich, dass es bei den hier untersuchten Verbindungen der Naphtalreihe noch weniger möglich sein dürfte, die Effekte streng quantitativ zu bestimmen. Immerhin wurde es möglich, einige dieser Einflüsse in ihrer Stärke grössenordnungsgemäss zu erfassen, worauf nun näher eingegangen werden soll.

Die beiden möglichen Stellungen der Hydroxylgruppe am Naphtalinkern haben für sich allein keinen grossen Einfluss auf die Säurestärke: Die Dissoziationskonstanten von α - und β -Naphtol sind nur wenig voneinander verschieden⁴⁾. Die etwas grössere Dissoziation des α -Naphtols beruht vielleicht auf einem Orthoeffekt des benachbarten aromatischen Ringes. Dieser Einfluss ist auch bei andern aromatischen Säuren (vor allem in der Benzolreihe) mit Substituenten in o-Stellung bekannt⁵⁾.

Die Stärke anorganischer wie organischer Säuren wird wesentlich durch *Coulomb'sche* Kräfte, die zwischen dem dissoziierenden

¹⁾ Am. Soc. **59**, 96 (1937). K = Reaktions- oder Gleichgewichtskonstante der substituierten Verbindung, K_0 = entsprechende Grösse der nicht substituierten Verbindung, σ = vom Substituenten und seiner Stellung am Aromaten abhängige Konstante, ρ = von der betreffenden Reaktion bzw. dem Gleichgewicht abhängige Konstante.

²⁾ Vgl. *G. Schwarzenbach & E. Rudin*, Helv. **22**, 369 (1939); *F. H. Westheimer*, Am. Soc. **61**, 1977 (1939).

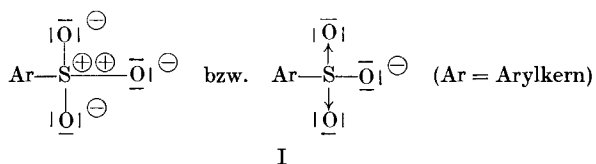
³⁾ The Theory of Organic Chemistry (New York 1947), S. 192ff.

⁴⁾ Zum Beispiel nach *K. Lauer*, B. **70**, 1289 (1937): α -Naphtol: pK 9,84 (20°); β -Naphtol: pK 9,91.

⁵⁾ Eine eingehende Zusammenfassung der Stärke o-substituierter Säuren findet sich z. B. bei *Branch & Calvin* (loc. cit.), S. 257 ff.; ein Beispiel für den Orthoeffekt in α -Naphtalinderivaten ebendort in Fig. 37, S. 253 (Dissoziationskonstanten von α -Naphtalincarbon-säure und α -Naphtalinborsäure im Gegensatz zu den entsprechenden β -Säuren).

Proton und den in der Molekel bereits vorhandenen Ladungen oder Dipolen wirken, bestimmt. So ist der von *N. Bjerrum*¹⁾ erstmals beschriebene Effekt, dass eine negative Ladung in der Molekel die Dissoziation eines weiteren Protons um so mehr hemmt, je weniger der Abstand Proton — Ladung beträgt, qualitativ und quantitativ an vielen zweibasischen Säuren bestimmt worden²⁾. Da in den Naphtolsulfosäuren die Sulfogruppe stark dissoziiert ist, wirkt dieser „Ladungseffekt“ schwächend auf die 2. Dissoziationskonstante, d.h. die des Hydroxyls. Dass diese Wirkung nicht von entscheidender Bedeutung sein kann, ersieht man ohne weiteres daran, dass die gemessenen OH-Konstanten aller hier erwähnten Naphtolsulfosäuren grösser sind als die von α - und β -Naphtol. Es muss also noch ein anderer, entgegengesetzter und stärkerer Effekt vorliegen, der denjenigen der Ionenladung überkompensiert.

Dies scheint der ausgeprägte Dipolcharakter von Sulfosäuren zu sein. Dipolmomente von Sulfosäuren sind bis heute nicht gemessen worden; auf Grund der hohen Momente für Sulfone³⁾ und der semipolaren Schreibweise für Sulfat- und Sulfonat-Ionen (I) darf jedoch auf ein hohes Moment der Sulfosäuren geschlossen werden. Die tetraedrische Anordnung der 3 O-Atome und des C-Atoms, an welche der Schwefel gebunden ist, ergibt ein aus den drei S—O-Bindungen resultierendes Dipolmoment, dessen Richtung in der Achse der C—S-Bindung liegt. Auch bei etwas anderer Formulierung der Sulfat- und Sulfonatstruktur (z. B. Resonanzgrenzformeln nach *L. Pauling*⁴⁾) ergibt sich stets ein vom Arylkern nach aussen in Richtung des S-Atoms weisendes Moment.



Ein derartiger Dipolsubstituent übt auf die Dissoziation einer gleichzeitig in der Molekel vorhandenen sauren Gruppe elektrostatische Kräfte aus, wie dies von *A. Eucken*⁵⁾ erkannt wurde. In diesem Fall (positiver Pol näher beim dissoziierenden Proton) ver-

¹⁾ Z. physikal. Ch. **106**, 219 (1923).

²⁾ Vgl. z. B. *C. K. Ingold*, Soc. **1931**, 2170; mehrere Arbeiten von *G. Schwarzenbach* und Mitarbeitern, z. B. *Helv.* **15**, 1468 (1932); **16**, 522, 529 (1933); **17**, 1183 (1934); **22**, 360 (1939); **32**, 1176 (1949). *Z. physikal. Ch. A.* **176**, 133 (1936).

³⁾ Dimethylsulfon hat nach *I. E. Coop & L. E. Sutton*, Trans. Faraday Soc. **35**, 505 (1939), ein Moment von 4,44 Debye.

⁴⁾ *L. Pauling*, The Nature of the Chemical Bond (Ithaca 1941), S. 239ff. Zur Konstitution von Sulfaten und Sulfonaten vgl. auch *G. M. Phillips, J. S. Hunter & L. E. Sutton*, Soc. **1945**, 146; *F. Seel*, Z. f. Naturf. **5b**, 177 (1950).




⁵⁾ Z. angew. Ch. **45**, 203 (1932).

stärkt das Sulfongruppen-Dipolmoment die Dissoziation der Hydroxylgruppe. Diese elektrostatische Wirkung sei im Gegensatz zur zuerst erwähnten „Dipoleffekt“ genannt.

Gegenüber den bis heute eingehend untersuchten dibasischen organischen Säuren, wo in bezug auf die 2. Dissoziationskonstante nur der Ladungseffekt berücksichtigt werden muss, und gegenüber den Säuren, die ungeladene Dipolsubstituenten wie Nitrogruppen, Halogene usw. als Substituenten enthalten und bei denen nur der Dipoleffekt eine Rolle spielt, überlagern sich im Fall der Naphtolsulfosäuren diese beiden elektrostatischen Wirkungen. Dabei scheint der letztere Effekt stärker zu sein.

Aus der Literatur sind einige Beispiele für die (im gesamten) säureverstärkende Wirkung der Sulfogruppe bekannt. So beträgt nach *R. Wegscheider*¹⁾ pK_2 der p-Sulfobenzoesäure 3,85 gegenüber $pK = 4,19$ bei Benzoessäure. Den acidifizierenden Einfluss der Sulfogruppe hat auch *A. Willi*²⁾ im Falle der Aminobenzolsulfosäuren beobachtet. Bei aliphatischen sulfogruppenhaltigen Säuren ist dieser Effekt ebenfalls beobachtbar. Die Abhängigkeit der Säurestärke vom Dipolmoment ist an der Reihe Phenyl-thio-glykolsäure — Phenylsulfoxy-essigsäure — Phenyl-sulfon-essigsäure gut ersichtlich (Tabelle 2):

Tabelle 2.

	pK (25°) ³⁾	Dipolmoment der —S—, —SO—, —SO ₂ -Gruppe ⁴⁾
 —S—CH ₂ —COOH	3,56	1,4
 —SO—CH ₂ —COOH . . .	2,65	3,9
 —SO ₂ —CH ₂ —COOH . .	2,44	4,44

Zur quantitativen Erfassung der elektrostatischen Effekte müssen vor allem die Abstände zwischen dissoziierendem Proton und Ladung bzw. Zentrum der Dipolbindung sowie die Dielektrizitätskonstante des Mediums, in welchem diese Kräfte wirken, bekannt sein. Beim Dipoleffekt kommt noch die Grösse des Moments sowie der Winkel zwischen Dipol und Verbindungslinie Proton—Dipolzentrum dazu.

¹⁾ M. 37, 244 (1916).

²⁾ Diss. Universität Zürich 1950, S. 25, vgl. auch *G. Schwarzenbach, A. Willi & R. O. Bach*, Helv. 30, 1307 (1947).

³⁾ Nach *H. D. Crockford & T. B. Douglas*, Am. Soc. 56, 1472 (1934).

⁴⁾ Nach *B. Eistert*, Chemismus und Konstitution, I. Band (Stuttgart 1948), S. 74.

Die Ausarbeitung der Ansätze von *Bjerrum* und *Eucken* durch *J. G. Kirkwood*, *F. H. Westheimer* und Mitarbeiter¹⁾ führte zu folgenden Formeln:

Ladungseffekt:

$$\log \frac{K_1}{\varrho K_2} = \frac{e^2}{2,303 k T R D_E}$$

K_1 , K_2 = 1. bzw. 2. Aciditätskonstante der dibasischen Säure; ϱ = statistischer Faktor, bei dibasischen Säuren = 4; e = elektrische Ladung; k = *Boltzmann'sche* Konstante; T = absolute Temperatur; R = Abstand zwischen den beiden Säureprotonen; D_E = „effektive“ Dielektrizitätskonstante.

Dipoleffekt:

$$\log \frac{K_1}{K_2} = \frac{e M \cos \zeta}{2,303 k T R^2 D_E}$$

K_1 , K_2 = Aciditätskonstanten der substituierten bzw. nicht substituierten Säure; M = Dipolmoment des Substituenten; ζ = Winkel zwischen Dipol und Verbindungslinie Proton-Dipolzentrum; R = Länge dieser Verbindungslinie.

Während die Bestimmung von R , ζ und M wenigstens bei aromatischen Verbindungen meist keine grosse Schwierigkeiten bietet, zeigte es sich, dass für die Dielektrizitätskonstante je nach Art der Verbindung und des Lösungsmittels ganz verschiedene Werte angenommen werden müssen, um zu Werten für K_1 und K_2 zu gelangen, die mit den gemessenen übereinstimmen. *Bjerrum* legte seiner Berechnung die Dielektrizitätskonstante des Wassers ($D = 80$) zu Grunde und *H. M. Smallwood*²⁾ verwendete diejenige des Vakuums ($D = 1$), was bei beiden in vielen Fällen zu unbrauchbaren Resultaten führte. *Westheimer* und Mitarbeiter ersetzten D durch D_E , die sogenannte effektive Dielektrizitätskonstante, die eine Funktion der Grösse der Molekel, der Lage der Ladung innerhalb der Molekel, der Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittels und derjenigen des „Molekelraumes“ ist. Es wird dabei von der Modellvorstellung ausgegangen, dass die betreffenden Säuremolekeln „Höhlen“ von kleiner Dielektrizitätskonstante innerhalb des Lösungsmittels bilden³⁾.

Die Ableitung für D_E , auf die hier nicht eingegangen werden kann, ergibt, dass diese Konstante bei gleichartigen Molekeln nicht dieselben Werte für dibasische Säuren (Ladungseffekt) bzw. für substituierte Säuren (Dipoleffekt) annimmt: Beim Ladungseffekt ist D_E

¹⁾ *J. G. Kirkwood & F. H. Westheimer*, J. Chem. Phys. **6**, 506, 513 (1938); *F. H. Westheimer & M. W. Shookhoff*, Am. Soc. **61**, 555, 1977 (1939); vgl. auch *J. H. Elliot & M. Kilpatrick*, J. phys. Chem. **45**, 454, 466, 472, 485 (1941), **46**, 221 (1942); *J. N. Sarmousakis*, J. Chem. Phys. **12**, 277 (1944); *C. M. Judson & M. Kilpatrick*, Am. Soc. **71**, 3110, 3113 (1949).

²⁾ Am. Soc. **54**, 3048 (1932).

³⁾ Vgl. die Zusammenfassung in *G. W. Wheland*, Advanced Organic Chemistry (New York 1949), Kap. 11.

durchwegs grösser als beim Dipoleffekt¹⁾. Das erklärt, warum in den untersuchten Naphtolsulfosäuren die säureverstärkende Wirkung des Dipols grösser ist als die schwächende Kraft der ionisierten (d. h. geladenen) Sulfogruppe.

Da ausserdem der Dipoleffekt proportional zur 2. Potenz des Abstandes Substituent—Proton, der Ladungseffekt dagegen direkt proportional zum Abstand Ionenladung—Proton abnimmt, scheint uns die Tatsache, dass z. B. 1,3-Naphtolsulfosäure ein stärker saures Hydroxyl hat als die 2,6-Säure, verständlich zu sein²⁾. Bei der 1,3-Säure beträgt der Winkel ζ etwa 30° , bei der 2,6-Säure jedoch nur ca. 7° . Die Wirkung des Dipols bei der ersten Säure wird aus diesem Grund um ca. 15% geschwächt. Dies wird dadurch kompensiert, dass der ungefähr 1,5mal grössere Abstand Sulfo—Hydroxylgruppe in der 2,6-Säure einen Dipoleffekt von nur rund 42% desjenigen der 1,3-Säure erzeugt. Der Einfluss des Winkels ζ ist recht deutlich aus dem Unterschied der Dissoziationskonstanten der 1,4- und der 1,5-Säure

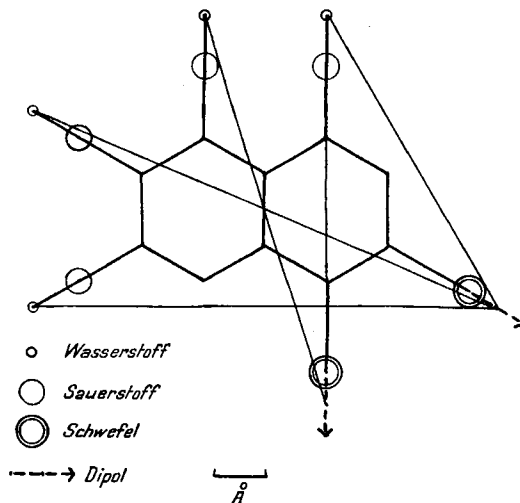


Fig. 1.

Räumliche Verhältnisse in den Naphtolsulfosäuren (1,3), (1,4), (1,5), (2,6) und (2,7). Die teilweise nicht in der Ebene des Naphtalinkernes liegenden Sauerstoffatome der Sulfogruppen sind weggelassen worden. Die Differenzen der Winkel und Abstände, die sich aus der Drehbarkeit der O-H-Bindungen ergeben, sind nicht berücksichtigt.

¹⁾ Vgl. Fig. 1 und 2, J. Chem. Phys. **6**, 506 (1938). Aus dieser Ableitung geht weiter hervor, dass z. B. in einer Molekel von der Art einer Dioxynaphtalinsulfosäure für das elektrische Feld zwischen der 1. Hydroxyl- und der Sulfogruppe, der 2. Hydroxyl- und der Sulfogruppe sowie zwischen den beiden Hydroxylgruppen unter sich je nach der Stellung dieser Substituenten am Naphtalingerüst 3 wesentlich verschiedene Werte für D_E benutzt werden müssen. Diese Inhomogenität des elektrischen Feldes im Molekelraum erschwert im hier untersuchten Fall eine Berechnung ausserordentlich.

²⁾ Vgl. Fig. 1.

ersichtlich. Der Abstand der beiden funktionellen Gruppen ist bei der 1,5-Säure nur wenig grösser, so dass die Stärkedifferenz im wesentlichen auf die Schwächung durch den Winkel ζ zurückzuführen sein dürfte. Das zwischen Hydroxyl und Sulfogruppe wirkende elektrische Feld ist bei diesen beiden Säuren kaum wesentlich verschieden. Hingegen ist dieser Faktor beim Vergleich der 1,3- mit der 1,4-Säure vielleicht von Bedeutung: Bei der 1,4-Säure führen die Kraftlinien des Feldes vorwiegend durch den Kern der Molekel, während in der 1,3-Säure die funktionellen Gruppen derart liegen, dass der Einfluss der Umgebung, d. h. des Lösungsmittels, stärker in Erscheinung treten kann. Während jedoch der Stärkeunterschied der 1,3- und 1,4-Säure grössenordnungsgemäss elektrostatisch ohne Annahme einer verschiedenen Dielektrizitätskonstante erklärbar ist, ist es schwer verständlich, warum die 2,6-Säure nur so wenig saurer als die 2,7-Säure ist. Es scheint, dass hier nicht der gleiche Wert für D_E anwendbar ist.

In der 1,4-Säure besteht noch die Möglichkeit, dass der Resonanzeffekt eine säureverstärkende Wirkung ausübt. Die Bedeutung der Resonanz für die Dissoziation ist an Benzol-Derivaten von vielen Beispielen her bekannt. So ist z. B. das Proton der Oxygruppe in der p-Oxybenzoesäure wegen dieses Effektes zwischen Carboxyl- und Hydroxylrest weniger fest gebunden (d. h. saurer) als in der entsprechenden, nicht resonanzfähigen m-Oxybenzoesäure¹). Ob die Sulfogruppe ein elektrophiler Substituent etwa von der Art der Nitrogruppe ist, ist nicht ausgeschlossen, da ja der Schwefel als Element der 2. kurzen Periode des *Mendelejeff'schen* Systems die Bedingung der Oktettregel nicht unbedingt erfüllen muss und seine äussere Schale auf 10 oder 12 Elektronen erweitern kann²). Die Bestimmung der Dissoziationskonstanten aller 14 Nitro-naphtylamine durch *A. Bryson*³) zeigt, dass der Resonanzeffekt bei Nitroderivaten eine grosse Rolle spielt. Aus dem Vergleich der Werte von *Bryson* mit den unsrigen geht z. B. hervor, dass die Differenz der pK-Werte des resonanzfähigen 1,4- und des nicht resonanzfähigen 1,3-Nitro-naphtylamins ($\Delta pK = 1,73$) bedeutend grösser ist als bei den 1,4- und 1,3-Naphtolsulfosäuren ($\Delta pK_2 = 0,5$). Weiterhin sieht man aus der Arbeit von *Bryson*, dass die Resonanz in den 1,5- und 2,6-Derivaten nur noch sehr schwach spürbar ist, obschon diese Stellungen der p-Substitution vergleichbare, d. h. resonanzfähige Konfigura-

¹) *R. Kuhn & A. Wassermann*, *Helv.* **11**, 22 (1928), bestimmten folgende Konstanten: m-Oxybenzoesäure: $pK_2 = 9,93$ (19⁰); p-Oxybenzoesäure: $pK_2 = 9,32$. Vgl. dazu auch *G. Schwarzenbach & E. Rudin* (loc. cit.) sowie *G. Schwarzenbach & K. Lutz*, *Helv.* **23**, 1162 (1940).

²) Vgl. z. B. *A. Kiss & E. Csetneky*, *Acta Univ. Szegediensis* **2**, 30 (1948), *Chem. Abstr.* **44**, 1049 (1950); *H. P. Koch*, *Soc.* **1949**, 408.

³) *Trans. Faraday Soc.* **45**, 257 (1949).

tionen darstellen. Dies alles deutet darauf hin, dass der Resonanzeffekt in Naphtolsulfosäuren nur gering sein kann und höchstens bei im gleichen Kern substituierten Körpern bei sehr exakten Messungen berücksichtigt werden muss.

Experimenteller Teil.

Ausgangsmaterialien. Die 1,3-Naphtolsulfosäure wurde aus 2-Amino-naphtalin-6,8-disulfosäure erhalten, indem diese durch Diazotieren und Verkochen in die 1,3-Naphtalin-disulfosäure übergeführt¹⁾ und letztere einer Alkalischemelze unterworfen wurde²⁾. Für die übrigen Naphtolsulfosäuren standen technische Produkte zur Verfügung.

Die Herstellung und Reinigung der beiden Toluolsulfomonoester der 2,8-Dioxy-naphtalin-6-sulfosäure ist bereits beschrieben worden³⁾.

Sämtliche Naphtolsulfosäuren wurden gereinigt: Die 2,6-Naphtolsulfosäure durch Umkristallisieren des Mononatriumsalzes aus Wasser, die übrigen nach den Angaben von R. Knüsli⁴⁾.

Bestimmung der pK-Werte. Von allen angegebenen Naphtolen wurde durch Lösen in CO₂-freiem Wasser eine ca. 0,02-n. Lösung hergestellt und diese mit 0,1-n. NaOH bei 20° titriert. Die pH-Werte wurden mit Hilfe eines Metrohm-pH-Meters, Modell E 148, und einer Beckman-Glaselektrode (Typ E für hohe pH-Werte) gegen eine gesättigte Kalomelelektrode bestimmt.

Als pK-Wert der Säure wurde derjenige pH-Wert angegeben, bei dem die Hälfte der Säure neutralisiert war. Genauigkeit der pK-Werte ca. $\pm 0,05$ Einheiten.

Zusammenfassung.

1. Die Dissoziationskonstanten der Hydroxylgruppen der 1,3-, 1,4-, 1,5-, 2,6- und 2,7-Naphtol-sulfosäure sowie der 2,8,6- und 8,2,6-p'-Toluolsulfooxy-naphtol-sulfosäure wurden durch potentiometrische Titration bestimmt.

2. Die Wirkung der Sulfogruppe und deren Stellung am Naphtalinkern auf die Säurestärke der Hydroxyle wird diskutiert. Die Sulfogruppe hat im wesentlichen einen elektrostatischen Einfluss: Es können dabei ein sogenannter Ladungs- und ein Dipoleffekt unterschieden werden, wobei in den untersuchten Beispielen der letztere stärker ist.

3. Eine Berechnung der Dissoziationskonstanten auf den bisherigen Grundlagen erweist sich als zu kompliziert. In erster Linie liegt dies an der Inhomogenität des elektrischen Feldes innerhalb des Molekelraumes.

Wissenschaftliche und analytische
Laboratorien des Farbendepartementes,
CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

¹⁾ Vgl. H. E. Fierz-David & C. Richter, Helv. **28**, 267 (1945).

²⁾ Nach DRP. 57 910, BASF., Frdl. **2**, 252, 563.

³⁾ Helv. **33**, 541 (1950).

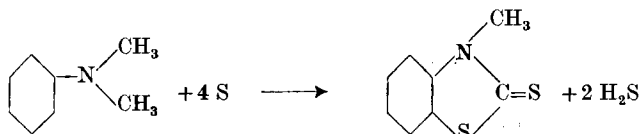
⁴⁾ Diss. ETH. 1948, S. 40, 42, 44, 51.

256. Zur Kenntnis der Derivate des Benzthiazols¹⁾von **Kingsley Baker** und **Hans Eduard Fierz-David**.

(11. X. 50.)

Im Laufe von Versuchen, neue Farbstoffe darzustellen, die dem Naphthamangelb NN ähnlich sind, untersuchten wir:

a) die Reaktion zwischen Dimethylanilin und Schwefel:



hauptsächlich mit dem Zweck, eine bessere Ausbeute an 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydrobenzthiazol zu erhalten,

b) weitere Reaktionen des 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazols und seiner Derivate,

c) die Reaktion zwischen Diäthylanilin und Schwefel,

d) die Reaktion zwischen N-Methyl-N-benzyl-anilin und Schwefel, die bis jetzt noch nicht untersucht worden ist, sowie die daraus erhaltenen Verbindungen.

Reaktion zwischen Dimethylanilin und Schwefel.

Möhlau & Krohn²⁾ haben zuerst 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydrobenzthiazol³⁾ in einer Ausbeute von 5,3% der Theorie und Benzthiazol in einer Ausbeute von 9,0% der Theorie (jeweils auf Dimethylanilin berechnet) aus dem Reaktionsprodukt von Dimethylanilin und Schwefel erhalten. Möhlau & Klopfer⁴⁾ und Rassow, Döhle & Reim⁵⁾ haben diese Reaktion weiter untersucht. Die letztgenannten Autoren erhielten eine 6,7-proz. Ausbeute an 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydrobenzthiazol und eine 13,4-proz. Ausbeute an Benzthiazol.

Durch Verkürzung der Reaktionszeit und Erniedrigung der Schmelztemperatur ist es uns gelungen, diese Ausbeute an 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol erheblich zu verbessern (Maximalausbeute an rohem 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydrobenzthiazol 46,7%). Die Benützung von Zinkchlorid und Jod als Katalysator lieferte nur viel Pech, ohne die Ausbeute zu verbessern.

¹⁾ Die vorliegende Abhandlung stellt eine gekürzte Fassung der Diss. von *Kingsley Baker*, ETH. Zürich 1949, dar. Für Einzelheiten verweisen wir auf diese Arbeit.

²⁾ *Möhlau & Krohn*, B. **21**, 60 (1888).

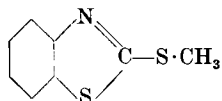
³⁾ Strukturformel festgestellt von *Mills, Clark & Aeschlimann*, Soc. **123**, 2362 (1923).

⁴⁾ *Möhlau & Klopfer*, B. **31**, 3164 (1898).

⁵⁾ *Rassow, Döhle & Reim*, J. pr. [2] **93**, 185 (1916).

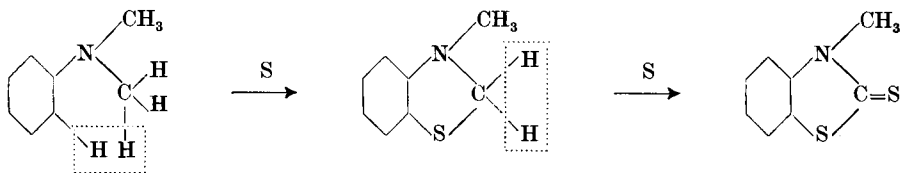
Es zeigte sich, dass sich reines Produkt aus dem Reaktionsgemisch durch Destillation allein gewinnen lässt. In einem Versuch in grösserem Masstab ergab sich eine Ausbeute von 34,0% an zwei Grad zu tief schmelzendem 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol. Dagegen wird die Ausbeute an Benzthiazol (isoliert wie von *Mills*¹⁾ angegeben) verschwindend klein, nämlich 0,3%.

Aus dem Reaktionsgemisch liess sich eine kleine Menge von 2-Methylmercapto-benzthiazol:



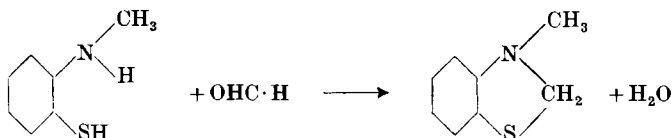
isolieren. Die so erhaltene Substanz schmolz bei 47—48°. Sonst stimmte sie in allen Eigenschaften mit der von *Hofmann* beschriebenen Verbindung überein. *Hofmann*²⁾ gibt einen Smp. von 52° an. In dieser Beziehung ist es interessant, festzustellen, dass *Levi*³⁾, der das 2-Methylmercapto-benzthiazol mit Hilfe einer anderen Methode darstellte, ebenfalls einen tieferen Schmelzpunkt (46°) als den von *Hofmann* angegebenen fand.

Wir waren der Meinung, dass das 3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazol als primäres Produkt gebildet wird. Da sich aber keine Spur von dieser Verbindung im Reaktionsgemisch nachweisen lässt, ist anzunehmen, dass die Verbindung sofort in das 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol übergeführt wird:



Um diese Ansicht näher zu prüfen, wurde das schon von *Mills, Clark & Aeschlimann*⁴⁾ beschriebene 3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazol dargestellt und der Einwirkung von Schwefel unterworfen.

Diese Verbindung war bequem durch Kondensation von 2-Methylamino-phenylmercaptan und Formaldehyd darzustellen:



Die Reaktion geht sehr glatt und mit befriedigender Ausbeute vor sich. Das 2-Methylamino-phenylmercaptan wurde seinerseits durch

¹⁾ *Mills*, Soc. **121**, 460 (1922).

²⁾ *Hofmann*, B. **20**, 1790 (1887).

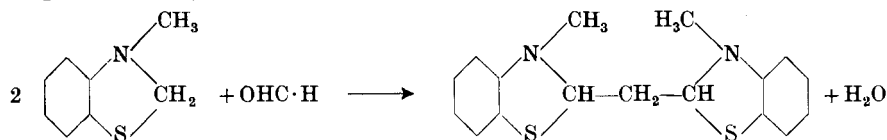
³⁾ *Levi*, G. **61**, 383 (1931); C. A. **26**, 118 (1932).

⁴⁾ *Mills, Clark & Aeschlimann*, Soc. **123**, 2353 (1923).

Kalischmelze des 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazols leicht erhalten (siehe *Rassow, Döhle & Reim*)¹⁾.

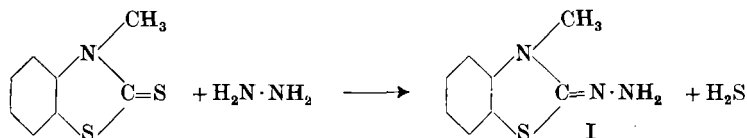
In der Tat lässt sich 3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazol durch Erhitzen mit der theoretischen Menge Schwefel fast quantitativ in 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol überführen. Die Reaktion fängt unter Schwefelwasserstoffentwicklung schon bei 135° an. Es ist deshalb selbstverständlich, dass sich kein 3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazol in dem Reaktionsgemisch finden lässt, das aus Dimethylanilin und Schwefel durch Zusammenerhitzen bei 260° entsteht.

Als Nebenprodukt der Kondensation des 2-Methylamino-phenyl-mercaptans mit Formaldehyd wurde eine Verbindung der Bruttoformel $C_{17}H_{18}N_2S_2$ erhalten. Es handelt sich wahrscheinlich um das Di-[3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazolyl-(2)]-methan:

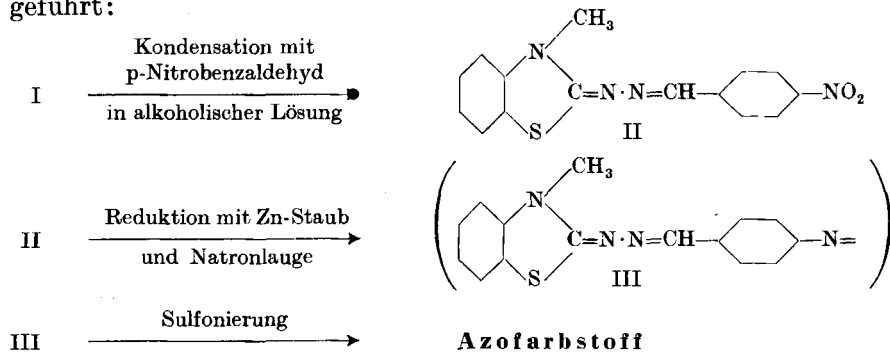


Weitere Reaktionen des 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazols.

Es wurde gefunden, dass sich das 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol sehr leicht quantitativ in das entsprechende 2-Hydrazono-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol²⁾ überführen lässt, indem man ersteres mit Hydrazinhydrat behandelt, wobei Schwefelwasserstoff abgespalten wird (siehe Experimenteller Teil):



Mit dieser Verbindung I wurden die folgenden Reaktionen durchgeführt:



¹⁾ *Rassow, Döhle & Reim*, J. pr. [2] **93**, 185 (1916).

²⁾ *Besthorn*, B. **43**, 1521 (1910).

(Siehe Diss. *K. Baker*, ETH., Zürich 1949, für praktische Angaben.) Die Ausbeuten in sämtlichen Stufen waren recht gut. Der erhaltene Farbstoff erwies sich wie Naphtamingelb NN als substantiv für Baumwolle. Doch gab er eine viel röttere Nuance; die Alkali- und die Lichtechtheit waren dagegen viel schlechter als diejenigen von Naphtamingelb NN. Das Produkt ist dazu sehr kalkempfindlich.

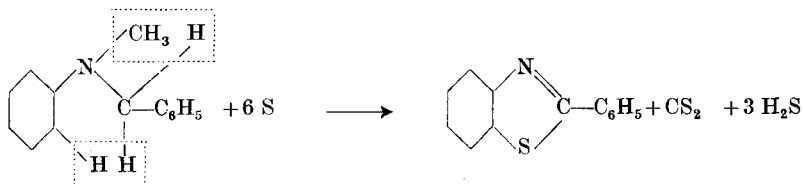
Reaktion zwischen Diäthylanilin und Schwefel.

Wir haben die schon von *Möhlau & Krohn*¹⁾ erforschte Reaktion zwischen Diäthylanilin und Schwefel wieder unter milderen Bedingungen wie für das Dimethylanilin untersucht. Es wurde gefunden, dass Schwefelwasserstoff bei 180—190° entwickelt wurde, aber dass ein schwarzes Pech sofort an den Wänden des Reaktionsgefäßes abgeschieden wurde. Durch Destillation des letzten Reaktionsgemisches liess sich nur wenig leichtes Öl vom Sdp. 180—190° erhalten. Dieses bestand hauptsächlich aus Anilin. Im Destillationskolben blieb ein schwarzes Pech zurück.

Reaktion zwischen N-Methyl-N-benzyl-anilin und Schwefel.

Wir haben gefunden, dass Methylbenzylanilin mit Schwefel hauptsächlich unter Bildung von Schwefelwasserstoff, Schwefelkohlenstoff und einer farblosen, kristallinen, bei 114° schmelzenden Verbindung reagiert. Diese Verbindung lässt sich durch den Mischschmelzpunkt als 2-Phenyl-benzthiazol²⁾ identifizieren.

Die Hauptreaktion zwischen Methylbenzylanilin und Schwefel findet nach folgender Gleichung statt:



Das Reaktionsgemisch lässt sich bequem durch Destillation in drei Fraktionen trennen: a) leichtes Öl, $K_{p,11}$ bis 100°; b) rohes Produkt, $K_{p,0,1}$ 125—185°; c) Rückstand (Pech).

Das leichte Öl besteht zur Hauptsache aus Anilin, welches sich durch Bildung von Acetanilid nachweisen lässt.

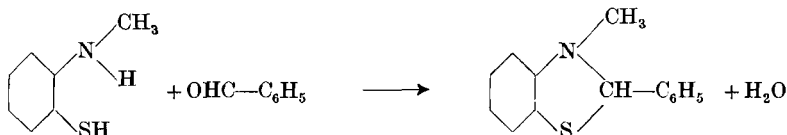
Die höchste Ausbeute an rohem Produkt b) wird erhalten, wenn man ein Mol Methylbenzylanilin mit 5 Grammatomen Schwefel reagieren lässt. Das sehr unreine rohe Produkt lässt sich durch Destilla-

¹⁾ *Möhlau & Krohn*, B. **21**, 60 (1888).

²⁾ *Hofmann*, B. **13**, 1236 (1880).

tion nicht befriedigend reinigen. Das 2-Phenyl-benzthiazol kann aber daraus dank seiner Löslichkeit in konz. Schwefelsäure rein isoliert werden. Ausbeute an reiner Verbindung 31,3%.

Ferner wurde 2-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol dargestellt, um zu prüfen, ob es als primäres Reaktionsprodukt gebildet wird. Diese Synthese gelang leicht durch Kondensation von 2-Methylamino-phenylmercaptan mit Benzaldehyd:



Die Verbindung wurde in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Bei 200° reagiert sie mit Schwefel unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff, wobei 2-Phenyl-benzthiazol entsteht. Es ist deshalb möglich, dass 2-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol als Zwischenstufe in der Reaktion von Methylbenzylanilin mit Schwefel auftritt.

Experimenteller Teil¹⁾.

Reaktion zwischen Dimethylanilin und Schwefel.

2-Thio-2,3-dihydro-benzthiazol. 1 Mol (121 g) reines, frisch destilliertes Dimethylanilin und 5 Grammatome (160 g) Schwefel werden in einen *Claisen*-Kolben von 300 cm³ gegeben. Man stellt diesen Kolben schräg, so dass das geschlossene Abflussrohr nach oben zeigt und somit das Destillat zurückfließen kann. Der gerade Hals des Kolbens trägt ein Thermometer, das in die Flüssigkeit im Gefäss taucht. In den gebogenen Hals wird ein luftgekühltes Steigrohr von ca. 1,2 m Höhe eingesetzt.

Der Kolbeninhalt wird zum Sieden erhitzt (Badtemperatur 220–230°; Temperatur des Kolbeninhaltes 190–195°). Mit Beginn des Siedens setzt Schwefelwasserstoffentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wird rasch dunkelorange. Diese Bedingungen werden bei ziemlich starkem Rückfluss 2,5–3 Stunden eingehalten. Nach dieser Zeit wird die Temperatur des Bades langsam auf 260–280° erhöht, bis nach total 4–5 Stunden die Schwefelwasserstoffentwicklung praktisch aufgehört und die Temperatur des Reaktionsgemisches 250–260° erreicht hat. Das Erhitzen wird nun abgebrochen, der Kolben vom Steigrohr befreit und zur Destillation geradegestellt. Unter 20–30 mm Druck wird eine hauptsächlich bei 100–120° siedende erste Fraktion, 24,3 g leichtes Öl, erhalten. Am Ende dieser Fraktion (wesentlich Anilin, Monomethylanilin und Dimethylanilin) steigt die Dampftemperatur plötzlich auf 180°. Nun wird die Destillation im Hochvakuum fortgesetzt. Zuerst geht eine kleine Menge von Benzthiazol über, aber bald erscheint der Hauptbestandteil dieser Fraktion, d. h. 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol, bei 185° und 0,1 mm (Badtemperatur 230–240°). Die Destillation wird weitergeführt, bis bei einer Badtemperatur von 280–300° Zersetzung eintritt. Am Ende dieser Fraktion steigt die Dampftemperatur bis auf 200–210°. 29 g schwarzes Pech bleiben im Kolben zurück.

Die Hauptfraktion vom Smp. 60–70°, die aus rohem 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol besteht, wiegt 84,4 g. Nach erneutem Destillieren dieses Produktes steigt sein

¹⁾ Ausführliche Angaben findet man in der Diss. K. Baker, ETH., Zürich 1949.

Schmelzpunkt auf 86—87°, um dann durch Umkristallisation aus Alkohol auf 88—89° zu steigen.

11,14 mg Subst. gaben 0,76 cm³ N₂ (6°, 721 mm)

C₈H₇NS₂ Ber. N 7,73% Gef. N 7,92%

2-Methylmercapto-benzthiazol. Aus dem Reaktionsgemisch zwischen Dimethylanilin und Schwefel lässt sich eine kleine Menge von einer tiefschmelzenden, schwachen Base isolieren. Diese wird aus Alkohol und Ligroin bis zum konstanten Schmelzpunkt von 47—48° umkristallisiert.

3,847 mg Subst. gaben 7,474 mg CO₂ und 1,330 mg H₂O

3,614 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N₂ (19°, 732 mm)

4,730 mg Subst. verbrauchten 5,141 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₈H₇NS₂ Ber. C 53,01 H 3,89 N 7,72 S 35,37%

Gef. „ 53,02 „ 3,87 „ 7,85 „ 34,85%

3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazol. Es werden 68,6 g reines, frisch destilliertes 2-Methylaminophenylmercaptan und 240 cm³ Eisessig gemischt. Dazu werden 48 g 40-proz. Formaldehyd (d. h. 30% Überschuss) bei 22° gegeben. Die Färbung der Lösung schlägt von blassgelb nach orange um und die Temperatur steigt auf 64°. Nach zwölfstündigem Stehen werden die ausgeschiedenen Kristalle des Nebenproduktes (14,6 g) (siehe unten) abfiltriert und die erhaltene Mutterlauge mit Natriumcarbonat-Lösung abgestumpft und dann ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers wird das zurückbleibende Öl im Vakuum destilliert.

Es werden so 42,3 g einer bei 133° und 11 mm siedenden Flüssigkeit erhalten, deren Eigenschaften vollkommen mit denjenigen des 3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazols von Mills, Clark & Aeschlimann¹⁾ übereinstimmen. Ausbeute 56,7%, berechnet auf 2-Methylamino-phenylmercaptan.

Zur Analyse wurde noch zweimal fraktioniert.

19,18 mg Subst. gaben 44,83 mg CO₂ und 10,63 mg H₂O

C₈H₉NS Ber. C 63,54 H 6,00% Gef. C 63,79 H 6,20%

Das Nebenprodukt (14,6 g) schmilzt bei 109—111°. Durch Umkristallisation aus Benzol-Alkohol und aus Eisessig steigt der Schmelzpunkt auf 112—113°.

21,76 mg Subst. gaben 51,89 mg CO₂ und 11,70 mg H₂O

19,45 mg Subst. gaben 1,57 cm³ N₂ (22°, 726 mm)

16,74 mg Subst. gaben 24,78 mg BaSO₄

C₁₇H₁₈N₂S₂ Ber. C 64,93 H 5,77 N 8,91 S 20,39%

Gef. „ 65,08 „ 6,01 „ 8,89 „ 20,33%

Die Verbindung, blassgelbe hexagonale Kristalle, ist in Benzol und Eisessig gut, in Aceton mässig und in Alkohol und Ligroin wenig löslich.

Reaktion zwischen 3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazol und Schwefel.

2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol. 7,44 g reines, frisch destilliertes 3-Methyl-2,3-dihydro-benzthiazol und 3,16 g Schwefel (die theoretische Menge) werden in einem 20 cm³ Wurstkolben zusammen erhitzt. Wenn die Temperatur des Kolbeninhaltes 135° erreicht, tritt kräftige Schwefelwasserstoffentwicklung ein. Man lässt die Temperatur innerhalb von 30 Minuten auf 200° steigen. Nach dieser Zeit hört die Schwefelwasserstoffentwicklung vollkommen auf. Nun wird im Hochvakuum destilliert. Bei 185° und 0,1 mm erhält man 8,4 g Produkt vom Smp. 83—88°. Durch einmalige Umkristallisation aus Alkohol werden 7,8 g einer reinen, bei 88—89° schmelzenden Verbindung erhalten, Mischschmelzpunkt mit authentischem, bei 88—89° schmelzendem 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol ebenso. Ausbeute an reinem 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol 87,5%.

¹⁾ Mills, Clark & Aeschlimann, Soc. **123**, 2353 (1923).

2-Hydrazono-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol. 1 g reines, bei 88–89° schmelzendes 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol wird mit 0,5 cm³ 90-proz. Hydrazinhydrat und 1,5 cm³ Alkohol in einem 10 cm³ Rundkolben gemischt und unter Rückfluss gekocht. Nach einer Stunde wird noch 0,5 cm³ 90-proz. Hydrazinhydrat zugegeben und das Reaktionsgemisch während weiteren zwei Stunden erhitzt. Die einheitliche Flüssigkeit im Kolben kristallisiert bei der Abkühlung. Die Kristalle werden gründlich mit etwas Wasser verrieben, abfiltriert, mit Wasser gut ausgewaschen, um Ammoniumsulfid, Hydrazin usw. zu entfernen, und bei 105° getrocknet. Es werden 0,96 g farblose, bei 140–142° schmelzende Kristalle erhalten; Ausbeute 97%.

Durch Umkristallisation aus Alkohol und Ligroin kann der Schmelzpunkt auf 141–142° erhöht werden.

21,28 mg Subst. gaben 41,70 mg CO₂ und 9,39 mg H₂O
 C₈H₉N₃S Ber. C 53,62 H 5,06% Gef. C 53,48 H 4,94%

Reaktion zwischen N-Methyl-N-benzyl-anilin und Schwefel.

2-Phenyl-benzthiazol. In der für die Reaktion zwischen Dimethylanilin und Schwefel verwendeten Anordnung werden 98,5 g (0,5 Mol) Methylbenzylanilin und 80 g (2,5 Grammatome) Schwefel in einem *Claisen*-Kolben von 200 cm³ erhitzt, bis energische Schwefelwasserstoffentwicklung eintritt (Badtemperatur 220°; Temperatur des Kolbeninhalts 200°). Das Reaktionsgemisch wird dunkelorange. Das Erhitzen wird während vier Stunden fortgesetzt. Nach dieser Zeit steigt die Badtemperatur auf 250°, die Temperatur des Kolbeninhalts auf 235° und die Schwefelwasserstoffentwicklung hört praktisch auf.

Nun wird destilliert. Unter einem Vakuum von 11 mm gehen bis 100° 7,1 g über, die unter gewöhnlichem Druck bei 181–186° sieden. Es handelt sich zur Hauptsache um Anilin. Jetzt wird im Hochvakuum weiter destilliert, bis starke Zersetzung bei einer Badtemperatur von 250–260° eintritt. Man erhält 67,9 g bei ungefähr 125–185° und 0,1 mm Vakuum. Es bleiben 44 g dunkelbraunes Pech zurück.

Die zweite Fraktion, die erstarrt, wird zerkleinert und mit 10 cm³ Ligroin (80–110°) gemischt. Der Brei wird abfiltriert, mit weiteren 10 cm³ Ligroin gewaschen und schliesslich gründlich abgesaugt.

Die so erhaltene, bei 85–105° schmelzende Substanz (55,0 g) wird unter energischem Rühren langsam zu 190 cm³ konz. Schwefelsäure gegeben. Die schwefelsaure Lösung wird abgesaugt und der Rest noch zweimal mit je 90 cm³ warmer konz. Schwefelsäure gerührt und abfiltriert. Es bleiben schliesslich 11,0 g einer gelben bei 117–119° schmelzenden Substanz zurück, die hauptsächlich aus Schwefel besteht.

Die schwefelsauren Auszüge werden auf Eis gegossen und auf 2500 cm³ gebracht. Die ausgeschiedene, schwachgelbe Substanz wird abgesaugt, gründlich mit Wasser ausgewaschen und in 55 cm³ Eisessig bei 100° gelöst. Dann werden 14 cm³ kochendes Wasser zugegeben und das Ganze wird auf Zimmertemperatur abgekühlt. Man erhält 33,0 g farblose, bei 112–113° schmelzende Nadeln; Ausbeute 31,3%, berechnet auf Methylbenzylanilin.

Durch weitere Umkristallisation aus Eisessig und Benzol lässt sich der Schmelzpunkt auf 114° erhöhen. Eine Mischprobe mit 2-Phenyl-benzthiazol, das mit Hilfe der *Hofmann*'schen Methode¹⁾ dargestellt wird, schmilzt ebenfalls bei 114°.

16,88 mg Subst. gaben 45,05 mg CO₂ und 6,42 mg H₂O
 C₁₃H₉NS Ber. C 73,92 H 4,30% Gef. C 73,71 H 4,30%

2-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol. Es werden 6,0 g reines frisch destilliertes 2-Methylamino-phenylmercaptan²⁾ und 9,0 cm³ reiner, frisch destillierter Benzaldehyd (100% Überschuss) in einem *Erlenmeyer*-Kolben von 50 cm³ Inhalt

¹⁾ *Hofmann*, B. **13**, 1236 (1880).

²⁾ *Rassow, Döhle & Reim*, J. pr. [2] **93**, 185 (1916).

zusammengegeben. Das Gemisch wird allmählich auf 150° erhitzt, wobei es unter Ausscheidung von Wassertröpfchen zum Sieden kommt. Diese Temperatur wird während fünf Minuten aufrechterhalten. Beim Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt zu einer gelben Kristallmasse. Die Kristalle werden auf Ton abgepresst und aus einer Mischung von 30 cm³ Eisessig und 3 cm³ Wasser umkristallisiert.

Es werden 9,0 g rhombische, farblose, bei 110—112° schmelzende Blättchen erhalten; Ausbeute 92%, berechnet auf 2-Methylamino-phenylmercaptan. Durch weitere Umkristallisation aus Eisessig und Alkohol lässt sich der Schmelzpunkt auf 112—113° erhöhen.

18,31 mg Subst. gaben 49,62 mg CO₂ und 9,72 mg H₂O

8,37 mg Subst. gaben 0,49 cm³ N₂ (25°, 719 mm)

19,61 mg Subst. gaben 20,39 mg BaSO₄

C₁₄H₁₃NS Ber. C 73,97 H 5,76 N 6,16 S 14,10%

Gef. „ 73,96 „ 5,94 „ 6,34 „ 14,26%

Das 2-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol ist in Benzol, Aceton, Tetrachlorkohlenstoff und Äther leicht, in Ligroin, Eisessig und Alkohol mässig löslich. Es ist leicht löslich in konz. Schwefel- und Salzsäure und lässt sich aus einer solchen Lösung leicht durch Wasser ausfällen.

Reaktion zwischen 2-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol und Schwefel. 5 g reines 2-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol und 2,83 g Schwefel (4 Grammatome Schwefel pro Mol) werden in einem 20 cm³ Wurstkolben erhitzt. Wenn die Temperatur des Kolbeninhalts 200° erreicht, tritt kräftige Entwicklung von Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff ein. Man lässt die Temperatur innerhalb 60 Minuten auf 230° steigen. Nach dieser Zeit hört die Entwicklung von Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff vollkommen auf. Nun wird im Vakuum destilliert.

Man gewinnt so 5,3 g eines schwefelhaltigen, bei 202° und 11 mm siedenden Produktes in Form von bei 100—107° schmelzenden Nadeln. Durch mehrmalige Umkristallisation aus Alkohol unter Abfiltrieren des Schwefels wird eine reine Substanz vom Smp. 114° erhalten, Mischprobe mit 2-Phenyl-benzthiazol ebenso. Dagegen schmilzt eine Mischprobe mit dem bei 112—113° schmelzenden Ausgangsmaterial bei 85—95°.

Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der technisch-chemischen Abteilung der Eidgenössischen Technischen Hochschule ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde die Reaktion von Dimethylanilin mit Schwefel unter Bildung von 2-Thio-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol in 34,0-proz. Ausbeute durchgeführt. Ausserdem wurden die Reaktionen von Diäthylanilin und N-Methyl-N-benzyl-anilin mit Schwefel untersucht, wobei in letzterem Fall 2-Phenyl-benzthiazol erhalten wurde.

Zürich, Techn.-chem. Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule.

257. Une nouvelle préparation du triméthyl-2,3,6-octadiène-2,6-al-8 (ϵ -méthylcitril)

par A. Rouvé et M. Stoll.

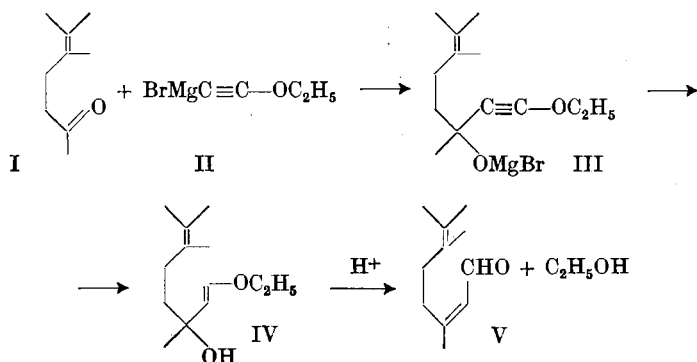
(14 X 50)

Le triméthyl-2,3,6-octadiène-2,6-al-8 (ϵ -méthyl-citril) entre dans la préparation de l'irone comme produit intermédiaire important¹⁾.

Un premier procédé pour l'obtenir en partant du γ -méthyl-linalol a déjà été décrit par l'un de nous, en collaboration avec A. Commarmon²⁾.

L'élégante méthode de D. A. van Dorp & J. F. Arens³⁾ pour la synthèse d'aldéhydes non saturés en α,β , en partant de cétones contenant deux atomes de carbone de moins, ouvre une nouvelle voie.

En appliquant la réaction de ces auteurs à la diméthylhepténone I, on devait aboutir au méthylcitril V suivant le schéma:



Nous avons constaté que cette synthèse est parfaitement réalisable et avons obtenu un rendement acceptable, de l'ordre de 45 % du rendement théorique⁴⁾.

De même que la première méthode, celle-ci conduit au mélange de deux méthylcitrils stéréoisomères. La proportion de chacun de ceux-ci n'a pas été déterminée, la séparation quantitative des deux semicarbazones fondant resp. à 207—209° et à 181—182° n'étant pas facile. Par contre, nous avons été étonnés de constater que 75 % de la

¹⁾ L. Ruzicka & H. Schinz, *Helv.* **23**, 959 (1940); H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel & Ch. Tavel, *Helv.* **30**, 1810 (1947); Y. R. Naves & A. V. Grampoloff, *Helv.* **32**, 2552 (1949).

²⁾ M. Stoll & A. Commarmon, *Helv.* **32**, 1354 (1949).

³⁾ *Nature* **160**, 189 (1947), *R.* **68**, 604 (1949); voir aussi J. Heilbron, E. R. M. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, *Soc.* **1949**, 1823.

⁴⁾ La méthode est susceptible d'amélioration.

dinitro-2,4-phénylhydrazone préparée avec le mélange fondait déjà nettement, à 145—146°, après une seule cristallisation. D'après *Naves, Bachmann & Grampoloff*¹⁾, elle correspondrait à la semicarbazone du F. 209°. Il semble donc à première vue que le mélange ait tendance à s'isomériser en un seul produit pendant la préparation de la dinitro-phénylhydrazone.

Partie expérimentale.

(les F. ne sont pas corrigés)

On a préparé une solution du magnésien du bromure d'éthyle en traitant 4,95 g (0,2 moles) de magnésium activé avec 24 g (0,22 moles) de bromure d'éthyle dans 120 cm³ d'éther absolu. Puis, on a introduit dans cette solution 13,98 g (0,2 moles) d'éthoxyacétyle (II)²⁾ dissous dans 90 cm³ d'éther absolu. Cette introduction se fit à 0° dans un appareil portant un réfrigérant à glace sèche (−80°) et dégagea 3,25 litres d'éthane (22°/730 mm) soit 65% de la quantité théorique. Par conséquent, on n'a utilisé dans la condensation suivante que 64% (0,1285 moles) de la quantité théorique de diméthylhepténone (I), soit 18 g. Cette dernière avait été préparée selon *Ruzicka & Schinz* (l. c.) et distillait sous 11 mm à 73°. On l'a dissoute dans 50 cm³ d'éther absolu et introduite peu à peu dans la solution du magnésien. Pour terminer la réaction, on a chauffé la solution à ébullition pendant 20 minutes. On la refroidit ensuite à −2° et on introduisit une solution froide de 80 g de NH₄Cl dans 250 cm³ d'eau. Après les lavages habituels, on s'est assuré que la dernière eau ne contenait plus d'ions Cl. Après séchage et distillation du dissolvant, il restait 28,3 g de parties neutres. Théoriquement, on en attendait 27 g.

Ce produit ne peut pas être distillé sans décomposition³⁾. On l'a donc réduit à l'état brut, ce qui exigea une grande quantité de catalyseur. A cet effet, on a réduit 0,7 g de Pd(OH)₂/CaCO₃ (6%) dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle. On a ensuite ajouté les 28,3 g de produit dissous dans 40 cm³ du même dissolvant. En 23 heures, le produit absorba 2,5 litres d'hydrogène (20°/845 mm). Théoriquement, 27 g devraient absorber dans ces conditions 2780 cm³. Le taux de réduction a donc été de 89,8%. Après filtration et distillation du dissolvant, on hydrolysa l'éther vinylique IV dissous dans de l'éther, avec 10 cm³ de HCl 10% aqueux, pendant 5 minutes. Après lavage à neutralité, etc., on obtint 22,35 g de méthylcitral V brut. Une première distillation permit de séparer 17 g d'une fraction de cœur, $E_{0,04 \text{ Torr}} = (54) - 61 - 76^\circ$; $d_4^{21,5} = 0,90$. Cette fraction contenait un peu d'halogène. Après traitement au sulfite hydrogénocarbonaté⁴⁾, on obtint 9,8 g de méthylcitral, titrant par oximation 99,8% d'aldéhyde. $E_{0,014 \text{ Torr}} = 56^\circ - 58^\circ$; $d_4^{23,5} = 0,8960$; $n_D^{25} = 1,4899$.

C₁₁H₁₈O (V) Calculé C 79,47 H 10,91% Trouvé C 79,25 H 10,94%

Semicarbazone: 0,91 g de méthylcitral (V) donnèrent 1,18 g de semicarbazone brute. F. (173) 191—196°. Par de multiples cristallisations dans le méthanol, on a séparé 0,15 g, F. 202—203°, et 0,13 g, F. 178—181°. Le reste fondait entre ces deux limites.

Dinitro-2,4-phénylhydrazone: 0,91 g de méthylcitral (V) ont été dissous dans 10 cm³, de méthanol et mélangés avec 1,1 g de dinitrophénylhydrazine dans 11 cm³ d'acide acétique glacial contenant quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Après 2 heures

¹⁾ Helv. **30**, 1605 (1947).

²⁾ Préparé selon la méthode indiquée par *J. Heilbron*, Soc. **1949**, 1824, et distillé sur KOH. $E_{732} = 48^\circ - 50^\circ$, $d_4^{19} = 0,805$.

³⁾ Une seule fois, nous avons réussi une distillation. $E_{0,5 \text{ mm}} 90 - 97^\circ$ mais à la redistillation, 4 jours plus tard, le produit se décomposa.

⁴⁾ *Stoll & Commarmont*, l. c.

sans chauffer, on a filtré la dinitrophénylhydrazone: 1,79 g. Paillettes de couleur rouge-orange. F. 140–141°, 0,5 g de ce produit ont donné après une seule cristallisation dans le méthanol 0,38 g, F. 145–146°.

RÉSUMÉ.

On a préparé le ϵ -méthyleitral par la méthode de *van Dorp & Arens*.

Genève, Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie*,
Succrs de Chuit, Naef & Cie.

258. Über China-Alkaloide.

9. Mitteilung¹⁾.

Über den Einfluss der Konfiguration auf die Basizität und über die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9

von V. Prelog und O. Häfliger.

(17. X. 50.)

Die früheren stereochemischen Untersuchungen an den Hauptalkaloiden der China-Reihe (Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin) führten zur konfigurativen Verknüpfung des Kohlenstoffs 3 mit der Reihe der einfachen Methine von der allgemeinen Formel $\text{CHR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ und zur Bestimmung der relativen Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 8²⁾. Wenn man a) die *Fischer'sche* Konvention³⁾ für die Darstellung der Tetraeder-Modelle durch Projektionsformeln benützt und b) die von *Levene* und *Freudenberg*⁴⁾ angenommene willkürliche Zuteilung der absoluten Konfiguration für die Methine verwendet, so lassen sich die bisherigen Ergebnisse durch die Projektionsformeln I und II darstellen.

Um die Konfiguration der erwähnten Alkaloide vollständig zu bestimmen, bleibt noch die Aufgabe übrig, die relative Konfiguration des Kohlenstoffatoms 9 gegenüber den anderen asymmetrischen Kohlenstoffatomen zu bestimmen.

Aus dem Vergleich der optischen Drehungsvermögen hat man schon vor längerer Zeit geschlossen⁵⁾, dass die Alkaloide Cinchonidin,

¹⁾ 8. Mitt. Helv. **33**, 164 (1950).

²⁾ Vgl. V. Prelog & E. Zaldán, Helv. **27**, 535, 545 (1944).

³⁾ E. Fischer, B. **24**, 2683 (1891). Nach dieser Konvention stellt der horizontale Strich in der Projektion die vordere Kante des Tetraeders dar.

⁴⁾ K. Freudenberg, Stereochemie, S. 679, Leipzig und Wien 1932. Die Zuteilung geht auf einen Vorschlag von P. A. Levene zurück. Levene verwendete jedoch in seinen Arbeiten zur Darstellung der Tetraedermodelle die Projektionsweise, welche der Fischer'schen entgegengesetzt ist, vgl. H. Gilman, Organic Chemistry, 1st ed., Vol. II, S. 1804, New York 1938.

⁵⁾ Vgl. T. A. Henry, The Plant Alkaloids, 4th ed., S. 443ff, London 1949.

sans chauffer, on a filtré la dinitrophénylhydrazone: 1,79 g. Paillettes de couleur rouge-orange. F. 140–141°, 0,5 g de ce produit ont donné après une seule cristallisation dans le méthanol 0,38 g, F. 145–146°.

RÉSUMÉ.

On a préparé le ϵ -méthyleitral par la méthode de *van Dorp & Arens*.

Genève, Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie*,
Succrs de Chuit, Naef & Cie.

258. Über China-Alkaloide.

9. Mitteilung¹⁾.

Über den Einfluss der Konfiguration auf die Basizität und über die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9

von V. Prelog und O. Häfliger.

(17. X. 50.)

Die früheren stereochemischen Untersuchungen an den Hauptalkaloiden der China-Reihe (Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin) führten zur konfigurativen Verknüpfung des Kohlenstoffs 3 mit der Reihe der einfachen Methine von der allgemeinen Formel $\text{CHR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ und zur Bestimmung der relativen Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 8²⁾. Wenn man a) die *Fischer'sche* Konvention³⁾ für die Darstellung der Tetraeder-Modelle durch Projektionsformeln benützt und b) die von *Levene* und *Freudenberg*⁴⁾ angenommene willkürliche Zuteilung der absoluten Konfiguration für die Methine verwendet, so lassen sich die bisherigen Ergebnisse durch die Projektionsformeln I und II darstellen.

Um die Konfiguration der erwähnten Alkaloide vollständig zu bestimmen, bleibt noch die Aufgabe übrig, die relative Konfiguration des Kohlenstoffatoms 9 gegenüber den anderen asymmetrischen Kohlenstoffatomen zu bestimmen.

Aus dem Vergleich der optischen Drehungsvermögen hat man schon vor längerer Zeit geschlossen⁵⁾, dass die Alkaloide Cinchonidin,

¹⁾ 8. Mitt. Helv. **33**, 164 (1950).

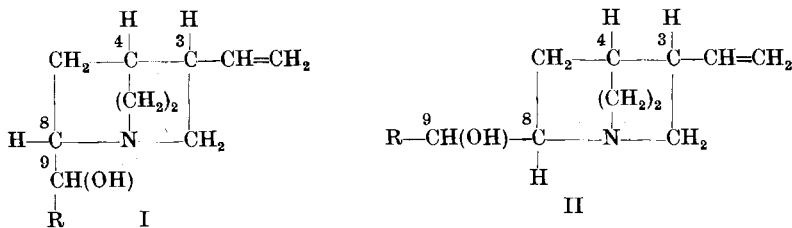
²⁾ Vgl. V. Prelog & E. Zaldán, Helv. **27**, 535, 545 (1944).

³⁾ E. Fischer, B. **24**, 2683 (1891). Nach dieser Konvention stellt der horizontale Strich in der Projektion die vordere Kante des Tetraeders dar.

⁴⁾ K. Freudenberg, Stereochemie, S. 679, Leipzig und Wien 1932. Die Zuteilung geht auf einen Vorschlag von P. A. Levene zurück. Levene verwendete jedoch in seinen Arbeiten zur Darstellung der Tetraedermodelle die Projektionsweise, welche der Fischer'schen entgegengesetzt ist, vgl. H. Gilman, Organic Chemistry, 1st ed., Vol. II, S. 1804, New York 1938.

⁵⁾ Vgl. T. A. Henry, The Plant Alkaloids, 4th ed., S. 443ff, London 1949.

Chinin, 9-Epi-cinchonin und 9-Epi-chinidin die gleiche Konfiguration am Kohlenstoffatom 9 besitzen, woraus für Cinchonin, Chinidin,



Cinchonidin
9-Epi-cinchonidin

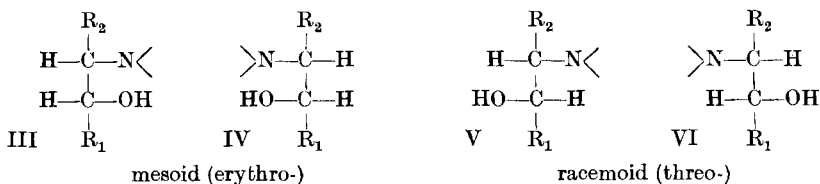
Cinchonin
9-Epi-cinchonin

R = 6'-Methoxy-chinolyl-(4')

Chinin
9-Epi-chinin

Chinidin
9-Epi-chinidin

9-Epi-cinchonidin und 9-Epi-chinin folgt, dass sie ebenfalls die untereinander gleiche, aber spiegelbildliche Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom haben müssen. Die Bestimmung der relativen Konfiguration des Kohlenstoffatoms 9 gegenüber den anderen asymmetrischen Kohlenstoffatomen kann man deshalb auf die Beantwortung der Frage zurückführen, ob die Alkaloide der normalen oder diejenigen der 9-Epi-Reihe die mesoide (erythro-) (III, IV) bzw. die racemoide (threo-) (V, VI) Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9 besitzen.



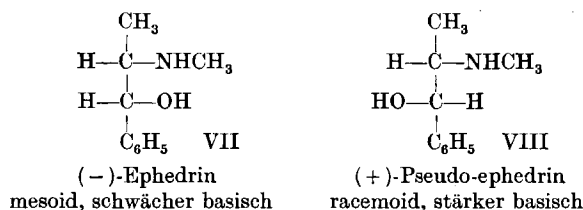
Die Aufgabe ist deshalb schwieriger als die früher durchgeführten Konfigurationsbestimmungen an den Kohlenstoffatomen 3, 4 und 8, weil das Kohlenstoffatom 9 nicht einem starren System angehört wie jene. Wir glauben, dass eine Lösung auf folgendem Wege möglich ist.

Wie schon *P. Rabe & W. Schuler*¹⁾ hervorgehoben haben, sind von den am Kohlenstoffatom 9 stereoisomeren China-Alkaloiden immer diejenigen der normalen Reihe weniger basisch als die entsprechenden 9-Epimeren. Die relative Konfiguration der Kohlenstoffatome 8 und 9 hat also einen starken Einfluss auf die Basizität. Man kann nun den Einfluss der Konfiguration auf die Basizität bei China-Alkaloiden und bei analog gebauten diastereomeren α -Amino-alkoholen, mit bekannter Konfiguration

¹⁾ B. 76, 251 (1943).

vergleichen und dann bei China-Alkaloiden aus der Basizität auf die Konfiguration schliessen. Eine solche Konfigurationsbestimmung wird um so mehr Gewicht besitzen, je besser es gelingt, für den Zusammenhang zwischen Konfiguration und Basizität eine theoretische Erklärung zu finden.

Als stereochemisch eingehend untersuchte Vergleichsverbindungen kommen zu diesem Zweck besonders das (–)-Ephedrin und (+)-Pseudo-ephedrin in Frage. Diesen Alkaloiden kommen auf Grund der *Fischer'schen* Konvention für die Darstellung des Tetraeders durch Projektionsformeln¹⁾ und auf Grund der von *Fischer* für sekundäre Carbinole gewählten absoluten Konfiguration²⁾ die Projektionsformeln VII und VIII zu³⁾.



Nach den Literaturangaben⁴⁾ ist das Ephedrin, also die mesoide Form, schwächer basisch als das racemoide Pseudo-ephedrin. Man kann daraus mit Vorbehalt folgern, dass auch in der China-Alkaloid-Reihe den schwächer basischen normalen Alkaloiden die mesoide und ihren 9-Epimeren die racemoide Konfiguration zukommt. Daraus ergeben sich für die Hauptalkaloide der China-Reihe unter Anwendung der am Anfang der vorliegenden Arbeit erwähnten Voraussetzungen (*Levene-Freudenberg's* absolute Konfiguration für Methine, *Fischer'sche* Konvention für die Projektionsformeln) die vollständigen Projektionsformeln IX bis XVI, in welchen die Konfiguration aller asymmetrischen Kohlenstoffatome wiedergegeben ist.

Die Konfigurationsbestimmungen in der Reihe der China-Alkaloide erlauben, auf indirektem Wege die *Levene-Freudenberg'sche* absolute Konfiguration für Methine mit der *Fischer'schen* für sekundäre Carbinole zu verknüpfen. Wir sind bei unseren Überlegungen von der *Levene-Freudenberg'schen* Annahme ausgegangen, dass die linksdrehenden Methine die absolute Konfiguration XVII besitzen, und sind schliesslich zur Schlussfolgerung gekommen, dass die Alkaloide: Cinchonidin, Chinin, 9-Epi-cinchonin und 9-Epi-chinidin

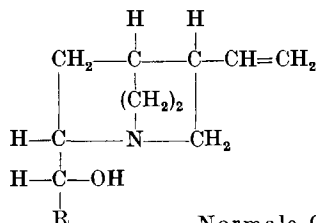
¹⁾ Vgl. Anm. 3 auf S. 2021.

²⁾ B. **24**, 2683 (1891).

³⁾ Vgl. insbesondere K. *Freudenberg*, Am. Soc. **54**, 234 (1932) und A. **510**, 223 (1934).

⁴⁾ Vgl. L. H. *Welsh*, Am. Soc. **71**, 3503 (1949).

die Konfiguration XVIII am Kohlenstoffatom 9 besitzen. Erfahrungsgemäss sind sekundäre Carbinole mit einer solchen Konfiguration



Normale China-Alkaloide
mesoid, schwächer basisch

R = Chinolyl-(4')

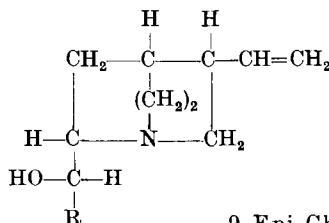
IX Cinchonidin

X Cinchonin

R = 6'-Methoxy-chinolyl-(4')

XI Chinin

XII Chinidin



9-Epi-China-Alkaloide
racemoid, stärker basisch

R = Chinolyl-(4')

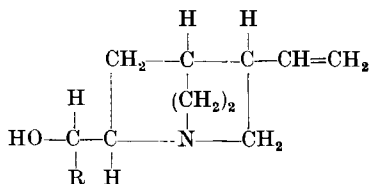
XIII 9-Epi-cinchonidin

XIV 9-Epi-cinchonin

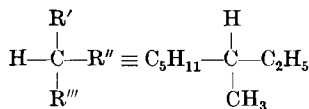
R = 6'-Methoxy-chinolyl-(4')

XV 9-Epi-chinin

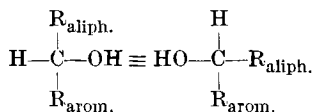
XVI 9-Epi-chinidin



nach *Fischer* linksdrehend wie z. B. die (—)-D-Mandelsäure oder das (—)-Ephedrin. Tatsächlich besitzt auch das Kohlenstoffatom 9 in den letzterwähnten China-Alkaloiden einen stark negativen Drehungsbeitrag. Man kann daraus schliessen, dass die von *Levene* und *Freudenberg* für Methine gewählte absolute Konfiguration mit derjenigen für sekundäre Carbinole nach *Fischer* übereinstimmt.



XVII $\text{R}''' > \text{R}'' > \text{R}' > \text{H}$



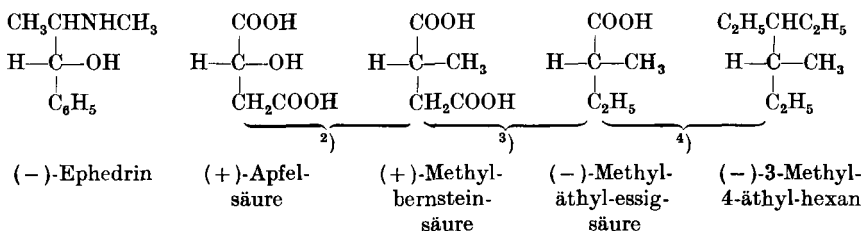
XVIII

Die Annahme, dass das Kohlenstoffatom 9 in China-Alkaloiden, welches einen negativen Drehungsbeitrag liefert, eine analoge Konfiguration besitzt wie das entsprechende asymmetrische Kohlenstoffatom in (—)-Ephedrin, wurde schon von *H. Emde*¹⁾ gemacht und durch Versuche gestützt.

¹⁾ Helv. 15, 567 (1932).

Ausgehend von dieser plausiblen Annahme kann man auch den umgekehrten Weg gehen. Man kann nämlich auf eine andere, unabhängige Weise zeigen, dass die *Fischer*'sche absolute Konfiguration für sekundäre Carbinole und die *Levene-Freudenberg*'sche für Methine miteinander übereinstimmen¹⁾ und daraus schliessen, dass auch die von uns auf Grund der Basizitäten abgeleiteten Konfigurationen an den Kohlenstoffatomen 8 und 9 der China-Alkaloide richtig sind.

Die experimentelle Verknüpfung der beiden zuerst willkürlich gewählten absoluten Konfigurationen gelang *A. Fredga*²⁾, der mit Hilfe der Methode der partiellen Racemate die relative Konfiguration der Methyl-bernsteinsäure gegenüber der Apfelsäure bestimmt hat. Da man einerseits die relative Konfiguration von Ephedrin gegenüber Apfelsäure kennt und anderseits die Methyl-bernsteinsäure mit Methyl-äthyl-essigsäure und somit auch mit 3-Methyl-4-äthyl-hexan aus Chinin verknüpft hat, so ergeben sich daraus die folgenden konfigurativen Zusammenhänge, welche zeigen, dass die *Levene-Freudenberg*'schen und die *Fischer*'schen Konfigurationen richtig zueinander gewählt worden sind.



Ein solcher zweiter unabhängiger Beweis war sehr erwünscht, da *W. E. Doering*, *G. Cortes* & *L. H. Knox*⁵⁾ auf Grund von Überlegungen über den sterischen Verlauf der Hydrierung von Chinidon den normalen China-Alkaloiden die racemoide Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9 zugeschrieben haben, also zu einem anderen Ergebnis als wir gekommen sind. Eine genauere Nachprüfung der erwähnten Überlegungen zeigt jedoch, dass man auf diesem Wege zu keiner eindeutigen Schlussfolgerung kommen kann.

Die für die China-Alkaloide abgeleiteten Projektionsformeln IX bis XVI sind in derselben Weise gezeichnet wie die gebräuchlichen Projektionsformeln der Kohlenhydrate, der α -Aminosäuren und der mit diesen verknüpften Verbindungen. Wenn man dagegen die absoluten Konfigurationen nach *S. F. Boys*⁶⁾ als Grundlage verwendet,

¹⁾ Über unvollendete Versuche zur direkten Verknüpfung der beiden optischen Reihen vgl. *K. Freudenberg*, *H. Meisenheimer*, *J. T. Lane* & *E. Plankenhorn*, *A.* **543**, 162 (1940).

²⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung in *The Svedberg Festschrift*, Uppsala 1945, S. 261.

³⁾ Vgl. *K. Freudenberg*, *Stereochemie*, S. 680, Wien und Leipzig 1933.

⁴⁾ *V. Prelog* & *E. Zálán*, *Helv.* **27**, 545 (1944).

⁵⁾ *Am. Soc.* **69**, 1700 (1947).

⁶⁾ *Proc. Roy. Soc. (London)*, **A 144**, 655 (1934).

so erhält man Projektionsformeln, welche zu den unseren spiegelbildlich sind. Sollte sich einmal zeigen, dass die von *Fischer* und *Levene-Freudenberg* gewählten absoluten Konfigurationen unrichtig sind, wofür sich in neuerer Zeit die Anzeichen mehren¹⁾, so wird es wohl am einfachsten sein, die *Fischer'sche* Konvention für die Darstellung der Modelle durch Projektionsformeln umzukehren, d. h. die horizontale Linie als die Projektion der hinteren Kante des Kohlenstofftetraeders anzusehen.

Da die Literaturangaben über die für unsere Überlegungen wichtigen Dissoziationskonstanten teilweise nur qualitativer Natur waren, haben wir sie nach der von uns für andere ähnliche Zwecke verwendeten Mikromethode durch elektrometrische Titration mit einer Glaselektrode bestimmt²⁾. Die in 80-proz. Methyl-cellosolve gemessenen Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Lösungsmittel 80-proz. Methyl-cellosolve, c etwa $3 \cdot 10^{-3}$ -n.

Verbindung	t	pK _A	Δ pK _A
(-)-Ephedrin	22	9,14	0,08
(+)-Pseudo-ephedrin	22	9,22	
(-)-N-Methyl-ephedrin	27	8,50	0,31
(+)-N-Methyl-pseudo-ephedrin	27	8,81	
Chinin	21	7,73	0,71
9-Epi-chinin	21	8,44	
Chinidin	23	7,95	0,37
9-Epi-chinidin	23	8,32	

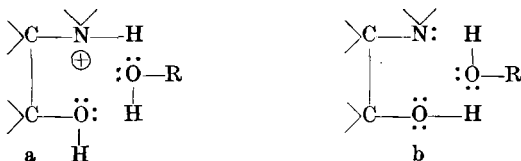
Wenn man den Einfluss der Konfiguration auf die Dissoziationskonstanten der diastereomeren α -Amino-alkohole erklären will, so muss man wohl annehmen, dass die Wechselwirkung zwischen den stark polaren Gruppen: dem Hydroxyl einerseits und der Amino-Gruppe bzw. dem konjugierten Ammonium-Ion andererseits in der mesoiden und in der racemoiden Form verschieden ist³⁾. Eine solche Wechselwirkung kann man sich als Feldeffekt vorstellen; es ist jedoch viel wahrscheinlicher, dass sich zwischen den beiden polaren Gruppen unter Beteiligung des Lösungsmittels Wasserstoffbrücken bilden. Es ist zu erwarten, dass von den beiden Möglichkeiten für eine Wasserstoffbrückenbildung, a und b, diejenige nach a, welche die zur Base

¹⁾ Vgl. z. B. J. Waser, J. Chem. Physics **17**, 498 (1949), aber auch die Einwände dagegen, E. E. Turner & K. Lonsdale, ibid. **18**, 156 (1950).

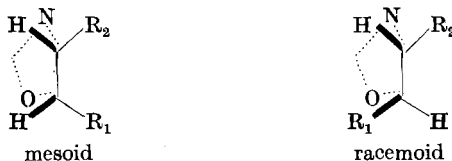
²⁾ Vgl. V. Prelog & O. Häfliger, Helv. **32**, 1851 (1949).

³⁾ Vgl. G. E. K. Branch & M. Calvin, The Theory of Organic Chemistry, S. 228, New York 1941.

konjugierte Säure stabilisiert, einen viel grösseren Beitrag liefern wird. Die Faktoren, welche einer Wasserstoffbrückenbildung entgegenwirken, werden somit zur Schwächung der Base beitragen.



Die Bildung einer Brücke zwischen dem Hydroxyl und der Amino- bzw. der Ammonium-Gruppe bedingt in der mesoiden Form eine räumliche Annäherung der beiden anderen grossen Substituenten, des Phenyls und des Methyls bei Ephedra-Alkaloiden bzw. des Chinolyls und des Chinuclidin-Restes bei China-Alkaloiden (vgl. die schematische Zeichnung weiter unten), welche durch gegenseitige Abstossung der Brückenbildung entgegenwirken¹⁾. In der racemoiden Form ist die räumliche Verteilung der Substituenten an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen für die Brückenbildung günstiger, und deshalb ist die mesoide Form schwächer basisch als die racemoide. Dadurch finden die bei Ephedra-Alkaloiden beobachteten Zusammenhänge zwischen Basizität und Konfiguration eine plausible Erklärung und zugleich wird auch die Anwendung der Basizitätsmessungen für die Konfigurationsbestimmung in der China-Alkaloid-Reihe theoretisch begründet.



Um die Annahme von Wasserstoffbrücken unter Teilnahme von Lösungsmitteln experimentell zu stützen, haben wir die pK_A-Werte bei den Ephedra-Alkaloiden, wo es die Löslichkeit erlaubt, auch in Wasser mit und ohne Zugabe von Kaliumchlorid (Ionenstärke ~ 4) bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Der Einfluss der Konfiguration auf die Basizität ist erwartungsgemäss viel grösser in wässriger Lösung als in 80-proz. Methylcellosolve, durch Zugabe eines starken Elektrolyten wird er dagegen wieder kleiner.

Es sei noch auf den quantitativen Unterschied in der Beeinflussung der Basizität durch die Konfiguration bei den sekundären Basen (–)-Ephedrin und (+)-Pseudo-ephedrin einerseits und den

¹⁾ Vgl. W. J. Close, J. Org. Chem. **15**, 1131 (1950).

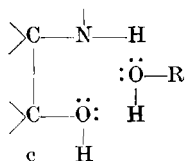
Tabelle 2.

Lösungsmittel: Wasser

c etwa $3 \cdot 10^{-3}$ -n.

Verbindung	t	pK _A	Δ pK _A
(-)-Ephedrin	22	9,58	0,16
(+)-Pseudo-ephedrin	22	9,74	
(-)-N-Methyl-ephedrin	26	9,22	0,80
(+)-N-Methyl-pseudo-ephedrin	26	10,02	
(-)-N-Methyl-ephedrin + KCl	26	9,66	0,57
(+)-N-Methyl-pseudo-ephedrin + KCl	26	10,23	

tertiären Basen (–)-N-Methyl-ephedrin, (+)-N-Methyl-pseudo-ephedrin und China-Alkaloiden anderseits hingewiesen. Dieser ist möglicherweise auf eine dritte Art von Wasserstoffbrückenbildung c bei den sekundären Basen zurückzuführen, welche die Base gegenüber der konjugierten Säure stabilisiert und den Einfluss der Wasserstoffbrücke nach a paralisiert.



Da die relative Stärke der verschiedenen möglichen Wasserstoffbrücken bei α -Amino-alkoholen mit sekundären und besonders mit primären Amino-Gruppen schwer abzuschätzen ist, wird man den Einfluss der Konfiguration auf die Basizität bei solchen Verbindungen unter Umständen nicht eindeutig voraussehen können. Die Schlussfolgerungen, die wir aus dem Unterschied in der Basizität von (–)-Ephedrin und (+)-Pseudo-ephedrin gezogen haben, sind also nur deshalb berechtigt, weil sie durch Messungen an ihren N-Methyl-Derivaten bestätigt werden konnten.

Wir danken den HH. Professor *R. B. Woodward*, Cambridge, Mass., und Professor *W. v. E. Doering*, New York, für die Überlassung von 9-Epi-chinin und 9-Epi-chinidin.

Zusammenfassung.

Auf Grund von experimentell bestimmten Dissoziationskonstanten des Stereoisomeren-Paares: (–)-Ephedrin, (+)-Pseudo-ephedrin und ihrer N-Methyl-Derivate, sowie von theoretischen Überlegungen wurde geschlossen, dass bei α -Amino-alkoholen vom Typus III bis VI die racemoide Form basischer ist als die mesoide, besonders wenn die Amino-Gruppe tertiär ist.

Dieses Ergebnis wurde zur Bestimmung der relativen Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9 bei den China-Alkaloiden verwendet. Den weniger basischen normalen Alkaloiden kommt somit die mesoide, den stärker basischen 9-Epimeren dagegen die racemoide Konfiguration an diesen asymmetrischen Kohlenstoffatomen zu.

Da dadurch die Konfiguration aller 4 asymmetrischen Kohlenstoffatome bestimmt ist, war es möglich, für die Hauptalkaloide der China-Reihe die vollständigen Projektionsformeln (IX bis XVI) anzugeben, durch welche ihre Konfiguration relativ zu der Reihe der Zucker und α -Aminosäuren einerseits und der Terpene andererseits wiedergegeben ist.

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

259. Contribution à l'étude du système quinaire



I. Généralités. Diagrammes de solubilité de systèmes quinaires

par R. Flatt.

(18 X 50)

Généralités.

1. Les matières premières les plus importantes pour la fabrication des engrais chimiques sont les suivantes:

KCl	extrait de la sylvinite ou de la carnallite,
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	sous forme de phosphorite ou d'apatite,
NH_3	obtenu à partir de l'azote atmosphérique,
HNO_3	préparé par oxydation de l'ammoniac.

L'acide sulfurique utilisé en grande quantité pour la fabrication du sulfate d'ammonium et du superphosphate doit être considéré comme une matière auxiliaire. En effet, il ne renferme aucun élément fertilisant et seul le cation H^+ représente une valeur réelle; l'anion SO_4^{--} n'est que son support.

Par contre, dans l'acide nitrique les deux ions H^+ et NO_3^- sont des constituants utiles: l'anion renferme l'élément fertilisant N, le cation H^+ peut servir à la fixation de l'ammoniac, ce qui permet de remplacer le sulfate d'ammonium par le nitrate d'ammonium, engrais azoté exempt de support et de ballast non fertilisants. L'acide nitrique peut encore s'employer à la place de l'acide sulfurique pour la solubilisation des phosphates naturels. On évite ainsi la formation du sulfate de calcium, ballast gênant du superphosphate.

Par l'action de l'acide nitrique de haute concentration sur la phosphorite, on fabrique le nitrophosphate, engrais mixte très apprécié à teneur élevée en matière fertilisante (7,7% N; 17% P_2O_5).

Dieses Ergebnis wurde zur Bestimmung der relativen Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9 bei den China-Alkaloiden verwendet. Den weniger basischen normalen Alkaloiden kommt somit die mesoide, den stärker basischen 9-Epimeren dagegen die racemoide Konfiguration an diesen asymmetrischen Kohlenstoffatomen zu.

Da dadurch die Konfiguration aller 4 asymmetrischen Kohlenstoffatome bestimmt ist, war es möglich, für die Hauptalkaloide der China-Reihe die vollständigen Projektionsformeln (IX bis XVI) anzugeben, durch welche ihre Konfiguration relativ zu der Reihe der Zucker und α -Aminosäuren einerseits und der Terpene andererseits wiedergegeben ist.

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

259. Contribution à l'étude du système quinaire



I. Généralités. Diagrammes de solubilité de systèmes quinaires

par R. Flatt.

(18 X 50)

Généralités.

1. Les matières premières les plus importantes pour la fabrication des engrais chimiques sont les suivantes:

KCl	extrait de la sylvinite ou de la carnallite,
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	sous forme de phosphorite ou d'apatite,
NH_3	obtenu à partir de l'azote atmosphérique,
HNO_3	préparé par oxydation de l'ammoniac.

L'acide sulfurique utilisé en grande quantité pour la fabrication du sulfate d'ammonium et du superphosphate doit être considéré comme une matière auxiliaire. En effet, il ne renferme aucun élément fertilisant et seul le cation H^+ représente une valeur réelle; l'anion SO_4^{--} n'est que son support.

Par contre, dans l'acide nitrique les deux ions H^+ et NO_3^- sont des constituants utiles: l'anion renferme l'élément fertilisant N, le cation H^+ peut servir à la fixation de l'ammoniac, ce qui permet de remplacer le sulfate d'ammonium par le nitrate d'ammonium, engrais azoté exempt de support et de ballast non fertilisants. L'acide nitrique peut encore s'employer à la place de l'acide sulfurique pour la solubilisation des phosphates naturels. On évite ainsi la formation du sulfate de calcium, ballast gênant du superphosphate.

Par l'action de l'acide nitrique de haute concentration sur la phosphorite, on fabrique le nitrophosphate, engrais mixte très apprécié à teneur élevée en matière fertilisante (7,7% N; 17% P_2O_5).

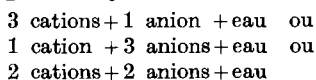
2. Pour l'étude des transformations chimiques dans des systèmes composés de substances solides et liquides, on se sert avec avantage de diagrammes de solubilité. Le système qui comprend, outre l'eau comme solvant, tous les ions des matières premières énumérées ci-dessus, donc les 8 constituants H_2O , K^+ , Ca^{++} , NH_4^+ , H^+ , Cl^- , PO_4^{---} et NO_3^- , possède 7 constituants indépendants. (A cause de la relation

$$\Sigma \text{équivalents-g cations} = \Sigma \text{équivalents-g anions}$$

seuls 6 des 7 ions sont des constituants indépendants.)

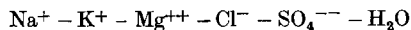
Il est pratiquement impossible d'établir le diagramme de solubilité de ce système compliqué à 7 constituants indépendants. Si l'on veut faire œuvre utile dans ce domaine, on doit étudier des systèmes qui ne renferment qu'une partie des constituants cités.

3. On connaît les diagrammes de solubilité de nombreux systèmes ternaires composés d'eau et de 3 ions (2 cations + 1 anion ou 1 cation + 2 anions) ainsi que de systèmes quaternaires formés de



Par contre, très peu de systèmes à 5 constituants indépendants (systèmes quinaires) ont fait l'objet d'une étude en vue de l'établissement de diagrammes de solubilité.

4. Le système quinaire le mieux connu est le «système des sels océaniques»



Les travaux fondamentaux ont été exécutés par *van 't Hoff*¹⁾. Ils ont été poursuivis et complétés par un grand nombre de chimistes spécialisés dans le domaine des équilibres hétérogènes (*Jänecke*²⁾, *D'Ans*³⁾, etc.). Retenons toutefois que, jusqu'à présent, ce système n'a pas été étudié d'une façon complète. On s'est occupé des systèmes ternaires et quaternaires limites, puis on a essentiellement traité les régions du système quinaire dans lesquelles apparaissent des solutions simultanément saturées en NaCl et en 1, 2 ou 3 autres sels. Les solutions non saturées de NaCl, mais saturées d'autres sels sont incomplètement connues.

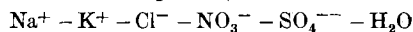
Les diagrammes de solubilité de ce système qui, à cause de l'existence de nombreux sels doubles, sont très compliqués rendent de précieux services pour l'étude de la formation des sels potassiques naturels. D'autre part, ils constituent la base scientifique pour l'établissement des divers procédés de fabrication dans l'industrie potassique.

¹⁾ *J. H. van 't Hoff*, Untersuchungen über die Bildungsverhältnisse der ozeanischen Salzablagerungen, insbesondere des Stassfurter Salzlagers, 1912.

²⁾ *E. Jänecke*, Die Entstehung der deutschen Kalisalzlager, 1933.

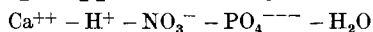
³⁾ *J. D'Ans*, Die Lösungsgleichgewichte der Systeme der Salze ozeanischer Salzablagerungen, 1933.

5. *Cornec, Krombach & Spack*¹⁾ ont étudié le système quinaire

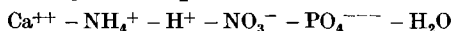


qui intéresse spécialement l'industrie du salpêtre du Chili.

6. Lorsqu'on dissout la phosphorite dans l'acide nitrique, on obtient une solution qui appartient au système quaternaire

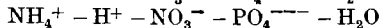
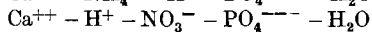
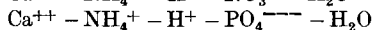
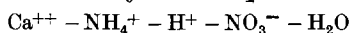


On sait qu'on peut provoquer la cristallisation de certains sels en traitant cette solution par de l'ammoniac. Afin de pouvoir indiquer les corps qui précipitent pendant une telle opération et calculer les rendements, nous nous sommes proposé d'étudier d'une façon approfondie le système quinaire



Entre autres, nous avons voulu trancher la question importante de savoir s'il est possible de préparer du phosphate d'ammonium à partir de phosphorite, d'acide nitrique et d'ammoniac. Il est évident que les diagrammes de solubilité en donnent la réponse et, le cas échéant, permettent d'indiquer la voie à suivre pour obtenir ce sel dans les conditions les plus favorables.

Avant de traiter le système quinaire avec ses 5 ions, nous avons dû nous occuper des systèmes limites pour lesquels nous n'avons pas trouvé de renseignements suffisants dans la littérature. Nos premiers travaux concernent donc les systèmes quaternaires suivants:



ainsi que leurs systèmes-limites ternaires.

Diagrammes de solubilité de systèmes quinaires.

Pour représenter la solubilité dans un système quinaire composé du solvant S et des 4 substances solides A, B, C et D solubles dans S, on a besoin de 5 coordonnées: une pour la température, 4 pour indiquer les quantités relatives des 5 substances. Le diagramme exigerait donc 5 axes de coordonnées; il serait à 5 dimensions.

Dans de nombreux cas, on étudie la solubilité pour une température donnée. Le diagramme est alors une isotherme, qui, pour le système quinaire, exigerait 4 axes de coordonnées. Si l'on veut construire un diagramme de l'isotherme dans l'espace à trois dimensions, on doit, à défaut d'un axe de coordonnées pour chacune des 4 variables, opérer avec 3 axes et une «cote», nombre attribué à chaque point caractérisé par ses 3 coordonnées x, y et z de l'espace tridimensionnel.

¹⁾ *E. Cornec & H. Krombach*, Ann. chim. **12**, 272 (1929); *E. Cornec, H. Krombach & A. Spack*, Ann. chim. **13**, 560 (1930).

Afin d'obtenir une représentation symétrique, il y a lieu de réserver au mélange des 4 corps solubles A, B, C et D les 3 coordonnées de l'espace et d'indiquer comme «cote» la quantité de solvant S. On construit le diagramme pour une quantité de matière telle que l'ensemble des 4 corps solubles fasse un total de 100 unités (100 g ou 100 molécules-g ou 100 équivalents-g), donc

$$a + b + c + d = 100$$

$$(a = \frac{\text{quantité de A}}{\text{quantité de A+B+C+D}} \cdot 100; \text{ etc.})$$

Pour définir la composition d'un mélange A + B + C + D, il suffit de donner les 3 valeurs b, c et d qu'on portera sur les 3 axes de coordonnées. La valeur de a s'établit par la relation

$$a = 100 - (b + c + d)$$

Ce diagramme prend alors la forme d'une pyramide ayant comme sommets les points figuratifs des substances pures A, B, C et D (fig. 1).

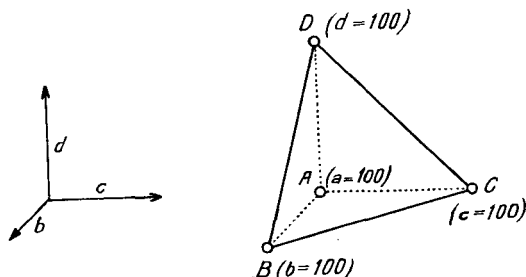


Fig. 1.

Si, au lieu de choisir des angles droits entre les 3 axes, on construit le diagramme avec des angles de 60° , le diagramme sera un tétraèdre (fig. 2). C'est le type de diagramme qui présente le maximum de symétrie possible.

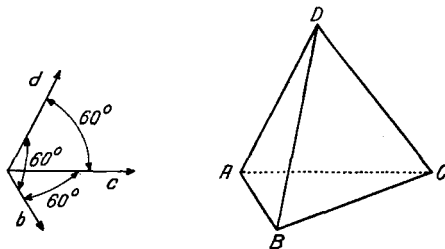


Fig. 2.

Chaque solution saturée contenant, dans le solvant S, une certaine quantité des 4 corps A, B, C et D est représentée par un point à l'intérieur du tétraèdre. Pour définir la composition de cette solution, on est obligé d'indiquer non seulement les 3 coordonnées b, c

et d dans l'espace tridimensionnel, mais aussi la « cote » de la solution. La cote n d'un point P est la quantité de solvant S qui est nécessaire et suffisante pour dissoudre 100 unités du mélange $A + B + C + D$ possédant les coordonnées b , c et d du point P dans le tétraèdre (fig. 3).

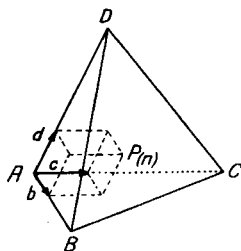


Fig. 3.

Au cas où les 5 constituants du système ne donnent aucune combinaison entre eux, le diagramme de solubilité établi pour une température donnée (isotherme) se compose de 4 régions distinctes dont chacune représente l'ensemble des points figuratifs de toutes les solutions saturées d'une des 4 phases solides possibles. Nous appellerons ces régions du diagramme, qui possèdent des faces communes, les «solides de saturation». La fig. 4 montre ces 4 «solides».

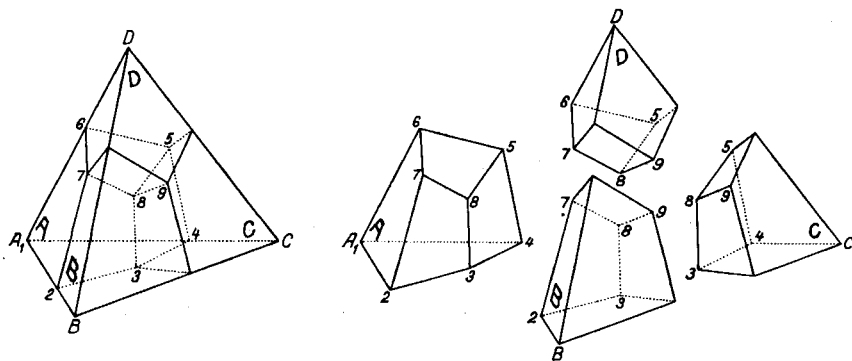


Fig. 4.

Le point P de la fig. 6 se trouve à l'intérieur du «solide de saturation A». Il représente par conséquent une solution saturée en substance A. Cette solution renferme aussi une certaine quantité de substances B, C et D, mais elle n'en est pas saturée.

Les points situés sur les surfaces de deux solides de saturation appartiennent à des solutions saturées de deux substances (phases) solides. La surface 2—3—8—7 de la fig. 4 comprend les points figuratifs de toutes les solutions simultanément saturées en A et B. Les

lignes appartenant à 3 solides de saturation représentent les solutions saturées de 3 phases solides. Il y a, dans ce diagramme, 4 «*lignes à 3 phases solides*»:

3—8 saturation en A + B + C

5—8 saturation en A + C + D

7—8 saturation en A + B + D

9—8 saturation en B + C + D

Conformément à la règle des phases

$$n + 2 - \varphi = \delta,$$

il n'existe, à température donnée, qu'une seule solution qui soit simultanément saturée en A, B, C et D. Le point 8 de la fig. 4 où les 4 solides de saturation se rencontrent représente cette «*solution à 4 phases solides*». C'est un «*point invariant de l'isotherme*».

Retenons que, dans le *diagramme de solubilité* du système quinaire, chaque point, qu'il soit situé à l'intérieur ou à la surface d'un solide de saturation, représente une solution saturée *seule*. Il est le *point figuratif uniquement de la phase liquide* saturée d'une ou de plusieurs phases solides. Les mélanges hétérogènes (solution saturée + phases solides) n'ont pas de points figuratifs dans ce diagramme de solubilité, dans lequel la cote du solvant fait partie intégrante des coordonnées quoiqu'elle ne soit pas représentée par une longueur dans le diagramme tridimensionnel. Les solutions non saturées n'ont pas non plus de points figuratifs dans le diagramme. Par exemple, le point 1 de la fig. 4 représente la solution saturée de la substance A en l'absence de B, C et D.

Il arrive qu'on utilise le tétraèdre (fig. 2) ou la pyramide (fig. 1) pour représenter des mélanges de A + B + C + D sans tenir compte de la quantité de solvant S qui les accompagne («*diagramme de mélange*»). Dans ce cas, les points figuratifs ne possèdent pas de cote. Un point P dans ce *diagramme de mélange* peut alors représenter tout aussi bien un certain mélange A + B + C + D à l'état solide ou une solution saturée ou non saturée de ces 4 corps ou encore une solution saturée mélangée avec 1, 2, 3 ou 4 phases solides. Le point 1 de la fig. 4 peut donc représenter dans le *diagramme de mélange*

1. la substance A à l'état solide,
2. une solution saturée de la substance A en absence de B, C et D,
3. une solution non saturée de la substance A en absence de B, C et D,
4. un mélange de la substance A solide avec une quantité quelconque de solution saturée en A (en absence de B, C et D).

Pour certaines opérations (p. ex. la construction des trajectoires de cristallisation) on superpose ces deux diagrammes — le «diagramme de solubilité» avec la cote de solvant et le «diagramme de mélange» sans cote de solvant — et l'on utilise alternativement l'un ou l'autre.

Les trajectoires de cristallisation dans les systèmes quinaires.

Soit P_m le point figuratif d'un mélange des constituants A, B, C et D. Ses coordonnées b , c et d sont celles du point P (fig. 6) situé à l'intérieur du solide de saturation A. Supposons que ce mélange ait été entièrement dissous dans une grande quantité de solvant (eau).

Quoique cette solution non saturée renferme les constituants A, B, C et D dans les proportions correspondant au point P du diagramme de solubilité, elle n'y possède pas de point figuratif, car elle se distingue de la solution P par sa cote d'eau qui est plus grande que celle de la solution saturée P.

Lorsqu'on fait évaporer cette solution, il arrive un moment où elle atteint la saturation. Le point figuratif de la solution est alors P. Le point P appartenant, dans notre exemple, au solide de saturation A, une nouvelle évaporation provoque la cristallisation de la substance A. Au fur et à mesure que l'eau s'évapore, il se forme un «*corps de fond*» (= matière solide en équilibre avec la solution) qui, ici, n'est constitué que d'une seule phase solide (la substance A). Pendant cette cristallisation, la composition de la solution se modifie; le point figuratif de la solution résiduaire s'éloigne de P. La direction du déplacement est donnée par la «*règle des points alignés*».

Règle des points alignés (voir fig. 5).

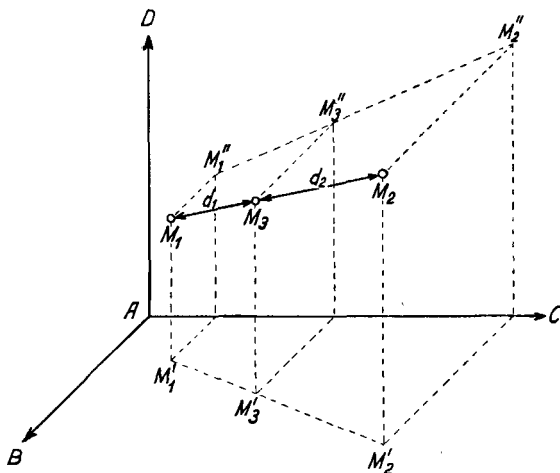


Fig. 5.

Soit

M_1 le point figuratif d'un premier mélange des substances A, B, C et D,
 M_2 le point figuratif d'un deuxième mélange des substances A, B, C et D.

Admettons qu'on ajoute à une quantité donnée de mélange M_1 une certaine quantité de mélange M_2 pour obtenir un troisième mélange M_3 dont le point figuratif se trouve quelque part entre les points M_1 et M_2 .

Un calcul simple montre que le point M_3 est toujours situé sur la droite M_1M_2 quelle que soit la proportion $M_1:M_2$ qu'on ait choisie pour préparer le mélange M_3 («*règle des points alignés*»).

Si une solution contenant les substances A, B, C et D (représentée par le point M_3 de la fig. 5) se décompose en un précipité et une nouvelle solution (par exemple à la suite d'une évaporation de solvant), la règle des points alignés exige que les points figuratifs du précipité (M_1), de la solution initiale (M_3) et de la solution finale (M_2) soient situés sur une droite.

Remarquons encore qu'il existe une relation très simple entre les quantités de précipité M_1 et de solution résiduaire M_2 d'une part et les distances entre les points M_1 , M_2 et M_3 d'autre part:

$$\frac{\text{quantité de précipité } M_1}{\text{quantité de solution résiduaire } M_2} = \frac{\text{distance } M_2M_3}{\text{distance } M_1M_3} = \frac{d_2}{d_1}$$

(NB: La quantité de solvant S n'est pas comprise dans les quantités de précipité M_1 et de solution résiduaire M_2 ; ces dernières représentent la somme des corps A + B + C + D contenus dans M_1 et M_2 .)

Exemple d'une trajectoire de cristallisation.

Dans l'exemple de l'évaporation de la solution P, le point M_1 de la fig. 5 correspond au point figuratif de la substance A pure dans la fig. 6. Au point M_3 correspond le point P de la même figure et au point M_2 le point figuratif de la solution résiduaire obtenue à la suite de la cristallisation de la substance A.

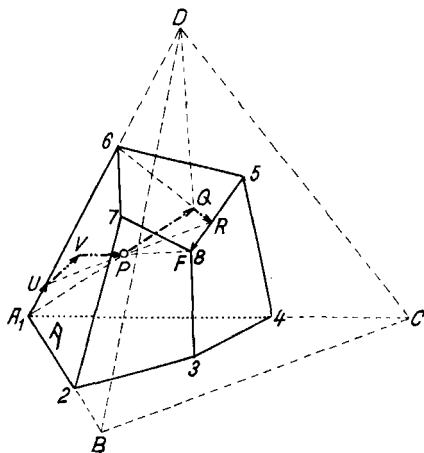


Fig. 6.

Selon la règle des points alignés, le déplacement du point figuratif de la solution résiduaire se fait donc pendant toute la cristallisation

de la phase solide A le long de la droite passant par les points A et P de la fig. 6.

Lorsque le point figuratif de la solution a atteint le point Q sur la surface de séparation des solides de saturation A et D (surface 5—6—7—8), la solution est saturée en A et en D. En continuant l'évaporation, on provoque la cristallisation simultanée de A et de D. Au point Q, la «*trajectoire de cristallisation*» change de direction. Pendant la cristallisation de $A + D$, le point figuratif de la solution reste sur la surface commune des solides de saturation A et D. D'autre part, il doit se trouver dans le plan passant par les points A, D et Q (parce que la nouvelle solution Q' additionnée des phases solides A et D éliminées pendant cette étape d'évaporation rétablirait le mélange initial Q).

Au moment où la trajectoire atteint le point R sur la ligne 5—8, la solution est saturée en A, D et C. Le système se compose alors de la solution R et d'un mélange des corps solides A et D dont le point figuratif se trouve en U (point d'intersection des droites RP et AD).

L'évaporation de la solution R provoque la cristallisation des 3 corps solides A, D et C et le point figuratif de la solution se dirige le long de la ligne 5—8 («*ligne à 3 phases solides*») vers F. Quand la composition du point F est atteinte, l'ensemble du corps de fond ($A + D + C$ solides) éliminé dès le début de la cristallisation est représenté par le point figuratif V qui se trouve au point d'intersection de la droite FP et de la face ADC du tétraèdre.

Le point F est un «*point de fin de cristallisation*». L'évaporation de la solution F conduit à la cristallisation simultanée des 4 corps A, B, C et D. Le mélange $A + B + C + D$ qui précipite pendant cette étape contient les constituants A, B, C et D dans les mêmes proportions que la solution F.

Le point figuratif du corps de fond (ensemble des corps solides éliminés dès le début) passe pendant l'évaporation de la solution F de V à P. Lorsque P est atteint, la quantité de solution F est devenue nulle.

Résumé des étapes de cristallisation:

	cristallisation de	trajectoire de la solution	trajectoire du corps de fond
1ère étape	A	$P \longrightarrow Q$	A
2ème étape	$A + D$	$Q \longrightarrow R$	$A \longrightarrow U$
3ème étape	$A + D + C$	$R \longrightarrow F$	$U \longrightarrow V$
4ème étape	$A + D + C + B$	F	$V \longrightarrow P$

*Apparition de phases solides autres que les substances A,
B, C et D.*

Pour le diagramme de solubilité discuté ci-dessus, il a été admis que les constituants indépendants du système ne réagissent pas chimiquement entre eux. Dans ce cas, le diagramme devient particulièrement simple. Il se compose de

- 4 solides de saturation (régions à 1 phase solide),
- 6 surfaces communes à 2 solides de saturation («surfaces à 2 phases solides»),
- 4 lignes communes à 3 solides de saturation («lignes à 3 phases solides»),
- 1 point commun à 4 solides de saturation («point invariant à 4 phases solides»)

On ne rencontre que rarement des diagrammes aussi simples (fig. 4).

Si les corps A, B, C, D et S forment, par réaction chimique, d'autres substances qui peuvent apparaître comme phases solides, le diagramme de solubilité se complique et possède alors plus de 4 solides de saturation. Dans ce cas, le nombre de surfaces, de lignes et de points invariants est considérablement augmenté. Admettons, à titre d'exemple, qu'il existe, outre les 4 solides de saturation A, B, C et D, un solide de saturation E qui se trouve entièrement à l'intérieur du tétraèdre. On trouve alors à l'intérieur du diagramme

- 5 solides de saturation (5 régions à 1 phase solide),
- 10 surfaces à 2 phases solides,
- 10 lignes à 3 phases solides,
- 4 points invariants à 4 phases solides (α , β , γ , δ de la fig. 7).

Dans la fig. 7, on voit en traits pleins les solides de saturation des phases solides A, C et E; les solides de saturation B et D sont pointillés.

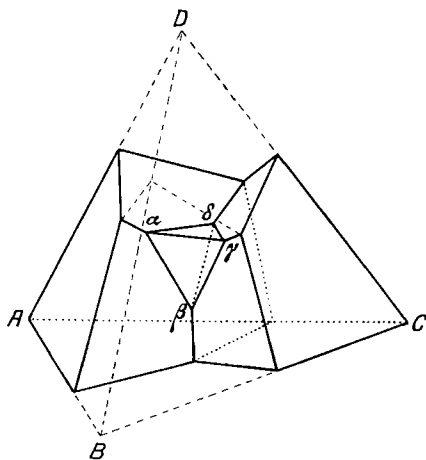


Fig. 7.

Classification des systèmes quinaires composés d'un solvant et de 4 corps dissous.

Lorsque les 4 constituants indépendants à dissoudre (A, B, C et D) sont des non-électrolytes, il y a lieu de choisir, pour la représentation de la solubilité, le tétraèdre tel qu'il a été décrit ci-dessus. Si l'on tient à avoir des angles droits entre les 3 axes de coordonnées, on peut « déformer » le tétraèdre en une pyramide (fig. 1), sans que le principe soit modifié.

Les systèmes quinaires formés par de l'eau comme solvant et de substances à caractère d'électrolytes peuvent être classés de la manière suivante:

Groupe A: 4 cations + 1 anion (type A₁)
1 cation + 4 anions (type A₂)

Exemples: A₁: Na⁺ + K⁺ + Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺ + NO₃⁻ + H₂O (4 nitrates + eau)

A₂: K⁺ + Cl⁻ + NO₃⁻ + ClO₄⁻ + SO₄⁻⁻ + H₂O (4 sels de potassium + eau)

Dans ces systèmes, les réactions chimiques se limitent à la formation de composés d'addition (sels doubles et hydrates).

Type de diagramme: tétraèdre avec les sommets constitués par les points figuratifs des 4 sels simples; toutes les valeurs sont rapportées à 100 unités d'électrolytes en solution. Unités: g, mol.-g, ou équiv.-g. Cote d'eau: unités d'eau nécessaires pour dissoudre 100 unités d'électrolytes.

Cas spéciaux: Les ions H⁺ ou OH⁻ font partie du système.

A₁': L'unique anion est l'ion OH⁻; système de 4 hydroxydes ou oxydes + eau.

Exemple: Na₂O + K₂O + CaO + MgO + H₂O

Diagramme: tétraèdre.

A₁'': Un des 4 cations est l'ion H⁺.

Exemple: Na⁺ + K⁺ + Ca⁺⁺ + H⁺ + NO₃⁻ + H₂O

Diagramme: tétraèdre.

A₁''': Un des 4 cations est l'ion H⁺; l'unique anion est l'ion OH⁻.

Les ions H⁺ et OH⁻ se combinent pour former le solvant (H₂O); ce cas se réduit à un système quaternaire.

Exemple: Na⁺ + K⁺ + Ca⁺⁺ + OH⁻ + H₂O

A₂': L'unique cation du type A₂ est le cation H⁺; système de 4 acides + eau.

Diagramme: tétraèdre.

A₂'': Un des 4 anions est l'ion OH⁻.

Exemple: K⁺ + NO₃⁻ + ClO₄⁻ + SO₄⁻⁻ + OH⁻ + H₂O

Diagramme: tétraèdre.

A₂''': Un des 4 anions est l'ion OH⁻ et l'unique cation est l'ion H⁺. Le système n'a que 4 constituants indépendants (système quaternaire de 3 acides + eau).

Groupe B: 3 cations + 2 anions (type B₁)
2 cations + 3 anions (type B₂)

Exemples: B₁: Na⁺ + K⁺ + NH₄⁺ + Cl⁻ + NO₃⁻ + H₂O

B₂: Na⁺ + K⁺ + Cl⁻ + NO₃⁻ + ClO₄⁻ + H₂O

Dans ces systèmes, 6 sels simples peuvent apparaître comme phases solides. Il en résulte que le diagramme de solubilité ne peut pas prendre la forme du tétraèdre. Le diagramme habituel a la forme d'un prisme ayant comme base un triangle équilatéral.

On établit le diagramme pour 100 équivalents-g d'électrolytes. Il y aura donc 100 équiv.-g de cations et 100 équiv.-g d'anions. La cote d'eau d'un point P est la quantité d'eau nécessaire pour dissoudre 100 équivalents-g du mélange d'électrolytes défini par les 3 coordonnées du point P dans le prisme.

Type B₁: 3 cations A, B et C; 2 anions X et Y (voir fig. 8)

$$\text{1ère coordonnée horizontale: } b = \frac{\text{équiv.-g de cation B}}{\Sigma \text{équiv.-g de cations}} \cdot 100$$

$$\text{2ème coordonnée horizontale: } c = \frac{\text{équiv.-g. de cation C}}{\Sigma \text{équiv.-g. de cations}} \cdot 100$$

$$\text{coordonnée verticale: } y = \frac{\text{équiv.-g d'anion Y}}{\Sigma \text{équiv.-g d'anions}} \cdot 100$$

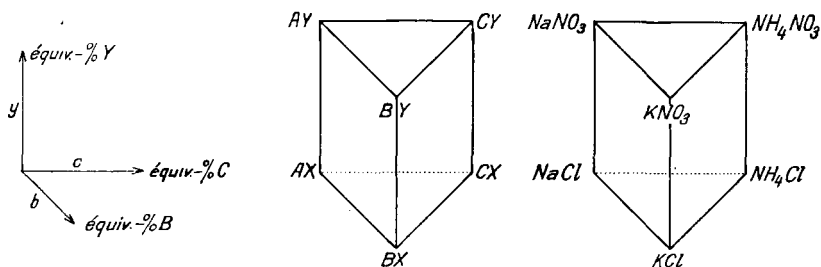


Fig. 8.

Type B₂: 2 cations A et B; 3 anions X, Y et Z (voir fig. 9)

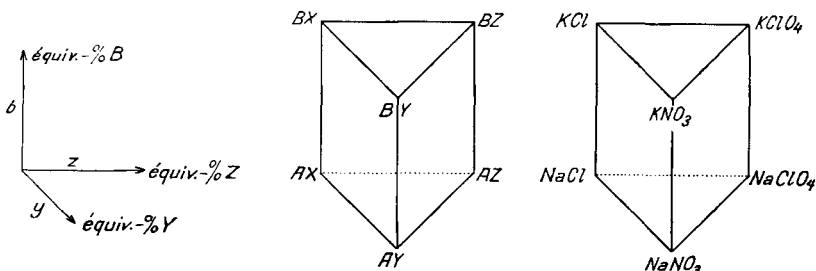


Fig. 9.

Les axes horizontaux servent à l'indication des quantités relatives d'anions, l'axe vertical à celle des cations.

Cas spéciaux: Les ions H⁺ ou OH⁻ font partie du système.

B₁' : Exemple: Na⁺ + K⁺ + NH₄⁺ + Cl⁻ + OH⁻ + H₂O

Diagramme: prisme analogue à fig. 8.

B₁'' : Exemple: Na⁺ + K⁺ + H⁺ + Cl⁻ + NO₃⁻ + H₂O

Diagramme: prisme analogue à fig. 8.

B_1''' : Si, dans un système du type B_1 , un des cations est l'ion H^+ et un des anions l'ion OH^- , le système devient quaternaire et conduit alors aux 2 diagrammes suivants:

α) $\text{équiv.-g } H^+ > \text{équiv.-g } OH^-$

Le système quaternaire se compose de 3 cations et 1 anion.

Exemple: $Na^+ + K^+ + H^+ + Cl^- + H_2O$

Diagramme triangulaire avec les sommets $NaCl$, KCl et HCl .

Cote d'eau perpendiculaire au plan du triangle.

β) $\text{équiv.-g } H^+ < \text{équiv.-g } OH^-$

Le système se compose de 2 cations et 2 anions.

Exemple: $Na^+ + K^+ + Cl^- + OH^- + H_2O$

Diagramme: diagramme carré des «*paires réciproques*» avec les sommets $NaCl$, KCl , KOH et $NaOH$.

B_2' : Exemple: $Na^+ + H^+ + Cl^- + NO_3^- + ClO_4^- + H_2O$

Diagramme: prisme analogue à fig. 9.

B_2'' : Exemple: $Na^+ + K^+ + Cl^- + NO_3^- + OH^- + H_2O$

Diagramme: prisme analogue à fig. 9.

B_2''' : Si les ions H^+ et OH^- font partie des 5 ions du système, il y a, par la réaction $H^+ + OH^- \rightarrow H_2O$ réduction du nombre de constituants indépendants de 5 à 4.

Deux cas peuvent se présenter:

α) $\text{équiv.-g } OH^- > \text{équiv.-g } H^+$

Exemple: $Na^+ + Cl^- + NO_3^- + OH^- + H_2O$

Diagramme triangulaire du système quaternaire.

β) $\text{équiv.-g } OH^- < \text{équiv.-g } H^+$

Exemple: $Na^+ + H^+ + Cl^- + NO_3^- + H_2O$

Diagramme carré avec les sommets $NaCl$, HCl , HNO_3 et $NaNO_3$.

Groupe C: Combinaisons des cas spéciaux des types A et B.

Dans les systèmes quinaires contenant les ions H^+ ou OH^- , on peut choisir comme constituants indépendants, à la place des ions, les bases et les anhydrides d'acides correspondants. Les sels et les ions sont alors des produits de réactions de ces corps.

Type C_1 : 3 bases + 1 anhydride d'acide + eau

Exemple: $Na_2O + K_2O + CaO + SO_3 + H_2O$ (fig. 10)

Diagramme: tétraèdre; unités: équivalents-g

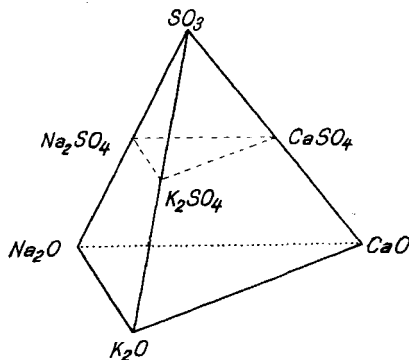


Fig. 10.

Au milieu des 3 arrêtes conduisant vers le sommet SO_3 se trouvent les points figuratifs des 3 sulfates Na_2SO_4 , K_2SO_4 et CaSO_4 . Le plan horizontal passant par ces 3 points sépare le diagramme en deux parties.

La partie supérieure représente le système $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{H}^+ + \text{SO}_4^{--} + \text{H}_2\text{O}$ qui correspond au type A_1'' décrit ci-dessus. C'est le «*côté acide*» du diagramme complet.

La partie inférieure est un système appartenant au type B_1' pour lequel nous avons choisi le diagramme prismatique (analogue à la fig. 8); ici ce «*côté basique*» du diagramme se présente sous forme d'une pyramide tronquée.

Type C_2 : 1 base + 3 anhydrides d'acide + eau

Exemple: $\text{Na}_2\text{O} + \text{N}_2\text{O}_5 + \text{SO}_3 + \text{Cl}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$ (fig. 11)

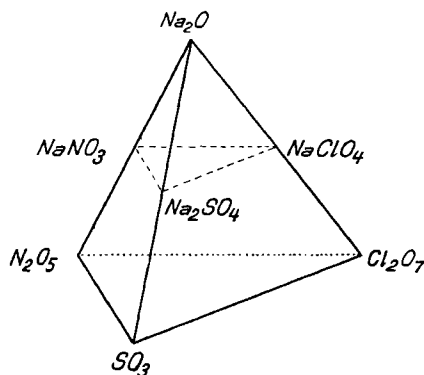
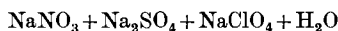


Fig. 11.

A mi-hauteur du diagramme se trouve le plan du système quaternaire



qui coupe la pyramide en deux parties.

La partie supérieure («*côté basique*») est identique au type A_2'' .

La partie inférieure («*côté acide*») correspond au type B_2' .

Type C_2 : 2 bases + 2 anhydrides d'acide + eau

Exemple: $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} + \text{N}_2\text{O}_5 + \text{SO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ (fig. 12)

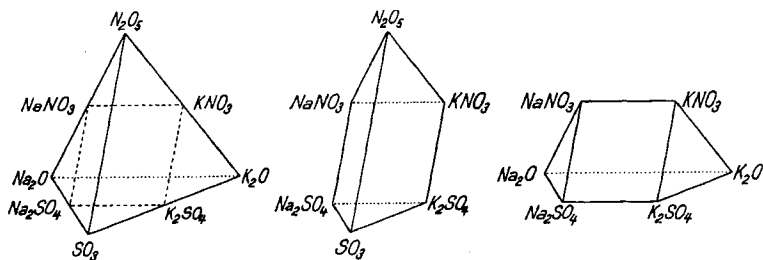
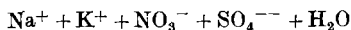


Fig. 12.

Au milieu des 4 arêtes entre les bases et les anhydrides d'acide sont situés les points figuratifs des 4 sels neutres NaNO_3 , Na_2SO_4 , K_2SO_4 et KNO_3 . Ils se trouvent aux sommets d'un carré qui appartient à la paire réciproque



Le plan du carré coupe le tétraèdre en deux parties. L'une, le «*côté basique*», possède les sommets NaNO_3 , KNO_3 , K_2SO_4 , Na_2SO_4 , Na_2O et K_2O et correspond au système $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NO}_3^- + \text{SO}_4^{--} + \text{OH}^- + \text{H}_2\text{O}$. C'est le type B_2'' qui a déjà été présenté en forme de prisme.

Le «*côté acide*» du tétraèdre est le système $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{H}^+ + \text{NO}_3^- + \text{SO}_4^{--} + \text{H}_2\text{O}$ sous une forme différente de celle qui a été adoptée pour le type B_1'' .

Choix du type de diagramme.

Cet aperçu montre que les systèmes des types 3 cations + 2 anions + eau et 2 cations + 3 anions + eau dont un des ions est le cation H^+ ou l'anion OH^- peuvent être représentés de deux façons:

a) Diagramme en prisme à 3 faces latérales avec les points figuratifs des 6 électrolytes simples aux sommets du prisme.

b) Partie d'un diagramme tétraédrique, ce dernier ayant aux sommets les points figuratifs des bases et des anhydrides d'acide.

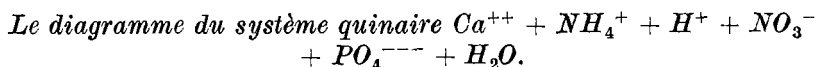
En général, on donne la préférence au prisme comme type de diagramme; on établira donc toutes les valeurs pour 100 équivalents-g d'électrolytes et l'on portera sur les 3 axes de coordonnées de l'espace les quantités relatives de

- 2 cations et 1 anion (type B_1) ou
- 1 cation et 2 anions (type B_2).

Mais on choisira le tétraèdre dans les cas suivants:

1. Si l'on veut réunir en un seul diagramme le «*côté acide*» et le «*côté basique*» de façon qu'il n'y ait pas de discontinuité dans le plan des sels neutres et que la règle des points alignés soit applicable dans toute l'étendue du diagramme.

2. Si le point figuratif d'une phase solide se trouve dans la «*région basique*» tandis que son solide de saturation appartient entièrement ou partiellement au «*côté acide*» du diagramme ou vice-versa.



Le système $\text{Ca}^{++} + \text{NH}_4^+ + \text{H}^+ + \text{NO}_3^- + \text{PO}_4^{---} + \text{H}_2\text{O}$ est constitué de 3 cations et de 2 anions; il appartient donc au type B_1 .

Nous choisissons pour le diagramme de solubilité un prisme dont les axes de coordonnées sont:

$$\left. \begin{array}{l} \text{équivalents-\% } \text{H}^+ \\ \text{équivalents-\% } \text{NH}_4^+ \\ \text{équivalents-\% } \text{NO}_3^- \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{axes horizontaux} \\ \text{axe vertical} \end{array}$$

Les sommets du prisme sont les points figuratifs des substances suivantes: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, H_3PO_4 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, NH_4NO_3 et HNO_3 .

Le diagramme que nous nous proposons d'établir en premier lieu sera l'isotherme de 25° .

RÉSUMÉ.

1. L'établissement des diagrammes de solubilité des systèmes quinaires présente certaines difficultés du fait que les 3 axes de l'espace tridimensionnel ne suffisent pas pour indiquer les coordonnées d'une solution contenant 5 constituants indépendants.

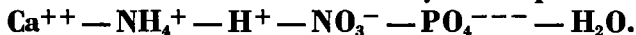
2. Nous discutons le diagramme de solubilité établi à température donnée pour un système composé d'un solvant S et de 4 substances solubles dans S. Les quantités relatives des 4 corps solubles A, B, C et D sont portées sur les 3 axes d'un diagramme spatial. La quantité de solvant S nécessaire à la dissolution de 100 unités de mélange $A + B + C + D$ est la «cote», valeur attribuée au point figuratif du mélange $A + B + C + D$ désigné. Le diagramme est une pyramide ou, si les angles entre les axes sont de 60° , un tétraèdre.

3. Les trajectoires de cristallisation s'établissent selon les mêmes principes que dans les systèmes ternaires et quaternaires.

4. Nous donnons une classification des systèmes quinaires composés d'eau comme solvant et de 5 ions. Lorsque le système contient 4 cations + 1 anion ou 1 cation + 4 anions (type A), on choisit pour le diagramme le tétraèdre ou la pyramide. Par contre, les systèmes à 3 cations + 2 anions ou 2 cations + 3 anions (type B) sont représentés par un diagramme en forme de prisme.

5. Si, dans un système du type B, un des ions est le cation H^+ ou l'anion OH^- , on peut choisir pour l'établissement du diagramme de solubilité le prisme ou le tétraèdre.

Laboratoire de Chimie minérale et analytique de l'Université,
Lausanne.

260. Contribution à l'étude du système quinaire**II. Les systèmes ternaires limites $\text{Ca}^{++} - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$, $\text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ et $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25°**

par R. Flatt et P. Fritz.

(18 X 50)

Dans une publication précédente¹⁾, nous avons indiqué les raisons qui nous ont amenés à étudier le système quinaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{PO}_4^{---} - \text{H}_2\text{O}$. Le diagramme de solubilité de ce système, établi pour une température donnée, comprend 4 coordonnées, dont 3 seulement sont portées sur les 3 axes de l'espace tridimensionnel tandis que la quatrième — la quantité de solvant — est la «cote», nombre attribué à chaque point du diagramme spatial. Le

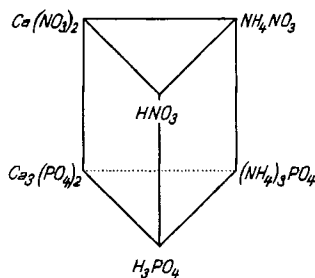


Fig. 1.

diagramme est un prisme (fig. 1); ses 5 faces représentent les 5 systèmes quaternaires limites, soit les systèmes:

- $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ (triangle supérieur),
- $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{PO}_4^{---} - \text{H}_2\text{O}$ (triangle inférieur),
- $\text{Ca}^{++} - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{PO}_4^{---} - \text{H}_2\text{O}$ (face gauche),
- $\text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{PO}_4^{---} - \text{H}_2\text{O}$ (face droite),
- $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{NO}_3^- - \text{PO}_4^{---} - \text{H}_2\text{O}$ (face postérieure).

Le présent travail concerne les systèmes ternaires qui limitent le système quaternaire formé par les 3 nitrates $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, NH_4NO_3 et HNO_3 et l'eau. Dans la fig. 1, ils sont représentés par les 3 arêtes supérieures du prisme. Les diagrammes de solubilité que nous décrivons ci-dessous sont les isothermes de 25°. Notre étude comprend 3 parties:

- A. le système ternaire $\text{Ca}^{++} - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ (système $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{HNO}_3 - \text{H}_2\text{O}$),
- B. le système ternaire $\text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ (système $\text{NH}_4\text{NO}_3 - \text{HNO}_3 - \text{H}_2\text{O}$),
- C. le système ternaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ (système $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{NH}_4\text{NO}_3 - \text{H}_2\text{O}$).

¹⁾ Helv. 33, 2029 (1950).

Les résultats de nos déterminations de solubilité sont calculés pour 100 équivalents-g de nitrates; la cote d'eau est le nombre de molécules-g d'eau nécessaires pour dissoudre à 25° 100 équivalents-g de mélange d'électrolytes. Dans les fig. 3, 5 et 7, elle est portée sur l'axe de coordonnées vertical.

Dans le système quaternaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$, on observe, à 25°, l'apparition de 9 phases solides différentes comme corps de fond stables. D'autre part, nous avons encore obtenu à l'état cristallisé 4 sels dont les solutions saturées sont métastables à 25°. Le tableau suivant indique les formules et quelques propriétés de ces 13 sels.

Tableau I.

Phases solides du système quaternaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25°

Symbole	Formule	Caractères
a) phases stables à 25°		
Ca^0	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	très petits cristaux, souvent octaèdres et dodécaèdres
Ca^2	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	petits prismes combinés avec bipyramides; biréfringent
Ca^3	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	gros prismes; biréfringent
Ca^4	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	gros prismes monocliniques; biréfringent
$\text{D}^{5.1.10}$	$5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	bipyramides, souvent combinées avec prisme, hexagonal; biréfringent
$\text{D}^{1.1.0}(\alpha)$	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3$	cubes; isotrope
$\text{D}^{1.1.3}$	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	gros prismes plats, monoclinique; biréfringent
NH_4^0	NH_4NO_3	longues aiguilles ou gros prismes, orthorhombique; biréfringent
Trinitrate	$\text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 2\text{HNO}_3$	gros prismes ou plaques; biréfringent
b) phases métastables à 25°		
$\text{D}^{3.1.0}$	$3\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3$	poudre cristalline fine; biréfringent
$\text{D}^{1.1.0}(\beta)$	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3$	petits prismes allongés; biréfringent
$\text{D}^{1.1.2}$	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	prismes allongés assez grands ou plaques; biréfringent
$\text{D}^{1.2.0}$	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3$	petits cristaux allongés; biréfringent

A. Le système ternaire $\text{Ca}^{++} - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25°.

Basset & Taylor¹⁾ ont constaté qu'on peut obtenir, à 25°, dans des solutions aqueuses de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ et de HNO_3 , 4 nitrates de calcium différents: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ anhydre. Ils ont publié les résultats de 27 déterminations de solubilité qu'ils ont utilisés pour construire l'isotherme de saturation de 25°.

¹⁾ H. Basset & H. S. Taylor, Soc. 101, 576 (1912).

De notre côté, nous avons exécuté 21 essais de saturation¹⁾. Nous avons analysé les solutions et les corps de fond séparés de la solution-mère par filtration et centrifugation. La méthode des restes nous a permis d'indiquer avec certitude la ou les phases solides qui constituaient les divers corps de fond.

Les résultats sont réunis au tableau II. Ils ont servi à l'établissement des diagrammes de solubilité représentés aux fig. 2 et 3 (p. 2048).

Tableau II.

Composition des solutions saturées du système $\text{Ca}^{++} - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25^o1).

N ^o	100 g de solution saturée renferment			composition pour 100 équiv.-g d'électrolytes			phases solides du corps de fond
	g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	g HNO_3	g H_2O	éq.-% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	éq.-% HNO_3	mol.-g H_2O	
1	57,38	0,00	42,62	100,0	0,0	338	Ca ⁴
2	57,40	0,00	42,60	100,0	0,0	338	
3	57,42	0,00	42,58	100,0	0,0	338	
4	46,61	11,63	41,76	75,5	24,5	308	
5	38,70	21,30	40,00	58,3	41,7	274	
6	38,44	21,72	39,84	57,6	42,4	272	
7	31,93	34,33	33,74	41,7	58,3	200	Ca ⁴ + Ca ³
8	35,02	33,13	31,85	44,8	55,2	186	
9	42,89	28,07	29,04	54,0	46,0	166	Ca ⁴ métastable
10	34,27	33,94	31,79	43,7	56,3	185	Ca ³
11	34,39	33,82	31,78	43,9	56,1	185	
12	29,82	39,69	30,49	36,6	63,4	170	Ca ³ + Ca ²
13	26,83	44,55	28,62	31,6	68,4	154	
14	27,26	46,19	26,55	31,2	68,8	138	Ca ³ métastable
15	23,08	48,70	28,21	26,7	73,3	149	Ca ²
16	15,63	57,46	26,92	17,3	82,7	136	
17	10,23	64,80	24,97	10,8	89,2	120	Ca ² + Ca ⁰
18	2,97	74,39	22,64	3,0	97,0	103	Ca ⁰
19	0,09	86,39	13,52	0,1	99,9	55	
20	0,01	99,99	0	0,01	99,99	0	
21	0	100	0	0,00	100,0	0	

Les résultats de *Basset & Taylor* concordent bien avec les nôtres dans les domaines de cristallisation de Ca² et Ca⁰; par contre, nous trouvons des cotes d'eau légèrement plus élevées pour les solutions saturées de Ca³ et de Ca⁴. Pour la solubilité de Ca⁴ dans l'eau pure, 3 déterminations ont donné les valeurs suivantes:

57,38%; 57,40%; 57,42% (moyenne: 57,40% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$),

tandis que *Basset & Taylor* indiquent 57,98%.

¹⁾ P. Fritz (Lausanne), thèse Berne (1946).

Basset & Taylor ont établi par extrapolation la composition des solutions saturées de deux phases solides. Nous avons tenu à la trouver directement. La solution de l'essai 8 est saturée de Ca^4 et de Ca^3 ,

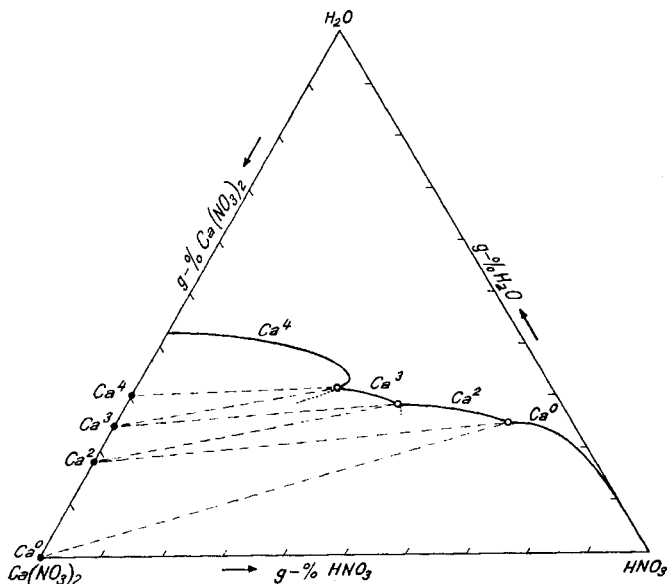


Fig. 2.

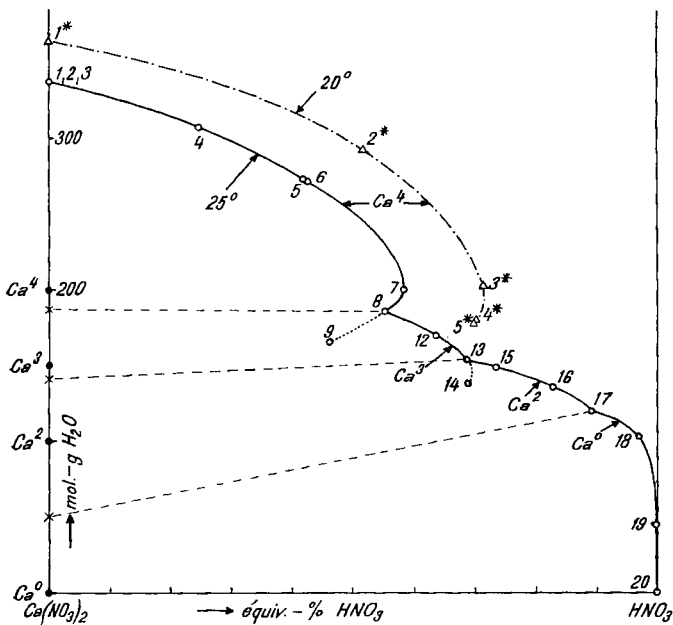


Fig. 3.

car la droite passant par le point 8 (fig. 3) et le point figuratif du corps de fond de cet essai coupe l'axe vertical à la valeur 187 mol.-g H_2O , c'est-à-dire entre les points figuratifs des deux phases solides Ca^4 et Ca^3 ; on en conclut que ces deux sels font partie du corps de fond.

La droite correspondante de l'essai 13 atteint l'axe vertical à 1,41 mol.-g H_2O entre les points figuratifs de Ca^3 et Ca^2 . Il en résulte que la solution 13 est la «solution à 2 sels» $\text{Ca}^3 + \text{Ca}^2$.

Finalement la droite qui passe par les points figuratifs de la solution et du corps de fond dans l'essai 17 coupe l'axe vertical à 0,51 mol.-g H_2O ; cela indique que la solution 17 est la «solution à 2 sels» $\text{Ca}^2 + \text{Ca}^0$.

Il est facile de suivre expérimentalement les courbes de saturation dans le domaine des solutions métastables. La solution 9 est saturée en Ca^4 , mais sursaturée en Ca^3 . On l'a obtenue en préparant par chauffage et refroidissement une solution sursaturée de Ca^4 et de Ca^3 et en provoquant la cristallisation de Ca^4 par l'addition de quelques germes de Ca^4 , les germes de Ca^3 étant soigneusement écartés.

Il est particulièrement intéressant de constater que la ligne du Ca^4 possède au voisinage du point 7 une tangente verticale (fig. 3). La partie entre les points 7 et 9 constitue le «surplomb» de la ligne de saturation du Ca^4 . Le «point à deux sels» $\text{Ca}^4 + \text{Ca}^3$ (point 8) se trouve dans cette région.

La ligne de saturation du Ca^3 montre également un tel surplomb, mais, ici, le point à deux sels $\text{Ca}^3 + \text{Ca}^2$ est au-dessus du point à tangente verticale.

Les essais 19, 20 et 21 montrent que le nitrate de calcium anhydre est pratiquement insoluble dans l'acide nitrique de haute concentration.

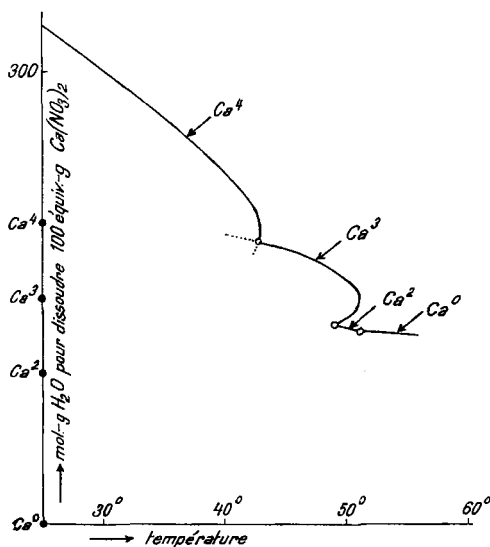


Fig. 4.

La fig. 4 indique la solubilité du nitrate de calcium dans l'eau en fonction de la température¹⁾. Il y a une analogie frappante entre l'isotherme du système ternaire $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{HNO}_3 - \text{H}_2\text{O}$ (fig. 3) et la polytherme du système binaire $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - \text{H}_2\text{O}$ (fig. 4). Ici, on remarque également l'existence d'un surplomb des courbes de Ca^4 et de Ca^3 . L'addition de HNO_3 à un mélange de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ et d'eau provoque sur la solubilité du nitrate de calcium un effet semblable à celui d'une élévation de la température.

Annexe. Nous avons déterminé la ligne de saturation du $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, 4\text{H}_2\text{O}$ du système $\text{Ca}^{++} - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ pour la température de 20°. Voici les résultats:

Tableau III.

Composition des solutions saturées de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, 4\text{H}_2\text{O}$ à 20°.

N°	100 g de solution saturée renferment			composition pour 100 équiv.-g d'électrolytes			phases solides du corps de fond
	g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	g HNO_3	g H_2O	équ.-% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	équ.-% HNO_3	mol.-g H_2O	
1*	55,54	—	44,46	100,0	0,0	365	} Ca^4
2*	32,02	25,78	42,20	48,8	51,2	293	
3*	22,63	42,59	34,78	29,0	71,0	203	
4*	24,41	43,56	32,03	30,1	69,9	180	
5*	24,70	43,49	31,81	30,4	69,6	178	Ca^3

La courbe (fig. 3) présente la même allure que celle de 25°. Elle a une tangente verticale au voisinage du point 3*. Les coordonnées du point à 2 sels $\text{Ca}^4 + \text{Ca}^3$ sont:

30,2 équiv.-% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$; 69,8 équiv.-% HNO_3 ; 179 mol.-g H_2O

B. Le système ternaire $\text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25°.

D'après la littérature³⁾, il existe 5 modifications du nitrate d'ammonium cristallisé. La modification IV, orthorhombique, est stable entre -16° et $+32,5^\circ$; elle apparaît donc comme phase solide stable dans nos essais de saturation à 25°. Lorsque la cristallisation se fait rapidement, le nitrate d'ammonium forme de longues aiguilles, mais celles-ci se transforment en gros prismes pendant le séjour prolongé au thermostat.

La solubilité du nitrate d'ammonium dans l'eau a été déterminée par plusieurs auteurs. Les valeurs suivantes ont été trouvées (en g NH_4NO_3 dans 100 g de solution saturée à 25°): 68,14 (*Müller & Kaufmann*⁴⁾), 67,63 (*Millican* et collaborateurs⁵⁾), 68,19 (*Kurnakow*⁶⁾).

¹⁾ H. Basset & H. S. Taylor, Soc. 101, 576 (1912).

²⁾ P. Fritz, thèse citée (1946).

³⁾ R. Tiemeyer, Z. Kr. 97, 386 (1937).

⁴⁾ W. Müller & P. Kaufmann, Z. physikal. Ch. 42, 497 (1903).

⁵⁾ J. L. Millican, A. F. Joseph & T. M. Lowry, Soc. 121, 961 (1922).

⁶⁾ N. S. Kurnakow & M. I. Rawitsch, d'après Gmelins Handbuch der anorg. Ch. System-Nr. 23 (Ammonium), 143.

Dans une étude non publiée, *Flatt & Wilhelm*¹⁾ ont établi la valeur de 67,43.

Notre détermination a conduit à 67,51 %, en bonne concordance avec les valeurs de *Millican* et de *Flatt & Wilhelm*.

Kurnakow a déterminé à 25° la composition de 5 solutions de NH_4NO_3 dans des mélanges d'acide nitrique et d'eau. Les points figuratifs de ces solutions tombent bien sur la courbe de saturation qui résulte de nos expériences (tableau IV et fig. 5).

Tableau IV.

Composition des solutions saturées du système $\text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25°²⁾.

N°	100 g de solution saturée renferment			composition pour 100 équiv.-g d'électrolytes			phases solides du corps de fond
	g NH_4NO_3	g HNO_3	g H_2O	équ.-% NH_4NO_3	équ.-% HNO_3	mol.-g H_2O	
22	67,51	0,00	32,49	100,0	0,0	214	} NH_4^0
23	53,28	14,19	32,53	74,7	25,3	203	
24	46,69	25,06	28,25	59,5	40,5	160	
25	46,93	38,94	14,13	48,7	51,3	65	
26	49,88	42,13	7,99	48,3	51,7	34	
27	56,31	43,50	0,19	50,5	49,5	1	} trinitrate
28	48,10	51,94	0	42,2	57,8	0	
29	38,13	60,05	1,82	33,3	66,7	7	
30	30,28	69,65	0,07	25,5	74,5	0	

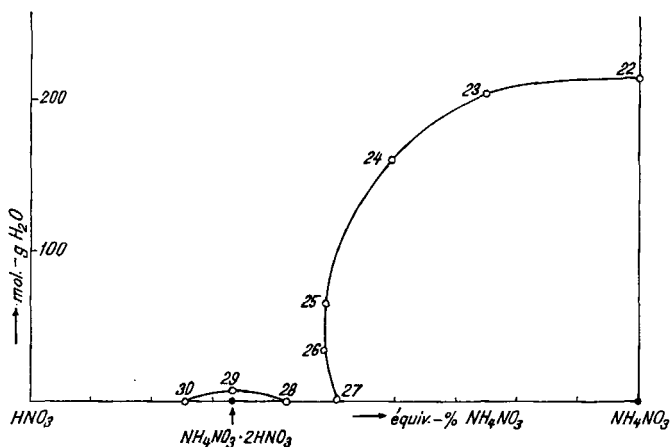


Fig. 5.

¹⁾ *R. Flatt & J. Wilhelm*, Mulhouse (1935).

²⁾ *P. Fritz*, thèse citée (1946).

L'existence d'un nitrate acide d'ammonium a été signalée par *Groschuff*¹⁾. Sa formule est $\text{NH}_4\text{NO}_3, 2\text{HNO}_3$ («*trinitrate*»); il cristallise en gros prismes ou plaques qui fondent à 29—30°. Nous avons fait 3 essais pour pouvoir construire la ligne de saturation de ce sel à 25°.

La ligne de saturation du NH_4NO_3 présente un faible «surplomb» (tangente verticale à 48,3 équiv.-% NH_4NO_3); elle atteint l'abscisse au point 27 (50,5 équiv.-% NH_4NO_3). NH_4NO_3 est donc facilement soluble dans l'acide nitrique anhydre (env. 1 mol.-g NH_4NO_3 pour 1 mol.-g HNO_3). Par l'addition d'un peu d'eau à cette solution, celle-ci devient faiblement sursaturée en NH_4NO_3 ; il en résulte la cristallisation d'un peu de NH_4NO_3 (minimum de solubilité de NH_4NO_3 pour un mélange contenant pour 1 mol.-g HNO_3 0,7 mol.-g H_2O).

Le domaine de cristallisation du sel acide est entièrement séparé de celui du sel neutre; il s'étend de 25,5 à 42,2 équiv.-% NH_4NO_3 .

Dans le système binaire $\text{HNO}_3 - \text{NH}_4\text{NO}_3$ (système anhydre), il y a, à 25°, deux domaines d'existence de solutions non saturées. Le premier va de 0 à 25,5 équiv.-% NH_4NO_3 , le second de 42,2 à 50,5 équiv.-% NH_4NO_3 .

C. Le système ternaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25°.

Dans l'étude du système quaternaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{H}^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$, nous avons rencontré 12 sels différents dont les points figuratifs appartiennent au système ternaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ et qui peuvent apparaître comme phases solides en équilibre avec des solutions saturées à 25°. Parmi ces sels, il y en a 4 qui, à cette température, ne donnent que des solutions métastables (les sels doubles $\text{D}^{3.1.0}$, $\text{D}^{1.1.0}(\beta)$, $\text{D}^{1.1.2}$ et $\text{D}^{1.2.0}$). Quatre autres peuvent exister comme phases solides stables seulement lorsque les solutions renferment de l'acide nitrique libre (les sels Ca^3 , Ca^2 , Ca^0 et $\text{D}^{1.1.0}(\alpha)$). Il ne reste que les 4 sels

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, 4\text{H}_2\text{O}$	(Ca^4)
$5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, \text{NH}_4\text{NO}_3, 10\text{H}_2\text{O}$	($\text{D}^{5.1.10}$)
$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, \text{NH}_4\text{NO}_3, 3\text{H}_2\text{O}$	($\text{D}^{1.1.3}$)
NH_4NO_3	(NH_4^0)

qui apparaissent comme phases solides stables dans des solutions neutres de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ et NH_4NO_3 .

Dans le système ternaire $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$, on obtient très facilement des solutions sursaturées qui peuvent se maintenir pendant des mois sans qu'il y ait cristallisation et établissement d'un équilibre stable. Il arrive aussi que la cristallisation d'un sel métastable s'amorce et qu'on obtienne une solution qui est saturée de ce sel, mais reste sursaturée d'une autre phase solide dont les germes de cristallisation manquent dans le système.

¹⁾ *E. Groschuff*, Z. anorg. Ch. **40**, 1 (1904).

De cette façon, *J. Wilhelm*¹⁾ a pu établir la courbe de saturation métastable du sel $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{D}^{1.1.2}$) allant du point à 2 sels $\text{Ca}^4 + \text{D}^{1.1.2}$ au point à 2 sels $\text{D}^{1.1.2} + \text{NH}_4^0$. Ces deux points se trouvent dans le domaine de cristallisation du sel $\text{D}^{1.1.3}$.

*J. Lamberger & R. Paris*²⁾ ont publié récemment une étude sur le système eau — nitrate de calcium — nitrate d'ammonium. Ces auteurs ont établi les isothermes de saturation pour les températures de 0°, 10°, 20°, 30° et 40°. Leurs diagrammes de solubilité montrent les lignes de saturation des sels suivants: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Ca^4), $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ($\text{D}^{5.1.10}$), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{D}^{1.1.2}$) et NH_4NO_3 . Par contre, le sel double $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{D}^{1.1.3}$) n'a pas été obtenu comme corps de fond.

D'après nos expériences, le sel $\text{D}^{1.1.3}$ est moins soluble que le sel $\text{D}^{1.1.2}$. Nous croyons donc que certaines solutions obtenues par *J. Lamberger & R. Paris* sont métastables, c'est-à-dire sursaturées en $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{NH}_4\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Pour l'établissement du diagramme de saturation stable, nous avons dû ajouter à nos charges des germes de cristallisation de tous les sels entrant en ligne de compte pour la constitution du corps de fond stable.

Le tableau V contient les résultats de nos déterminations de solubilité ainsi que ceux obtenus par *J. Wilhelm* (marqués par la lettre W dans la première colonne). La lettre m dans la dernière colonne du tableau indique que la solution correspondante est métastable (c'est-à-dire sursaturée d'un sel qui ne fait pas partie du corps de fond).

Les données numériques du tableau V ont servi à l'établissement des diagrammes de solubilités des fig. 6 et 7 (p. 2055).

Dans presque tous nos essais, nous avons aussi analysé le corps de fond humide, ce qui nous a permis d'identifier les phases solides par la méthode des restes. Les expériences 33, 39 et 46 ont conduit aux 3 points à 2 sels stables. Les valeurs suivantes ont été obtenues pour les 3 corps de fond:

corps de fond N° 33: 90,1 équiv.-% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$; 9,9 équiv.-% NH_4NO_3 ; 120 mol.-g H_2O
 corps de fond N° 39: 76,0 équiv.-% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$; 24,0 équiv.-% NH_4NO_3 ; 107 mol.-g H_2O
 corps de fond N° 46: 60,8 équiv.-% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$; 39,2 équiv.-% NH_4NO_3 ; 90 mol.-g H_2O

Remarquons que, dans la fig. 7, les droites qui relient les points figuratifs des solutions et des corps de fond des essais 33, 39 et 46 ne se dirigent pas vers les points figuratifs des phases solides du système, mais passent entre deux points. C'est bien la preuve que les solutions 33, 39 et 46 sont en équilibre avec 2 phases solides.

Les sels Ca^4 , $\text{D}^{1.1.3}$ et NH_4^0 ont des domaines de saturation étendus tandis que les solutions stables de $\text{D}^{5.1.10}$ n'occupent que la région

¹⁾ *J. Wilhelm*, Mulhouse (1935).

²⁾ *J. Lamberger & R. Paris*, Bl. 1950, 546.

Tableau V.

Composition des solutions saturées du système $\text{Ca}^{++} - \text{NH}_4^+ - \text{NO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$ à 25° ¹⁾.

No.	100 g de solution saturée renferment			composition pour 100 équiv.-g d'électrolytes			phases solides du corps de fond
	g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	g NH_4NO_3	g H_2O	équiv.-% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	équiv.-% NH_4NO_3	mol.-g H_2O	
	a) ligne de saturation de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, 4\text{H}_2\text{O}$ (Ca^4)						
1	57,38	0,00	42,62	100,0	0,0	338	Ca^4
31 W	55,39	7,82	36,79	87,4	12,6	264	
32 W	54,81	13,33	31,86	80,1	19,9	211	
33	54,78	13,66	31,56	79,6	20,4	209	
34 W	55,36	18,10	26,54	74,9	25,1	163	
35 W	56,07	18,71	25,22	74,5	25,5	153	$\text{Ca}^4 + \text{D}^{5.1.10}$ $\text{Ca}^4 \text{ m.}$ $\text{Ca}^4 + \text{D}^{1.1.2} \text{ m.}$
	b) ligne de saturation de $5\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, \text{NH}_4\text{NO}_3, 10\text{H}_2\text{O}$ ($\text{D}^{5.1.10}$)						
36	58,79	6,47	34,75	89,9	10,1	242	$\text{D}^{5.1.10} \text{ m.}$
37	57,70	8,53	33,76	86,8	13,2	232	
33	54,78	13,66	31,56	79,6	20,4	209	$\text{D}^{5.1.10} + \text{Ca}^4$
38	53,14	16,57	30,29	75,8	24,2	197	$\text{D}^{5.1.10}$
39	52,83	17,45	29,71	74,7	25,3	191	$\text{D}^{5.1.10} + \text{D}^{1.1.3}$
40	51,68	20,06	28,26	71,5	28,5	178	$\text{D}^{5.1.10} \text{ m.}$
41	50,40	22,50	27,11	68,6	31,4	168	
42	50,23	22,96	26,81	68,1	31,9	166	
	c) ligne de saturation de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, \text{NH}_4\text{NO}_3, 3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{D}^{1.1.3}$)						
39	52,83	17,45	29,71	74,7	25,3	191	$\text{D}^{1.1.3} + \text{D}^{5.1.10}$
43	49,54	21,22	29,24	69,5	30,5	187	
44	45,41	27,21	27,38	62,0	38,0	170	$\text{D}^{1.1.3}$
45	41,56	33,29	25,14	54,9	45,1	151	
46	38,22	40,25	21,53	48,1	51,9	123	$\text{D}^{1.1.3} + \text{NH}_4^0$
	d) ligne de saturation de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2, \text{NH}_4\text{NO}_3, 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{D}^{1.1.2}$) métastable						
35 W	56,07	18,71	25,22	74,5	25,5	153	$\text{D}^{1.1.2} + \text{Ca}^4 \text{ m.}$
47 W	54,46	20,35	25,19	72,3	27,7	152	
48 W	50,97	24,54	24,49	67,0	33,0	146	$\text{D}^{1.1.2} \text{ m.}$
49 W	50,71	25,08	24,21	66,4	33,6	144	
50 W	48,19	28,86	22,95	62,0	38,0	134	
51	44,40	34,85	20,75	55,4	44,6	118	
52 W	43,72	35,91	20,37	54,4	45,6	115	$\text{D}^{1.1.2} + \text{NH}_4 \text{ m.}$
53 W	41,49	39,48	19,03	50,6	49,3	106	
54 W	41,49	39,53	18,98	50,6	49,3	106	
	e) ligne de saturation de NH_4NO_3 (NH_4^0)						
53 W	41,49	39,48	19,03	50,6	49,3	106	$\text{NH}_4^0 + \text{D}^{1.1.2} \text{ m.}$
54 W	41,49	39,53	18,98	50,6	49,3	106	
55	38,95	40,10	20,95	48,7	51,3	119	$\text{NH}_4^0 \text{ m.}$
46	38,22	40,25	21,53	48,1	51,9	123	$\text{NH}_4^0 + \text{D}^{1.1.3}$
56 W	36,28	40,90	22,82	46,4	53,6	133	
57 W	30,78	43,72	25,50	40,8	59,2	153	NH_4^0
58 W	15,30	54,20	30,50	21,6	78,4	196	
59	11,84	57,10	31,06	16,8	83,2	201	
60 W	0,00	67,41	32,59	0,0	100,0	215	
61 W	0,00	67,45	32,55	0,0	100,0	215	
22	0,00	67,51	32,49	0,0	100,0	214	

¹⁾ P. Fritz, thèse citée (1946).

restreinte entre les points 33 et 39. Mais il était possible de suivre cette ligne très loin sur les deux branches des solutions métastables (essais 33 à 36 et 39 à 42).

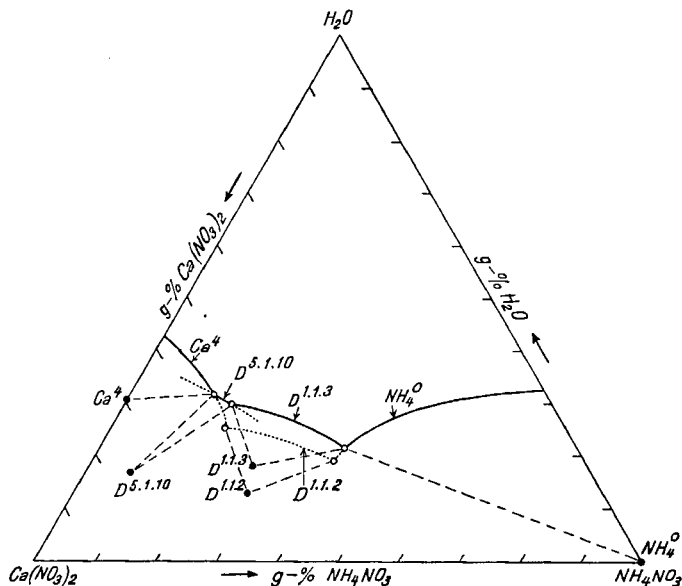


Fig. 6.

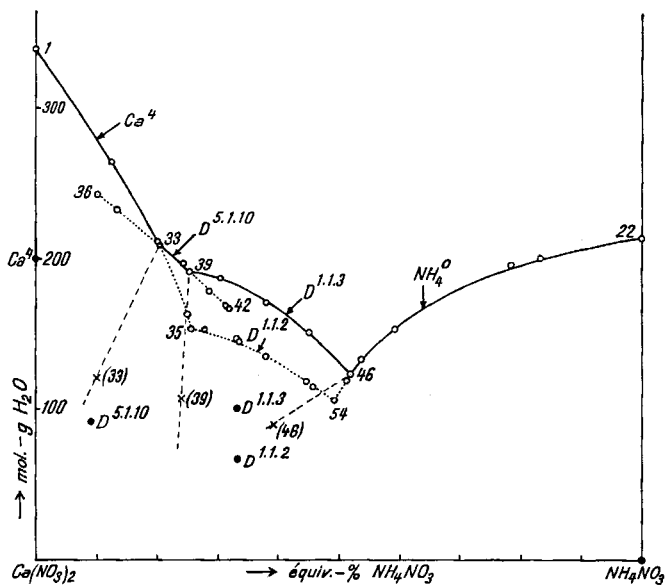


Fig. 7.

Il est intéressant de constater que la ligne de saturation métastable du sel $D^{1.1.2}$ présente la même forme que la courbe de saturation stable du $D^{1.1.3}$.

Les points à 2 sels $N^0 39 (D^{5.1.10} + D^{1.1.3})$ et $N^0 46 (D^{1.1.3} + NH_4^0)$ sont congruents, donc des points de fin de cristallisation. Par contre, le point à 2 sels $N^0 33 (Ca^4 + D^{5.1.10})$ est incongruent. En évaporant à 25^0 une solution saturée de $Ca^4 + D^{5.1.10}$, on provoque la cristallisation du $D^{5.1.10}$ seul; le point figuratif de la solution résiduaire se déplace de 33 vers 39. Au moment où le point 39 est atteint, il y a cristallisation simultanée de $D^{5.1.10}$ et de $D^{1.1.3}$ jusqu'à disparition de la phase liquide.

Lorsqu'on dissout le sel $D^{5.1.10}$ dans l'eau et qu'on évapore cette solution à 25^0 jusqu'à commencement de cristallisation, on obtient d'abord comme corps de fond le sel Ca^4 ; le point figuratif de la solution suit la ligne de saturation jusqu'au point à 2 sels $Ca^4 + D^{5.1.10}$ (point 33). Si l'on continue l'évaporation en présence du corps de fond, il y a cristallisation de $D^{5.1.10}$ et redissolution du Ca^4 primitivement formé.

RÉSUMÉ.

1. Nous avons établi l'isotherme de saturation de 25^0 pour le système ternaire $Ca^{++} - H^+ - NO_3^- - H_2O$. Le diagramme de solubilité se compose de 4 courbes qui représentent les solutions saturées des sels suivants: $Ca(NO_3)_2, 4H_2O$, $Ca(NO_3)_2, 3H_2O$, $Ca(NO_3)_2, 2H_2O$ et $Ca(NO_3)_2$ anhydre.

2. Nous indiquons la composition des solutions saturées de $Ca(NO_3)_2, 4H_2O$ à 20^0 .

3. L'isotherme de saturation du système ternaire $NH_4^+ - H^+ - NO_3^- - H_2O$ établie pour 25^0 montre 2 lignes de saturation appartenant aux phases solides NH_4NO_3 et $NH_4NO_3, 2HNO_3$. Le NH_4NO_3 est facilement soluble dans l'acide nitrique anhydre. Dans le système binaire $HNO_3 - NH_4NO_3$ on rencontre à 25^0 deux domaines de solutions anhydres non saturées (de 0 à 25,5 équiv.-% NH_4NO_3 et de 42,2 à 50,5 équiv.-% NH_4NO_3).

4. Dans le système ternaire $Ca^{++} - NH_4^+ - NO_3^- - H_2O$, les sels suivants peuvent apparaître comme phases solides stables à 25^0 : $Ca(NO_3)_2, 4H_2O$; $5Ca(NO_3)_2, NH_4NO_3, 10H_2O$; $Ca(NO_3)_2, NH_4NO_3, 3H_2O$ et NH_4NO_3 . Nous indiquons l'isotherme de saturation pour cette température. Le sel double $Ca(NO_3)_2, NH_4NO_3, 2H_2O$ peut également apparaître comme corps de fond dans ce système, mais ses solutions sont toutes métastables.

Laboratoire de Chimie minérale et analytique de l'Université,
Lausanne.

261. Dielektrische Relaxation von Hochpolymeren II

von Werner Kuhn.

(20. IX. 50.)

1. Einleitung.

In einer vor einiger Zeit erschienenen Arbeit über die dielektrische Relaxation von Hochpolymeren I¹⁾ wurde festgestellt, dass die beim Anlegen eines elektrischen Feldes an einer verdünnten Lösung von Fadenmolekeln entstehende Orientierungspolarisation in zweierlei Weise entstehen kann: erstens dadurch, dass sich jede Fadenmolekel als starrer Körper mit ihrem Dipolmoment μ_{ges} in die Feldrichtung einstellt, und zweitens dadurch, dass sich jedes in der Molekel vorkommende statistische Fadenelement unabhängig von den übrigen Fadenelementen orientiert. Es wurde ferner festgestellt, dass die beiden Möglichkeiten im Falle schwacher konstanter elektrischer Felder je dasselbe Endergebnis liefern und dass daher die Orientierungspolarisation praktisch durch diejenige der beiden Möglichkeiten verwirklicht wird, durch welche das Endergebnis am raschesten herbeigeführt wird, dass aber im allgemeinen eine Überlagerung der beiden Vorgänge eintreten wird.

Die Einstelldauer des starr gedachten Gesamtfadens hängt von der Grösse und Gestalt der Molekel sowie von der Viskosität des Einbettungsmediums ab, die Einstelldauer der einzelnen Fadenelemente ausserdem vom Grade der Drehbarkeit um die in der Kette vorhandenen Valenzen; es wurde festgestellt, dass als Folge dieser verschiedenen Möglichkeiten beim Anlegen oder beim Abschalten eines elektrischen Feldes nicht eine Relaxationszeit, sondern ein Relaxationszeitspektrum zu erwarten ist.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass dieses Relaxationszeitspektrum unabhängig davon sein muss, ob das einem einzelnen statistischen Fadenelement zukommende Teilmoment μ_m parallel oder senkrecht oder irgendwie schief zu dem den Anfangspunkt mit dem Endpunkt des Fadenelementes verbindenden Vektor A_m gerichtet ist. Für die Bestimmung des dielektrischen Relaxationszeitspektrums ergibt sich daraus die Vereinfachung, dass wir, ohne die allgemeine Gültigkeit der Ergebnisse zu beeinträchtigen, voraussetzen dürfen, dass μ_m parallel zu A_m gerichtet sei. Indem wir diese für die Anschaulichkeit der Betrachtung nützliche Voraussetzung machen und im übrigen die in Teil I eingeführten Definitionen und Bezeichnungen beibehalten, wollen wir im folgenden das dielektrische Relaxationszeitspektrum unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Drehung der

¹⁾ Helv. **31**, 1259 (1948).

Gesamt-molekel einerseits und der Gestaltänderungen durch Ausnützung der beschränkt freien Drehbarkeiten andererseits bestimmen. Wir tun dies, indem wir die durch ein konstantes Feld \mathfrak{E} hervorbrachte Molekularpolarisation bestimmen und anschliessend daran deren Verschwinden in Abhängigkeit von der Zeit verfolgen, wenn das Feld \mathfrak{E} im Zeitpunkt $t = 0$ auf Null herabgesetzt wird.

2. Verteilung der Vektoren \mathbf{h} bzw. der Vektoren \mathbf{A}_m in einem zeitlich konstanten elektrischen Feld. (Verteilung für $t = 0$).

Wenn μ_m parallel zu \mathbf{A}_m gerichtet ist, gilt nach Teil I, Gleichung (28) [Bezeichnung für das Folgende: Gleichung I, 28 usw.], für das der Gesamt-molekel zukommende elektrische Moment μ_{ges} :

$$\mu_{\text{ges}} = h \frac{\mu_m}{A_m}. \quad (1)$$

h ist der Vektor, welcher den Anfangspunkt mit dem Endpunkt der Molekel verbindet. Ganz entsprechend ist die z -Komponente des Dipolmomentes einer Molekel, deren Endpunkt bzw. Anfangspunkt die z -Koordinaten z_2 bzw. z_1 besitzt, gleich

$$\mu_{\text{ges}z} = (z_2 - z_1) \frac{\mu_m}{A_m}. \quad (2)$$

Ist nun in einer Lösung, welche G Fadenmolekel pro Kubikzentimeter enthält, bis zum Zeitpunkt $t = 0$ ein konstantes, in der z -Richtung gerichtetes elektrisches Feld \mathfrak{E} vorhanden und enthält jede Fadenmolekel N_m statistische Fadenelemente, so gilt für die Orientierungspolarisation im Zeitpunkte $t = 0$ nach (I, 11a):

$$\frac{\mathfrak{P}_{\text{or}}}{\mathfrak{E}} = G N_m \frac{\mu_m^2}{3 kT}. \quad (3)$$

Dabei ist k die Boltzmann'sche Konstante, T die absolute Temperatur.

Der von einer einzelnen Fadenmolekel im Felde \mathfrak{E} im Mittel zur Orientierungspolarisation beigesteuerte Betrag ist somit

$$\bar{\mu}_{\text{ges}z, t=0} = \frac{\mathfrak{P}_{\text{or}}}{G} = \mathfrak{E} N_m \frac{\mu_m^2}{3 kT}. \quad (3a)$$

Durch Vergleich mit (2) ergibt sich

$$(\overline{z_2 - z_1})_{t=0} = \bar{\mu}_{\text{ges}z, t=0} \frac{A_m}{\mu_m} = N_m \mathfrak{E} \frac{A_m \mu_m}{3 kT}. \quad (4)$$

Wir benutzen diese Aussage zu einer Angabe über den Winkel, welchen die einzelnen statistischen Fadenelemente im Zeitpunkt $t = 0$ im Mittel mit der z -Achse bilden. Ist φ_1 der Winkel, den das i -te statistische Fadenelement zur Zeit t mit der z -Achse bildet, so ist offenbar

$$(z_2 - z_1)_t = \sum_{i=1}^{N_m} A_m \cos \varphi_1, \quad (5)$$

also im Zeitpunkt $t = 0$

$$(z_2 - z_1)_{t=0} = A_m \sum_{i=1}^{N_m} \cos \varphi_{10}$$

und im Mittel

$$(\overline{z_2 - z_1})_{t=0} = A_m \sum_{i=1}^{N_m} \overline{\cos \varphi_{10}}. \quad (6)$$

Da wir den Gleichgewichtszustand im elektrischen Feld u. a. auffassen dürfen als Zustand, der durch individuelle Einstellung der einzelnen statistischen Fadenelemente zustande gebracht wird, so ist der Mittelwert des \cos des Winkels φ_1 , den das i -te Fadenelement im Felde \mathfrak{E} mit der z -Achse bildet, wegen der Unabhängigkeit der Fadenelemente von der Laufzahl i unabhängig, also für alle zum betrachteten Faden gehörenden Fadenelemente derselbe. Wir haben daher anstatt (6)

$$\overline{(z_2 - z_1)}_{t=0} = N_m A_m \overline{\cos \varphi_{10}}$$

und durch Vergleich mit (4)

$$\overline{\cos \varphi_{10}} = \mathfrak{E} \frac{\mu_m}{3 k T}. \quad (6a)$$

Legen wir die Fadenmitte in den Nullpunkt unseres Koordinatensystems, so ist offenbar

$$\overline{(z_2 - 0)}_{t=0} = -\overline{(z_1 - 0)}_{t=0} \quad \text{oder} \quad \overline{(z_2 - z_1)}_{t=0} = 2 \overline{z_2}_{t=0}$$

und infolgedessen aus Symmetriegründen auch für einen beliebigen späteren Zeitpunkt

$$\overline{z_2}_t = -\overline{z_1}_t \quad \text{oder} \quad \overline{(z_2 - z_1)}_t = 2 \overline{z_2}_t.$$

Unter Berücksichtigung von (2) haben wir infolgedessen

$$\overline{\mu}_{\text{ges } z, t} = 2 \frac{\mu_m}{A_m} \overline{z_2}_t \quad (7)$$

bzw. für $t = 0$

$$\mu_{\text{ges } z, t=0} = 2 \frac{\mu_m}{A_m} \overline{z_2}_0, \quad (7a)$$

wobei

$$\overline{z_2}_0 = A_m \sum_{i=1}^{N_m/2} \cos \varphi_{10} \quad (7b)$$

ist. Nehmen wir jetzt an, dass wir im Zeitpunkt $t = 0$ das elektrische Feld verschwinden lassen, so ist gemäss (7) das Zeitgesetz des Verschwindens der Orientierungspolarisation bekannt, sobald der Mittelwert der z -Koordinate $\overline{z_2}_t$ des Fadenendpunktes 2 der Figur 1 gefunden ist. Diese Endpunktskoordinate ändert ihren Wert einerseits durch Drehung der starr gedachten Molekel um die im Nullpunkt des Koordinatensystems befindliche Fadenmitte, anderseits durch Betätigung der Achsen beschränkt freier Drehbarkeit, welche sich zwischen dem Fadenmittelpunkt und dem Fadenende 2 der Figur 1 befinden.

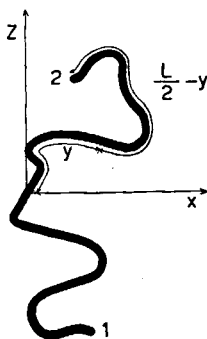


Fig. 1.

3. Zeitliche Veränderlichkeit der Richtungscosinuse der einzelnen statistischen Fadenelemente.

Nach dem vorigen ist der tatsächliche Wert der z-Koordinate des Fadenendpunktes 2 einer vorgegebenen Molekel gegeben durch

$$z_{2,t} = A_m \sum_{i=1}^{N_m/2} \cos \varphi_i, \quad (8)$$

wenn φ_i der Winkel ist, den das i-te Fadenelement mit der z-Achse bildet. Um $z_{2,t}$ als Funktion von t anzugeben, werden wir daher nach den Änderungen fragen, welche die Orientierungswinkel φ_i erstens durch Drehung der Molekel als ganzes und zweitens durch Betätigung von Achsen beschränkt freier Drehbarkeit erfahren.

a) Drehung der gesamten Molekel.

Als Parameter für die Orientierung der starr gedachten Molekel können wir den Winkel φ_0 verwenden, welchen das in der Fadenmitte und im Nullpunkt des Koordinatensystems befindliche Fadenelement mit der z-Achse einschliesst. Die Diffusionskonstante, welche für die Änderung der Orientierung der Gesamtmolekel und damit für die Änderung des Winkels φ_0 massgebend ist, wurde in Teil I, Gleichung (12), als D_{rot} bezeichnet und angegeben zu

$$D_{\text{rot}} = \frac{9}{\eta_0 b^2 A_m} \frac{kT}{Z^2} \left[-0,05 + 0,12 \log^{10} \frac{A_m}{d_h} + 0,037 \sqrt{\frac{bZ}{A_m}} \right]. \quad (9)$$

Es bedeutet dabei Z den Polymerisationsgrad, d_h die hydrodynamische Dicke des statistischen Fadenelements und b die in der Kettenrichtung gemessene Länge des monomeren Restes.

Für das Quadrat der in einer Zeit t im Mittel erfolgenden Änderung $\Delta\varphi_0$ des Orientierungswinkels φ_0 gilt dann

$$\overline{\Delta\varphi_0^2} = 2 D_{\text{rot}} t. \quad (9a)$$

b) Änderung von Orientierungswinkeln durch Betätigung einzelner Achsen beschränkt freier Drehbarkeit; Übergang zur Projektion auf die x—z-Ebene.

Wir betrachten eine Achse beschränkt freier Drehbarkeit, welche sich, dem Faden entlang gemessen, in einem Abstände y von der Fadenmitte zwischen Fadenmitte und Fadenende 2 der Figur 1 befindet. Siehe auch Figur 1 von Teil I. Denken wir uns das zwischen Fadenmitte und Punkt y liegende Fadenstück festgehalten und betrachten wir sämtliche Drehachsen mit Ausnahme der am Punkte y liegenden Drehachse als festgefroren, so erfährt, wie in Teil I gezeigt wurde, der Fadenendpunkt (in unserem Falle das Fadenende 2) in der Zeit t im Mittel eine Verschiebung Δs , deren Quadrat durch Gleichung (I, 27f) gegeben ist.

Die Orientierung des Vektors Δs ist dabei statistisch. Das mittlere Verschiebungsquadrat in einer bestimmt vorgegebenen Richtung, etwa in der z -Richtung unseres Koordinatensystems, ist daher ein Drittel von $\overline{\Delta s^2}$, also

$$\overline{\Delta z_2^2} = \frac{kT A_m t}{3 \left[\frac{kT}{\sqrt{2} \varphi_\mu} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} + \frac{\lambda}{4} \eta_0 A_m \left(\frac{L}{2} - y \right) \right]} \quad (10)$$

φ_μ ist der Winkel, um welchen wir die Molekelteile gegeneinander um eine Valenzrichtung als Achse drehen müssen, um von einer Winkelstellung minimaler potentieller Energie zur nächsten zu gelangen; q ist die Energie, welche aufgewendet werden muss, um die Molekelteile aus einer Winkelstellung minimaler in eine Winkelstellung maximaler potentieller Energie zu bringen (Anregungsenergie für Konstellationswechsel durch Drehung um eine Valenzrichtung als Achse); N_L ist die *Loschmidt'sche* Zahl pro Mol und λ ein Formfaktor, welcher für den hydrodynamischen Widerstand charakteristisch ist, der auftritt, wenn ein statistisch gestaltetes Fadenstück von der Länge $(L/2 - y)$ bei Betätigung der am Punkte y befindlichen Drehachse durch die Flüssigkeit bewegt wird (unter Festhaltung des zwischen dem Anfangspunkt 1 und dem Punkt y in Figur 1 liegenden Fadenteils), indem für die Kraft \mathfrak{R} , welche notwendig ist, um das Fadenstück von der Länge $(L/2 - y)$ mit einer Geschwindigkeit u durch eine Flüssigkeit von der Viskosität η_0 zu bewegen, die Beziehung

$$\mathfrak{R} = u \cdot \eta_0 \lambda \left[\frac{L}{2} - y \right]$$

gelten soll.

Die Grösse $\overline{\Delta z_2^2}$ in Gl. (10) ist das mittlere Verschiebungsquadrat des Fadenendpunktes in der z -Richtung, welches von einer im Punkte y liegenden Achse im Mittel in der Zeit t erzeugt wird. Besteht das statistische Fadenelement aus s_m monomeren Resten und trägt jeder monomere Rest j_μ Drehachsen, so sind über ein statistisches Fadenelement $s_m \cdot j_\mu$ Drehachsen verteilt. Betrachten wir das einzelne statistische Fadenelement als starr und denken wir uns die $s_m j_\mu$ Drehachsen an der Verknüpfungsstelle des betrachteten Fadenelementes mit dem nächstfolgenden Fadenelement vereinigt, so haben wir anstatt (10)

$$\overline{\Delta z_2^2} = \frac{kT A_m t}{3 \left[\frac{kT}{\sqrt{2} \varphi_\mu} \frac{1}{j_\mu s_m} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} + \frac{\lambda}{4} \eta_0 A_m \left(\frac{L}{2} - y \right) \right]} \quad (10a)$$

als mittleres Verschiebungsquadrat des Fadenendpunktes in der z -Richtung, welches unter der Bedingung von dem im Punkte y liegenden Drehpunkt herrührt, dass die statistischen Fadenelemente als starr betrachtet und alle im Faden vorhandenen Beweglichkeiten je an der Verknüpfungsstelle der Fadenelemente vereinigt gedacht werden.

Die Berechnung der Endpunktsbewegung bei gleichzeitiger Betätigung der sämtlichen auf dem Faden verteilten Achsen lässt sich vereinfachen, wenn wir an Stelle der Bewegung des Endpunktes im dreidimensionalen Raum die Bewegung der Projektion des Fadenendpunktes auf die x - z -Ebene betrachten. Zu diesem Zwecke fragen wir anstatt nach den Winkeln φ_1 , welche die statistischen Fadenelemente im dreidimensionalen Raum mit der z -Achse einschliessen, nach den Winkeln γ_1 , welche die Projektion des i -ten statistischen Fadenelementes auf die x - z -Ebene mit der z -Achse bildet, und nach der Änderung $\Delta\gamma_1 = \varepsilon_1$, welche der Winkel γ_1 im Mittel in der Zeit t erfahren wird.

Bezeichnen wir mit A_p die Projektion des Vektors A_m auf die x - z -Ebene, so gilt¹⁾

$$\overline{A_p^2} = \frac{2}{3} A^2. \quad (11)$$

Ebenso gilt für den in der x - z -Ebene gemessenen Abstand h'' zwischen dem Punkte y und dem Fadenende 2 der Figur 1

$$\overline{h''^2} = \frac{2}{3} \overline{h'^2} = \frac{2}{3} N'_m A_m^2. \quad (11a)$$

An Stelle von (8) tritt bei Betrachtung der Projektion:

$$z_{2,t} = A_p \sum_{i=1}^{N_m/2} \cos \gamma_1 = A_m \sqrt{\frac{2}{3}} \sum_{i=1}^{N_m/2} \cos \gamma_1, \quad (12)$$

was für $t = 0$ übergeht in

$$z_{2,0} = A_m \sqrt{\frac{2}{3}} \sum_{i=1}^{N_m/2} \cos \gamma_{10} = \sqrt{\frac{2}{3}} A_m \frac{N_m}{2} \cos \gamma_{10}, \quad (12a)$$

wobei offenbar wegen (7b)

$$\sqrt{\frac{2}{3} \overline{\cos^2 \gamma_{10}}} = \overline{\cos \gamma_{10}}$$

zu setzen ist und somit weiter wegen (6a):

$$\overline{\cos \gamma_{10}} = \mathfrak{C} \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\mu_m}{3 kT}}. \quad (12b)$$

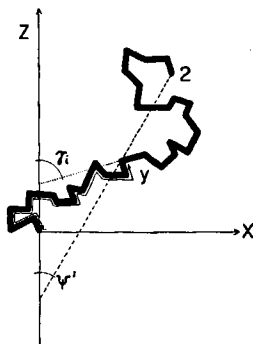


Fig. 2.

Der Vektor h'' bildet in der x - z -Ebene mit der z -Achse von Figur 2 einen Winkel ψ' (wobei ψ' mit dem Winkel γ_1 , den das vom Punkte y ausgehende statistische Fadenelement mit der z -Achse bildet, nicht übereinzustimmen braucht). Erfährt nun γ_1 während der Zeit t eine Verschiebung

$$\Delta\gamma_1 = \varepsilon_1, \quad (13)$$

so ändert sich auch ψ' mit demselben Betrag in $\psi' + \varepsilon_1$.

¹⁾ W. Kuhn, Kolloid Z. **68**, 2 (1934).

Ist D_{ei} die Rotationsdiffusionskonstante, welche wir dem vom Punkte y ausgehenden Vektor h'' für eine Drehung in der x – z -Ebene um y als Drehpunkt zuschreiben dürfen, so gilt in Analogie zu (I, 23)

$$\overline{\varepsilon_i^2} = 2 D_{ei} t. \quad (14)$$

Für die mit dem Übergang von ψ' in $\psi' + \varepsilon_1$ verbundene Änderung der z -Koordinate des Fadenendpunktes gilt andererseits

$$\Delta z_2^2 = \left\{ \varepsilon_1 \frac{d}{d\psi'} [h'' \cos \psi'] \right\}^2 = h''^2 \varepsilon_1^2 \sin^2 \psi',$$

bzw. wenn ψ' statistisch alle Werte zwischen 0 und π annimmt:

$$\overline{\Delta z_2^2} = \frac{h''^2}{2} \overline{\varepsilon_1^2},$$

woraus wegen (14) und (11a) folgt:

$$\overline{\Delta z_2^2} = \frac{2}{3} N'_m A_m^2 D_{ei} t, \quad (14a)$$

oder auch, wegen (I, 18):

$$\overline{\Delta z_2^2} = \frac{2}{3} \left(\frac{L}{2} - y \right) A_m D_{ei} t. \quad (14b)$$

Soll dieses Verschiebungsquadrat mit (10a) übereinstimmen, so muß offenbar für die dem Vektor h'' für die Drehung um den Punkt y in der x – z -Ebene zukommende Rotationsdiffusionskonstante D_{ei} gelten:

$$D_{ei} = \frac{kT}{2 \left(\frac{L}{2} - y \right) \left[\frac{kT}{\sqrt{2} \varphi_\mu} \frac{1}{j_\mu s_m} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} + \frac{\lambda \eta_0}{4} A_m \left(\frac{L}{2} - y \right) \right]} \quad (15)$$

Wie schon im Anschluss an Gleichung (10) bemerkt wurde, trägt der zweite Summand im Nenner des vorstehenden Ausdrucks der Lösungsmittelreibung Rechnung, welche auftritt, wenn der zwischen dem Punkte y und dem Fadenende 2 der Figur 1 liegende Fadenteil um die bei y liegende Achse gegen den Rest der Molekel gedreht wird. Der Proportionalitätsfaktor λ kann im einfachsten Falle etwa gleich

$$\lambda = \frac{3\pi}{2} \quad (15a)$$

gesetzt werden, nämlich dann, wenn das bewegte Fadenstück bei der genannten Drehbewegung als völlig durchspült betrachtet werden darf. Wir haben schon im Jahre 1943 gezeigt, dass kurze, statistisch gestaltete Fäden oder Fadenteile bei der Translation oder Rotation in einer Flüssigkeit als völlig durchspült betrachtet werden können, während bei langen Fäden oder Fadenteilen ein Teil der im Innern des Knäuels befindlichen Flüssigkeit mechanisch mitgenommen wird; das letztere würde eine Verringerung des Formfaktors λ für grosse Werte von $(L/2 - y)$ zur Folge haben. Nun werden wir im folgenden sehen, dass das gesuchte Relaxationszeitspektrum im wesentlichen durch die dem Fadenende benachbarten Fadenteile bestimmt wird, also durch Fadenteile, bei welchen $(L/2 - y)$ klein ist. Für diese Fadenteile und damit für den Hauptteil des gesuchten Relaxationszeitspektrums bildet somit (15a) eine gute Näherung. Bei der Betätigung von Drehachsen, die sich näher an der Fadenmitte befinden, ist y klein, $(L/2 - y)$ entsprechend grösser. Wenn ein solcher Fadenteil mit grossen Werten von $[L/2 - y]$ eine Drehbewegung um eine im Punkte y befindliche Drehachse ausführt, wäre der hydrodynamische Widerstand bzw. der Faktor λ klein, allerdings unter der Voraussetzung, dass die Bewegung des Fadenteils im reinen Lösungsmittel vor sich geht. In Wirklichkeit ist zu bedenken, dass die Bewegung der Fadenteile bei Betätigung einer nahe der Fadenmitte befindlichen Drehachse nicht im reinen Lösungsmittel, sondern in einem von den übrigen Fadenteilen teilweise erfüllten Bereich erfolgt; durch den letzteren Umstand wird offenbar der Reibungswiderstand heraufgesetzt, während die Einschliessung von Lösungsmittel im Sinne einer Ver-

minderung des Reibungswiderstandes wirkte. Bei Berücksichtigung der beiden einander entgegenwirkenden Effekte wird es im Falle grosser Werte von $(L/2 - y)$ schwer sein zu sagen, ob der Faktor λ gegenüber dem Werte $3\pi/2$ (Gl. 15a) erhöht oder verringert wird. In Anbetracht dieser Sachlage sowie auf Grund der bereits mitgeteilten und noch zu beweisenden Feststellung, dass die wichtigsten Teile des Relaxationszeitspektrums von Fadenteilen mit grossem Werte von y herrühren, werden wir in der nachfolgenden Betrachtung den Wert (15a) für λ benützen. Immerhin werden wir λ in nachfolgenden Gleichungen zunächst stehenlassen und diese Grösse erst zum Schluss aus (15a) einsetzen.

Um einheitliche Bezeichnungen zu haben, wollen wir den Winkel, den die Projektion des am Ursprung des Koordinatensystems befindlichen Fadenelementes auf die x — z -Ebene mit der z -Achse im Zeitpunkt $t = 0$ einschliesst, mit γ_{00} und die Änderung, welche dieser Orientierungswinkel während der Zeit t erfährt, mit ε_0 bezeichnen, wobei

$$\overline{\varepsilon_0^2} = 2 D_{\text{rot}} t \quad (16)$$

sein wird und wobei D_{rot} durch (9) gegeben ist. Bei Betrachtung der Rotation der Molekel als starrem Körper ist die in der eckigen Klammer von Gl. (9) vollzogene Berücksichtigung der teilweisen Immobilisierung der Flüssigkeit im Innern des Knäuels vollauf berechtigt; tatsächlich erfolgt die Rotation des Gesamtkörpers, wenn die Lösung verdünnt ist, im praktisch reinen Lösungsmittel [Gegensatz zur Bewegung von Fadenteilen im Innern des Gesamtknäuels].

4. z -Koordinate des Fadenendpunktes als Funktion der Zeit bei Berücksichtigung sämtlicher Bewegungsmöglichkeiten.

Die z -Koordinate des Fadenendpunktes 2 der Figur 1 im Zeitpunkt t ist durch Gl. (12) gegeben. Im Zeitpunkt $t = 0$ sind die Winkel, welche die Projektion der statistischen Fadenelemente 0 bis $N_m/2$ auf die x — z -Ebene mit der z -Achse einschliessen, der Reihe nach gleich γ_{00} , γ_{10} , γ_{20} bis $\gamma_{\frac{N_m}{2}0}$. Im Zeitpunkt t (nach Abschaltung des eine Orientierung hervorrufenden Feldes) sind diese Winkel gleich

$$\begin{aligned} \gamma_{0t} &= \gamma_{00} + \varepsilon_0(t) \\ \gamma_{1t} &= \gamma_{10} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) \\ \gamma_{2t} &= \gamma_{20} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \varepsilon_2(t) \\ &\dots\dots\dots \\ \gamma_{1t} &= \gamma_{10} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \dots + \varepsilon_1(t) \\ &\dots\dots\dots \\ \gamma_{\frac{N_m}{2}t} &= \gamma_{\frac{N_m}{2}0} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \dots + \varepsilon_{\frac{N_m}{2}}(t). \end{aligned} \quad (17)$$

Dabei ist $\varepsilon_0(t)$ durch (16), D_{rot} durch (9), ε_{it} für $i \geq 1$ durch (14) und $D_{\varepsilon i}$ durch (15) gegeben. Tatsächlich werden durch eine Drehung der starren Molekel um den Koordinatenursprung um den Winkel ε_0 sämtliche Winkel ($\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_{N_m/2}$) um den Betrag ε_0 geändert; vermöge der Drehung des zwischen dem i -ten Fadenelement und dem Fadenende

liegenden starr gedachten Stückes um den Verknüpfungspunkt des i -ten Fadenelementes mit dem festgehaltenen grösseren Fadenrest dagegen wird der Winkel γ_1 , ausserdem aber die Winkel γ_{i+1} , γ_{i+2} , ..., $\gamma_{N_m/2}$ je um den Winkel ε_i geändert.

Für den Mittelwert $\overline{z_2(t)}$ erhalten wir auf Grund von (12)

$$\overline{z_2(t)} = A_m \sqrt{\frac{2}{3}} \sum_{i=1}^{N_m/2} \overline{\cos \gamma_{1i}}, \quad (18)$$

wobei die Werte $\gamma_1(t)$ aus (17) zu entnehmen sind.

Für das einzelne Glied der Summe (18) gilt:

$$\begin{aligned} \overline{\cos \gamma_{1i}} &= \overline{\cos [\gamma_{10} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \varepsilon_2(t) + \dots + \varepsilon_i(t)]} \\ &= \overline{\cos [\gamma_{10} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \dots + \varepsilon_{i-1}(t)] \cos \varepsilon_i(t)} \\ &\quad - \overline{\sin [\gamma_{10} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \dots + \varepsilon_{i-1}(t)] \sin \varepsilon_i(t)}. \end{aligned} \quad (19)$$

Da aber die Winkel $\varepsilon_0(t)$, $\varepsilon_1(t)$, ..., $\varepsilon_i(t)$ die durch *Brown'sche* Bewegung entstehenden Veränderungen der im Zeitpunkt $t = 0$ vorhanden gewesenen Orientierungswinkel darstellen, ist der Mittelwert $\overline{\sin \varepsilon_i(t)}$ für alle Werte von t gleich Null, so dass

$$\overline{\cos \gamma_{1i}} = \overline{\cos [\gamma_{10} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \dots + \varepsilon_{i-1}(t)]} \cdot \overline{\cos \varepsilon_i(t)} \quad (19a)$$

wird. Dasselbe Verfahren, durch welches wir von (19) zu (19a) gekommen sind, lässt sich nun auf den in (19a) verbliebenen Faktor

$$\overline{\cos [\gamma_{10} + \varepsilon_0(t) + \varepsilon_1(t) + \dots + \varepsilon_{i-1}(t)]}$$

anwenden und wir erhalten in dieser Weise:

$$\overline{\cos \gamma_{1i}} = \overline{\cos \gamma_{10}} \cdot \overline{\cos \varepsilon_0} \cdot \overline{\cos \varepsilon_1} \cdot \overline{\cos \varepsilon_2} \cdot \dots \cdot \overline{\cos \varepsilon_{i-1}}. \quad (19b)$$

Um $\overline{\cos \varepsilon_k}$ zu bestimmen, machen wir einen Ansatz für die Wahrscheinlichkeit $W(\varepsilon_k) d\varepsilon_k$ dafür, dass die durch *Brown'sche* Bewegung um den k -ten Drehpunkt während der Zeit t hervorbrachte Änderung des Orientierungswinkels einen zwischen ε_k und $\varepsilon_k + d\varepsilon_k$ liegenden Wert besitzt, indem wir setzen:

$$W(\varepsilon_k) d\varepsilon_k = \frac{1}{\sqrt{4\pi D_{\varepsilon k} t}} e^{-\frac{\varepsilon_k^2}{4 D_{\varepsilon k} t}} d\varepsilon_k$$

(*Gauss'sche* Verteilung). Der Ansatz befriedigt die Bedingungen, dass

$$\int_{-\infty}^{+\infty} W(\varepsilon_k) d\varepsilon_k = 1$$

ist und dass

$$\overline{\varepsilon_k^2} = 2 D_{\varepsilon k} t$$

wird (Gleichung 14).

Es wird dann zur Zeit t

$$\overline{\cos \varepsilon_k} = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{e^{-\frac{\varepsilon_k^2}{4 D_{\varepsilon k} t}}}{(4 D_{\varepsilon k} t)^{\frac{1}{2}}} \cos \varepsilon_k d\varepsilon_k = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{e^{-\frac{\varepsilon_k^2}{4 D_{\varepsilon k} t}}}{(4 D_{\varepsilon k} t)^{\frac{1}{2}}} \left[1 - \frac{\varepsilon_k^2}{2!} + \frac{\varepsilon_k^4}{4!} - \frac{\varepsilon_k^6}{6!} + \dots \right] d\varepsilon_k.$$

Die Berechnung gibt in genau derselben Weise wie es in Teil I, Seite 1269, gezeigt wurde¹⁾:

$$\overline{\cos \epsilon_{\mathbf{k}}} = e^{-D_{\epsilon} \mathbf{k} \cdot \mathbf{t}}. \quad (19c)$$

Damit folgt für (19b):

$$\overline{\cos \gamma_{1\mathbf{t}}} = \cos \gamma_{10} e^{-[D_{\text{rot}} + D_{\epsilon 1} + D_{\epsilon 2} + \dots + D_{\epsilon i}] t}. \quad (19d)$$

D_{rot} ist wie gesagt aus (9), $D_{\epsilon i}$ aus (15) zu entnehmen.

Zur weiteren Behandlung von (19d) setzen wir

$$\overline{\cos \gamma_{1\mathbf{t}}} = \cos \gamma_{10} e^{-\mathfrak{D}_1 t}, \quad (19e)$$

wobei

$$\mathfrak{D}_1 = D_{\text{rot}} + D_{\epsilon 1} + D_{\epsilon 2} + \dots + D_{\epsilon i} \quad (19f)$$

gesetzt ist. Wir beachten weiter, dass die in Gleichung (15) vorkommende hydrodynamische Länge des Fadens gleich ist $L = N_m A_m$ [I, 2] und dass die vom Fadenmittelpunkt bis zum r -ten Fadenelement dem Faden entlang gemessene Strecke y gleich ist $y = r A_m$. Wenn man dies in (15) einsetzt, wird

$$\mathfrak{D}_1 = D_{\text{rot}} + \sum_{r=1}^i \frac{kT}{2 A_m \left(\frac{N_m}{2} - r \right) \left[\frac{kT}{\sqrt{2} \varphi_{\mu}} \frac{1}{j_{\mu} s_m} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} + \frac{\lambda}{4} \eta_0 A_m^2 \left(\frac{N_m}{2} - r \right) \right]}.$$

Wir ersetzen diese Summe durch ein Integral, dessen untere Grenze wir gleich 0 setzen können, und erhalten

$$\mathfrak{D}_1 = D_{\text{rot}} + \int_0^i \frac{kT dx}{2 \left(\frac{N_m}{2} - x \right) \left[\frac{kT A_m}{\sqrt{2} \varphi_{\mu} j_{\mu} s_m} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} + \frac{\lambda}{4} \eta_0 A_m^2 \left(\frac{N_m}{2} - x \right) \right]}$$

oder

$$\mathfrak{D}_1 = D_{\text{rot}} - \frac{kT}{2} \int_{\frac{N_m}{2}}^{\frac{N_m}{2} - i} \frac{dy}{y (\alpha + \beta y)}, \quad (20)$$

wobei

$$\alpha = \frac{kT A_m}{\sqrt{2} \varphi_{\mu} j_{\mu} s_m} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} \quad (20a)$$

$$\beta = \frac{\lambda}{4} \eta_0 A_m^2. \quad (20b)$$

Die Integration von (20) ergibt

$$\mathfrak{D}_1 = D_{\text{rot}} - \frac{kT}{2\alpha} \left[\ln \frac{\alpha + \beta y}{y} \right]_{\frac{N_m}{2} - i}^{\frac{N_m}{2}} = D_{\text{rot}} + \frac{kT}{2\alpha} \ln \frac{N_m \left[\alpha + \beta \left(\frac{N_m}{2} - i \right) \right]}{2 \left(\frac{N_m}{2} - i \right) \left(\alpha + \beta \frac{N_m}{2} \right)}. \quad (21)$$

¹⁾ In Gleichung (I, 15a), (I, 16) und in der Gleichung für $\mathfrak{P}(t)$ in Teil I, Zeile 9, Seite 1269, ist an Stelle $\sqrt{4\pi D_{\text{rot}}}$ je zu setzen $\sqrt{4\pi D_{\text{rot}} \cdot t}$. Es sei ausserdem bemerkt, dass es im Teil I, Seite 1270, in der ersten Zeile heissen soll „proportional mit Z^2 “, in der zweiten Zeile „proportional mit $Z^{3/2}$ “.

Man beachtet, dass

$$\frac{N_m}{2} \frac{1}{\frac{N_m}{2} - i} \text{ stets grösser ist als } \frac{\alpha + \beta \frac{N_m}{2}}{\alpha + \beta \left(\frac{N_m}{2} - i \right)}$$

und dass daher der zweite Summand in (21) stets positiv ist. Es ist also stets

$$\mathfrak{D}_1 \geq \mathfrak{D}_{\text{rot}}. \quad (21a)$$

Wir haben jetzt für die mittlere z-Koordinate des Fadenendpunktes 2 der Figur 1 im Zeitpunkt t nach Abschaltung des Feldes auf Grund von (18) und (19e)

$$\overline{z_2(t)} = A_m \sqrt{\frac{2}{3}} \left[\cos \gamma'_{10} e^{-\mathfrak{D}_1 t} + \cos \gamma'_{20} e^{-\mathfrak{D}_2 t} + \dots + \cos \gamma'_{\frac{N_m}{2}} e^{-\mathfrak{D}_{\frac{N_m}{2}} t} \right]$$

oder, da die γ_{10} im Mittel nach (12b) alle gleich gross sind,

$$\overline{z_2(t)} = A_m \sqrt{\frac{2}{3}} \cos \gamma_{10} \left[e^{-\mathfrak{D}_1 t} + e^{-\mathfrak{D}_2 t} + \dots + e^{-\mathfrak{D}_{\frac{N_m}{2}} t} \right]. \quad (22)$$

Die Werte \mathfrak{D}_1 sind dabei aus (21) und (21a) zu entnehmen.

Das Problem der z-Koordinate des Fadenendpunktes im Zeitpunkt t nach Abschaltung des elektrischen Feldes ist damit gelöst. Es handelt sich jetzt darum, das dielektrische Relaxationszeitspektrum durch Auswertung der Beziehung (22) zu beschreiben.

5. Das dielektrische Relaxationszeitspektrum.

a) Die Zahlenwerte der vorkommenden diskreten Relaxationszeiten.

Unter Berücksichtigung von (12a) können wir anstatt (22) schreiben:

$$z_2(t) = z_{20} \frac{2}{N_m} \left[e^{-\mathfrak{D}_1 t} + e^{-\mathfrak{D}_2 t} + \dots + e^{-\mathfrak{D}_{\frac{N_m}{2}} t} \right]$$

oder auch, wegen (7), (8) und (7a):

$$\mu_{\text{ges } z, t} = \mu_{\text{ges } z, t=0} \frac{2}{N_m} \left[e^{-\mathfrak{D}_1 t} + e^{-\mathfrak{D}_2 t} + \dots + e^{-\mathfrak{D}_{\frac{N_m}{2}} t} \right]. \quad (23)$$

Die z-Koordinate des elektrischen Momentes der Gesamtmolekel, welche bei Vorhandensein eines permanenten elektrischen, in der z-Richtung wirkenden Feldes gleich $\mu_{\text{ges } z, t=0}$ gewesen war, klingt nach Abschaltung des äusseren Feldes ab. Der Abfall ist grundsätzlich durch eine Summe von $N_m/2$ Exponentialfunktionen zu beschreiben, etwa durch die Summe

$$\mu_{\text{ges } z, t} = \mu_{\text{ges } z, t=0} \frac{2}{N_m} \left[e^{-\frac{t}{\tau_1}} + e^{-\frac{t}{\tau_2}} + \dots + e^{-\frac{t}{\tau_{\frac{N_m}{2}}}} \right]. \quad (23a)$$

Es existiert ein Relaxationszeitspektrum mit $N_m/2$ voneinander verschiedenen Relaxationszeiten; für die i -te Relaxationszeit gilt

$$\tau_i = \frac{1}{D_i} = \frac{1}{D_{\text{rot}} + \frac{kT}{2\alpha} \ln \frac{N_m \left[\alpha + \beta \left(\frac{N_m}{2} - i \right) \right]}{2 \left(\frac{N_m}{2} - i \right) \left(\alpha + \beta \frac{N_m}{2} \right)}} \quad (23b)$$

Wegen (21a) und (23b) erkennt man sofort, dass für alle τ_i gilt:

$$\tau_i \leq \frac{1}{D_{\text{rot}}} \quad \text{oder wegen (I, 17): } \tau_i \leq \tau_{\text{orient}}. \quad (23c)$$

Alle vorkommenden Relaxationszeiten sind kleiner oder gleich τ_{orient} , also kleiner oder gleich derjenigen Relaxationszeit, welche wir beobachten würden, wenn der Gesamtfaden als starrer Körper eine Orientierung in der Lösung erfahren würde. Dass dies bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Formänderungen einerseits und der Orientierung der starr gedachten Molekel andererseits so sein muss, haben wir bereits in Teil I qualitativ begründet: wenn die Zeit τ_{orient} , welche erforderlich ist, damit die Orientierungspolarisation durch Drehung der starren Gesamtmolekel hervorgebracht oder zerstört wird, kleiner ist als die Zeit, welche benötigt wird, um dieses Ziel durch Drehungen um die Achsen beschränkt freier Drehbarkeit zu erreichen, so tritt im dielektrischen Relaxationszeitspektrum praktisch genommen nur τ_{orient} auf; Vorgänge, welche eine grössere Zeit als τ_{orient} benötigen, haben nach Ablauf der Zeit τ_{orient} an dem durch Rotation des Molekelganzen hervorgebrachten Orientierungszustand praktisch genommen nichts mehr zu ändern.

Für grosse Werte von α , d.h. nach (20a) für grosse Werte der für die Drehung um Achsen beschränkt freier Drehbarkeit benötigten Anregungsenergie q , also für schlechte Drehbarkeit, sieht man, dass nach (23b) das Glied mit $kT/2\alpha$ praktisch genommen gleich Null wird; in diesem Falle, also für praktisch starre Fadenmolekeln, werden alle Relaxationszeiten

$$\tau_i = \tau_{\text{orient}} \quad \left(\text{für } \frac{q}{kT} \gg 1 \right). \quad (23d)$$

In diesem Falle existiert, wie wir ebenfalls in Teil I schon gesehen haben, in Wirklichkeit nur eine einzige dielektrische Relaxationszeit, nämlich die Orientierungszeit τ_{orient} des starren statistisch gestalteten Fadens (Gleichung I, 17a).

b) Verteilungsfunktion der Relaxationszeiten (Darstellung der Verteilung durch ein kontinuierliches Relaxationszeitspektrum).

Wenn der Parameter α (Gleichung 20a) klein gegen β (20b) ist, so treten neben oder anstatt τ_{orient} weitere Relaxationszeiten auf,

deren τ_1 -Werte nach (23c) sämtlich kleiner oder gleich τ_{orient} sind. Dabei sind die Intensitäten der einzelnen Linien nach (23a) sämtlich identisch.

Um eine Vorstellung davon zu bekommen, wie die Intensitäten sich praktisch genommen über die verschiedenen Werte des Spektrums (τ -Werte von 0 bis τ_{orient}) verteilen, ersetzen wir die Summe in (23a) durch ein Integral, indem wir setzen:

$$\mu_{\text{ges } z} = \mu_{\text{ges } z, t=0} \frac{2}{N_m} \int_{x=0}^{N_m/2} e^{-\frac{t}{\tau(x)}} dx, \quad (24)$$

wobei nach (23b) gilt

$$\tau(x) = \frac{1}{D_{\text{rot}} + \frac{kT}{2\alpha} \ln \frac{N_m}{2\left(\alpha + \frac{\beta}{2} N_m\right)} + \frac{kT}{2\alpha} \ln \frac{\alpha + \beta\left(\frac{N_m}{2} - x\right)}{\frac{N_m}{2} - x}} \quad (24a)$$

Die Aufgabe der Bestimmung des Relaxationszeitspektrums besteht darin, an Stelle des Ausdrucks (24) eine zu (23a) analoge aber stetige Funktion anzugeben, etwa

$$\mu_{\text{ges } z} = \mu_{\text{ges } z, t=0} \int_{\tau=0}^{1/D_{\text{rot}}} M(\tau) e^{-\frac{t}{\tau}} d\tau. \quad (25)$$

$M(\tau)$ ist die gesuchte Verteilungsfunktion; es ist dies der an der Stelle τ einem Intervall von der Breite $d\tau = 1$ zuzuordnende Beitrag zum dielektrischen Relaxationszeitspektrum. Eine solche Umformung des Ausdrucks (24) können wir auf Grund von (24a) folgendermaßen herbeiführen:

Es gilt auf Grund von (24a):

$$\frac{d\tau(x)}{dx} = \frac{-1}{\left[D_{\text{rot}} + \frac{kT}{2\alpha} \ln \frac{N_m}{2\left(\alpha + \frac{\beta}{2} N_m\right)} + \frac{kT}{2\alpha} \ln \frac{\alpha + \beta\left(\frac{N_m}{2} - x\right)}{\frac{N_m}{2} - x} \right]^2} \frac{kT}{2\alpha} \frac{1}{\alpha + \beta\left(\frac{N_m}{2} - x\right)} \left[-\beta + \frac{\alpha + \beta\left(\frac{N_m}{2} - x\right)}{\frac{N_m}{2} - x} \right]$$

$$dx = -\frac{d\tau}{\tau^2} \frac{2}{kT} \left(\frac{N_m}{2} - x \right) \left[\alpha + \beta\left(\frac{N_m}{2} - x\right) \right]. \quad (25a)$$

Dabei erhalten wir auf Grund von (24a) der Reihe nach:

$$\frac{\alpha + \beta\left(\frac{N_m}{2} - x\right)}{\frac{N_m}{2} - x} = \frac{2\left(\alpha + \beta\frac{N_m}{2}\right)}{N_m} e^{\frac{2\alpha}{kT}\left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}}\right)}$$

$$\frac{N_m}{2} - x = \frac{\alpha}{2\left(\alpha + \beta\frac{N_m}{2}\right)} e^{\frac{2\alpha}{kT}\left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}}\right)} - \beta$$

$$\alpha + \beta \left[\frac{N_m}{2} - x \right] = \frac{\alpha + \beta \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right)}{2 \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right) - \beta}$$

$$\left[\alpha + \beta \left(\frac{N_m}{2} - x \right) \right] \left(\frac{N_m}{2} - x \right) = \frac{2 \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right) \cdot \alpha^2}{\left[2 \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right) - \beta \right]^2}$$

Wir setzen dies in (25a) ein und erhalten, indem wir den so bestimmten Wert von dx in (24) einsetzen:

$$\mu_{\text{ges } z} = \mu_{\text{ges } z, t=0} \cdot \frac{2}{N_m} \int_{\tau=0}^{1/D_{\text{rot}}} e^{-\frac{1}{\tau}} \frac{d\tau}{\tau^2} \frac{2}{kT} \alpha^2 \frac{2 \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right)}{\left[2 \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right) - \beta \right]^2}$$

Durch Vergleich mit (25) ergibt sich hieraus die gesuchte Verteilungsfunktion $M(\tau)$ zu

$$M(\tau) = \frac{4\alpha^2}{N_m kT} \frac{1}{\tau^2} \frac{2 \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right)}{\left[2 \frac{N_m}{2} \frac{2\alpha}{kT} \left(\frac{1}{\tau} - D_{\text{rot}} \right) - \beta \right]^2} \quad (26)$$

c) Diskussion der in der Verteilungsfunktion auftretenden Parameter.

Für die Durchführung der weiteren Diskussion setzen wir zur Abkürzung, unter Beachtung von (20a):

$$\frac{2\alpha}{kT} = \Theta_q = \frac{2A_m}{\sqrt{2} \varphi_\mu j_\mu s_m} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} \quad (27)$$

und

$$\frac{1}{D_{\text{rot}}} = \tau_{\text{orient}} \quad (28)$$

Um die anschauliche Bedeutung der in (27) definierten Grösse Θ_q zu erkennen, erinnern wir daran, dass nach einer im Jahre 1946 gegebenen Betrachtung¹⁾ die Muldenwechselzeit ϑ_μ gleich ist:

$$\vartheta_\mu = \frac{\varphi_\mu}{2\sqrt{2}} \left(\frac{L}{2} - y \right) \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}} \quad (29)$$

Das ist die Zeit, welche im Mittel benötigt wird, damit um eine einzelne am Punkte y lokalisierte Bindung beschränkter Drehbarkeit eine Drehung des einen Molekelteiles gegen den andern um einen Winkel φ_μ erfolgt, d.h. ein Übergang aus einer Lage minimaler potentieller Energie in eine benachbarte Lage minimaler potentieller Energie. q ist die

¹⁾ W. Kuhn & H. Kuhn, Helv. 29, 609 (1946), siehe insbesondere dortige Gl. (21).

für einen solchen Muldenwechsel benötigte Anregungsenergie, M_g^* das Molgewicht der Grundmolekel, b die in der Kettenrichtung gemessene Länge des monomeren Restes.

Besteht nun das einzelne statistische Vorzugselement aus s_m monomeren Resten und besitzt jeder monomere Rest j_μ Drehachsen, so ist offenbar der Abstand der dem Fadenende nächstliegenden Drehachse vom Fadenende gleich $A_m/s_m j_\mu$ und der Abstand derselben von der Fadenmitte gleich

$$y = \frac{L}{2} - \frac{A_m}{s_m j_\mu}; \quad \frac{L}{2} - y = \frac{A_m}{s_m j_\mu}. \quad (29a)$$

Für die Muldenwechselzeit einer solchen, dem Fadenende unmittelbar benachbarten Drehachse gilt also, indem wir (29a) in (29) einsetzen:

$$\vartheta_\mu = \frac{\varphi_\mu}{2\sqrt{2}} \frac{A_m}{s_m j_\mu} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}}. \quad (29b)$$

Da ϑ_μ die Zeit ist, welche im Mittel für eine Drehung um den Betrag φ_μ benötigt wird und da allgemein die Zeit t_Δ , welche für eine Drehung um einen Winkel Δ benötigt wird, proportional Δ^2 ist, gilt für t_Δ offenbar die Beziehung

$$t_\Delta = \frac{\Delta^2}{\varphi_\mu^2} \vartheta_\mu = \frac{\Delta^2}{2\sqrt{2}} \frac{1}{\varphi_\mu} \frac{A_m}{j_\mu s_m} \sqrt{\frac{A_m M_g}{q b N_L}} e^{\frac{q}{kT}}. \quad (29c)$$

Setzen wir hierin (im Bogenmass gemessen) $\Delta = 2$, oder in Graden gemessen $\Delta = 2 \cdot 360/(2\pi) = 115^\circ$, so wird, wie der Vergleich mit (27) zeigt

$$t_\Delta = \Theta_q. \quad (29d)$$

Θ_q in Gleichung (27) ist somit die Zeit, welche an einer dem Fadenende unmittelbar benachbarten Achse beschränkter Drehbarkeit benötigt wird, damit sich das Fadenende gegen den Rest des Fadens um 115° dreht. Es ist plausibel, dass diese Grösse für das Relaxationszeitspektrum von Bedeutung ist.

Die in (28) definierte Grösse τ_{orient} wurde bereits besprochen und in Teil I in Gleichung (I, 12) und (I, 13) angegeben. Es ist also

$$\tau_{\text{or}} = \frac{\eta_0 A_m b^2 Z^2}{9kT} \lambda_{\text{rot}} \quad \text{wobei} \quad \lambda_{\text{rot}} = \frac{1}{-0,05 + 0,12 \log^{10} \frac{A_m}{d_h} + 0,037 \sqrt{\frac{bZ}{A_m}}}. \quad (30)$$

τ_{or} ist die Orientierungsrelaxationszeit des völlig starren Fadens. Wir haben schon gesehen (Gleichung 23d), dass für den wirklich starren Faden (für $\alpha = \infty$ bzw. $q = \infty$) alle im Faden vorkommenden Relaxationszeiten in τ_{or} übergehen.

Θ_q hängt nur von der Güte der Drehbarkeit, d.h. im wesentlichen von der für einen Muldenwechsel benötigten Anregungsenergie q , τ_{or} dagegen im wesentlichen von der Viskosität η_0 des Einbettungsmediums und daneben natürlich noch von der Molekelgrösse (Z und A_m usw.) ab.

Führen wir die Abkürzungen (27) und (28) in (26) ein, so erhalten wir:

$$M(\tau) = \frac{\Theta_q^2}{\tau^2} \frac{\left(\Theta_q + \frac{\beta N_m}{kT} \right) e^{\Theta_q \left(\frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau_{\text{or}}} \right)}}{\left\{ \left(\Theta_q + \frac{\beta N_m}{kT} \right) e^{\Theta_q \left(\frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau_{\text{or}}} \right)} - \frac{\beta N_m}{kT} \right\}} \quad [0 < \tau < \tau_{\text{or}}]. \quad (31)$$

Die Gleichung enthält ausser den besprochenen Parametern Θ_q und τ_{or} die weitere Grösse $\beta N_m/kT$, welche ebenfalls die Dimension einer Zeit besitzt und für welche wir unter Berücksichtigung von (20b) schreiben können:

$$\frac{\beta N_m}{kT} = \frac{\lambda}{4} \eta_0 A_m^3 \frac{N_m}{kT} \quad (31a)$$

oder auch, unter Beachtung von Gleichung (30):

$$\frac{\beta N_m}{kT} = \frac{9}{4} \frac{\lambda}{\lambda_{rot}} \frac{1}{N_m} \tau_{or}. \quad (31b)$$

Das Auftreten dieses Parameters entspricht der Tatsache, dass bei der durch Betätigung von Drehachsen bewirkten Relaxation nicht nur eine Anregungsenergie q aufzubringen, sondern auch eine Lösungsmittelreibung zu überwinden ist. Tatsächlich ist der Ausdruck (31a) proportional der Viskosität des Lösungsmittels, während λ , wie schon im Anschluss an Gleichung (10) ausgeführt wurde, ein geometrischer Faktor ist, welcher damit zusammenhängt, dass bei der Bewegung eines Fadenstückes durch die Flüssigkeit ein Teil des Lösungsmittels im Innern des bewegten Teilknäuels immobilisiert ist. λ_{rot} in (31b) ist der entsprechende Faktor bei der freien Rotation des als starr betrachteten Gesamtfadens in der Lösung.

Wir haben bei Besprechung von Gl. (15a) vorweggenommen, dass wir bei Berechnung von wichtigen Teilen des Relaxationszeitspektrums $\lambda = 3\pi/2$ setzen dürfen; wir werden jetzt sehen, dass das insbesondere für den kurzwelligen Teil des Relaxationszeitspektrums gilt, dessen Entstehung modellmässig mit der Betätigung von Drehachsen, die sich nahe dem Fadenende befinden, zusammenhängt.

Wir entnehmen aus (23b), dass τ_i für i -Werte, die in der Nähe von $N_m/2$ liegen, klein wird, indem dann $\ln 1/(N_m/2 - i)$ im Nenner von (23b) gross wird; i -Werte, die in der Nähe von $N_m/2$ liegen, entsprechen aber Drehpunkten (Werten von y in Figur 1), die sich in der Nähe des Fadenendes befinden.

Das bedeutet, dass die im Spektrum vorkommenden kurzen Relaxationszeiten im wesentlichen von einer Betätigung von Drehachsen, die sich in der Nähe des Fadenendes befinden, herrühren. Die Feststellung ist plausibel, weil bei Betätigung dieser Drehachsen kleine Fadenstücke bewegt werden, so dass nur ein kleiner hydrodynamischer Widerstand des Einbettungsmediums zu überwinden ist. Die Tatsache, dass kurze Fadenstücke bewegt werden, hat ausserdem zur Folge, dass bei der Bewegung dieser Fadenstücke völlige Durchspülung und damit die Gültigkeit des Ansatzes $\lambda = 3\pi/2$ anzunehmen ist. Wir werden somit bei Benützung des Ansatzes (15a) insbesondere das Spektrum im Gebiete kurzer Relaxationszeiten gut beschreiben; wir wissen dabei, dass sich das Spektrum von $\tau = 0$ bis $\tau = \tau_{or} = 1/D_{rot}$ erstreckt, wobei allerdings die Intensität in der Nähe von $\tau = 0$ sehr klein ist, so dass der Bereich, in welchem das Spektrum auf der Seite kleiner τ -Werte praktisch einsetzt, besonders interessant ist.

Wenn der Ansatz (15a) für den Bereich kleiner τ -Werte von Bedeutung war, können wir feststellen, dass er im Bereich grosser τ -Werte praktisch keine Rolle spielt: aus Gl. (23b) entnehmen wir, dass τ_i für kleine Werte von i gross und dabei unter allen Umständen ungefähr gleich $\tau_{or} = 1/D_{rot}$ wird, unabhängig davon, wie gross β (Gl. 20b) bzw. der grundsätzlich von i abhängige Faktor λ gewählt wird. Kleine Werte von i in (23b) entsprechen Drehpunkten, die sich in der Nähe der Fadenmitte befinden; die im Spektrum vorkommenden grossen Relaxationszeiten rühren somit im wesentlichen von einer Betätigung von Drehachsen, die nahe dem Fadenmittelpunkt lokalisiert sind, her; für diese ist der Wert, den wir für λ einsetzen müssten, schwer zu bestimmen, aber belanglos.

Wir werden daher bei Benützung des Ansatzes (15a) den Intensitätsverlauf im gesamten Bereiche des Spektrums im wesentlichen richtig beschreiben, im Bereiche kurzer Relaxationszeiten deswegen, weil der Ansatz dort recht exakt gilt, im Bereiche hoher Relaxationszeiten deswegen, weil er dort belanglos wird.

Wenn wir auf Grund dieser Sachlage sowie der im Anschluss an (15a) durchgeführten Betrachtungen λ generell gleich $3\pi/2$ setzen, erhalten wir anstatt (31a):

$$\frac{\beta N_m}{kT} = \frac{3\pi}{8} \eta_0 A_m^3 \frac{N_m}{kT}. \quad (31c)$$

Mit dieser Näherung ist $\beta N_m/kT$ ein Parameter (eine Zeit), deren Zahlenwert in einer homologen Reihe des betrachteten Polymeren proportional mit N_m zunimmt.

Es zeigt sich, dass wir zu einer anschaulichen Bedeutung der Zeit $\beta N_m/kT$ kommen können, wenn wir ein statistisches Fadenelement der Länge A_m als isoliertes Einzelteilchen im Lösungsmittel (Viskosität η_0) diffundieren lassen und nach der Zeit ϑ_{Ah} fragen, welche es benötigt, um eine Strecke der Länge $h/\sqrt{2}$ zurückzulegen. Es gilt offenbar

$$\vartheta_{Ah} = \frac{h^2}{2} \frac{1}{2 D_{A_m}},$$

wenn D_{A_m} die Diffusionskonstante eines isolierten statistischen Fadenelementes der Länge A_m bedeutet. Diese ist

$$D_{A_m} = \frac{kT}{\lambda A_m \eta_0},$$

wenn $\lambda \eta_0 A_m$ die Kraft ist, welche benötigt wird, um das Teilchen der Länge A_m in der Flüssigkeit von der Viskosität η_0 mit einer Translationsgeschwindigkeit 1 cm/sec^{-1} zu bewegen. Es wird daher

$$\vartheta_{Ah} = \frac{h^2}{4 kT} \lambda \eta_0 A_m = \frac{\beta N_m}{kT} \quad (31e)$$

bzw.

$$\vartheta_{Ah} = \frac{3\pi}{8} \eta_0 A_m^3 \frac{N_m}{kT} = \frac{3\pi}{8} \eta_0 A_m^2 \frac{bZ}{kT}. \quad (31f)$$

Die in (31a ff.) beschriebene Grösse $\beta N_m/kT$ ist somit gleich der Zeit ϑ_{Ah} , welche ein isoliertes Fadenelement benötigen würde, um als frei diffundierendes Teilchen in der Lösung eine Strecke von der Länge $h/\sqrt{2}$, also eine Strecke von der Grösse der Knäuelabmessung zurückzulegen.

Indem wir (31e) in (31) einsetzen, erhalten wir:

$$M(\tau) = \frac{\Theta_q^2}{\tau^2} \frac{(\Theta_q + \vartheta_{Ah}) e^{\Theta_q \left(\frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau_{or}} \right)}}{\left[(\Theta_q + \vartheta_{Ah}) e^{\Theta_q \left(\frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau_{or}} \right)} - \vartheta_{Ah} \right]^2} \quad (\text{für } 0 < \tau < \tau_{or}) \quad (32)$$

oder auch

$$M(\tau) = \frac{\Theta_q^2}{\tau^2 \vartheta_{Ah}} \frac{\left(1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \right) e^{-\frac{\Theta_q}{\tau_{or}} e^{-\frac{\Theta_q}{\tau}}}}{\left[\left(1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \right) e^{-\frac{\Theta_q}{\tau_{or}} e^{-\frac{\Theta_q}{\tau}}} - 1 \right]^2}. \quad (32a)$$

Die Verteilungsfunktion $M(\tau)$, welche das dielektrische Relaxationszeitspektrum beschreibt, hängt nach Gleichung (32) ausser von τ nur von drei Parametern, nämlich von Θ_q , τ_{or} und ϑ_{Ah} ab.

Θ_q war durch Gleichung (27) gegeben und ist die Zeit, während welcher um eine dem Fadenende benachbarte Achse beschränkt freier Drehbarkeit eine Drehung des Fadenendes gegen den Molekülrest um 116° stattfindet; sie hängt im wesentlichen von der Anregungsenergie q ab und ist vom Polymerisationsgrad unabhängig.

τ_{or} ist durch Gleichung (30) gegeben und ist die Zeit, während welcher sich das als starr betrachtete statistische Knäuel in der Einbettungsflüssigkeit infolge *Brown'scher* Rotationsbewegung um 81° dreht. Nach Gleichung (30) nimmt τ_{or} mit steigendem Polymerisationsgrad Z anfangs proportional Z^2 , bei grossem Werte von Z proportional $Z^{3/2}$ zu.

ϑ_{Ah} ist die Zeit, während welcher ein statistisches Fadenelement (Länge A_m) durch Diffusion in der Einbettungsflüssigkeit eine Strecke von der Länge $h/\sqrt{2}$ zurücklegen würde (h ist Abstand der Fadenenden der statistisch geknäuelten Molekel). Nach (31f) nimmt ϑ_{Ah} proportional dem Polymerisationsgrade Z zu.

Wenn wir die Zahlenwerte der Parameter miteinander vergleichen und uns dabei vorstellen, dass wir den Polymerisationsgrad Z in einer polymer-homologen Reihe anwachsen lassen, so ist es bei der angegebenen Bedeutung der Parameter klar, dass ϑ_{Ah} bei mittlerem und insbesondere bei hohem Polymerisationsgrade kleiner als τ_{or} sein wird. Es ist tatsächlich einleuchtend, dass die Zeit, welche ein isoliertes statistisches Fadenelement benötigt, um durch Diffusion eine Strecke von der Grösse $h/\sqrt{2}$ zurückzulegen, kleiner sein wird als die Zeit, welche das ganze Knäuel benötigt, um sich in der Lösung durch *Brown'sche* Bewegung um 80° zu drehen. Wir haben also für mässige und erst recht für hohe Werte von Z bzw. von N_m

$$\vartheta_{Ah} \ll \tau_{or} \quad (\text{für } N_m \text{ wesentlich grösser als } 1) \quad (33)$$

und dementsprechend

$$\frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \gg \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} \quad [\text{für } N_m \text{ wesentlich grösser als } 1]. \quad (33a)$$

Nur für ganz kleine Werte des Polymerisationsgrades Z , d. h. für N_m gleich 1, werden ϑ_{Ah} und τ_{or} von ähnlicher Grösse. Für ein bestimmtes Zahlenbeispiel sind τ_{or} und ϑ_{Ah} in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrade Z als Kurven 1 und 2 in Figur 6 wiedergegeben.

Von besonderer Wichtigkeit für die Diskussion von (32a) ist der Vergleich von Θ_q mit ϑ_{Ah} einerseits, mit τ_{or} anderseits. Je nach dem Wert der Anregungsenergie q und der übrigen in (27) vorkommenden Parameter wird Θ_q grosse oder kleine, in einer polymer homologen Reihe konstante Werte annehmen; in einem weiter unten (Fig. 5 und 6) behandelten Beispiel mit $q = 7800 \text{ cal/Mol}$ wird beispielsweise

$\Theta_q = 6,8 \cdot 10^{-7}$ sec sein, während für $Z = 20$ $\vartheta_{Ah} = 2,7 \cdot 10^{-8}$ sec, $\tau_{or} = 6,3 \cdot 10^{-8}$ sec wird, für $Z = 200$ dagegen $\vartheta_{Ah} = 2,7 \cdot 10^{-7}$, $\tau_{or} = 2 \cdot 10^{-6}$ sec und für $Z = 10^5$ $\vartheta_{Ah} = 1,3 \cdot 10^{-4}$; $\tau_{or} = 3 \cdot 10^{-2}$ sec. Es kann somit bei steigendem Polymerisationsgrade der Reihe nach vorkommen, dass

$$\frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} > \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} \gg 1, \text{ dass } \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} > 1 > \frac{\Theta_q}{\tau_{or}}$$

und schliesslich dass

$$1 \gg \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \gg \frac{\Theta_q}{\tau_{or}}$$

wird. Durch diesen Sachverhalt, sowie dadurch, dass das Spektrum auf der Seite grosser Relaxationszeiten bei τ_{or} abbricht, wird das dielektrische Relaxationszeitspektrum eines gelösten Hochpolymeren bestimmt. Um einen Überblick über die Verhältnisse zu erhalten, welche in einer polymer homologen Reihe bei wachsendem Werte von Z auftreten, betrachten wir anhand von Figuren einige konkrete Fälle und besprechen anschliessend die entsprechenden rechnerischen, aus (32, 32a) zu ziehenden Folgerungen.

6. Diskussion der Verteilungsfunktion $M(\tau)$.

a) Bei Zugrundelegung eines mittleren oder grossen Wertes der Anregungsenergie q (stark beschränkte Drehbarkeit)

Die Kurven a bis h von Figur 3 geben das dielektrische Relaxationszeitspektrum für die Polymerisationsgrade $Z = 10$ bis $Z = 10^8$ wenn $\Theta_q = 10^{-4}$ sec gesetzt wird und wenn die übrigen in den Beziehungen vorkommenden Parameter folgendermassen gewählt werden $A_m = 13 \cdot 10^{-8}$ cm, $b = 2,58 \cdot 10^{-8}$ cm, $d_h = 5 \cdot 10^{-8}$ cm, $T = 300^\circ$ abs., $\eta_0 = 10^{-2}$ Poisen. Auf Grund von Gl. (30) wird dann

$$\tau_{or} = \frac{2,2 \cdot 10^{-12} Z^2}{0,01 + 0,016 \sqrt{Z}} = \frac{2,2 \cdot 10^{-10} Z^2}{1 + 1,6 \sqrt{Z}} \text{ sec} \quad [\text{für Beispiel Fig. 3}] \quad (34)$$

und nach (31f)

$$\vartheta_{Ah} = 1,21 \cdot 10^{-10} Z \text{ sec} \quad [\text{für Beispiel Fig. 3}]. \quad (34a)$$

α) Bereich relativ niedriger Werte des Polymerisationsgrades $Z (\tau_{or} \ll \Theta_q)$.

Die Kurven a, b und c von Figur 3 zeigen, dass in einem Bereich relativ kleiner Polymerisationsgrade, im gewählten Beispiel bis zu Polymerisationsgraden von etwa 10^3 , als Relaxationszeitspektrum eine einzige Linie, welche praktisch genommen mit τ_{or} zusammenfällt, auftritt. Das ist verständlich, weil in diesem Bereich die Orientierung des starr gedachten Knäuels rasch (gemäss Gl. 34) erfolgt, während eine Orientierungsänderung der statistischen Fadenelemente durch Drehung um Achsen beschränkt freier Drehbarkeit den gemachten Annahmen gemäss durchschnittlich mindestens 10^{-4} Sekunden erfordert.

Solange die Orientierung der starr gedachten Molekeln praktisch schneller als die Konstellationsänderung der Molekeln unter Benützung der Drehachsen verläuft, ist es klar, dass praktisch genommen eine einzige dielektrische Relaxationszeit, nämlich die Orientierungs-Relaxationszeit τ_{or} auftreten muss. Mit steigendem Polymerisationsgrad Z muss sich in diesem Bereiche die Lage der das Spektrum darstellenden Linie [gemäss (34)] proportional mit Z^2 und bei sehr grossen Werten

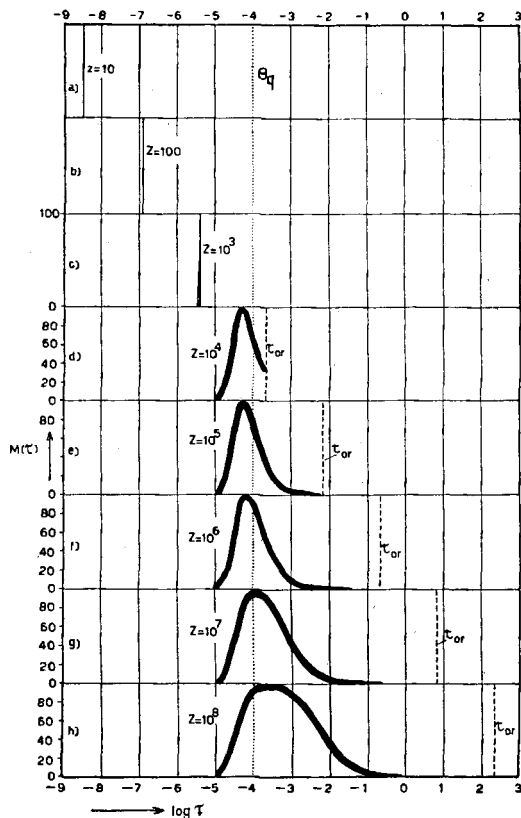


Fig. 3.

Beispiel für dielektrisches Relaxationszeitspektrum.

Intensität $M(\tau)$ (Ordinate) in Abhängigkeit von τ (Abszisse) für $Z = 10; 10^2, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8$, gemäss Gl. (32). Es ist $\Theta_q = 10^{-4}$ sec gesetzt [punktirierte Vertikale in Fig. 3a bis h]. Es ist ferner $A_m = 13 \cdot 10^{-6}$ cm, $b = 2,88 \cdot 10^{-6}$ cm, $d_h = 5 \cdot 10^{-6}$ cm, $T = 300^\circ$ abs., $\eta_0 = 10^{-2}$ Poisen gesetzt. Der Masstab für die Ordinate $M(\tau)$ ist so gewählt, dass im Maximum [d.h. für $\tau = \tau_m$] $M(\tau) = 100$ wird.

Für kleine Werte von Z [solange $\tau_{or} < \Theta_q$ ist] tritt als Spektrum eine mit τ_{or} zusammenfallende Linie auf [Kurven a, b und c]. Für grössere Werte von Z tritt eine Bande auf, deren Maximum zunächst bei $\Theta_q/2$, bei grösseren Z -Werten etwas oberhalb $\Theta_q/2$ liegt. Die Intensität nimmt bei grossen Werten von Z wesentlich vor Erreichung der theoretischen oberen Grenze τ_{or} praktisch genommen auf Null ab. In den Kurven d bis h ist τ_{or} als gestrichelte Vertikale eingetragen.

von Z proportional mit $Z^{3/2}$ nach grösseren Werten von τ verschieben (Kurven a, b und c von Figur 3).

Aus Gl. (32a) ist dies in folgender Weise zu entnehmen:

Solange $\Theta_q \gg \tau_{or}$ ist, gilt wegen (33) auch $\Theta_q \gg \vartheta_{Ah}$, oder

$$\frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \gg 1. \quad [\text{für } \Theta_q \gg \tau_{or} > \vartheta_{Ah}]. \quad (34b)$$

Da (32) und (32a) für den Bereich

$$\tau \leq \tau_{or} \quad [\text{allgemein}] \quad (34c)$$

definiert ist, wird

$$\frac{\Theta_q}{c} \left(\frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau_{or}} \right) \gg 1 \quad [\text{allgemein}]. \quad (34e)$$

Wegen (34b) und (34e) vereinfacht sich (32a) unter den jetzt geltenden Voraussetzungen zu

$$M(\tau) = \frac{\Theta_q}{\tau^2} e^{\frac{\tau}{\tau_{or}}} e^{-\frac{\Theta_q}{\tau}} \quad [\text{für } 0 < \tau < \Theta_q; \text{ und } \Theta_q \gg \tau_{or} > \vartheta_{Ah}]. \quad (34f)$$

Da im jetzt betrachteten Falle $\tau \leq \tau_{or} \ll \Theta_q$ ist, ist $\Theta_q/\tau \gg 1$; der Verlauf gemäss (34f) wird daher im wesentlichen durch den Faktor $e^{-\Theta_q/\tau}$ beherrscht; d. h. es ist $M(\tau)$ für kleine Werte von τ praktisch null; das ganze Spektrum beschränkt sich auf einen schmalen Bereich nahe τ_{or} , welches den grössten τ -Wert darstellt, bis zu welchem die Funktion (32) definiert ist. Vergleiche insbesondere Kurve c von Figur 3.

Es ist klar, dass das beschriebene einfache Verhalten (Relaxationszeitspektrum aus einer Linie bestehend, welche sich proportional mit Z^2 nach grösseren Werten von τ verschiebt) bis zu um so grösseren Werten des Polymerisationsgrades Z anhält, je grösser die Anregungsenergie q ist, d. h. je kleiner die innere Beweglichkeit des Fadens ist. Um Missverständnisse zu vermeiden, sei noch gesagt, dass das Relaxationszeitspektrum bei einer Gesamtheit vieler in Lösung vorliegender Fäden auch unter den jetzt gemachten Voraussetzungen in Wirklichkeit keine scharfe Linie bildet, indem die Einstellzeiten infolge der Verschiedenheiten in der individuellen Gestalt der Moleküle eine Streuung aufweisen. Vergleiche hierzu das in Teil I, Seite 1266, Gesagte.

β) Bereich mittlerer Werte des Polymerisationsgrades
($\tau_{or} \simeq \Theta_q$).

Da Θ_q konstant ist, τ_{or} dagegen mit steigendem Polymerisationsgrad gemäss Gleichung (30) bzw. (34) zunimmt, wird bei weiterer Steigerung des Polymerisationsgrades Z der Fall eintreten, dass Θ_q und τ_{or} von ähnlicher Grösse werden. In diesem Bereiche ist die Einstelldauer τ_{or} des starr gedachten Fadens etwa gleich gross wie die Zeit, welche die in der Kette endständigen Fadenelemente benötigen, um ihre Orientierungen durch Drehung um Achsen beschränkter Drehbarkeit zu verändern, ohne dass sich der Molekelrest mitzubewegen braucht. Es tritt die innere Beweglichkeit des Fadens mit der Rotation des Gesamtknäuels bei der dielektrischen Relaxation in Konkurrenz.

Wie wir aus Figur 3, Kurven d bis h, entnehmen können, wird jetzt das Absorptionsspektrum durch ein Band wiedergegeben, welches ein ausgesprochenes Maximum besitzt. Das Maximum liegt bei Figur 3d und e ziemlich genau bei $\tau = \Theta_q/2$ und verschiebt sich, unter gleichzeitiger Verbreiterung bei wachsendem Z, nach grösseren τ -Werten.

Die Werte von τ_{or} , welche die Relaxationszeit des starren Fadens darstellen würden, sind in Figur 3d bis h als gestrichelte Vertikale eingetragen. Während τ_{or} mit wachsendem Z weiterhin gemäss Gleichung (34) zunimmt und während $M(\tau)$ sich grundsätzlich nach Gleichung (32) von 0 bis τ_{or} erstreckt, sehen wir, dass $M(\tau)$ nur in einem beschränkten Bereich von Null praktisch verschieden ist. Das Relaxationszeitspektrum setzt, sobald τ_{or} ungefähr gleich Θ_q oder grösser als Θ_q geworden ist, ungefähr bei $1/10 \Theta_q$ ein und diese Stelle, an der das Spektrum einsetzt, bleibt praktisch unverändert, auch wenn der Polymerisationsgrad (und damit τ_{or}) um viele Grössenordnungen geändert werden. (Figur 3d bis h.) In diesem Wertebereich von Z bzw. von τ_{or} erstreckt sich das Spektrum wie gesagt theoretisch bis τ_{or} , verschwindet aber praktisch genommen viel früher, immerhin wie gesagt so, dass die Breite des Spektrums mit wachsendem Werte von Z zunimmt unter gleichzeitiger schwacher Verschiebung des Maximums nach grösseren τ -Werten.

Unter Benützung von Gleichung (32) können wir diese aus den Kurven Figur 3 zu entnehmenden Angaben allgemein feststellen:

Wir setzen zur Vereinfachung:

$$\left(1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}\right) e^{-\frac{\Theta_q}{\tau_{or}}} = g \quad (35)$$

und

$$x = \frac{\Theta_q}{\tau} \quad (35a)$$

An Stelle der für (32) gültigen Begrenzung $0 < \tau < \tau_{or}$ tritt infolge (35a) die Bedingung

$$\frac{\Theta_q}{\tau_{or}} < x < \infty \quad (\text{allgemein}), \quad (35b)$$

so dass wir anstatt (32a) erhalten:

$$M\left(\frac{\Theta_q}{x}\right) = \frac{x^2}{\vartheta_{Ah}} \frac{g e^x}{(g e^x - 1)^2} \quad \left[\text{für } \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} < x < \infty \right] \quad (35c)$$

Um festzustellen, ob und an welcher Stelle von τ die Verteilungsfunktion (32) ein Maximum besitzt, differenzieren wir die rechte Seite von (35c) nach x und setzen den Differentialquotienten gleich 0. Wir setzen den Wert von x , welcher (35c) zu einem Maximum macht, gleich x_m , den entsprechenden τ -Wert gleich $\tau_m = \Theta_q/x_m$ und erhalten zur Bestimmung von x_m die Beziehung

$$0 = 2 + x_m - 2 \frac{g x_m e^{x_m}}{g e^{x_m} - 1}$$

oder unter Beachtung der Definition (35):

$$e^{x_m} \cdot \frac{1 - \frac{x_m}{2}}{1 + \frac{x_m}{2}} = \frac{1}{g} = \frac{e^{\frac{\Theta_q}{\tau_{or}}}}{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}} \quad (35d)$$

Die rechte Seite von (35d) kann nur positive Werte annehmen; daraus folgt, dass auch für die linke Seite nur Werte von x_m in Betracht zu ziehen sind, für welche der Ausdruck

$$f(x_m) = e^{x_m} \frac{1 - \frac{x_m}{2}}{1 + \frac{x_m}{2}} \quad (35e)$$

grösser als Null wird.

Die in (35e) definierte Funktion ist als Ordinate in Figur 4, Kurve 1, gegen x_m als Abszisse aufgetragen. Aus der Kurve und auch aus Gleichung (35e) erkennt man, dass $f(x_m)$ positive Werte nur annimmt, wenn $x_m \leq 2$ ist. (35d) ist also unter allen Umständen nur dann erfüllbar, wenn $x_m \leq 2$ oder (nach 35a):

$$\frac{\Theta_q}{\tau_m} \leq 2 \quad \text{oder} \quad \tau_m \geq \frac{\Theta_q}{2} \quad (35f)$$

ist. Da τ , und damit auch τ_m , nicht grösser als τ_{or} sein kann, indem die Verteilungsfunktion (32) nur für Werte von $\tau < \tau_{or}$ definiert ist, so folgt, dass die Bedingung (35f) für $\tau_{or} < \Theta_q/2$ nicht erfüllbar ist. Ein Maximum der Verteilungsfunktion (32) kann in dem Bereich, in dem diese Funktion definiert ist, grundsätzlich nur dann auftreten, wenn

$$\tau_{or} > \frac{\Theta_q}{2} \quad \left[\text{Vorbedingung für das Auftreten eines Maximums in der Verteilungsfunktion 32.} \right] \quad (35g)$$

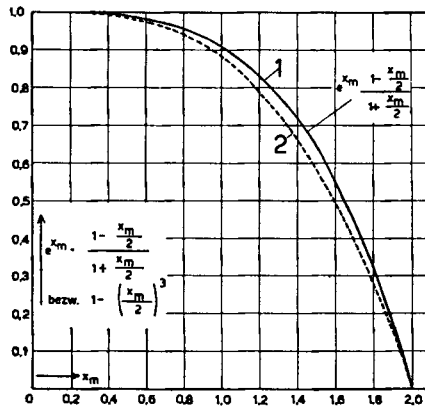


Fig. 4.

Kurve 1 (ausgezogen): Funktion $e^{x_m} \frac{1 - x_m/2}{1 + x_m/2}$ (Ordinate) als Funktion von x_m im Bereich $0 < x_m < 2$.

Kurve 2 (gestrichelt): Funktion $1 - (x_m/2)^3$ als Ordinate gegen x_m als Abszisse im Bereich $0 < x_m < 2$.

Wir zeigen, dass, wenn (35g) erfüllt ist, ein Maximum der Funktion (32) auch tatsächlich auftritt. Zunächst betrachten wir den Fall, dass τ_{or} wenig grösser als $\Theta_q/2$ sei. Es ist dann Θ_q/τ_{or} gleich oder etwas kleiner als 2. Der Zähler auf der rechten Seite von (35d) wird dann kleiner oder gleich $e^2 = 7,4$, der Nenner dagegen wegen (33a) sehr gross gegen Θ_q/τ_{or} und damit sehr gross gegen 1. Damit wird die rechte Seite von (35d) klein gegen 1, also nahezu Null. Aus Figur 4 entnimmt man, dass in diesem Falle

$$x_m \simeq 2 \quad \left[\text{für } \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} \simeq 2 \right]$$

und somit wegen (35a)

$$\tau_m = \frac{\Theta_q}{x_m} = \frac{\Theta_q}{2} \quad \left[\text{für } \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} \approx 1 \right] \quad (35h)$$

sein muss. Wenn also bei steigendem Polymerisationsgrad der Wert von τ_{or} ungefähr gleich dem vom Polymerisationsgrad unabhängigen Θ_q wird, so zeigt die Funktion (32) ein Maximum und zwar bei $\tau_m = \Theta_q/2$ [Fig. 3d].

Lassen wir τ_{or} mit steigendem Polymerisationsgrad wesentlich über Θ_q hinaus ansteigen, so erreichen wir offenbar den Bereich

$$\frac{\Theta_q}{\tau_{or}} \ll 1. \quad (35i)$$

In diesem Gebiete wird der Zähler von (35d) rechts ungefähr gleich $1 + \Theta_q/\tau_{or}$, wobei der Summand Θ_q/τ_{or} bei der Auswertung des Gesamtausdrucks (35d) gegen 1 vernachlässigt werden kann, indem die im Nenner von (35d) neben 1 vorkommende Grösse Θ_q/ϑ_{Ah} gemäss (33a) unter allen Umständen sehr viel grösser als Θ_q/τ_{or} ist. Wir erhalten also, wenn (35i) erfüllt ist, anstatt (35d):

$$e^{x_m} = \frac{1 - \frac{x_m}{2}}{1 + \frac{x_m}{2}} = \frac{1}{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}} \quad \left[\text{für } \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} \ll 1 \right]. \quad (35k)$$

Nun haben wir im Anschluss an Gleichung (33) gesehen, dass bei wachsendem Polymerisationsgrad wegen $\vartheta_{Ah} \ll \tau_{or}$ zunächst der Fall eintreten wird, dass $\Theta_q/\vartheta_{Ah} \gg 1 \gg \Theta_q/\tau_{or}$ wird. Trifft das zu, so wird die rechte Seite von (35k) bzw. von (35d) sehr klein gegen 1 und wir entnehmen, genau wie vorhin aus Figur 4, dass $x_m \approx 2$ ist und daher [genau wie im Falle 35h]:

$$\tau_m = \frac{\Theta_q}{2} \quad \left[\text{für } \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} \ll 1; \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \gg 1 \right]. \quad (35l)$$

[Kurven Fig. 3e und f.]

Es ist damit gezeigt, dass nicht nur in dem Beispiel Figur 3, sondern allgemein das Maximum der Verteilungsfunktion (32) bei $\Theta_q/2$ stehen bleibt, wenn τ_{or} um einige wenige Grössenordnungen über Θ_q hinaus anwächst.

γ) Bereich hoher Polymerisationsgrade Z ($\tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q$).

Die Beschaffenheit des dielektrischen Relaxationszeitspektrums im Bereiche grosser Werte des Polymerisationsgrades Z , d.h. für $\tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q$, erkennen wir deutlich aus Figur 5c, sowie aus Figur 6. Für die Berechnung der in Figur 5 und 6 eingetragenen Kurven sind die in den Formeln auftretenden Parameter folgendermassen gewählt: $A_m = 40 \cdot 10^{-8}$ cm, $b = 3 \cdot 10^{-8}$ cm, $d_h = 5 \cdot 10^{-8}$ cm, M_g (Molekulargewicht des monomeren Restes) = 100, $T = 300^\circ$ abs., $\varphi_\mu = 2\pi/3$, $j_\mu = 1$, $s_m = 13$, $\eta_0 = 10^{-2}$.

In Figur 5a ist die Anregungsenergie q für einen Konstellationswechsel durch Rotation um eine Achse beschränkt freier Drehbarkeit gleich $q = 13000$ cal/Mol gesetzt, was nach Gleichung (27) $\Theta_q = 2,9 \cdot 10^{-3}$ sec ergibt (punktierte Vertikale in Fig. 5a).

In Figur 5b ist $q = 7800$ cal/Mol gesetzt, was nach Gl. (27) $\Theta_q = 6,8 \cdot 10^{-7}$ sec ergibt (punktiert in Fig. 5b).

In Fig. 5c ist $q = 600$ cal/Mol, also gleich $q = RT$, was einem Werte $\Theta_q = 4,7 \cdot 10^{-12}$ sec entspricht (punktiert in Fig. 5c).

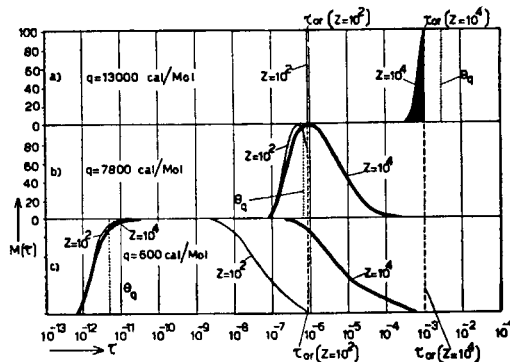


Fig. 5.

Beispiel für dielektrisches Relaxationszeitspektrum.

Intensität $M(\tau)$ (Ordinate) in Abhängigkeit von τ (Abszisse) je für $Z = 10^2$ und $Z = 10^4$. Der Masstab für die Ordinate $[M(\tau)]$ ist so gewählt, dass im Maximum [i.h. für $\tau = \tau_m$] $M(\tau) = 100$ wird. Es ist $A_m = 40 \cdot 10^{-8}$ cm, $b = 3 \cdot 10^{-8}$ cm, $d_h = 5 \cdot 10^{-8}$ cm, $M_g = 100$, $T = 300^\circ$ abs., $\varphi_\mu = 2\pi/3$, $j_\mu = 1$, $s_m = 13$ und $\eta_0 = 10^{-2}$ gesetzt.

Für $Z = 10^3$ ist für alle Kurven $\tau_{or} = 8 \cdot 10^{-7}$ sec, für $Z = 10^4$ entsprechend $\tau_{or} = 10^{-3}$ sec [in Fig. 5a, b und c als gestrichelte Vertikale eingetragen].

Für a) ist $q = 13000$ cal/Mol, $\Theta_q = 2,9 \cdot 10^{-3}$ sec [in Fig. 5a]
 für b) ist $q = 7800$ cal/Mol, $\Theta_q = 6,8 \cdot 10^{-7}$ sec [in Fig. 5b]
 für c) ist $q = 600$ cal/Mol, $\Theta_q = 4,7 \cdot 10^{-12}$ sec [in Fig. 5c]

als punktierte Vertikale eingetragen.

Für τ_{or} erhalten wir auf Grund der angegebenen Parameter unter Benützung von Gleichung (30):

$$\tau_{or} = \frac{10^{-9} Z^2}{2,55 + \sqrt{Z}} \quad [\text{für Beispiel Fig. 5 und 6}] \quad (36)$$

und für ϑ_{Ah} auf Grund von Gleichung (31f):

$$\vartheta_{Ah} = 13,8 \cdot 10^{-10} Z \quad [\text{für Beispiel Fig. 5 und 6}]. \quad (36a)$$

Die Werte von τ_{or} und ϑ_{Ah} gemäss Gl. (36) und (36a) sind in Figur 6 als Ordinate (in logarithmischem Masstabe) gegen Z (ebenfalls in logarithmischem Masstabe) eingetragen. Für $Z = 10^2$ hat man beispielsweise $\tau_{or} = 8 \cdot 10^{-7}$ sec, für $Z = 10^4$ in ähnlicher Weise $\tau_{or} = 10^{-3}$ sec. In Figur 5a, b und c sind nun je für $Z = 10^2$ und $Z = 10^4$ die Werte von τ_{or} als gestrichelte, die Werte von Θ_q als punktierte vertikale Linien eingetragen. Ebenso ist das Relaxationszeitspektrum gemäss Formel (32) je für $Z = 10^2$ und 10^4 eingetragen.

Im Falle Figur 5c und $Z = 10^4$ ist τ_{or} ungefähr um einen Faktor 10^8 grösser als Θ_q . Wir sehen, was wir schon bei Figur 3d bis h bemerkt haben, und was wir auch bei Figur 5b feststellen können, dass das Relaxationszeitspektrum, sobald $\tau_{or} > \Theta_q$ ist, praktisch genommen bei $\Theta_q/10$ einsetzt, mit einem Anstieg, der bei weiterer Steigerung von

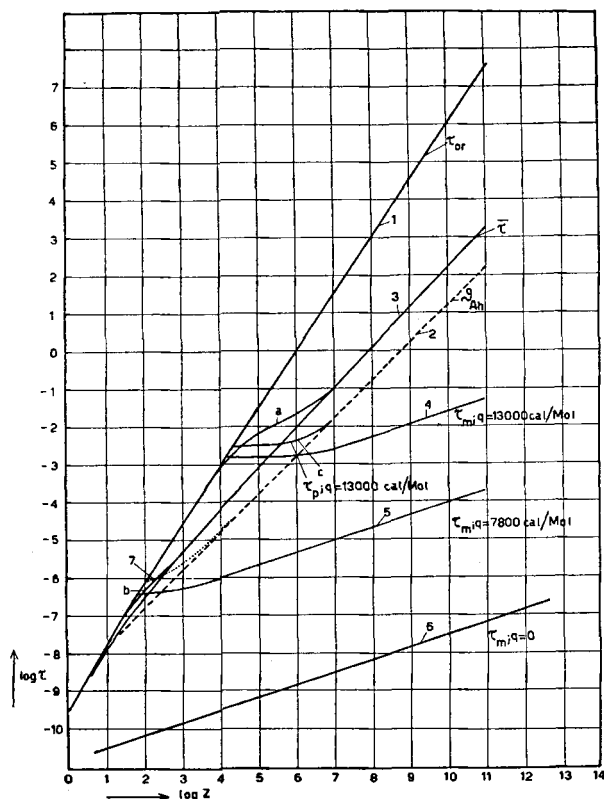


Fig. 6.

Relaxationszeiten (Ordinate in logarithmischem Masstabe) in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrade Z (Abszisse, ebenfalls in logarithmischem Masstabe). Zugrunde gelegte Zahlenwerte der Parameter: $A_m = 40 \cdot 10^{-8}$ cm, $b = 3 \cdot 10^{-8}$ cm, $c_h = 5 \cdot 10^{-8}$ cm, $M_g = 100$, $T = 300^\circ$ abs., $\varphi_\mu = 2\pi/3$, $j_\mu = 1$, $s_m = 13$ und $\eta_0 = 10^{-2}$.

Es ist τ_{or} (Kurve 1) die Orientierungszeit des starr gedachten, statistisch gestalteten Fadens [Gleichung (30)]; τ_{Ah} (Kurve 2) die Zeit, welche ein isoliertes statistisches Fadenelement der Länge A_m benötigt, um in der Einbettungsflüssigkeit eine Strecke der Länge $1/\sqrt{2}$ (h = Abstand der Enden des statistisch gestalteten Fadens) durch Diffusion zurückzulegen (Gl. 31f); $\bar{\tau}$ der Mittelwert der Relaxationszeit [Definition Gleichung 36 b]. Kurve 3 geht je nach Wahl von q bei abnehmendem Z in τ_{or} über: Kurventeil a für $q = 13000$, Kurventeil b für $q = 7800$ cal/Mol; Gleichungen (39) bis (39f).

τ_m ist der τ -Wert, für den (bei dem durch die Abszisse gegebenen Wert von Z) die Intensität im Relaxationszeitspektrum [$M(\tau)$, Gleichung (32)] ein Maximum besitzt. τ_m hängt ausser von Z von der bei Betätigung der Achsen beschränkt freier Drehbarkeit aufzuwendenden Anregungsenergie q ab. Die Kurven 4, 5 und 6 gelten bzw. für $q = 13000$, $q = 7800$ und $q = 600$ cal/Mol [Gleichungen 35h, 35i, 36g und 37c].

τ_p ist der τ -Wert, für den die Funktion $P(\tau)$ [Gleichung (40a)] ein Maximum besitzt. τ_p geht für grosse Werte von Z in τ_{Ah} (Kurve 2) über [Gleichung (40e)] und wird bei kleineren Werten von Z gleich Θ_q . [Kurventeil c gilt für $q = 13000$, Kurventeil 7 für $q = 7800$ cal/Mol.]

Z (und damit von τ_{or}) fast unverändert bleibt. Tatsächlich sind die Kurven für $Z = 10^2$ und 10^4 in Figur 5c im Bereiche kleiner Werte von τ kaum voneinander zu unterscheiden. Man sieht, ähnlich wie in Figur 3d bis h, aber jetzt viel deutlicher, wie das Spektrum bei Vergrößerung des Polymerisationsgrades Z lediglich nach der Seite grösserer τ -Werte in solcher Weise ausgedehnt wird, dass der Wert von $M(\tau)$ einen beinahe maximalen Wert über einen grossen Bereich hin fast konstant beibehält, im Falle $Z = 10^4$ in Figur 5c von etwa $\tau = 10^{-11}$ bis etwa 10^{-6} sec.

Der Wert τ_m , für welchen $M(\tau)$ [Gleichung 32] ein Maximum annimmt, lässt sich zwar auch in diesem Falle berechnen. Für $Z = 10^4$ in Figur 5c wäre beispielsweise $\tau_m = 3 \cdot 10^{-10}$ sec, ein τ -Wert, der deutlich kleiner ist als der Wert, welcher der Mitte des ungefähr horizontalen Stückes der Kurve $Z = 10^4$ entsprechen würde. Da das mittlere und massgebende Stück der Kurve $M(\tau)$ in diesem Falle so flach ist, hat jedoch eine genaue Kenntnis des Wertes τ_m , für welchen $M(\tau)$ ein Maximum hat, weniger grosses Interesse als im Falle mittlerer Werte von Z [Fall Figur 3 und Figur 5a und b], bei welchen $M(\tau)$ ein relativ scharfes Maximum besitzt. Für die Praxis mindestens so wichtig ist im Falle grosser Werte von Z [grosses, sehr flach verlaufendes Mittelstück der Kurve $M(\tau)$] der Mittelwert

$$\bar{\tau} = \frac{\int_0^{\tau_{or}} \tau M(\tau) d\tau}{\int_0^{\tau_{or}} M(\tau) d\tau} \quad (36b)$$

$\bar{\tau}$ ist als Kurve 3 in Figur 6 gegen Z als Abszisse eingetragen. Da das beispielsweise zwischen $\tau = 10^{-7}$ und $\tau = 10^{-6}$ sec gelegene Intervall $\Delta\tau$ 10^4 mal grösser ist als das zwischen $\tau = 10^{-11}$ und $\tau = 10^{-10}$ sec gelegene Intervall, erkennt man, dass bei der Mittelwertbildung gemäss (36b) die in den Darstellungen Figur 3 und Figur 5 bei grossem τ -Werte liegenden Bereiche stärker als die bei kurzem τ -Werte liegenden Bereiche ins Gewicht fallen und das bedeutet, dass $\bar{\tau}$ praktisch mit dem τ -Wert zusammenfällt, bei welchem in Figur 3 bzw. Figur 5 der starke Abfall der Funktion $M(\tau)$ nach grossen τ -Werten hin eingesetzt hat.

Formelmässig lassen sich Aussagen über τ_m und $\bar{\tau}$ für den jetzt betrachteten Grenzfall grosser Werte von Z ohne besondere Schwierigkeiten erhalten: für

$$\tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q \quad (36c)$$

erhalten wir aus (35d)

$$e^{-x_m} \frac{1 + \frac{x_m}{2}}{1 - \frac{x_m}{2}} \simeq 1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \quad [\text{für } \tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q]. \quad (36d)$$

Man sieht, dass die rechte Seite dieses Ausdrucks wegen (36c) von 1 nur wenig abweicht. Nach (36d) oder auch nach Figur 4 hat dies zur Folge, dass in diesem Falle $x_m \ll 1$ sein

muss, so dass es nahelegt, die Funktion $f(x_m)$ [Gleichung (35e)] für kleine Werte von x_m in eine Reihe zu entwickeln.

Man erhält in dieser Weise:

$$\frac{x_m^3}{12} + \frac{x_m^5}{80} + \dots = \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} \quad [\text{für } \tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q] \quad (36e)$$

und hieraus bei Beschränkung auf das erste Glied der Reihenentwicklung:

$$x_m = \sqrt[3]{12} \sqrt[3]{\frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}} \quad (36f)$$

oder, wegen (35a):

$$\tau_m = \frac{\Theta_q}{\sqrt[3]{12}} \sqrt[3]{\frac{\vartheta_{Ah}}{\Theta_q}} = \frac{1}{2.29} \Theta_q^{2/3} \vartheta_{Ah}^{1/3} [\text{für } \tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q]. \quad (36g)$$

Wir erkennen hieraus, dass der Wert von τ_m , welcher die Funktion (32) zu einem Maximum macht, tatsächlich für $\tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q$ merklich grösser als $\Theta_q/2$ wird, in solcher Weise jedoch, dass die Verschiebung des Maximums mit zunehmendem ϑ_{Ah} nur relativ langsam erfolgt (Fig. 5b und c, sowie Fig. 3e, f, g und h).

Wegen (31f) und (27) kann anstatt (36g) auch geschrieben werden:

$$\tau_m = \frac{1}{2.29} \Theta_q^{2/3} \left[\frac{3\pi}{8} \eta_0 \frac{A_m^2 b}{kT} \right]^{1/3} Z^{1/3} \quad (\text{für } \tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q) \quad (36i)$$

oder

$$\tau_m = 0.58 \left(\frac{\eta_0 M_g}{q k T N_L} \right)^{1/3} \left(\frac{1}{\varphi_\mu j_\mu s_m} \right)^{2/3} A_m^{5/3} Z^{1/3} \quad (\text{für } \tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q) \quad (36k)$$

und für das in Figur 5 und 6 betrachtete Zahlenbeispiel [unter Benützung von (36a)]:

$$\tau_m = 8.6 \cdot 10^{-4} \Theta_q^{2/3} Z^{1/3} \quad (\text{für } \tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q, \text{ Zahlenbeispiel Fig. 5 und 6}) \quad (36l)$$

Allgemeine Näherung zur Bestimmung von τ_m . Da die Gleichungen (36d ff.) nur für sehr grosse Polymerisationsgrade gültig sind, mag es von Interesse sein, eine Formel zur Bestimmung von τ_m anzugeben, welche einfach und auch im Gebiete mittlerer Polymerisationsgrade brauchbar ist.

Wir greifen hierzu auf die ohne Vernachlässigung gültige Gleichung (35d) zurück und bemerken, dass die auf der linken Seite dieser Gleichung stehende Funktion (35e) in dem interessierenden Wertebereich $0 < x < 2$ recht gut durch die Näherung

$$1 - \left(\frac{x_m}{2} \right)^3 \text{ ungefähr gleich } e^{x_m} \frac{1 - \frac{x_m}{2}}{1 + \frac{x_m}{2}} \quad (37)$$

wiedergegeben wird.

Die Ersatzfunktion $1 - (x_m/2)^3$ ist als Kurve 2 (gestrichelt) in Figur 4 eingetragen. Man sieht, dass sie tatsächlich von Kurve 1 [Funktion 35e] nirgends stark abweicht. Setzen wir die Näherung (37) in (35d) ein, so wird offenbar

$$1 - \frac{x_m^3}{8} = \frac{\frac{\Theta_q}{e^{\tau_{or}}}}{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}} \quad \text{oder} \quad x_m = 2 \sqrt[3]{\frac{\frac{\Theta_q}{e^{\tau_{or}}}}{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}}} \quad (37a)$$

bzw.

$$\tau_m = \frac{\Theta_q}{2} \left[1 - \frac{\frac{\Theta_q}{e^{\tau_{or}}}}{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}} \right]^{-1/3} \quad \begin{array}{l} [\text{Benützung der Näherung (37);} \\ \tau_{or} \geq \frac{\Theta_q}{2}; \text{ sonst allgemein.}] \end{array} \quad (37b)$$

Auf Grund der Bedingung $\tau_{or} \geq \Theta_q/2$ und wegen (33a) ist dies praktisch genommen gleich

$$\tau_m = \frac{\Theta_q}{2} \left[\frac{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}}{\frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}} \right]^{1/3} = \frac{\Theta_q^{2/3}}{2} [\vartheta_{Ah} + \Theta_q]^{1/3} = \frac{\Theta_q}{2} \left[1 + \frac{\vartheta_{Ah}}{\Theta_q} \right]^{1/3} \quad (37c)$$

[für $\tau_{or} \geq \frac{\Theta_q}{2}$; Benützung der Näherung (37); sonst allgemein].

Man erkennt sofort, dass diese Näherung im Falle $\Theta_q \simeq \tau_{or}$ und bei Berücksichtigung von (33a) die Beziehung (35h) liefert, ebenso bei Erfüllung der Bedingung $\tau_{or} > \Theta_q > \vartheta_{Ah}$ die mit (35h) übereinstimmende Beziehung (35l). Ebenso sieht man, dass dann, wenn die Bedingung (35c) erfüllt ist, aus (37c) die Beziehung (36g) hervorgeht, mit einem Zahlfaktor $1/2$ anstatt $1/2,29$. Für praktische Zwecke ist also (37c) im gesamten Wertebereich, in welchem die Funktion (32) überhaupt ein Maximum hat (im ganzen Bereich $\tau_{or} \geq \Theta_q/2$), brauchbar.

τ_m hängt, wie aus (37c) besonders leicht ersichtlich ist, sowohl vom Polymerisationsgrade Z ab [ϑ_{Ah} ist nach Gleichung (31f) proportional mit Z] als auch von der für die Betätigung der Drehachsen benötigten Anregungsenergie q . In Figur 6 sind die τ_m -Werte [Werte von τ , für welche die Funktion $M(\tau)$ ein Maximum wird], für die Fälle $q = 13000, 7800$ und 600 cal/Mol in Abhängigkeit von Z aufgetragen. Auch aus diesen Kurven ersieht man, wie τ_m , sobald τ_{or} mit wachsendem Z den Wert $\Theta_q/2$ erreicht hat, einsetzt (in Figur 6 von der Kurve τ_{or} abzweigt), zunächst den Wert $\Theta_q/2$ beibehält und nachher mit steigendem Werte des Polymerisationsgrades Z langsam, viel langsamer als τ_{or} oder ϑ_{Ah} , ansteigt, bei sehr grossem Werte von Z ungefähr proportional $Z^{1/3}$.

Die an Hand von Figur 5c hervorgehobene Feststellung, dass $M(\tau)$ für $\tau_{or} \geq \Theta_q$ ein weit ausgedehntes mittleres Stück besitzt, in welchem $M(\tau)$ ungefähr gleich $M(\tau_m)$ ist, kann aus der allgemeinen Beziehung (32) ebenfalls entnommen werden:

Für das Mittelstück und die rechts davon liegenden Teile der Kurve Figur 5c, allgemein etwa für das Gebiet $10 \Theta_q < \tau < \tau_{or}$, geht, wenn wir berücksichtigen, dass auch (36c) hier erfüllt ist, die Beziehung (32a) über in

$$M(\tau) = \frac{\Theta_q^2}{\tau^2 \vartheta_{Ah}} \frac{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} - \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} + \frac{\Theta_q}{\tau}}{\left[\frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} - \frac{\Theta_q}{\tau_{or}} + \frac{\Theta_q}{\tau} \right]^2} \quad \left[\begin{array}{l} \text{für } \tau_{or} \geq \vartheta_{Ah} \geq \Theta_q \text{ und} \\ 10 \Theta_q < \tau < \tau_{or}; \text{ Mittel-} \\ \text{stück und rechts davon} \\ \text{liegende Teile der Fig. 5c} \end{array} \right] \quad (38)$$

eine Beziehung, die sich unter Berücksichtigung von $\tau_{or} \geq \vartheta_{Ah}$ [Teil von 36c] weiter vereinfacht zu

$$M(\tau) = \frac{\Theta_q^2}{\tau^2 \vartheta_{Ah}} \frac{1}{\left[\frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}} + \frac{\Theta_q}{\tau} \right]^2} = \frac{\vartheta_{Ah}}{(\vartheta_{Ah} + \tau)^2} \quad \left[\begin{array}{l} \text{für } \tau_{or} \geq \vartheta_{Ah} \geq \Theta_q \text{ und} \\ 10 \Theta_q < \tau < \tau_{or}; \text{ Mittel-} \\ \text{stück und rechts davon} \\ \text{liegende Teile der Fig. 5c} \end{array} \right] \quad (38a)$$

Dieser Gleichung entnehmen wir, dass die Verteilungsfunktion $M(\tau)$ für grosse, relativ flexible Fäden, d.h. für grosse Werte von Z und kleine Anregungsenergie q , von etwa $\tau = 10 \Theta_q$ an bis ungefähr $\tau = 1/2 \vartheta_{Ah}$ praktisch genommen konstant, ungefähr gleich $1/\vartheta_{Ah}$ ist [flaches Mittelstück der Figur 5c] und erst ungefähr von $\tau = \vartheta_{Ah}$ an, nach grösseren Werten von τ hin langsam abfällt und wobei das ganze Mittelstück und das Absinken von $M(\tau)$ bei grösseren Werten von τ nicht mehr von Θ_q , sondern nur von ϑ_{Ah} , Gleichung (31f), d.h. nur noch vom Polymerisationsgrade sowie von der Länge und Dicke des statistischen Fadenelementes und der Viskosität des Einbettungsmediums abhängt. In ganz grober Näherung können wir sagen, dass $\Theta_q/2$ die untere, $2 \vartheta_{Ah}$ die obere Grenze des Relaxationszeitspektrums bildet, und dass $M(\tau)$ zwischen diesen Grenzen ungefähr konstant ist. Dabei war Θ_q die Zeit, welche benötigt wird, damit um eine nahe dem Kettenende befindliche Achse beschränkt freier Drehbarkeit eine Drehung um etwa 110° ausgeführt wird, ϑ_{Ah} die Zeit, welche ein isoliertes statistisches Fadenelement benötigen würde, um eine Strecke von der Grösse $h/\sqrt{2}$ (Abstand der Fadenenden in der statistisch geknäuelten Molekel) durch Diffusion zurückzulegen. Zwischen $\tau = 0$ und $\Theta_q/2$ sowie zwischen $2 \vartheta_{Ah}$ und τ_{or} ist $M(\tau)$ vorhanden, aber von kleiner Intensität. τ_{or} ist dabei die Zeit, welche der als starr betrachtete Faden benötigen würde, um in der Lösung eine Drehung um etwa 80° durch *Brown'sche* Bewegung auszuführen.

Eine der groben Näherung (38a) äquivalente und im Zahlenwert der Konstante mit dieser fast übereinstimmende Beziehung ist für das dielektrische Relaxationszeitspektrum völlig flexibler Fäden vor einigen Jahren nach einer ganz anderen Methode in einer interessanten Arbeit von *Kirkwood & Fuoss* gefunden worden¹⁾. Da in jener Arbeit eine Anregungsenergie für Konstellationswechsel nicht berücksichtigt bzw. $q = 0$ gesetzt wurde, ist es verständlich, dass bei den Betrachtungen von *Kirkwood & Fuoss* ein Abfall in der Intensität des Relaxationszeitspektrums an der Seite kleiner τ -Werte (für $\tau < \Theta_q/2$) nicht auftritt.

Der in Gleichung (36b) definierte Mittelwert lässt sich, durch Einsetzen von $M(\tau)$ aus Gleichung (32) und Auswertung der im Zähler und Nenner stehenden Integrale leicht feststellen. Es ist verständlich, dass das Ergebnis, je nachdem τ_{or} kleiner, ungefähr gleich oder viel grösser als $\Theta_q/2$ ist, verschieden ausfällt.

Für $\tau_{or} < \Theta_q/2$ [entsprechend Figur 3a bis c sowie Figur 5a] fällt $\bar{\tau}$ sehr genau mit τ_{or} zusammen, also

$$\bar{\tau} = \frac{\int_0^{\tau_{or}} \tau M(\tau) d\tau}{\int_0^{\tau_{or}} M(\tau) d\tau} = \tau_{or} \quad \left[\text{für } \tau_{or} < \frac{\Theta_q}{2} \right]. \quad (39)$$

¹⁾ J. G. Kirkwood & R. M. Fuoss, J. Chem. Phys. **9**, 329 (1941).

Ebenso gilt, solange $\tau_m = \Theta_q/2$ ist, also für $\vartheta_{Ah} < \Theta_q < \tau_{or}$ [siehe Gleichung (351)]

$$\bar{\tau} = \frac{\Theta_q}{2} \left[\text{für } \tau_m \simeq \frac{\Theta_q}{2}, \text{ bzw. für } \vartheta_{Ah} < \Theta_q < \tau_{or} \right] \quad (39a)$$

(Fälle Figur 3d bis g, Figur 5b).

Für grosse Werte des Polymerisationsgrades, bei welchen das Relaxationszeitspektrum aus einem breiten, über grosse Bereiche von τ sich erstreckenden Bande besteht (entsprechend Figur 5c), d. h. wenn $\vartheta_{Ah} \gg \Theta_q$ ist, ergibt die Auswertung von (36) in grober Näherung

$$\bar{\tau} = \vartheta_{Ah} \ln \frac{\tau_{or}}{\vartheta_{Ah}} \quad (39b)$$

bzw. in etwas besserer Näherung

$$\bar{\tau} = \vartheta_{Ah} \ln \left\{ \frac{\tau_{or}}{\vartheta_{Ah}} \left(1 + \frac{\vartheta_{Ah}}{\tau_{or}} \right)^{\frac{1}{2}} \right\} + \frac{\Theta_q}{2} \left[\ln \frac{\vartheta_{Ah}}{\Theta_q} + 1,5 \right] \quad (\text{für } \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q). \quad (39c)$$

Wenn wir τ_{or} aus Gleichung (30) und ϑ_{Ah} aus (31f) in (39b) einsetzen, wird

$$\bar{\tau} = \frac{3\pi}{8} \eta_0 \frac{A_m^2 b}{kT} Z \ln \left\{ \frac{8bZ}{27\pi A_m} - 0,05 + 0,12 \log \frac{A_m}{d_h} + 0,037 \sqrt{\frac{bZ}{A_m}} \right\} \quad (39d)$$

(für $\tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q$)

bzw., da Z in den hier in Frage kommenden Fällen sehr gross sein wird:

$$\bar{\tau} = \frac{3\pi}{8} \eta_0 \frac{A_m^2 b}{kT} Z \ln 2,5 \sqrt{\frac{bZ}{A_m}} = \frac{3\pi}{6} \eta_0 \frac{A_m^2 b}{kT} Z \ln 6,6 \frac{bZ}{A_m} \quad (39e)$$

[für $\tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q$; $\frac{bZ}{A_m} > 100$]

oder, indem wir die im Beispiel von Figur 5 und 6 verwendeten Parameter einsetzen:

$$\bar{\tau} = 1,6 \cdot 10^{-8} Z \log \frac{Z}{2} \quad \left[\text{für Beispiel Fig. 5 und 6;} \right. \quad (39f)$$

$\tau_{or} \gg \vartheta_{Ah} \gg \Theta_q$]

Aus (39), (39a) und (39b) ersehen wir, dass $\bar{\tau}$ im Bereich niedriger Polymerisationsgrade mit τ_{or} , bei etwas höherem Polymerisationsgrad mit $\Theta_q/2$ übereinstimmt und schliesslich im Bereiche sehr hoher Polymerisationsgrade von Θ_q unabhängig wird [Gegensatz zu τ_m , das auch bis zu den höchsten Polymerisationsgraden von Θ_q abhängig ist, Gleichung (37c)]. Das letztere entspricht der Feststellung, dass $M(\tau)$ im Bereiche $\tau_{or} \gg \Theta_q$; $\tau \gg \Theta_q$ nach (38a) nur noch von ϑ_{Ah} , aber nicht mehr von Θ_q abhängt und dass der Mittelwert $\bar{\tau}$ nach dem im Anschluss an Gleichung (36b) Gesagten wesentlich durch die bei grossen Werten von $\log \tau$ liegenden $M(\tau)$ -Werte bestimmt wird. In Figur 6 ist $\bar{\tau}$ als Kurve 3 in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrade Z eingetragen. Sie zeigt, wie $\bar{\tau}$ bei grossem Werte von Z unabhängig von q wird und bei kleinerem Wert von Z in von q abhängiger Weise in τ_{or} übergeht.

Sie zeigt auch, dass $\bar{\tau}$ bei grossem Werte von Z etwas, aber nicht wesentlich grösser als ϑ_{Ah} wird, ein Ergebnis, das nach (38a) und nach dem im Anschluss an Gleichung (36b) Gesagten ebenfalls verständlich erscheint.

δ) Andere Form der Verteilungsfunktion.

Es ist möglich, den durch die Verteilungsfunktion (32) dargestellten Sachverhalt durch Einführung anderer Variablen in geänderter Form wiederzugeben, oder weitere Mittelwerte $[\bar{\tau}^2 \text{ usw.}]$ zu berechnen, wobei je nach den neu gewählten Variablen die bei grossen Z -Werten weit ausgedehnten Bereiche des Relaxationszeitspektrums verschieden grosses Gewicht erhalten.

Wir können zum Beispiel an Stelle von (25) setzen:

$$\mu_{\text{ges}, z} = \mu_{\text{ges}, z, t=0} \int_0^{\tau_{\text{or}}} \tau M(\tau) e^{-\frac{t}{\tau}} \frac{d\tau}{\tau} = \mu_{\text{ges}, z, t=0} \int_0^{\tau_{\text{or}}} P(\tau) e^{-\frac{t}{\tau}} \frac{d\tau}{\tau} \quad (40)$$

und nach der Beschaffenheit der Verteilungsfunktion $P(\tau)$ fragen. Es ist offenbar

$$P(\tau) \propto \tau \cdot M(\tau). \quad (40a)$$

In ähnlicher Weise wie oben bei der Diskussion von $M(\tau)$ stellen wir dann fest, dass $P(\tau)$ nur dann ein Maximum durchläuft, wenn

$$\tau_{\text{or}} > \Theta_q \quad [\text{Bedingung dafür, dass } P(\tau) \text{ ein Maximum besitzt}] \quad (40b)$$

ist. Bezeichnen wir weiter mit τ_p denjenigen Wert von τ , bei welchem die Funktion $P(\tau)$ ihr Maximum hat, so erhält man, wenn noch zur Abkürzung

$$\tau_p = \frac{\Theta_q}{y_p} \quad (40c)$$

gesetzt wird, zur Bestimmung von τ_p die zu (35d) analoge Bedingung:

$$e^{y_p} \frac{1 - y_p}{1 + y_p} = \frac{e^{\frac{\Theta_q}{\tau_{\text{or}}}}}{1 + \frac{\Theta_q}{\vartheta_{Ah}}} \quad (40d)$$

und daraus in ziemlich grober Näherung anstatt (37c):

$$\tau_p = \Theta_q + \vartheta_{Ah}. \quad (40e)$$

Das Maximum der Funktion $P(\tau)$ [Gleichung 40a] liegt somit immer bei wesentlich grösseren Werten von τ als das der Funktion $M(\tau)$; es stimmt bei sehr grossem Werte von Z praktisch genommen mit ϑ_{Ah} überein. Es ist dies auch aus Figur 6 ersichtlich, indem dort für die Fälle $q = 13000$, $q = 7800$ und $q = 600$ cal/Mol auch die Werte τ_p , bei welchen die Funktion (40a) ihr Maximum besitzt, in Abhängigkeit von Z mit eingetragen sind.

7. Einfluss einzelner Parameter; allgemeine Folgerungen.

a) Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad Z .

Die Abhängigkeit des Relaxationszeitspektrums vom Polymerisationsgrad Z in einer polymer homologen Reihe, in welcher q und damit Θ_q als konstant betrachtet werden kann, ist in den vorausgehenden Abschnitten besprochen worden. Wir haben gesehen, dass bei kleinem Polymerisationsgrad $\tau_{or} < \Theta_q$ ist und dass das Relaxationszeitspektrum in diesem Bereich aus einer scharfen Linie oder Bande besteht, deren τ -Wert proportional mit Z^2 ansteigt; wir haben weiter gesehen, dass bei grösseren Werten des Polymerisationsgrades, sobald τ_{or} ungefähr gleich Θ_q wird, an die Stelle der Linie eine Bande tritt, deren Maximum bei $\Theta_q/2$ liegt, dass sich das Maximum bei weiter steigendem Polymerisationsgrad langsam und unter Verbreiterung der Bande nach grösseren τ -Werten verschiebt, in solcher Weise, dass das Relaxationszeitspektrum bei einer Substanz mit hohem Polymerisationsgrade unabhängig von Z bei $\tau = \Theta_q/2$ einsetzt und sich von dort aus mit praktisch gleichbleibender Intensität bis $\tau = \vartheta_{Ah}$ erstreckt. ϑ_{Ah} ist dabei proportional der Viskosität des Einbettungsmediums und proportional dem Polymerisationsgrade Z . Es hängt somit bei hohem Z die Grenze des Relaxationszeitspektrums auf der Seite der kurzen τ -Werte allein von q , auf der Seite grosser τ -Werte allein von Z ab.

Falls daher in einer polymer homologen Reihe ein Relaxationszeitspektrum mit scharfem Maximum auftritt, welches bei wachsendem Z scharf bleibt und sich dabei nach grösseren τ -Werten verschiebt, so kann auf eine beträchtliche Anregungsenergie q und es kann aus der Lage des Maximums auf den Polymerisationsgrad geschlossen werden. Falls sich dagegen das Relaxationszeitspektrum mit wachsendem Z stark verbreitert, eine Erscheinung, die in allen Fällen bei genügend grossem Werte von Z eintreffen muss, wobei sich die Grenze auf der Seite grosser τ -Werte mit wachsendem Z weiter verschiebt, so kann aus der bei kurzem τ -Werte liegenden Grenze quantitativ auf die Anregungsenergie q , aus der bei grossem τ -Werte liegenden Grenze auf den Polymerisationsgrad Z geschlossen werden.

b) Abhängigkeit von der Anregungsenergie q .

Wenn wir uns vorstellen, dass die für die Betätigung einer Drehachse notwendige Anregungsenergie q geändert wird, während der Polymerisationsgrad Z und die übrigen Parameter (A_m usw.) festgehalten werden, so können wir, etwa an Hand von Figur 5, folgendes feststellen: Eine Erhöhung von q hat im allgemeinen eine Verschiebung der auf der Seite der kleinen τ -Werte liegenden Grenze des Relaxationszeitspektrums nach grösseren τ -Werten zur Folge [Übergang von Figur 5c zu Figur 5b]. Die Verschiebung nach grösseren τ -Werten hört jedoch plötzlich auf, sobald Θ_q (Zeit für Konstellationswechsel durch

Betätigung einer Drehachse) grösser als τ_{or} (Orientierungszeit des starr gedachten Fadens) geworden ist. Von diesem Punkte an hat eine weitere Steigerung von q keinerlei Einfluss mehr auf das Relaxationszeitspektrum, welches bei grossen Werten von q aus einer bei τ_{or} liegenden Linie besteht [Beispiel: Übergang von Figur 5b zu 5a im Falle $Z = 10^2$]. Die durch Steigerung von q zu erzielende Verschiebung des Spektrums nach grossen τ -Werten hält um so länger, d.h. bis zu um so grösseren q -Werten an, je höher der Polymerisationsgrad ist [Unterschied im Übergang von Figur 5b zu 5a im Falle $Z = 10^2$ einerseits, $Z = 10^4$ anderseits]. Das ist deswegen der Fall, weil die andere Grenze τ_{or} , bis zu der das Relaxationszeitspektrum grundsätzlich vorgeschoben werden kann, proportional Z^2 zunimmt.

c) Komplikationen bei Vorhandensein von mit dem Fadenelement mehr oder weniger beweglich verbundenen dipoltragenden Gruppen.

Die dieser Diskussion zugrunde gelegte Verteilungsfunktion (32), welche als Relaxationszeitspektrum eine einzige Linie oder ein einziges Band zur Folge hat, ist den gemachten Annahmen entsprechend charakteristisch für den Fall, dass das von jedem statistischen Fadenelement beigesteuerte elektrische Dipolmoment μ_m mit dem Fadenelement starr verbunden ist, jedoch unabhängig davon, ob μ_m parallel oder senkrecht zu A_m gerichtet ist.

Es sei als mögliche Komplikation erwähnt, dass mehrere Maxima im dielektrischen Relaxationszeitspektrum dann zu erwarten sind, wenn der Faden, beispielsweise in Seitenketten, dipoltragende Gruppen trägt, welche sich unabhängig vom statistischen Fadenelement, d.h. ohne dass eine in der Kette liegende Achse beschränkt freier Drehbarkeit betätigt zu werden braucht, in die Feldrichtung einstellen kann¹⁾. Es ist klar, dass die Anwesenheit solcher, hinsichtlich der Einstellung im elektrischen Felde selbständiger Gruppen, das Auftreten entsprechender, vom Polymerisationsgrade unabhängiger dielektrischer Relaxationszeiten zur Folge haben muss.

Zusammenfassung.

In Fortsetzung einer in Teil I gegebenen Betrachtung wird das dielektrische Verhalten einer in verdünnter Lösung befindlichen Fadenelement betrachtet, bei welcher jedes statistische Fadenelement ein mit dem Fadenelement fest verbundenes Dipolmoment μ_m trägt. Wie in Teil I gezeigt worden war, kann ohne Verlust an Allgemeingültig-

¹⁾ Beispiele hierfür sind, worauf bereits von anderen Autoren auf Grund des dielektrischen Verhaltens hingewiesen wurde, die Zellulose (vgl. *W. A. Yager*, Trans. elektroch. Soc. **84**, 113 (1938)), sowie, nach *D. I. Mead & R. M. Fuoss*, Am. Soc. **63**, 2832 (1941), das Polyvinyl-chloracetat, dessen Relaxationsbreite etwa der einer polaren Flüssigkeit entspricht.

keit für die Betrachtung der dielektrischen Relaxation der Spezialfall betrachtet werden, dass μ_m zur Achse A_m des statistischen Fadenelementes parallel gerichtet ist. Das Gesamtmoment μ_{ges} des Fadens bzw. die Komponente $\mu_{ges,z}$ des elektrischen Momentes des Gesamtfadens in der z -Richtung ist dann durch die Orientierung bzw. durch die Richtungscosinusse der sämtlichen N_m im Faden vorhandenen statistischen Fadenelemente gegeben.

Wenn bis zum Zeitpunkt $t = 0$ ein elektrisches Feld in der z -Richtung wirkt, im Zeitpunkt $t = 0$ aber zum Verschwinden gebracht wird, so ist die Orientierungspolarisation und deren bei $t = 0$ einsetzende Relaxation bekannt, wenn die Mittelwerte der Richtungscosinusse der statistischen Fadenelemente und die zeitliche Abhängigkeit dieser Mittelwerte für $t > 0$ angegeben werden können.

Die Beweglichkeit, welche der in der Flüssigkeit befindliche Faden hinsichtlich der Drehung eines Fadenteiles gegen den Rest des Fadens um eine Achse beschränkt freier Drehbarkeit aufweist, ist in früheren Arbeiten angegeben und auch in Teil I diskutiert worden. In der vorliegenden Arbeit wird die Auswirkung der gleichzeitigen Betätigung sämtlicher in der Molekel vorhandener Drehachsen auf die Richtungscosinusse der sämtlichen statistischen Fadenelemente festgestellt, wobei die Betrachtung der Projektion des Gesamtfadens auf die x – z -Ebene eine Vereinfachung der Berechnungen ermöglicht.

Es zeigt sich, dass das dielektrische Relaxationszeitspektrum grundsätzlich bei $\tau = 0$ beginnt und bei τ_{or} endigt, wobei τ_{or} die Orientierungszeit (oder Desorientierungszeit) der starr gedachten Molekel in der Flüssigkeit ist, in welcher sie suspendiert ist. Doch findet man, dass für jeden Polymerisationsgrad ein Bereich existiert, in welchem die Intensität des Relaxationszeitspektrums sehr viel grösser als in andern Teilen des Spektrums ist.

Bei niedrigem Polymerisationsgrad ist die Lage des Maximums im Relaxationszeitspektrum scharf definiert. Der τ_m -Wert, für welchen das Maximum auftritt, stimmt in diesem Bereich mit der Desorientierungszeit der starr gedachten Molekel überein; er nimmt annähernd proportional dem Quadrat des Polymerisationsgrades zu, bleibt dann aber, wenn τ_{or} einen kritischen Wert Θ_q erreicht, plötzlich stehen. Dieser kritische Wert Θ_q ist diejenige Zeit, welche benötigt wird, damit um eine dem Fadenende benachbarte Achse beschränkt freier Drehbarkeit eine Drehung des Fadenendes gegen den Molekelrest um etwa 110° durch thermische Bewegung herbeigeführt wird. Θ_q hängt von der Güte der freien Drehbarkeit ab und ist vom Polymerisationsgrad unabhängig. Wenn die Orientierungszeit τ_{or} des starren Fadens grösser als Θ_q wird, erfolgt die Einstellung im Felde sowie die Desorientierung nach Abschaltung des Feldes nicht mehr durch Orientierung und Desorientierung des Gesamtfadens, sondern durch Orientierung

und Desorientierung der einzelnen statistischen Fadenelemente, welche sich unter Ausnützung der beschränkten Drehbarkeit selbständig einordnen. Das Maximum des Relaxationszeitspektrums liegt, sobald dieser Punkt erreicht wird, bei $\Theta_q/2$. Es verschiebt sich alsdann bei wachsendem Polymerisationsgrade nur mehr langsam nach grösseren τ -Werten unter gleichzeitiger unsymmetrischer Verbreiterung gegen das Gebiet grosser τ -Werte.

Das geschieht in solcher Weise, dass der Anstieg der Intensität im Relaxationszeitspektrum auf der Seite kleiner τ -Werte bei $\Theta_q/2$ verbleibt, während der Abfall auf der Seite grosser τ -Werte bei anwachsendem Polymerisationsgrade ungefähr proportional mit Z nach grossen τ -Werten, ungefähr bis $\tau = \vartheta_{Ah}$ verschoben wird. ϑ_{Ah} ist die Zeit, welche ein statistisches Fadenelement der Länge A_m benötigen würde, um in der Einbettungsflüssigkeit durch Diffusion einen Weg von der Länge $h/\sqrt{2}$ (h = Abstand der Fadenenden im statistisch gestalteten Faden) zurückzulegen.

Bei grossem Werte des Polymerisationsgrades Z und kleinem Wert von Θ_q kann die Breite des Bereiches, in welchem das Relaxationszeitspektrum eine praktisch konstante maximale Intensität besitzt, etliche Grössenordnungen der Variablen τ umfassen.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel.

262. Der Einfluss der Temperatur auf das Absorptionsspektrum des Diphenyldampfes im nahen Ultraviolett. Extinktionsmessungen zwischen 170 und 520° C

von F. Almasy und H. Laemmel.

(19. X. 50.)

Diphenyl weist im Ultraviolett drei intensive, kontinuierliche Absorptionsgebiete bei 1700, 1900 und 2200—2800 Å auf¹⁾, von denen das letztere den Gegenstand der vorliegenden Untersuchung bildet.

Die Eigenart der Lichtabsorption der chromophoren Gruppe $-C=C-$ besteht nach *Mulliken*²⁾ im Übergang beider π -Elektronen dieser Gruppe zu einem der zwei C-Atome ($N \rightarrow V$ -Übergang). Die Anregungsenergie dieses erlaubten Überganges ist im Fall der Benzolmolekel so gross, dass das Absorptionsgebiet im fernen Ultraviolett bei 55 000 cm^{-1} liegt. Substituenten, welche den Eintritt eines

¹⁾ E. P. Carr & H. Stücklen, J. Chem. Phys. **4**, 760 (1936); C. A. Beck, zit. nach ²⁾, Seite 2093.

²⁾ R. S. Mulliken, J. Chem. Phys. **7**, 14, 121, 339, 353, 356, 364, 570 (1939).

und Desorientierung der einzelnen statistischen Fadenelemente, welche sich unter Ausnützung der beschränkten Drehbarkeit selbständig einordnen. Das Maximum des Relaxationszeitspektrums liegt, sobald dieser Punkt erreicht wird, bei $\Theta_q/2$. Es verschiebt sich alsdann bei wachsendem Polymerisationsgrade nur mehr langsam nach grösseren τ -Werten unter gleichzeitiger unsymmetrischer Verbreiterung gegen das Gebiet grosser τ -Werte.

Das geschieht in solcher Weise, dass der Anstieg der Intensität im Relaxationszeitspektrum auf der Seite kleiner τ -Werte bei $\Theta_q/2$ verbleibt, während der Abfall auf der Seite grosser τ -Werte bei anwachsendem Polymerisationsgrade ungefähr proportional mit Z nach grossen τ -Werten, ungefähr bis $\tau = \vartheta_{Ah}$ verschoben wird. ϑ_{Ah} ist die Zeit, welche ein statistisches Fadenelement der Länge A_m benötigen würde, um in der Einbettungsflüssigkeit durch Diffusion einen Weg von der Länge $h/\sqrt{2}$ (h = Abstand der Fadenenden im statistisch gestalteten Faden) zurückzulegen.

Bei grossem Werte des Polymerisationsgrades Z und kleinem Wert von Θ_q kann die Breite des Bereiches, in welchem das Relaxationszeitspektrum eine praktisch konstante maximale Intensität besitzt, etliche Grössenordnungen der Variablen τ umfassen.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel.

262. Der Einfluss der Temperatur auf das Absorptionsspektrum des Diphenyldampfes im nahen Ultraviolett. Extinktionsmessungen zwischen 170 und 520° C

von F. Almasy und H. Laemmel.

(19. X. 50.)

Diphenyl weist im Ultraviolett drei intensive, kontinuierliche Absorptionsgebiete bei 1700, 1900 und 2200—2800 Å auf¹⁾, von denen das letztere den Gegenstand der vorliegenden Untersuchung bildet.

Die Eigenart der Lichtabsorption der chromophoren Gruppe $-C=C-$ besteht nach *Mulliken*²⁾ im Übergang beider π -Elektronen dieser Gruppe zu einem der zwei C-Atome ($N \rightarrow V$ -Übergang). Die Anregungsenergie dieses erlaubten Überganges ist im Fall der Benzolmolekel so gross, dass das Absorptionsgebiet im fernen Ultraviolett bei 55 000 cm^{-1} liegt. Substituenten, welche den Eintritt eines

¹⁾ E. P. Carr & H. Stücklen, J. Chem. Phys. **4**, 760 (1936); C. A. Beck, zit. nach ²⁾, Seite 2093.

²⁾ R. S. Mulliken, J. Chem. Phys. **7**, 14, 121, 339, 353, 356, 364, 570 (1939).

elektrophilen zweiten Substituenten in ortho-, para-Stellung begünstigen, verschieben die spektrale Lage des $U \rightarrow V$ -Überganges gegen Rot und bewirken dadurch eine starke Extinktionserhöhung im näheren Ultraviolett; sie werden als auxochrome Gruppen bezeichnet. In der Diphenylmolekel ist die Phenylgruppe sowohl chromophor wie auxochrom.

Das erlaubte Absorptionsspektrum des Diphenyls zwischen 2200 und 2800 Å gehört zum Typus der $N \rightarrow V$ -Übergänge¹⁾). Da es mit Quarzoptik untersucht werden kann, gestattet es eine im Vergleich zur entsprechenden vakuumspektrographischen Aufgabe einfache Prüfung der Frage, inwieweit die totale Absorptionsintensität $\int \epsilon d\nu$ solcher Übergänge aromatischer Molekeln temperaturabhängig ist. Nachstehend berichten wir über die Durchführung sowie die Ergebnisse dieser Prüfung (vorläufige Mitteilung³⁾).

Nach *Mulliken*¹⁾ war zu erwarten, dass bei Erhöhung der Temperatur die totale Absorptionsintensität ungeachtet des Temperatureinflusses auf die spektrale Intensitätsverteilung konstant bleibt. Dies war um so eher zu erwarten, als verbotene Übergänge von merklicher Intensität in den benachbarten Spektralgebieten anscheinend fehlen (vgl. S. 2099).

Abgesehen von der spektralen Lage des $N \rightarrow V$ -Überganges war für die Wahl von Diphenyl dessen hohe thermische Stabilität sowie der einfache Verlauf der Extinktionskurve massgebend.

Versuchstechnik.

Mengen von 0,05–1 mg reinsten, vierfach aus Alkohol umkristallisierten Diphenyls (korr. Smp. 70,5°) wurden in ein System von 3 kommunizierenden, achsenparallelen Absorptionsrohren aus Quarz von 100, 10 und 1 mm Schichtdicke wie folgt eingefüllt. Wir saugten geschmolzenes Diphenyl in eine dünne Thermometerkapillare sorgfältig ein und trennten 15–60 mm lange Abschnitte der mit erstarrter Schmelze homogen gefüllten Kapillare ab. Das Gewicht des eingeschlossenen Diphenylfadens ergibt sich aus seiner auf 1% genau gemessenen Länge, dem durch Auswägen mit Quecksilber auf 0,4% genau ermittelten Kapillarendurchmesser und dem spez. Gewicht $1,10 \pm 0,01$ der Schmelze. Die Kapillare mit Diphenyl führten wir in eine dünnwandige Quarzphiole ein, evakuierten diese nach Abkühlung auf -80° kurze Zeit auf 10^{-2} mm Hg und schmolzen die vorgesehene kapillare Verdickung ab. Die abgeschmolzene Phiole samt einem zu deren Zerstümmern dienenden Quarzstäbchen⁴⁾ wurden in ein seitliches Ansatzrohr der Absorptionsgefäße eingeführt, und das System unter gelindem Erwärmen (Vertreiben von Feuchtigkeitsresten) 1 Stunde auf 10^{-4} mm Hg evakuiert. Diphenylfüllungen von ca. 1–100 mg wurden direkt in die Quarzphiole eingewogen.

Ausser den 3 erwähnten Absorptionsrohren enthält das System noch ein viertes, im evakuierten Zustand abgeschmolzenes von 5 cm Schichtdicke, welches bei der Auf-

1) *R. S. Mulliken*, J. Chem. Phys. **7**, 14, 20, 121, 339, 353, 356, 364, 570 (1939).

2) *A. London*, J. Chem. Phys. **13**, 396 (1945).

3) *F. Almasy & H. Laemmel*, Chimia **3**, 244 (1949).

4) Phiole und Stäbchen sind aus Quarz angefertigt, damit kein Glasstaub in die Absorptionsrohre gelangt, da dieser beim nachträglichen Erwärmen durch Silikatbildung zu Fehlstellen Anlass geben kann.

nahme von Spektralmarken in den Strahlengang gebracht wird (optische Kompensation). Das Rohrsystem wird in einem röhrenförmigen Ofen von 61 cm Länge und 8 cm Innendurchmesser in der Weise montiert, dass ein jedes der vier Röhre durch Drehung um einen zentralen, als Achse dienenden Quarzstab in den Strahlengang eingebracht werden kann. Die Schichtdicke der Absorptionsröhre wurde mit Kaliumchromatlösung optisch geeicht¹⁾. Das 1 mm Rohr zeigte Abweichungen von der Eichkurve und bewährte sich auch bei den Diphenylnahmen nicht gut; es wurde in der Folge nicht mehr benutzt. Die mittels Eisen-Konstantan-Thermoelement gemessene Ofentemperatur war im Bereich der Absorptionsgefässe örtlich und zeitlich innerhalb weniger als $\pm 10^\circ$ definiert.

Wir führten die Spektralaufnahmen mit einem *Hilger*-Quarzspektrographen Modell E2 durch und verwendeten Ilford-Zenith-Platten. Die Spaltbreite betrug in Anbetracht des kontinuierlichen Charakters des Diphenylspektrums 0,1 mm. Die Spektrophotometeranordnung bestand aus einem zentrischen Sektor²⁾ mit Punktwasserstofflampe³⁾. Auf jeder Platte sind die folgenden Spektren aufgenommen worden:

a Ein Eisenfunkenspektrum am Anfang und Ende der Platte (Wellenlängenbezug).

b 6—8 Diphenyldampfspektren unter Variation der Schichtdicke bzw. der Temperatur.

c 8—12 spektrale Schwärzungsmarken. Diese wurden mittels eines im Extinktionsbereich 0,06—1,235 gleichmässig abgestuften Sektorensatzes unter Einschaltung des evakuierten Absorptionsrohres ($d = 5$ cm) aufgenommen.

Die Frequenzbestimmung erfolgte an Hand einer Dispersionskurve unter Bezug auf die Eisenlinie 2665 Å; auf den Platten wurde durchgehend durch diese Linie eine scharfe Marke eingeritzt, die sich im Mikrophotogramm als Maximum abhob.

Die Schwärzungsmessung führten wir mit einem *Moll*'schen Registriermikrophotometer durch⁴⁾. Die Schwärzung $s(\lambda)$ einer Spektralaufnahme (am Ort der Wellenlänge λ) berechnet sich aus dem Mikrophotogramm bekanntlich wie folgt:

$$s(\lambda) = \log a/b,$$

wobei a der Galvanometeraussschlag beim Mikrophotometrieren des unbelichteten Plattenuntergrundes und b derjenige beim Mikrophotometrieren der betreffenden Stelle des Spektrums ist.

Auf einem Mikrophotogramm wurde jeweils der Schwärzungsverlauf von 8—12 Schwärzungsmarken und 1—2 Diphenylspektren registriert, nebst den Marken s_∞ (Galvanometer-Ruhelage) und s_0 (Galvanometeraussschlag beim Photometrieren des unbelichteten Plattenuntergrundes).

Die Mikrophotogramme der Schwärzungsmarken liefern bei gegebenem λ eine empirische Beziehung zwischen der Extinktion $\log I_0/I$ der einzelnen Sektoren und den erzeugten Schwärzungen s (Schwärzungskurve). Wir haben Schwärzungskurven in Abständen von 150 Å, wo erforderlich auch in geringerem Abstand ermittelt. Aus der Schwärzung bei der Wellenlänge λ einer Aufnahme des Diphenylspektrums und der bei dieser (oder einer genügend nahen) Wellenlänge erhaltenen Schwärzungskurve der betreffenden Platte berechnet sich der molekulare Extinktionskoeffizient

$$\epsilon'(\lambda) = \frac{1}{c \cdot d} \log_{10} I_0/I \text{ [cm}^{-1}, (\text{Mol/l})^{-1}\text{]}.$$

Die erhaltenen Extinktionskoeffizienten weisen eine gewisse Streuung auf, herrührend a) von den Fehlerquellen der Diphenyl-Dosierung, b) von der Unvollkommenheit der photographischen Spektrophotometrie.

¹⁾ H. v. Halban & M. Litmanovitch, *Helv.* **24**, 44 (1940).

²⁾ H. v. Halban, G. Kortüm & B. Szigetti, *Z. El. Ch.* **42**, 628 (1936).

³⁾ F. Almasy, *Helv. phys. acta* **10**, 471 (1937).

⁴⁾ L. S. Ornstein, W. J. H. Moll & H. C. Burger, *Objektive Spektrophotometrie*, Leipzig.

a) Feine Hohlräume in der Diphenylschmelze können nicht mit Sicherheit vermieden werden, was auch aus dem relativ niedrigen spez. Gewicht der Schmelze (vgl. S. 2093) hervorgeht. Das kurze Evakuieren bei -80° dürfte keine merklichen Diphenylverluste verursachen.

b) Der Schwärzungsvergleich entfernter Stellen einer photographischen Platte erlaubt keine sehr genaue Spektrophotometrie, da die Empfindlichkeit und Gradation der Platte, die Wellenlängenabhängigkeit dieser Grössen und schliesslich auch die schwache Schwärzung des unbelichteten Plattenuntergrundes örtlichen Schwankungen unterliegen. Bei spektrophotometrischen Methoden, die auf dem Schwärzungsvergleich benachbarter Plattenstellen beruhen, machen sich diese Fehlerquellen weniger bemerkbar; die Extinktionsmessung mittels dieser Verfahren erreicht eine Genauigkeit von $\pm 2\%$. In Hinblick auf die beabsichtigte Aufnahme der Extinktionskurve des fein strukturierten Benzoldampfspektrums nahmen wir die geringere Genauigkeit der vorstehend beschriebenen Methode in Kauf, da diese die Erfassung feiner spektraler Strukturen gewährleistet.

Anschliessend an die Prüfung der Fehlerquellen untersuchten wir in orientierender Art die Gültigkeit des *Lambert-Beer'schen* Gesetzes und fanden es bei ca. 100fach variierter Konzentration des Diphenyldampfes innerhalb etwa $\pm 10\%$ erfüllt.

Ergebnisse.

Die Extinktionskurve des Diphenyldampfes wurde mittels der dargelegten Versuchstechnik im Spektralbereich von 31000 bis 46000 cm^{-1} bei den Temperaturen 170, 260, 360 und 520°C aufgenommen. Bei denselben Temperaturen haben wir den Einfluss der Fremdgase Helium, Wasserstoff, Kohlendioxyd, Wasserdampf und Äthylen auf die Extinktionskurve geprüft. Die Diphenyldampfkonzentration betrug bei beiden Arten von Aufnahmen $1,32 \cdot 10^{-5}$ — $1,45 \cdot 10^{-2}$ Mol/l. Schliesslich nahmen wir zum Vergleich $1,03 \cdot 10^{-3}$ und $5,15 \cdot 10^{-5}$ molare Lösungen von Diphenyl in optisch reinem Hexan bei 20° mit einem *Beckman*-Spektrophotometer auf¹⁾.

Figur 1a zeigt die mit reinem Diphenyldampf erhaltenen Extinktionskurven; die Kurve von Diphenyl in Hexan ist mit eingetragen. Figur 1b—f zeigt die unter Fremdgaszusatz erhaltenen Extinktionskurven des Diphenyldampfes. Die den Kurven der Figur 1a zugrunde gelegten Extinktionsdaten wurden durch Mittelung innerhalb 500 cm^{-1} (30—50 Å) breiter Frequenzintervalle erhalten. Die Mittelwerte (aus 5—10 Einzelmessungen) sind mit einem durchschnittlichen Fehler von 6% behaftet. Die Daten betreffend Fremdgaszusatz beruhen jeweils auf einer Aufnahmeserie und weisen daher eine geringere Genauigkeit auf. Eine tabellarische Zusammenfassung der Messergebnisse findet sich in der Dissertation *H. Laemmel*²⁾.

Wie die Figur 1a zeigt, erfährt das Intensitätsmaximum des Diphenyldampfspektrums bei Erhöhung der Temperatur von 170 auf 520° eine beträchtliche Abnahme. ϵ_{max} beträgt bei 170, 260, 360

¹⁾ Wir verdanken Herrn Prof. Dr. F. Leuthardt die Erlaubnis zur Benützung dieses Apparates.

²⁾ *H. Laemmel*, Dissertation an der Universität Zürich, 1950.

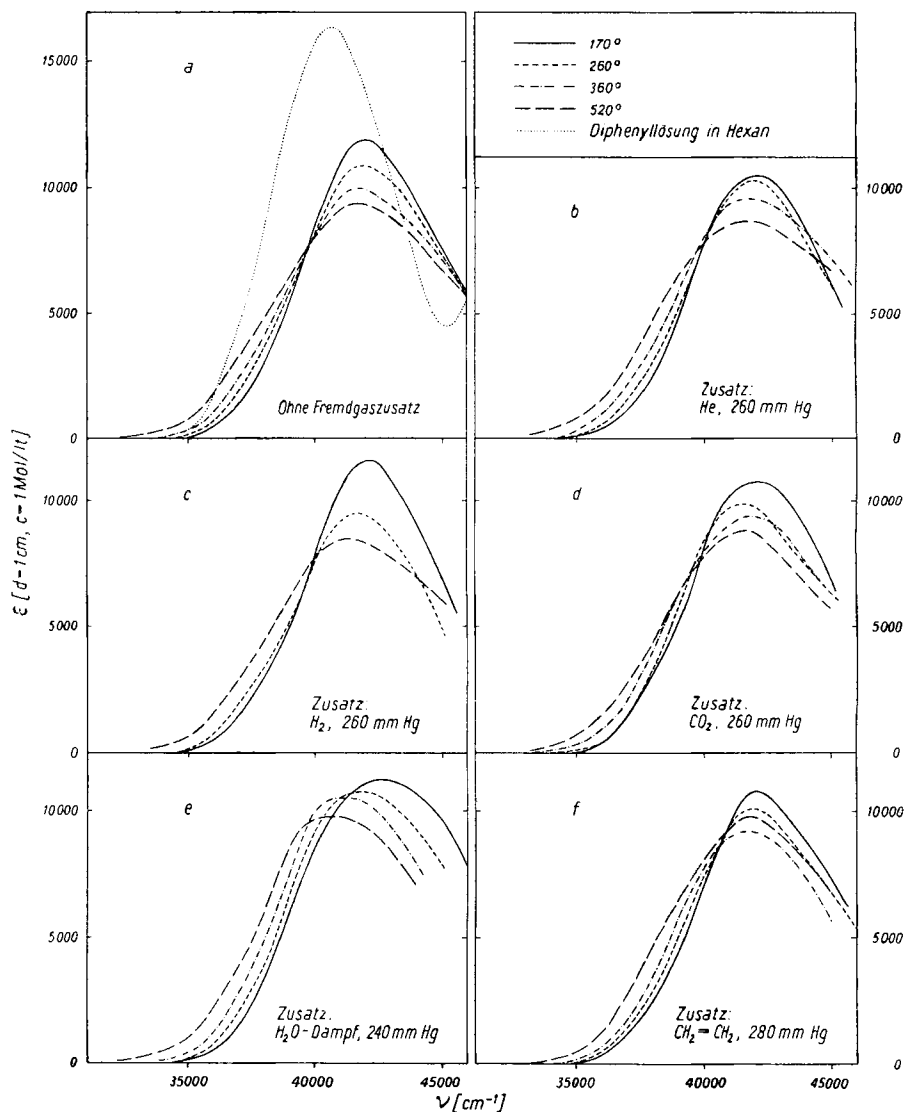


Fig. 1.

und 520°: 12050, 10900, 9900 und 9400. Es fällt ins Auge, dass $\epsilon_{\max, 170^\circ}$ bedeutend kleiner ist als der maximale Ektinktionswert 16430 des in die Figur 1a eingetragenen Lösungsspektrums. Der Temperaturgang von ϵ_{\max} zwischen 520 und 170° liefert bei Extrapolation auf 20° den an das Lösungsspektrum näher herankommenden ϵ_{\max} -Wert 19000; der praktisch lineare Verlauf von $\log \epsilon_{\max} = f(\log \text{Temperatur})$ vereinfacht die Extrapolation.

Im Gegensatz zur Intensitätsabnahme des Bandenmaximums nimmt die Intensität des Ausläufers der Diphenylbande gegen Rot mit steigender Temperatur zu. Wie Figur 1a zu erkennen gibt, bleibt hierbei ϵ bei ca. 39500 cm^{-1} zwischen 170 und 520° innerhalb der Messgenauigkeit unverändert. *Wieland & Herczog*¹⁾ haben in Absorptionsspektren einfacher anorganischer Stoffe in Dampfform, wie HgJ_2 , Cl_2 ²⁾ und Br_2 ³⁾ bereits früher analoge Verhältnisse feststellen können. *Sulzer*⁴⁾ hat eine theoretische Deutung dieser Beobachtungen erbracht. Ein zweiter gemeinsamer Schnittpunkt der Extinktionskurven des Diphenyldampfes scheint bei 47000 cm^{-1} vorzuliegen. Die Messgenauigkeit ist in diesem Spektralgebiet indessen zu gering, um die Existenz des Schnittpunktes sicherzustellen.

Aus den Figuren 1b–f geht hervor, dass die Extinktionskurven des Diphenyldampfes durch den Zusatz von Helium, Wasserstoff, Kohlendioxyd, Wasserdampf und Äthylen unter etwa 250 mm Hg -Druck (Zimmertemperatur) merkliche, wenn auch nicht auffällige Veränderungen erfahren. Wasserdampf ruft die stärksten Änderungen hervor. ϵ_{max} nimmt auch bei Gegenwart von Fremdgas mit steigender Temperatur bis auf eine Ausnahme ab. Ein Schnittpunkt der Extinktionskurven tritt bei Fremdgaszusatz nicht deutlich in Erscheinung.

Die spektrale Lage des Bandenmaximums von reinem Diphenyldampf verschiebt sich beim Übergang von 170 auf 520° von 42000 nach 41750 cm^{-1} . Die Lage des Maximums bei 20° ergibt sich daraus schätzungsweise zu 42100 cm^{-1} . He -, H_2 -, CO_2 - und $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ -Zusatz beeinflusst die Lage des Maximums nicht erheblich. Wasserdampfzusatz verschiebt das Maximum bei 170° um ungefähr 800 cm^{-1} gegen Ultraviolett, lässt es bei 260° praktisch am gleichen Ort, um bei 360° eine Rotverschiebung von 800 und bei 520° eine solche von 1500 cm^{-1} zu bewirken. Das Lösungsmittel Hexan verschiebt (bei Zimmertemperatur) das Maximum um etwa 1360 cm^{-1} nach Rot, bezogen auf die erwähnte Lage des Maximums im Dampfspektrum bei 20° .

Die Bestimmung der absoluten Absorptionsintensität im Frequenzgebiet 31000 – 46000 cm^{-1} (durch Auswägen, kontrollweise auch durch Planimetrieren) ergab folgende Resultate (s. Tabelle 1).

Wie die Zusammenstellung zeigt, bleibt die absolute Absorptionsintensität des Diphenyldampfspektrums zwischen 170 und 520° innerhalb 5% konstant. Durch den Zusatz von Helium, Wasserstoff, Kohlendioxyd, Wasserdampf und Äthylen werden bei 170° keine bemerkenswerten Änderungen der absoluten Absorptionsintensität hervorgebracht; auch beim Übergang zu 520° treten dabei keine

1) *A. Herczog & K. Wieland*, *Helv. phys. acta* **21**, 6 (1948); **22**, 552 (1949).

2) *G. E. Gibson, O. K. Rice & N. S. Bayliss*, *J. chem. Phys.* **44**, 193 (1933).

3) *A. P. Acton, R. G. Aickin & N. S. Bayliss*, *J. chem. Phys.* **4**, 474 (1936).

4) *P. Sulzer*, *Helv. phys. acta* **23**, 531 (1950).

bedeutsamen Änderungen in Erscheinung (mit Rücksicht auf die geringere Genauigkeit der Daten). Die absolute Absorptionsintensität im Lösungsspektrum ist bei Zugrundelegung des Frequenzintervalles $31\,000\text{--}46\,000\text{ cm}^{-1}$ wesentlich grösser als im Dampfspektrum. Der Unterschied verkleinert sich etwas, falls man das Extinktionsminimum des Lösungsspektrums ($45\,150\text{ cm}^{-1}$) als obere Frequenzgrenze wählt.

Tabelle 1.

$$10^{-8} \cdot \int \epsilon d\nu \text{ [cm}^{-2}, (\text{Mol/l})^{-1}\text{]}.$$

t °C \ Zusatz	kein Zusatz	He	H ₂	CO ₂	H ₂ O	C ₂ H ₄	Hexan (Lösungsmittel)
20	—	—	—	—	—	—	98,5
170	73,2	66,3	70,5	67,8	75,9	65,5	—
260	72,7	67,1	65,1	64,7	75,3	65,6	—
360	72,6	68,2	—	65,9	76,9	61,9	—
480	—	—	—	—	—	70,7	—
520	69,6	68,2	64,8	60,2	75,2	—	—

Nach London¹⁾ entspricht das vorliegende Absorptionsspektrum des Diphenyls dem erlaubten Übergang vom Grundzustand zum Elektronenzustand $I_6^{D^*}$. In grössenordnungsmässiger Übereinstimmung mit anderen erlaubten Übergängen liegt der maximale Extinktionskoeffizient des Spektrums oberhalb $10\,000\text{ cm}^{-1} (\text{Mol/l})^{-1}$. Aus der absoluten Absorptionsintensität des Dampfspektrums (ohne Fremdgaszusatz) ergibt sich die Oscillatorstärke^{2) 3)} $f = 4,32 \cdot 10^{-9} \int \epsilon d\nu$ bei 170° zu 0,316. Als Mittelwert über die Temperaturen 170, 260, 360 und 520° erhalten wir $f = 0,311 \pm 0,0035$. Zum Vergleich seien nach Platt & Klevens²⁾ einige Beispiele erlaubter und verbotener Übergänge aromatischer Molekeln angeführt (Lösungen in n-Heptan):

Tabelle 2.

	Erlaubte Übergänge			Verbotene Übergänge		
	Spektrale Lage (Å)	ϵ_{\max} $\text{cm}^{-1} (\text{Mol/l})^{-1}$	f	Spektrale Lage (Å)	ϵ_{\max} $\text{cm}^{-1} (\text{Mol/l})^{-1}$	f
Benzol . .	1835	46000	0,69	1950	6900	0,10
Toluol . .	1885	55000	0,97	2000	8100	0,12
Äthylbenzol	1890	57000	1,00	2000	7400	0,11
o-Xylol . .	1905	59000	1,11	2040	8100	0,11
m-Xylol . .	1930	76000	1,28	2030	10500	0,18
p-Xylol . .	1925	62000	1,09	2030	8100	0,14

¹⁾ A. London, J. Chem. Phys. **13**, 396 (1945).

²⁾ J. R. Platt & H. B. Klevens, Chem. Rev. **41**, 301 (1947).

³⁾ R. S. Mulliken, J. Chem. Phys. **7**, 14 (1939).

Die Oscillatorstärke der 6 erlaubten Übergänge ist somit etwa 2—4 mal grösser, diejenige der 6 verbotenen Übergänge etwa 2—3 mal kleiner als der f -Wert des Diphenyldampfspektrums. Das Lösungsspektrum des Diphenyls in Hexan ergibt $f = 0,426$; falls die obere Integrationsgrenze in das Absorptionsminimum 45150 cm^{-1} verlegt wird, reduziert sich dieser Wert auf $0,411$.

Das Verhältnis $f_{\text{Lösung}} : f_{\text{Dampf}}$ beträgt $0,411/0,311 = 1,32$ (experimentelle *Lorentz-Lorenz-Korrektur*). *Chako's*¹⁾ klassische Theorie liefert den Wert $(n_0^2 + 2)^2/9 n_0 = 1,28$ dieser Korrektur²⁾. *Jacobs & Platt*³⁾ erhielten im Fall der Spektren von Isopren und cis-Piperylen eine ebenso gute Übereinstimmung. Eine experimentelle *Lorentz-Lorenz-Korrektur*, die viel kleiner ist als der theoretische Wert, ergab sich dagegen im Fall der Spektren von trans-Piperylen³⁾ Cyclohexadien⁴⁾ und Cyclopentadien⁴⁾⁵⁾. Das nämliche fanden *Jacobs & Platt*³⁾ auch für Isopren und cis-Piperylen, falls sie die Daten der *Shell Development Company* mitberücksichtigten.

Die praktische Konstanz der Oscillatorstärke im Temperaturbereich von 170 bis 520° entspricht der theoretischen Erwartung⁶⁾. In Hinblick auf die oft ausgeprägte Temperaturabhängigkeit der spektralen Intensitätsverteilung vergleicht *Mulliken* die Temperaturunabhängigkeit der Oscillatorstärke erlaubter Elektronenbandensysteme mit der Konstanz der Gesamtintensität der *Zeemann-Komponenten* einer Spektrallinie. Bei Intensitätsabgabe an einen oder einige verbotene Übergänge könnte eine merkliche Änderung dieser Verhältnisse insofern resultieren, als die Oscillatorstärke der verbotenen Übergänge sich als temperaturabhängig erweist. Das einzige bisher geprüfte Beispiel betrifft den verbotenen Übergang $A_{1g} \rightarrow B_{2u}$ des Benzoldampfes im nahen Ultraviolett⁷⁾. Dieser weist von 55° bis etwa 342° den praktisch konstanten f -Wert $0,0020 \pm 0,00005$ auf, der aber bei weiterer Temperaturerhöhung bis 507° stetig wächst und den Wert $0,0046$ erreicht.

Um schliesslich die spektrale Struktur des hier behandelten Diphenylspektrums kurz zu berühren, erwähnen wir, dass der kontinuierliche Charakter dieses Spektrums mit ein Beispiel der em-

1) *N. Q. Chako*, J. chem. Phys. **2**, 644 (1934).

2) $n_0 = 1,438$ (Brechungsindex von n-Hexan bei 42000 cm^{-1} 8)).

3) *L. E. Jacobs & J. R. Platt*, J. chem. Phys. **16**, 1137 (1948).

4) *R. S. Mulliken* und *C. A. Rieke*, Rep. Prog. Phys. **VIII**, 231 (1941).

5) *V. Henri & L. W. Pickett*, J. chem. Phys. **7**, 439 (1939).

6) *R. S. Mulliken*, J. Chem. Phys. **7**, 14 (1939).

7) *F. Almasy & H. Laemmel*, Chim. **3**, 244 (1949); ausführliche Mitteilung demnächst in Helv.

8) *J. L. Lauer*, J. Chem. Phys. **16**, 612 (1948).

pirischen Regel ist, dass die Vibrationsstruktur des Benzolspektrums im nahen Ultraviolett bei der Einführung aktiver Substituenten verlorengeht¹⁾. Man hat auch an den loose-bolt-Effekt von *Lewis & Calvin*²⁾ zu denken. Eventuell bedingt auch nur die dichte Aufeinanderfolge der Ober- und Kombinationstöne der 60 Normalschwingungen der Diphenylmolekel den kontinuierlichen Charakter des Spektrums. Um ein echtes Kontinuum dürfte es sich nicht handeln.

Dem verstorbenen Vorstand dieses Institutes, Herrn Prof. Dr. *H. von Halban*, sowie dem gegenwärtigen Vorstand, Herrn Prof. Dr. *C. Clusius*, danken wir bestens für die Gewährung von Institutsmitteln.

Zusammenfassung.

Die Aufnahme der Extinktionskurve des Diphenyldampfes im nahen Ultraviolett bei 170, 260, 360 und 520° C ergab einen Temperatureinfluss auf die spektrale Intensitätsverteilung in der Art, dass mit steigender Temperatur der Extinktionskoeffizient im Intensitätsmaximum der breiten kontinuierlichen Diphenylbande abnimmt und im Ausläufer der Bande gegen Rot zunimmt. Bei ungefähr 39500 cm⁻¹ weisen die bei den vier Temperaturwerten erhaltenen Extinktionskurven einen nahezu gemeinsamen Schnittpunkt auf. Ein solcher dürfte auch bei 47000 cm⁻¹ vorliegen, konnte aber wegen der in diesem Gebiet geringeren Messgenauigkeit nicht sicher gestellt werden. Die absolute Absorptionsintensität und mithin die Oscillatorstärke dieses Spektrums erwiesen sich im Temperaturbereich von 170—520° C als praktisch konstant. Zusatz von Helium, Wasserstoff, Kohlendioxyd und Äthylen bewirkte keine erhebliche Änderung der erwähnten spektralen Eigenschaften des Diphenyldampfes. Wasserdampfzusatz übte einen deutlicheren Einfluss aus. Das Lösungsspektrum von Diphenyl in Hexan unterscheidet sich erheblich vom Dampfspektrum.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

¹⁾ *W. H. Rodebush*, Chem. Rev. **41**, 317 (1947).

²⁾ *G. N. Lewis & M. Calvin*, Chem. Rev. **25**, 273 (1939).

263. Die direkte Photobromierung der Cholesterylester in der Allylstellung (C₇-Position)

Sterine als ionoide Systeme III

von H. Schaltegger.

(19. X. 50.)

In einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ wurde dargetan, dass es auf Grund einfacher Überlegungen möglich ist, Cholesterylester direkt mit freiem Brom in 7-Stellung (Allylstellung in Ring B) zu bromieren, ohne dass die Doppelbindung in 5,6-Stellung angegriffen wird.

Über die Bromierung des Cholesterins mit Bromsuccinimid nach der *Ziegler*'schen Allylbromierung²⁾ sind zahlreiche Arbeiten³⁾ erschienen. Der Umweg über das Bromsuccinimid schien nach allen bisherigen Erfahrungen notwendig, da bekanntlich Cholesterylester bei der Reaktion mit freiem Brom 5,6-Dibromaddition erleiden.

Auf die Bedeutung des in 7-Stellung substituierten Cholesterins braucht nicht besonders hingewiesen zu werden. Die intensive Bearbeitung, welche die 7-Oxy- bzw. 7-Halogencholestherine in den Jahren seit der klassisch gewordenen Synthese von *Windaus* und Mitarbeitern⁴⁾ erfahren haben, zeigt dies deutlich.

Die vorliegende Abhandlung erbringt nun den Beweis, dass auch eine direkte Photobromierung der Cholesterylester in der Allylstellung mit elementarem Brom möglich ist, wobei die aufgefundene Reaktion durch Überführung der erhaltenen 7-Bromcholesterylester in möglichst zahlreiche bekannte Derivate belegt wurde.

Die Verhältnisse bei der Addition und Substitution von Halogen an Olefine mit „substitutionsfähigem Allylkohlenstoff“ sollen später in einem allgemeineren Zusammenhange näher erörtert werden. Es sei hier nur festgehalten, dass die Substitution an der Allylstellung mehr oder weniger ausgeprägt über Radikale erfolgt, während die Addition von Halogenen an die olefinische Doppelbindung vorzugsweise über Ionen erfolgt⁵⁾.

Von jeder weiteren Verallgemeinerung vorerst abgesehen, müssten für eine Bromierung der Cholesterinester in 7-Stellung Bromatome

¹⁾ H. Schaltegger, Exper. 5, 321 (1949).

²⁾ K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaß, W. Schumann & E. Winkelmann, A. 551, 80 (1942).

³⁾ Literaturzitate siehe bei ¹⁾: Exper. 5, 321 (1949); siehe ferner S. Bernstein, L. J. Binovi, L. Dorfman, K. J. Sax & Y. Subbarow, J. Org. Chem. 14, 433 (1949).

⁴⁾ A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. 520, 98 (1935).

⁵⁾ Vgl. hierzu B. Eistert, Chemismus und Konstitution, F. Enke Verlag, Stuttgart 1949, S. 322.

als Reaktionspartner und unpolare, gegen Halogen indifferente Lösungsmittel in Betracht gezogen werden.

Selbstverständlich wurde auch die *Ziegler'sche* Interpretation der intermediären Halogenaddition an die Doppelbindung mit anschliessender HBr-Abspaltung und Allylumlagerung (*Ziegler*, loc. cit. S. 81, Fussnote 1) eingehend diskutiert; doch ergibt sich ohne weiteres aus dem Bau des Cholesterins, dass die Substitution in 7-Stellung mit elementarem Brom direkt erfolgen muss.

In einem ersten orientierenden Versuch wurde eine Lösung von Cholesterylacetat in Tetrachlorkohlenstoff in dünner Schicht (*Erlenmeyer*-Kolben) von unten mit einem Quarzbrenner von 750 Watt (Fabr. Hanau) bestrahlt und gleichzeitig unter Rückfluss zum Sieden erhitzt.

Ein Quarzbrenner wurde aus zwei Gründen gewählt: Erstens zeigt Quecksilber im Bereich des Bromkontinuums (380—520 m μ) starke Emission; zweitens wird durch den heissen Brenner genügend Wärme erzeugt, welche die Lösung im Kochen erhält.

In die siedende Lösung wurde durch den Kühler eine äquivalente Menge Brom in Tetrachlorkohlenstoff zutropfen gelassen. Die ganze Umsetzung war nach wenigen Minuten beendet. Während der Reaktion entwichen grosse Mengen Bromwasserstoff. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde ein braunes Harz erhalten, das mit Aceton nur schwer zur Kristallisation gebracht werden konnte. Bei anderen Ansätzen wurde die Lösung während des Eindampfens im Vakuum intensiv blauviolett. Wie später gefunden wurde, war der blaue Farbstoff das Carbeniumsalz¹⁾, gebildet aus HBr-Abspaltungsprodukt und Bromwasserstoff. Aus solchen tiefblauen Abdampfrückständen konnte überhaupt kein kristallines Produkt gefasst werden.

Im Verlaufe der weiteren Untersuchungen zeigte es sich, dass die Säurekomponente des Cholesterinesters von entscheidendem Einfluss auf die Stabilität des Bromierungsproduktes ist. Es wurde dann im Cholesterylbenzoat ein bequemes und geeignetes Ausgangsmaterial gefunden. Die Abdampfrückstände der Bromierungsansätze kristallisierten sofort nach Acetonzusatz und lieferten nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzin oder Isopropyläther ein 7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa) vom Smp. 139—140⁰ ²⁾, das mit einem nach der Bromsuccinimidmethode hergestellten Produkt³⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigt. Das mit Brom hergestellte 7-Bromcholesterylbenzoat wies jedoch zunächst statt der berechneten Menge von 14,03% Brom wechselnde Gehalte zwischen 14,5 und 17% Brom auf. Erst durch wiederholtes Umkristallisieren wurde der theoretische Bromgehalt gefunden.

Der zu hohe Bromgehalt wurde anfangs auf Beimengungen höher bromierter Produkte zurückgeführt, doch zeigte sich überraschenderweise, dass der Mehrgehalt auf einer lockeren Verbindung des 7-Bromcholesterylbenzoates mit Bromwasserstoff beruht (Halogenosalze ?)⁴⁾.

¹⁾ *H. Schaltegger*, *Helv.* **29**, 285 (1946).

²⁾ Bei den Schmelzpunkten der 7-Bromcholesterylester handelt es sich eigentlich um Zersetzungspunkte, denn die Schmelztemperatur variiert je nach der Erhitzungsdauer im Kupferblock. So schmilzt beispielsweise analysenreines 7- β -Bromcholesterylbenzoat vom „Schmelzpunkt“ 144⁰ nach 5 Minuten langem Erhitzen im Kupferblock auf konstant 125⁰ bei dieser Temperatur.

³⁾ *A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson*, *Soc.* **1948**, 1783.

⁴⁾ Über diese und andere Eigentümlichkeiten wird später berichtet.

Das 7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa) wurde mit Silberhydroxyd¹⁾ in das 7- α -Oxycholesterylbenzoat (IIIa) übergeführt und anschliessend zum Dibenzoat²⁾ IIIb benzoyliert. Weiter wurde das 7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa) mit Dimethylanilin¹⁾³⁾ in 7-Dehydro-cholesterylbenzoat (Vb) und $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienolbenzoat³⁾ (VIIb) verwandelt. Das Dienol zeigt die charakteristische Ultraviolettabsorption (Fig., Kurve 1) eines Diens, dessen konjugiertes System auf zwei Ringe verteilt ist⁴⁾.

Das durch HBr-Abspaltung und Verseifung erhaltene 7-Dehydro-cholesterin (Va), Smp. 142,3—142,6°, wies im Ultraviolett die drei charakteristischen Maxima des 7-Dehydro-cholesterins auf (Fig., Kurve 2).

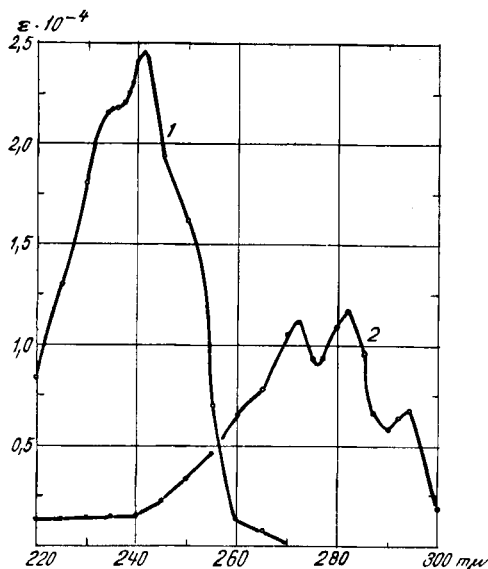


Fig. 1.

1. $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienol in Cyclohexan.
2. 7-Dehydro-cholesterin in Cyclohexan.

Das durch Acetylierung bereitete 7-Dehydro-cholesterylacetat vom Smp. 130° wurde mit Maleinsäureanhydrid zum Addukt IX umgesetzt⁵⁾. Schliesslich erhielt man aus dem 7-Dehydro-cholesterin (Va) durch Bestrahlung mit Ultraviolettlicht in bekannter Weise⁶⁾

¹⁾ J. A. Keeverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. **66**, 83 (1947).

²⁾ A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. **520**, 98 (1935).

³⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. P. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. **1948**, 1783.

⁴⁾ L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthren, 3rd Ed., Reinhold, New York 1949, S. 186.

⁵⁾ F. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese, B. **69**, 2696 (1936).

⁶⁾ A. Windaus, F. Schenck & F. v. Werder, Z. physiol. Ch. **241**, 100 (1936).

(über das Vitamin-D₃-dinitrobenzoat¹⁾ und anschliessende Verseifung des Esters) das Vitamin D₃²⁾.

Aus den ersten Bromierungsprodukten konnte 5,6-Dibromcholesterylbenzoat (VI) in geringer Menge als Nebenprodukt erhalten werden, welches durch Erwärmen mit Zinkstaub und Eisessig in das Cholesterylbenzoat (Ia) zurückverwandelt wurde.

Durch geeignete Reaktionsbedingungen konnte bezüglich Reinheit und Ausbeute an 7-Bromcholesterylbenzoat ein wesentlicher Fortschritt erzielt werden.

So ergab sich z. B., dass Schwefelkohlenstoff (Sdp. 46°) ein weit besseres Reaktionsmedium darstellt als Tetrachlorkohlenstoff (Sdp. 77°). Weiter wurde der bei der Bromierung entstehende Bromwasserstoff mit dem wegdestillierenden Schwefelkohlenstoff zusammen laufend aus der Reaktionslösung entfernt.

Orientierende Versuche über die Reaktionsgeschwindigkeit zeigten, dass es sich in unserm Fall um eine Kettenreaktion analog der HBr-Bildung bei der Photobromierung des Wasserstoffs³⁾ handeln muss.

Als Lichtquelle benutzten wir schliesslich mehrere 200-Watt-Lampen, welche gleichmässig um das zylindrische Bromierungsgefäss angeordnet waren. Auf diese Weise wurden Bromierungsprodukte erhalten, welche bis zu 73% 7-Bromcholesterylbenzoat enthielten. Eine weitere Verbesserung der Ausbeute war nicht zu erzielen. Wohl konnte die bei Beginn der Bromierung beobachtete Induktionsperiode durch Zusatz von etwas Bromwasserstoff herabgesetzt werden, aber sonst ist die Bromierung katalytisch unbeeinflussbar. Alle üblichen Beschleunigerzusätze und Startsubstanzen, wie z. B. Peroxyde, erwiesen sich als wirkungslos.

Es bleibt noch die Frage offen, warum das Brom nicht auch oder ausschliesslich die 4-Stellung des Cholesterins angreift, denn die Position 4 stellt ja ebenfalls eine Allylstellung dar. Da sich dieser Allylkohlenstoff in einem andern Ring befindet, besteht die Möglichkeit einer Erschwerung der Bromierung. Wahrscheinlich spielt aber das besonders stabile Elektronenoktett am C₄-Atom noch die grössere Rolle, so dass die Einwirkung von Bromatomen keine Substitution auslöst. Auch ein Zusammenwirken beider Faktoren ist in Erwägung zu ziehen.

Es war noch von Interesse, die direkte Bromierung der Toluolsulfonsäureester zu prüfen. Es zeigt sich, dass bei diesen nicht die Seitenkette des Toluolrestes, sondern die 7-Stellung des Cholesterins bromiert wird. Cholesteryltosylat (Ib) konnte in 7-Bromcholesteryltosylat (IIb) mit einer Ausbeute von 45% d. Th. verwandelt werden. Aus der hohen negativen Drehung der letzteren (in Chloroform $[\alpha]_D^{21} = -202^\circ$) wurde in Analogie zu den anderen 7- β -Substitutionsderivaten⁴⁾ des Cholesterins geschlossen, dass es sich hierbei ebenfalls um ein 7- β -Bromderivat handeln muss. Das in farblosen Nadeln

¹⁾ A. Windaus, M. Deppe & W. Wunderlich, A. 533, 125 (1938).

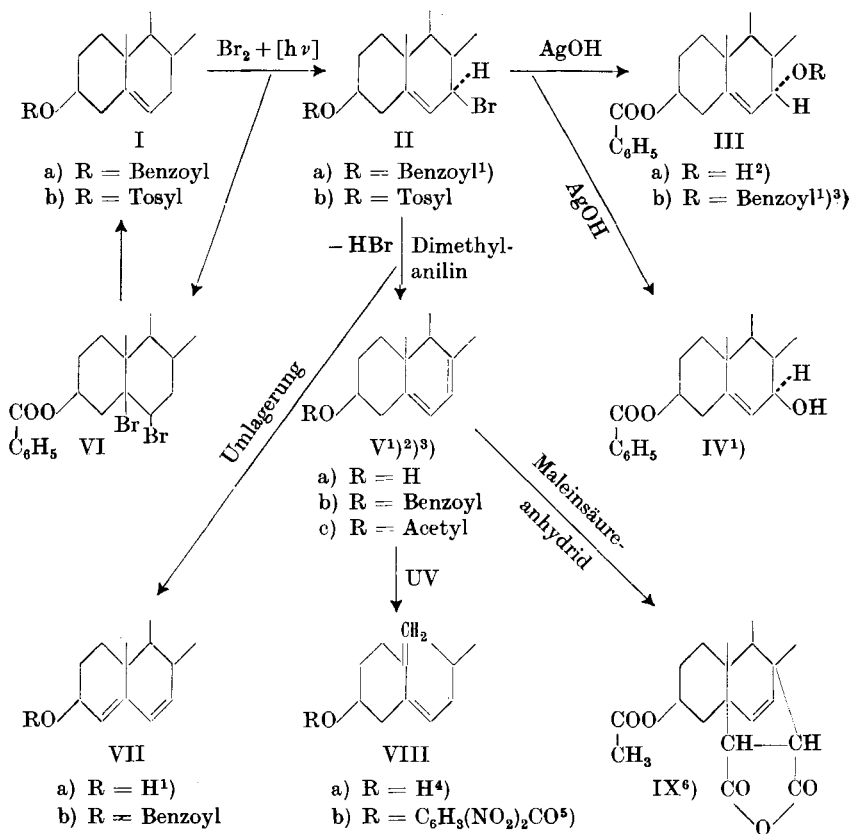
²⁾ F. Schenk, Naturwiss. 25, 159 (1937).

³⁾ M. Bodenstein & H. Lütkemeyer, Z. physikal. Ch. 114, 208 (1925).

⁴⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.

kristallisierende Produkt zeigt alle Eigenschaften der 7-Bromcholesterylester: Zersetzung beim Schmelzpunkt, hohe negative Drehung und Farbreaktionen mit Antimontrichlorid und Trichloressigsäure.

Es ist höchst bemerkenswert, dass eine so komplizierte Molekel wie das Cholesterin durch aggressive Stoffe, wie Brom und Bromwasserstoff, weder Seitenkettenbromierung noch Umlagerungen erleidet. Naheliegende Konsequenzen, wie die Ausdehnung des Verfahrens der direkten Allylbromierung auf andere Substanzen mit einer Allylgruppierung, verfolgen wir selbstverständlich weiter.



Der Geschäftsleitung der Firma Dr. A. Wander AG., Bern/Neuenegg, danke ich für die Erlaubnis, diese Arbeit veröffentlichen zu dürfen.

¹⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. **1948**, 1783.

²⁾ J. A. Keeverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. **66**, 83 (1947).

³⁾ A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. **520**, 98 (1935).

⁴⁾ F. Schenck, Naturwiss. **25**, 159 (1937).

⁵⁾ A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, A. **533**, 125 (1938).

⁶⁾ F. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese, B. **69**, 2696 (1936).

Experimenteller Teil.

(Mit F. Müllner, E. Albrecht und K. Reuteler.)

Allgemeines.

Alle Schmelzpunkte sind im Kupferblock im evakuierten Röhren bestimmt und nicht korrigiert. Wegen der Empfindlichkeit der in 7-Stellung substituierten Derivate wurden die Substanzen erst 5 Grade vor dem Schmelzpunkt eingesetzt. Die Aufheizungs-dauer der Substanzen bis zur jeweiligen Blocktemperatur betrug 40 bis 50 Sekunden. Sie wurde wiederholt mit Cholesterylbenzoat zu 50 Sekunden bestimmt. Der Temperaturgang wurde mit 1 Grad pro Minute gewählt. Eine Ausnahme wurde bei den 7-Bromderivaten gemacht. Sie wurden maximal 2 Minuten vor Erreichen der Schmelztemperatur in den Block eingesetzt (siehe Anm. 2, S. 2102). Zur Analyse wurden alle Substanzen vor Licht geschützt 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° über P_2O_5 getrocknet. Ausnahmen bildeten die 7-Bromderivate und das Cholestadienol, welche 4 Stunden bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet wurden. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform unmittelbar nach dem Auflösen der Substanz gemessen. Die Konzentration war stets 2%.

„In üblicher Weise aufgearbeitet“ bedeutet: Mit dem doppelten Vol. Wasser verdünnt, aufgenommen in peroxydfreiem Äther (über festes Kaliumpermanganat und festes Natriumhydroxyd destilliert), sechsmal mit Wasser unter Stickstoff und Lichtausschluss gewaschen. Die Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und zuletzt der Äther im Vakuum entfernt.

Acylierungen: Alle Veresterungen wurden in der gleichen Weise ausgeführt. Die 20-proz. Lösungen der Substanzen in Pyridin (über BaO destilliert) wurden unter Wasserkühlung mit der äquimolekularen Menge Säurechlorid bzw. -Anhydrid plus 100 Mol% Überschuss allmählich versetzt. Nach etwa 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur im Dunkeln unter Stickstoff wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Der Reinigungsmodus ist bei den einzelnen Substanzen angegeben.

Verseifung. Man versetzte die Substanzen bis zur vollständigen Lösung bei Raumtemperatur mit Dioxan (über KOH destilliert) und verseifte in Stickstoffatmosphäre mit einer äquimolekularen Menge +100% Überschuss 5,6-proz. alkoholischer Kalilauge während höchstens 1 Stunde unter zeitweisem Umschütteln bei Raumtemperatur und unter Ausschluss von Licht. Kurze Zeit nach der Zugabe der Lauge fielen meistens die Kaliumsalze der jeweiligen Säurekomponenten kristallin aus. Man arbeitete nach Abtrennen dieser Salze in der üblichen Weise auf.

Die einzelnen Substanzen.

7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa). Ein einseitig geschlossener Glaszylinder von 2 l Inhalt und 9,5 cm Durchmesser, versehen mit Tropftrichter, Rührer und absteigendem Kühler, enthielt eine Lösung von 45 g Cholesterylbenzoat (Smp. 149–151°) in 1,1 Liter trockenem Schwefelkohlenstoff. Das Bromierungsgefäß war von vier 200-Watt-Lampen derart umgeben, dass die Zylinderfläche gleichmässig bestrahlt wurde. Man liess unter Rühren und leichtem Sieden der Cholesterinlösung aus dem Tropftrichter eine Lösung von 14,7 g (2 Grammatome Brom pro Mol Cholesterylbenzoat) Brom in 500 cm³ Schwefelkohlenstoff tangential zur Gefässwand in halber Höhe des Zylinders einfließen, so dass sie durch den Rührer sofort verteilt wurde. Gleichzeitig destillierte man unter Anwendung eines schwachen Unterdruckes den stark HBr-haltigen Schwefelkohlenstoff ab.

Der Bromzufluss wurde so reguliert, dass innert 20 bis 22 Minuten die gesamte Brommenge eingetragen war. Nach Beendigung der Bromierung wurde durch Einblasen von Stickstoff die bräunliche Lösung vom restlichen HBr befreit und anschliessend im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt ein gelbliches Harz, welches das Farbenspiel der kristallinen Flüssigkeiten zeigt. Der Rückstand wurde mit 100 cm³ wasserfreiem Aceton versetzt, worauf das Harz durchkristallisierte. Nach vierstündigem Stehenlassen bei

–10° wurde abgesaugt, mit wasserfreiem Aceton nachgewaschen und im Vakuum bei 40° getrocknet. Man erhielt 44 g eines beinahe weissen kristallinen Produktes das 82% 7-Bromcholesterylbenzoat enthielt. Die Totalausbeute, bezogen auf Cholesterylbenzoat, betrug 71%. Dieses Produkt kristallisierte man aus siedendem Benzin um, wusch mit Petroläther nach und trocknete im Vakuum. Weiche Nadeln, Smp. 139–140° (u. Zers.), $[\alpha]_D^{18} = -172^\circ$. Zur Analyse wurde das 7-Brombenzoat zuerst aus Chloroform-Aceton umgelöst und anschliessend aus Petroläther umkristallisiert. Schmelzpunkt: Das evakuierte Röhrchen wurde bei 141° in den Block eingesetzt; sein Inhalt schmolz nach 2 Minuten bei 143–143,5¹⁾ scharf ab (Gasblasen). Smp. kor. 144,5–145°; $[\alpha]_D^{18} = -186^\circ$.

3,020 mg Subst. gaben 7,920 mg CO₂ und 2,347 mg H₂O

3,772 mg Subst. gaben 1,250 mg AgBr

C₃₄H₄₉O₂Br Ber. C 71,67 H 8,67 Br 14,04%

Gef. „ 71,57 „ 8,70 „ 14,10%

7-β-Bromcholesteryltsosylat (IIb). Ansatz in Tetrachlorkohlenstoff: 22 g (0,04 Mol) Cholesteryltsosylat (Ib) wurden in 1 Liter Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Man bromierte in einem Sulfurierkolben, welcher von 3 200-Watt-Lampen in einem Aluminiumgefäss umgeben war. Ein Kaltluftstrom hielt die Temperatur auf 52°. Dann wurden innerhalb von 35 Minuten 2 cm³ (0,08 Grammatome) Brom in 140 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zutropfen gelassen. Die Lösung wird vom Brom vorübergehend braun. Nach kurzer Zeit erfolgt Aufhellung zur Farblosigkeit. Von diesem Augenblick an verschwindet jeder Tropfen Brom sofort. Während der Dauer der Bromierung wurde die Temperatur konstant auf 52° gehalten und ständig gerührt. Nach Beendigung der Bromzufuhr zeigte sich ein nadeliger Niederschlag (1,2 g), der als abgespaltene Toluolsulfonsäure identifiziert werden konnte. Nach dem Abfiltrieren der Toluolsulfonsäure wurde das bräunliche Filtrat im Vakuum bei Raumtemperatur abgedampft und der harzige Rückstand mit 20 cm³ Aceton bei Raumtemperatur geschüttelt, bis alles in einen Kristallbrei verwandelt war. Nach 2stündigem Stehen bei –10° wurde abgesaugt und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Dieses Produkt (6,5 g) enthielt 70% 7-Bromcholesteryltsosylat. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther war der Schmelzpunkt konstant bei 109–110° und die Drehung $[\alpha]_D^{20} = -196^\circ$. Mit Antimontrichlorid in Chloroform erhält man eine tiefblaue Färbung.

Ansatz in Schwefelkohlenstoff: 50 g Cholesteryltsosylat und 1200 cm³ Schwefelkohlenstoff wurden auf die gleiche Weise wie beim 7-Bromcholesterylbenzoat mit 14,8 g Brom in 500 cm³ Schwefelkohlenstoff innerhalb von 21 Minuten bromiert. Nach Entfernen des Schwefelkohlenstoffs im Vakuum erhielt man aus dem Harz mit 120 cm³ Benzin 23,3 g eines Produktes, welches bei 100 bis 105° schmolz und eine Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -106^\circ$ aufwies. Die ganze Menge kristallisierte man zweimal aus je 1200 cm³ Petroläther aus. Es wurden so 6,1 g vom Smp. 108,5–109° erhalten. Dieser Schmelzpunkt änderte sich auch nicht mehr nach viermaligem Umkristallisieren aus niedrig siedendem Petroläther. Das Produkt zeigte alle Reaktionen der 7-Bromester. Zur Analyse wurde nochmals aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 108,5–109,5° $[\alpha]_D^{21} = -202^\circ$.

3,440 mg Subst. gaben 8,234 mg CO₂ und 2,626 mg H₂O

3,117 mg Subst. verbrauchten 0,475 cm³ 0,02-n. KJ₂O₃

3,227 mg Subst. gaben 1,018 mg AgBr

C₃₄H₅₁O₃BrS Ber. C 65,87 H 8,30 Br 12,90 S 5,18%

Gef. „ 65,32 „ 8,54 „ 13,42 „ 4,88%

7-α-Oxycholesterylbenzoat (IIIa) aus IIa²⁾ 3). 2 g 7-β-Bromcholesterylbenzoat wurden mit 2 g frischem Silberhydroxyd in Äther 16 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die nach dem Filtrieren und Abdampfen des Äthers erhaltenen Kristalle

¹⁾ Vgl. Seite 2102, Fussnote 2.

²⁾ J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. 66, 83 (1947).

³⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.

wurden zweimal aus Aceton, einmal aus Petroläther und nochmals aus Aceton umkristallisiert. Es wurden lange verfilzte Nadeln vom Smp. 188,5—190° erhalten, welche mit einem Präparat, das über die Bromsuccinimidmethode¹⁾²⁾ erhalten wurde, keine Schmelzpunktniedrigung gaben. Zur Analyse wurde das Diolmonobenzoat in Petroläther:Methanol 200:1 durch Aluminiumoxyd nach *Brockmann* filtriert. Aus Petroläther Kristalle vom Smp. 190—190,5; $[\alpha]_D^{21} = +13,5^\circ$.

3,400 mg Subst. gaben 10,024 mg CO₂ und 2,820 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₃ Ber. C 80,57 H 9,95 Gef. C 80,45 H 9,28

7- α -Benzoxystereolbenzoat (IIIb)¹⁾³⁾. 1 g 7- β -Bromstereolbenzoat wurde mit AgOH wie bei IIIa behandelt und der Ätherrückstand benzoyleiert. Nach der üblichen Aufarbeitung kochte man den öligen Abdampfückstand mit Methanol aus. Dabei wurde das Öl fest und liess sich aus Aceton umkristallisieren. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton feine Nadeln vom Smp. 170—171°; $[\alpha]_D^{23} = +94^\circ$ (171,5—172°, $[\alpha]_D^{20} = +94,3^\circ$)).

Der Mischschmelzpunkt mit einem nach der Chromsäuremethode von *Windaus* und Mitarbeitern³⁾ hergestellten Dibenzoat lag ebenfalls bei 170—171°.

3,040 mg Subst. gaben 8,965 mg CO₂ und 2,399 mg H₂O

C₄₁H₅₄O₄ Ber. C 80,60 H 8,92% Gef. C 80,48 H 8,83%

7- β -Oxystereolbenzoat (IV) aus IIa. Die gesammelten Mutteraugenrückstände von IIIa ergaben nach der fraktionierten Kristallisation aus Aceton-Äther schliesslich 54 mg prismatische Kristalle vom Smp. 165—167°; $[\alpha]_D^{21} = -49^\circ$ (167—168°, $[\alpha]_D^{18} = -50,5^\circ$)).

3,587 mg Subst. gaben 10,538 mg CO₂ und 3,186 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₃ Ber. C 80,57 H 9,95% Gef. C 80,17 H 9,93%

7-Dehydrostereolbenzoat (Vb)³⁾⁴⁾⁵⁾ aus IIa. 28,5 g (0,05 Mol) 7- β -Bromstereolbenzoat (IIa) vom Smp. 139—140° wurden in Anlehnung an die Methode von *Keverling*, *Buisman* und Mitarbeitern⁴⁾ mit 70 cm³ frisch destilliertem Dimethylanilin in einer evakuierten zugeschmolzenen Ampulle 5 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Mischung wurde in 2-n. Eis-Salzsäure gegossen. Man liess längere Zeit unter Umrühren stehen und saugte dann den körnigen Niederschlag ab. Es wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und nach dem Abpressen des Wassers in ca. 50 cm³ Äther aufgenommen. Dabei fielen 5,4 g rohes 7-Dehydrostereolbenzoat als feines Kristallmehl aus. Nach dem Abtrennen und Trocknen wurde zweimal aus Äther umkristallisiert. Smp. 138—139° und klar bei 179°.

Eine kleine Probe in Benzol mit Vanillin-Perchlorsäure-Reagens⁶⁾ zeigte weinrote Farbe. Ein Teil der benzolischen Lösung wurde 40 Sekunden in einer evakuierten Quarzküvette mit Ultraviolett (Quarzbrenner Hanau S 700) im Abstand von 5 mm bestrahlt. Die bestrahlte Lösung lieferte mit dem oben genannten Reagens eine intensive Blaufärbung mit einer Absorptionsbande bei 590 m μ , welche für die D-Vitamine charakteristisch ist⁶⁾.

Zur Analyse wurde das 7-Dehydrostereolbenzoat noch zweimal aus absolutem Äther umkristallisiert. Smp. 139—140°, klar bei 184°; $[\alpha]_D^{20} = -53,5$ (139—140°, $\alpha_D^{20} = -53,2^\circ$)).

3,911 mg Subst. gaben 11,976 mg CO₂ und 3,455 mg H₂O

C₃₄H₄₈O₂ Ber. C 83,54 H 9,91% Gef. C 83,56 H 9,88%

¹⁾ J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. **66**, 83 (1947).

²⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. **1948**, 1783.

³⁾ A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. **520**, 98 (1935).

⁴⁾ J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. **66**, 83 (1947).

⁵⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. **1948**, 1783.

⁶⁾ H. Schaltegger, Helv. **29**, 285 (1946).

7-Dehydrocholesterin (Va)¹). 2 g 7-Dehydrocholesterinbenzoat wurden verseift. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol Nadeln vom Smp. 142,3–142,6°. Zur Analyse wurde nochmals aus absolutem Äther kristallisiert. Smp. 143–143,5°; (142,5–143°¹) $[\alpha]_D^{20} = -113,5^\circ$.

3,029 mg Subst. gaben 9,347 mg CO₂ und 3,119 mg H₂O

C₂₇H₄₄O Ber. C 84,30 H 11,54% Gef. C 84,21 H 11,52%

5, 6-Dibromcholesterylbenzoat (VI). Die Benzin-Mutterlaugen der 7-Bromcholesterylbenzoatkristallisation lieferten bei der fraktionierten Kristallisation aus Chloroform-Acetonmischungen neben etwas Cholesterylbenzoat eine geringe Menge Nadeln vom Smp. 137–138° und einer Drehung von $[\alpha]_D^{22} = -40^\circ$.

3,610 mg Subst. gaben 8,277 mg CO₂ und 2,504 mg H₂O

3,016 mg Subst. gaben 1,708 mg AgBr

C₃₄H₅₀O₂Br₂ Ber. C 62,75 H 7,75 Br 24,58%

Gef. „ 62,57 „ 7,76 „ 24,10%

Cholesterylbenzoat (Ia) aus VI. Das Dibromid VI löste man in Äther und entbromte mit Zinkstaub und Eisessig drei Stunden auf dem Dampfbad. Die nach dem Erkalten filtrierte Lösung wurde mit Chloroform versetzt und die Essigsäure mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung wurde vorsichtig mit Methanol versetzt; dabei fällt das Cholesterylbenzoat in einheitlich quadratischen Blättchen aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton war der Smp. bei 149–150°, klar bei 182° und zeigte mit Cholesterylbenzoat keine Depression. $[\alpha]_D^{21} = -17,1^\circ$.

4,074 mg Subst. gaben 12,427 mg CO₂ und 3,731 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₂ Ber. C 83,20 H 10,28% Gef. C 83,24 H 10,25%

Δ^{4,6}-Cholestadienolbenzoat (VIIb)²). Die Äthermutterlaugen von Vb wurden mit verdünnter HCl und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum etwas eingeengt; dabei fiel noch etwas unreines 7-Dehydrocholesterylbenzoat aus. Die filtrierte Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und wieder in Äther gelöst. Nach vier Wochen bei –10° konnten zwei verschiedene Kristallarten unterschieden werden: grosse, durchsichtige Platten (7-Dehydrocholesterylbenzoat) und weisse, zu kugeligen Drusen vereinigte Nadeln, welche nach der mechanischen Auslese aus Petroläther bei –10° umkristallisiert wurden. Mit Tetranitromethan gelbbraun, mit Trichloressigsäure blau. Smp. 127–127,5°; $[\alpha]_D^{21} = -101,8^\circ$ (126°, $[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$ ²)).

3,683 mg Subst. gaben 11,224 mg CO₂ und 3,302 mg H₂O

C₃₄H₄₈O₂ Ber. C 83,54 H 9,91% Gef. C 83,17 H 10,03%

Δ^{4,6}-Cholestadienol (VIIa)²)³). 65 mg VIIb wurden verseift. Die übliche Aufarbeitung ergab 46,1 mg Ätherrückstand, welcher in 0,4 cm³ Aceton gelöst 12 Stunden bei –10° stehengelassen wurde. Nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol, feine Nadeln vom Smp. 119,5–120,5° (120°²)). Die Analyse zeigte, dass offenbar Wasser sehr hartnäckig festgehalten wird, so dass nur die Ester zuverlässige Werte ergeben. Das Absorptionsspektrum dieses Produktes ist auf Seite 2103 ersichtlich.

Vitamin-D₃-dinitrobenzoat (VIIIb)⁴). 40 g 7-Dehydrocholesterin (Va) (hergestellt aus mit Brom im Licht bereitetem 7-β-Bromcholesterylbenzoat) wurden in ätherischer Lösung auf bekannte Weise⁵) in einer etwas modifizierten Form der Apparatur von G. Ahrens⁶) mit Ultraviolettlicht 5 Stunden bestrahlt. Danach waren 76,7% des ein-

¹) A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. 520, 98 (1935).

²) A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peever & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.

³) V. A. Petrow, Soc. 1940, 66.

⁴) A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, A. 533, 125 (1938).

⁵) A. Windaus, F. Schenck & F. v. Werder, Z. physiol. Ch. 241, 100 (1936).

⁶) Lettré-Inhoffen, Sterine und Gallensäuren, Verlag F. Enke, Stuttgart 1936, S. 290.

gesetzten 7-Dehydro-cholesterins umgewandelt. Nach Entfernung des nicht umgesetzten 7-Dehydro-cholesterins durch Kristallisation aus Alkohol wurde der alkoholische Trockenrückstand mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid verestert. Nach dem Versetzen der Pyridinlösung mit Wasser schied das rote Harz, versetzt mit 100 cm³ Aceton, 1,1 g 7-Dehydro-cholesteryl-3,5-dinitrobenzoat aus. Das acetonische Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und anschliessend in Isopropyläther gelöst. Nach 12 Stunden bei -10° wurde der dicke Kristallbrei abgesaugt. Ausbeute 6,6 g Vitamin-D₃-dinitrobenzoat vom Smp. 135—137°. Zur Analyse wurde zweimal aus Benzol-Methanol und einmal aus Isopropyläther umkristallisiert. Smp. 140—141°. $[\alpha]_D^{22} = +98,5^\circ$ (140°)¹⁾.

4,399 mg Subst. gaben 11,402 mg CO₂ und 3,144 mg H₂O

5,554 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N₂ (19°, 736 mm)

C₃₄H₄₆O₆N₂ Ber. C 70,54 H 8,02 N 4,84%

Gef. „ 70,73 „ 8,00 „ 4,79%

Vitamin D₃ (VIIIa)^{2) 3)}. 700 mg VIIIb vom Smp. 139—140° wurden 30 Minuten verseift. Der Ätherrückstand lieferte mit 6 cm³ 80-proz. Aceton⁴⁾ bei -10° feine Nadeln vom Smp. 78—82° (82—84°)²⁾. Mit Vanillin-Perchlorsäurereagens⁵⁾ tiefblaue Farbe.

7-Dehydro-cholesterylacetat-maleinsäure-anhydrid-Addukt (IX)⁶⁾. 15 g 7-Dehydro-cholesterin wurden acetyliert. Nach Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton Smp. 130° (Vc). 9,9 g Vc wurden mit 5 g frisch destilliertem Maleinsäureanhydrid und 20 cm³ Xylol in einer Druckflasche 9½ Stunden auf 140° gehalten. Der Xylolrückstand wurde aus Essigsäureanhydrid und Petroläther kristallisiert (2,17 g). Nach Umkristallisieren aus wasserfreiem Aceton, weisse Nadeln vom Smp. 170—173° (178°⁶⁾).

4,081 mg Subst. gaben 11,295 mg CO₂ und 3,351 mg H₂O

C₃₃H₄₈O₅ Ber. C 75,52 H 9,22% Gef. C 75,53 H 9,19%

Die UV.-Absorptionsmessungen sind in unserem biochemischen Laboratorium ausgeführt worden. Vorstand: Dr. M. Sanz.

Sämtliche Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Brugg, Aug. Peisker-Ritter, ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde gezeigt, dass man Cholesteryl-ester höchst einfach mit elementarem Brom und Licht in 7-Stellung bromieren kann, ohne dass die Doppelbindung aufgehoben oder umgelagert wird. Man erhält in ebenso guter Ausbeute wie über den Umweg mit Bromsuccinimid 7-Bromcholesteryl-ester. Der Konstitutionsbeweis wurde durch die verschiedenen Umsetzungen des 7-β-Bromcholesterylbenzoates in bekannte Derivate erbracht.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung,
der Dr. A. Wander AG., Bern.

Leiter: P. D. Dr. med. G. Schönholzer

¹⁾ A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, A. 533, 125 (1938).

²⁾ F. Schenck, Naturwiss. 25, 159 (1937).

³⁾ A. Windaus, F. Schenck & F. v. Werder, Z. physiol. Ch. 241, 100 (1936).

⁴⁾ H. Brockmann, Z. physiol. Ch. 256, 264 (1938).

⁵⁾ H. Schaltegger, Helv. 29, 285 (1946).

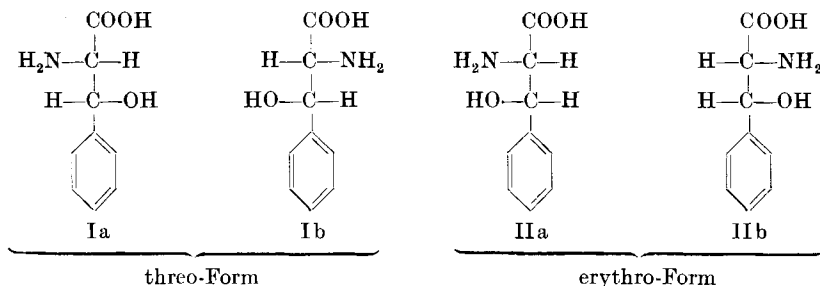
⁶⁾ F. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese, B. 69, 2696 (1936).

264. Zur Konfiguration des *Erlenmeyer'schen* β -Phenylserins

von K. Vogler.

(19. X. 50.)

β -Phenylserin lässt sich nach *E. Erlenmeyer*¹⁾ aus Benzaldehyd und Glykokoll synthetisieren. Da es sich dabei um eine Substanz mit zwei Asymmetriezentren handelt, ist nach der Tetraeder-Theorie die Existenz von 4 optischen Isomeren, nämlich je eines Antipodenpaares der threo- bzw. erythro-Form zu erwarten²⁾.



Nach der Synthese von *Erlenmeyer* entsteht in grossem Überschuss die threo-DL-Form, von welcher im folgenden die Rede sein soll.

Das von *Foster & Rao*³⁾ beschriebene „cis“- β -Phenylserin soll später als iso-Phenylserin erkannt worden sein⁴⁾.

Nach neueren Berichten ist es *Kenneth N. F. Shaw & Sidney W. Fox*⁵⁾ gelungen, aus einem etwas modifizierten *Erlenmeyer*-Prozess die allo- oder erythro-Form zu fassen.

In unseren wissenschaftlichen Laboratorien gelang vor einiger Zeit⁶⁾ die Darstellung von Chloramphenicol aus dem *Erlenmeyer'schen* β -Phenylserin, die in der Zwischenzeit von *G. Carrara & G. Weitnauer*⁷⁾ publiziert wurde. Chloramphenicol besitzt nach *M. C. Rebstock, H. M. Crooks, J. Controulis & Q. R. Bartz*⁸⁾ eine dem ψ -Ephedrin

¹⁾ A. **284**, 41 (1894); B. **25**, 3445 (1892).

²⁾ Nach *Fourneau & Billeter*, Bl. [5] **7**, 593 (1940), sollen für das β -Phenylserin 12 Isomere möglich sein. Da zwischen den Asymmetriezentren freie Drehbarkeit anzunehmen ist, darf von „cis“ und „trans“ nicht gesprochen werden, womit sich die Zahl der Isomeren einschliesslich der zwei inaktiven erythro- und threo-Formen auf sechs reduziert. (Siehe auch die Stereochemie des Threonins.)

³⁾ Soc. **129**, 1943 (1926).

⁴⁾ *Oesterlin*, Metallbörse 5. Juni 1929, zit. nach *Fourneau & Billeter*, loc. cit.

⁵⁾ Abstr. of Papers 118th ACS-Meeting **1950**, S. 28N.

⁶⁾ Das Verfahren ist in verschiedenen schweizerischen Patentanmeldungen niedergelegt.

⁷⁾ G. **79**, 856 (1949).

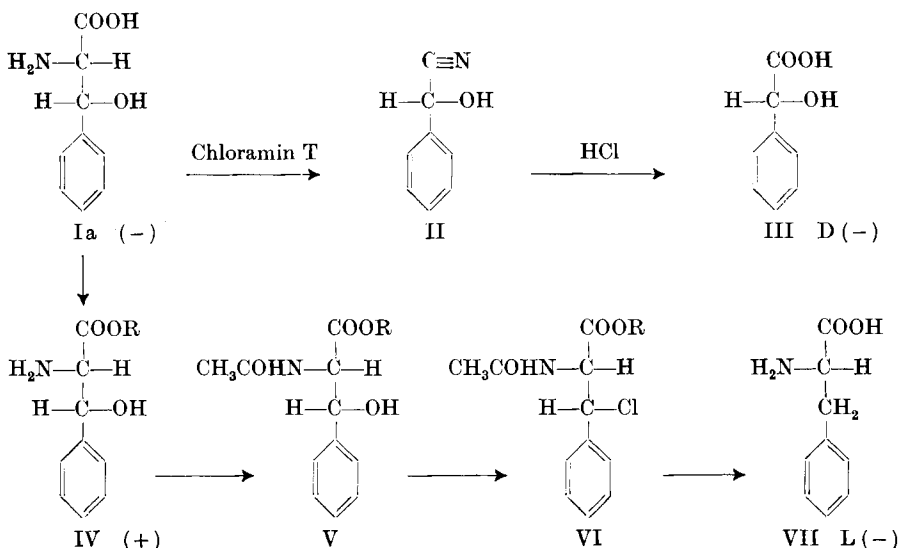
⁸⁾ Am. Soc. **71**, 2458 (1950).

analoge Konfiguration, wodurch wahrscheinlich gemacht wird, dass das *Erlenmeyer*'sche β -Phenylserin in die threo-Reihe gehört.

Es ist nun gelungen, die Konfiguration des *Erlenmeyer*'schen β -Phenylserins an der optisch aktiven Substanz und ohne Angriff eines Asymmetriezentrums eindeutig aufzuklären. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass das $(-)$ -drehende threo- β -Phenylserin ($[\alpha]_D^{20} = -52^\circ \pm 2^\circ$ (in 6-n. HCl); $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ \pm 2^\circ$ (in Wasser), Smp. unter Zersetzung 183—186°) bezüglich der Konfiguration als ein Analogon des natürlichen L-Threonins aufzufassen ist¹⁾.

Zur Konfigurationsbestimmung diente eine ähnliche Methodik wie sie von *C. E. Meyer & W. C. Rose*²⁾ mit Erfolg auf Threonin angewandt worden ist.

Die einzelnen Reaktionsfolgen sind in untenstehender Übersicht dargestellt:



Es konnte $(+)$ -drehendes threo- β -Phenylserin mit einem Überschuss an Chloramin T nach *Dakin*³⁾ über Mandelsäurenitril zu $(+)$ -drehender Mandelsäure abgebaut werden. Diese besitzt nach *Freudenberg et al.*⁴⁾, sowie *M. Kuna & P. A. Levene*⁵⁾ L-Konfiguration. Der Drehwert der isolierten Mandelsäure von $[\alpha]_D^{23} = +143,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,506$ in Feinsprit) ist ein relativ hoher, wenn man bedenkt,

¹⁾ Die Spaltung von DL-threo- β -Phenylserin in die optischen Antipoden wird in einem anderen Zusammenhang veröffentlicht.

²⁾ J. Biol. Chem. **115**, 723 (1936).

³⁾ Biochem. J. **11**, 79 (1917); siehe auch *Ph. P. Cohen*, Biochem. J. **33**, 551 (1939).

⁴⁾ B. **56**, 196 (1923); **58**, 1753 (1925).

⁵⁾ J. Biol. Chem. **118**, 315 (1937).

dass das primär entstehende, optisch aktive Mandelsäurenitril bereits in wässriger Lösung racemisiert¹⁾. Die ersten Versuche lieferten denn auch racemische Mandelsäure, bis es gelang, das Mandelsäurenitril möglichst rasch aus der Reaktionslösung zu extrahieren und sofort mit konzentrierter HCl zu Mandelsäure zu verseifen. Auch hier war eine geringe Ausbeute an optisch aktiver Mandelsäure zu erwarten, da ein teilweiser Zerfall in Benzaldehyd und HCN nicht zu vermeiden ist²⁾.

Durch diese Überführung von (+)-threo- β -Phenylserin in L-(+)-Mandelsäure ist die Konfiguration am β -Asymmetriezentrum aufgeklärt. Im Sinne der obigen Übersicht liefert also (–)-threo- β -Phenylserin durch Abbau D-(–)-Mandelsäure.

Zur Aufklärung des α -Asymmetriezentrums wurde (–)-drehendes threo- β -Phenylserin (Ia) herangezogen. Die freie Aminosäure wurde vorerst nach der *Fischer*-Methode mit HCl-Gas und Äthanol verestert und aus dem Ester-hydrochlorid mittels Ammoniak die freie Esterbase gewonnen. Diese besitzt einen Smp. von 62–63° und ein $[\alpha]_D^{18} = +15,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,109$ in Methanol). Die Acetylierung dieses Esters liefert interessanterweise ein „optisch inaktives“ Acetyl-derivat mit einem Smp. von 120–122°. In 2-proz. methanolischer Lösung konnte das Drehungsvorzeichen offenbar infolge der geringen Drehung nicht eindeutig ermittelt werden. Die Verseifung führt aber, was geprüft wurde, zu optisch aktiver Aminosäure.

Der Austausch der OH-Gruppe des N-Acylesters gegen Chlor bot insofern einige Schwierigkeiten, als das chlorierte Produkt (VI) (im Gegensatz zur zugehörigen DL-Form, Smp. 101–103°) nicht kristallisiert werden konnte. Durch einfache Behandlung mit überschüssigem Thionylchlorid konnte stets nur ein Öl gewonnen werden.

Dieses kann an sich ein Gemisch von Stereoisomeren darstellen, da am β -Asymmetriezentrum mit einer *Walden*'schen Umkehr oder teilweiser Racemisierung zu rechnen ist. Eine Bildung des Oxazolinesters wie sie von *D. F. Elliot*³⁾ am Benzoylderivat des Threonins beschrieben wurde, konnte auch am DL-threo-N-Acetyl- β -Phenylserin-äthylester unter diesen Bedingungen nicht beobachtet werden.

Die Hydrierung wurde schliesslich am Rohprodukt nach der Methode von *Tracy & Elderfield*⁴⁾ mit Palladiumkohle und Kaliumacetat als Puffer in methanolischer Lösung vorgenommen. Eine befriedigende Wasserstoffaufnahme konnte jedoch nur durch mehrmaliges Wechseln des Katalysators erzwungen werden. Der entstandene N-Acetyl-phenylalanin-äthylester wurde nicht weiter charakterisiert, sondern sofort mit Salzsäure zur Aminosäure hydrolysiert.

¹⁾ *Feist*, Arch. Pharm. **246**, 209 (1908).

²⁾ *Feist*, Arch. Pharm. **247**, 542 (1909).

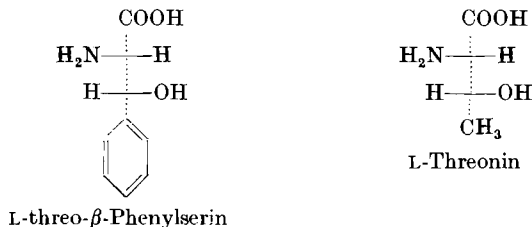
³⁾ Soc. **1949**, 589.

⁴⁾ J. Org. Chem. **6**, 54 (1941).

Zur Isolierung und Charakterisierung wurde das entstandene L-Phenylalanin-hydrochlorid mit β -Naphthalinsulfonsäure als Nasylat nach *Bergmann & Stein*¹⁾ gefällt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser gelang die Reindarstellung des Nasylates, welches mit authentischem Material keine Schmelzpunktserniedrigung ergab. Smp. 229—232°, $[\alpha]_D^{18} = +12,5 \pm 2^\circ$ ($c = 1,000$ in Äthanol abs.).

Zur Gewinnung des L-Phenylalanins wurde das vorbeschriebene Nasylat nach der Vorschrift von *Bergmann & Stein*¹⁾ zerlegt und die erhaltene Aminosäure aus Wasser umkristallisiert. Das isolierte Produkt hatte einen Drehwert von $[\alpha]_D^{18} = -32,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,006$ in Wasser)²⁾.

Ein Überführen von (—)-threo- β -Phenylserin einerseits in D-(—)-Mandelsäure und andererseits in L-(—)-Phenylalanin ist für dessen relative Konfiguration beweisend und dieses selbst als L-threo- β -Phenylserin zu bezeichnen³⁾. L-threo- β -Phenylserin wäre demnach als Analogon des natürlichen Threonins aufzufassen und durch folgende Konfigurationsformel nach *E. Fischer* darzustellen⁴⁾.



Experimenteller Teil⁵⁾.

A) Abbau von D-(+)-threo- β -Phenylserin mit Chloramin T zu L-(+)-Mandelsäure.

6 g D-(+)-threo- β -Phenylserin mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +49,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,032$ in 6-n. HCl) wurden zu einer Lösung von 18 g Natriumcitrat und 8 g Citronensäure in 100 cm³ Wasser gegeben. Diese Lösung (pH = ca. 4—5) wurde auf 25° erwärmt und ziemlich rasch unter Rühren mit einer Lösung von 16 g (2 Mol.) Chloramin T (*Bender & Hohbein AG.*, Zürich), welche auf 50° erwärmt worden war, versetzt. Sofort begann eine starke CO₂-Entwicklung, begleitet von einer Ausscheidung von p-Toluolsulfamid. Es wurde 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen und gelegentlich geschüttelt.

¹⁾ J. Biol. Chem. **129**, 612 (1939).

²⁾ Bezüglich der Konfiguration von (—)-Phenylalanin siehe *P. Karrer & W. Kehl*, *Helv.* **13**, 50 (1929).

³⁾ Über die Nomenklatur siehe *H. B. Vickery*, *J. Biol. Chem.* **167**, 234 (1947).

⁴⁾ Unmittelbar nach Abschluss dieser experimentellen Ergebnisse erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit von *Denise Billet* (C. r. **230**, 1074 [1950]). Die Autorin berichtet darin über die Zugehörigkeit des *Erlenmeyer'schen* β -Phenylserins zur threo-Reihe und beweist dies an Hand von racemischem β -Phenylserin durch Überführen in DL-threo- β -Phenylglycerinsäure durch Desaminierung mit HNO₂. In diesem Sinne ist die vorliegende Arbeit als Bestätigung aufzufassen. Andererseits wurde damit erneut bewiesen, dass bei der Desaminierung mit HNO₂ mit Sicherheit keine *Walden'sche* Umkehr eintritt.

⁵⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Nach Abkühlen in einer Kältemischung wurde vom ausgefallenen p-Toluolsulfamid abgesaugt und das Filtrat, welches mit Ammoniak auf pH 7–8 eingestellt worden war, mit Äther ausgeschüttelt. Aus der getrockneten Ätherlösung wurde als Rückstand ein Öl gewonnen, welches sofort mit 30 cm³ konz. HCl ca. $\frac{3}{4}$ Stunden auf dem Dampfbad erhitzt wurde. Dann wurde mit Eis versetzt, so dass das Volumen der Lösung ca. 100 cm³ betrug. Vom Ungelösten wurde abfiltriert und die saure Lösung mit Äther extrahiert. Die getrocknete Ätherlösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in heissem Benzol aufgenommen und filtriert. Bald trat Kristallisation ein. Dieses Rohprodukt (ca. 800 mg) enthielt noch Spuren von Schwefel. Nach einmaligem Umkristallisieren wurden 500 mg (ca. 10% der Theorie) (+)-drehende Mandelsäure mit einem Smp. von 126–129° erhalten. Eine nochmalige Umkristallisation änderte den Smp. nicht. $[\alpha]_D^{23} = +143,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,506$ in Feinsprit).

Nach *Dunstan & Thole*¹⁾ ist der Drehwert der optisch reinen L-(+)-Mandelsäure $[\alpha]_D^{20} = +151,1^\circ$ ($c = 1,5$ in Alkohol) und der Smp. 133°. Das isolierte Produkt enthält also ca. 5% Racemat. Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 56° und 0,01 mm über P₂O₅ getrocknet. (Diese Trocknungsart wird im folgenden als „üblich“ bezeichnet.)

C₈H₈O₃ (152,15) Ber. C 63,20 H 5,30% Gef. C 63,00 H 5,37%

Die Identität der isolierten Mandelsäure wurde noch gesichert durch Vergleich der Spektren mit authentischer DL-Mandelsäure²⁾.

B) Überführung von L-(–)-threo-β-Phenylserin in L-(–)-Phenylalanin.

1. L-(–)-threo-β-Phenylserin-äthylester-hydrochlorid. 37 g L-(–)-threo-β-Phenylserin mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -50,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2$ in 6-n. HCl) wurden mit ca. 300 cm³ Äthanol übergossen und mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Sodann wurde $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Dampfbad am Rückfluss erhitzt, zur Trockne verdampft und nochmals mit HCl/Äthanol behandelt. Diese salzsaure Lösung wurde über Nacht stehengelassen und am nächsten Morgen zur Trockne eingedampft. Rohausbeute: 45 g oder ca. 90% der Theorie. Eine Probe wurde aus Wasser umkristallisiert und hatte einen Smp. von 88–90°. $[\alpha]_D^{18} = -30,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,009$ in Wasser).

2. L-(+)-threo-β-Phenylserin-äthylester (IV). 100 g L-(–)-threo-β-Phenylserin-äthylester-hydrochlorid, welches nach obiger Vorschrift erhalten worden war mit einem Smp. von 88–91° und $[\alpha]_D^{20} = -29,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2$ in Wasser), wurde im Scheidetrichter mit 100 cm³ Wasser versetzt und mit 200 cm³ Chloroform überschichtet. Nach Zugabe von Eisstücken und Zusatz von konz. Ammoniak wurde tüchtig geschüttelt, wobei der freie Ester mit der Chloroformphase abgetrennt werden konnte. Nach erschöpfender Extraktion wurden die vereinigten Chloroformauszüge über Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne eingedampft und das verbleibende Öl in heissem Essigester unter Zusatz von 10% Methanol aufgenommen und warm filtriert. Es konnten folgende Fraktionen des freien Esters aus dieser Kristallisation gewonnen werden:

1. Fr. 17,5 g $[\alpha]_D^{20} = +14,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,057$ in Methanol), Smp. 64–65°.
2. Fr. 33,1 g $[\alpha]_D^{19} = +13,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,015$ in Methanol), Smp. 64–65°.
3. Fr. 5,1 g Smp. 64–65°.
4. Fr. 15,1 g $[\alpha]_D^{20} = +13,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,053$ in Methanol), Smp. 63–64°.

Totalausbeute: 70,8 g oder 83% der Theorie berechnet auf das eingesetzte Esterhydrochlorid. (Für das optisch reinste Produkt wurde eine Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +15,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,109$ in Methanol) und ein Smp. von 62–63° gemessen.)

¹⁾ Soc. 97, 1253.

²⁾ Ich möchte an dieser Stelle Herrn Dr. M. Kofler für die Aufnahme der Spektren bestens danken.

Zur Analyse wurde eine Probe der 1. Fraktion 16 Stunden bei 20° und 0,01 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,24) Ber. N 6,69% Gef. N 6,98%

3. L-threo-N-Acetyl- β -phenylserin-äthylester (V). 40 g des vorhin beschriebenen Esters wurden mit 40 cm³ Eisessig durch gelindes Erwärmen gelöst und mit 19 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt, wobei eine ziemliche Wärmeentwicklung beobachtet wurde. Es trat bald Kristallisation ein. Nach 3stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abgesaugt und mit Äther tüchtig gewaschen. 1. Fraktion 30,0 g, Smp. 120—122°. Aus der Mutterlauge konnte eine 2. Fraktion von 11,8 g mit einem Smp. von 120—124° isoliert werden. Totalausbeute 41,8 g oder 86% berechnet auf den eingesetzten Ester. Die Analysenprobe wurde aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 120—122°. $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,006$ in Methanol). Trocknung wie üblich.

$C_{13}H_{17}O_4N$ Ber. C 62,20 H 6,83 N 5,58%
(251,28) Gef. „ 62,49 „ 6,72 „ 5,83%

4. Rohprodukt von L-threo-N-Acetyl- β -chlor-phenylalanin-äthylester (VI). 43 g L-threo-N-Acetyl- β -phenylserin-äthylester wurden unter Calciumchloridrohr-Verschluß mit 22 cm³ Thionylchlorid übergossen und leicht gekühlt. Es trat sofort starke HCl-Entwicklung auf. Nach Abflauen der Reaktion wurde auf dem Dampfbad gelinde erwärmt, wobei kristallinische Erstarrung eintrat. Nach ca. 4-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die Masse in Äther verrieben und unter vermindertem Druck das überschüssige Thionylchlorid samt Äther abdestilliert. Die Chloroformlösung des Rückstandes wurde mit Hydrogencarbonat durchgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach völligem Abdestillieren des Chloroforms verblieben 45 g eines orangegelben Öles, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte¹⁾.

5. Hydrierung des rohen L-threo-N-Acetyl- β -chlor-phenylalanin-äthylesters (VI)²⁾. 45 g des vorhin beschriebenen rohen Öles wurden mit 500 cm³ Methanol unter Zusatz von 18 g Kaliumacetat gelöst und mit 40 g 10-proz. Palladiumkohle unter Wasserstoff bei Zimmertemperatur kurz geschüttelt. Nach 7 Minuten betrug die Wasserstoffaufnahme 440 cm³. Die Palladiumkohle wurde erneuert, wobei nach 2 h 35' 970 cm³ Wasserstoff aufgenommen worden waren. Nach dem Absaugen des Katalysators wurden 100 cm³ Wasser und 20 g frische Palladiumkohle zugegeben. Nach 1 h 38' waren wieder 900 cm³ Wasserstoff aufgenommen worden. Nachdem nochmals 40 g 5-proz. Palladiumkohle zugegeben worden waren, wurden in 2 Stunden noch 2000 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Totalaufnahme 4,2 Liter, berechnet auf 100-proz. Ausgangsmaterial 4,5 Liter.

Sodann wurde vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck auf ca. 80 cm³ eingedampft. Darauf wurde mit 40 cm³ konz. HCl verseift durch 1½stündiges Erhitzen auf dem Dampfbad. Nach Zugabe von ca. 50 cm³ Wasser wurde noch warm mit überschüssiger 10-proz. wässriger Lösung von β -Naphthalinsulfonsäure versetzt. Nach einiger Zeit trat Kristallisation ein, worauf abgesaugt wurde. Vorerst wurde aus 300 cm³ 1-n. Salzsäure umkristallisiert und ca. 20 g rohes L-Phenylalanin-nasyat mit einem Smp. von 210—215° isoliert. (34% der Theorie berechnet auf 100-proz. Ausgangsprodukt.) Sodann wurde zuerst aus 80 cm³ und dann aus 140 cm³ Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 13,2 g, Smp. 213—218°. Dieses Material ist nach spektroskopischen Messungen im Vergleich zu authentischem Nasyat bereits ca. 97—98-proz. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser wurde das Nasyat in analysenreiner Form erhalten mit einem Smp. von 227—230°. $[\alpha]_D^{18} = +11,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,00$ in Äthanol).

¹⁾ Nach längerem Stehen dieses Öles konnte wiederholt die Bildung geringer Mengen kleiner Nadeln beobachtet werden, welche einen Smp. von 152—154° aufwiesen, in Wasser löslich waren, sauer reagierten und Stickstoff und Chlor enthielten. Vermutlich handelt es sich bei diesem kristallisierten Körper, dessen Natur nicht weiter verfolgt wurde, um ein Verseifungsprodukt des Esters, nämlich um threo-N-Acetyl- β -chlor-phenylalanin.

²⁾ Die Hydrierung hat Herr Dr. W. Guex ausgeführt.

Authentisches L-Phenylalanin-nasylat hatte einen Drehwert von $[\alpha]_D^{18} = +12,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,440$ in Äthanol abs.). Smp. 223–232°. Für authentisches D-Phenylalanin-nasylat wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D^{19} = -11,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,007$ in Äthanol abs.) und ein Smp. von 228–230° gemessen.

Zur Analyse wurde das isolierte L-Phenylalanin-nasylat wie üblich getrocknet.

$C_{19}H_{19}O_5NS$ (373,41) Ber. C 61,15 H 5,12% Gef. C 60,89 H 4,96%

Zwecks Isolierung des L-Phenylalanins wurden 2 g des erhaltenen Nasylates nach *Bergmann & Stein* (loc. cit.) mit Pyridin zerlegt und das erhaltene Phenylalanin 2mal aus Wasser umkristallisiert.

Zur Analyse wurde wie üblich getrocknet.

$C_9H_{11}O_2N$ Ber. C 65,44 H 6,71 N 8,48%
(165,19) Gef. „ 65,40 „ 6,42 „ 8,73%

$[\alpha]_D^{16} = -32,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,006$ in Wasser), Zersetzungspunkt 272–276° C. Nach *Bergmann & Stein* (loc. cit.) ist der Drehwert des optisch reinen L-Phenylalanins $[\alpha]_D^{20} = -34,6^\circ$ (2% in Wasser.)

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Waldmann ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. An Hand von optisch aktivem Ausgangsmaterial wird die threo-Konfiguration des *Erlenmeyer*'schen β -Phenylserins ohne Angriff der Asymmetriezentren bewiesen. Dies geschieht einerseits durch Überführen von (+)-threo- β -Phenylserin in L-(+)-Mandelsäure, andererseits durch Überführen von (–)-threo- β -Phenylserin in L-(–)-Phenylalanin.

2. Auf Grund dieser experimentellen Daten kann (–)-threo- β -Phenylserin als Analogon des natürlichen Threonins aufgefasst und als L-(–)-threo- β -Phenylserin bezeichnet werden.

Wissenschaftliche Laboratorien der
Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft*, Basel.

265. Gasdichte-Messungen mit der Schwebewaage¹⁾

von E. Schumacher, H. Mollet und K. Clusius.

(20. X. 50.)

1. Die Schwebewaage wurde von *B. D. Steele & M. Grant*²⁾ zuerst gebaut und dann von *R. Whytlaw-Gray & W. Ramsay*³⁾ zur Dichtemessung des Radons verwendet. Die geringen isolierten Rn-Mengen machten eine genaue Molekulargewichtsbestimmung nach der

¹⁾ Vorgetragen auf der Winterversammlung in Basel, 5. März 1950; *Chim.* **4**, 143 (1950).

²⁾ *B. D. Steele & M. Grant*, *Proc. Roy. Soc. London (A)* **82**, 580 (1909).

³⁾ *R. Whytlaw-Gray & W. Ramsay*, *ibid.* **84**, 536 (1911). Über die neuere Entwicklung s. a. *B. Leadbeater & R. Whytlaw-Gray*, *Quarterly Reviews* **1950**, 189.

Authentisches L-Phenylalanin-nasyat hatte einen Drehwert von $[\alpha]_D^{18} = +12,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,440$ in Äthanol abs.). Smp. 223–232°. Für authentisches D-Phenylalanin-nasyat wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D^{19} = -11,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,007$ in Äthanol abs.) und ein Smp. von 228–230° gemessen.

Zur Analyse wurde das isolierte L-Phenylalanin-nasyat wie üblich getrocknet.

$C_{19}H_{19}O_5NS$ (373,41) Ber. C 61,15 H 5,12% Gef. C 60,89 H 4,96%

Zwecks Isolierung des L-Phenylalanins wurden 2 g des erhaltenen Nasyates nach *Bergmann & Stein* (loc. cit.) mit Pyridin zerlegt und das erhaltene Phenylalanin 2mal aus Wasser umkristallisiert.

Zur Analyse wurde wie üblich getrocknet.

$C_9H_{11}O_2N$ Ber. C 65,44 H 6,71 N 8,48%
(165,19) Gef. „ 65,40 „ 6,42 „ 8,73%

$[\alpha]_D^{16} = -32,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,006$ in Wasser), Zersetzungspunkt 272–276° C. Nach *Bergmann & Stein* (loc. cit.) ist der Drehwert des optisch reinen L-Phenylalanins $[\alpha]_D^{20} = -34,6^\circ$ (2% in Wasser.)

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Waldmann ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. An Hand von optisch aktivem Ausgangsmaterial wird die threo-Konfiguration des *Erlenmeyer'schen* β -Phenylserins ohne Angriff der Asymmetriezentren bewiesen. Dies geschieht einerseits durch Überführen von (+)-threo- β -Phenylserin in L-(+)-Mandelsäure, andererseits durch Überführen von (–)-threo- β -Phenylserin in L-(–)-Phenylalanin.

2. Auf Grund dieser experimentellen Daten kann (–)-threo- β -Phenylserin als Analogon des natürlichen Threonins aufgefasst und als L-(–)-threo- β -Phenylserin bezeichnet werden.

Wissenschaftliche Laboratorien der
Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft*, Basel.

265. Gasdichte-Messungen mit der Schwebewaage¹⁾

von E. Schumacher, H. Mollet und K. Clusius.

(20. X. 50.)

1. Die Schwebewaage wurde von *B. D. Steele & M. Grant*²⁾ zuerst gebaut und dann von *R. Whytlaw-Gray & W. Ramsay*³⁾ zur Dichtemessung des Radons verwendet. Die geringen isolierten Rn-Mengen machten eine genaue Molekulargewichtsbestimmung nach der

¹⁾ Vorgetragen auf der Winterversammlung in Basel, 5. März 1950; *Chim.* **4**, 143 (1950).

²⁾ *B. D. Steele & M. Grant*, *Proc. Roy. Soc. London (A)* **82**, 580 (1909).

³⁾ *R. Whytlaw-Gray & W. Ramsay*, *ibid.* **84**, 536 (1911). Über die neuere Entwicklung s. a. *B. Leadbeater & R. Whytlaw-Gray*, *Quarterly Reviews* **1950**, 189.

Regnault'schen Methode unmöglich. Durch *J. D. Edwards*¹⁾ wurde eine einfache, für technische Zwecke bestimmte Schwebewaage entwickelt. Ein allgemein brauchbares, vorzügliches Präzisionsinstrument schufen dann *A. Stock & G. Ritter*²⁾. Sie erzielten eine Genauigkeit von 1:20 000, wodurch sie die *Regnault'sche Methode*³⁾ übertrafen. Ausserdem hat die Schwebewaage so mannigfaltige Vorteile — geringen Gasbedarf, kleinen Zeitaufwand u. a. m. —, dass jene heute nur noch selten angewendet wird.

Wir haben eine von *E. Lehrer & E. Kuss*⁴⁾ beschriebene Ausführung im Gebrauch, die gegenüber der *Stock'schen Präzisionswaage* einen Kompromiss zwischen Empfindlichkeit und Stabilität darstellt, aber für weite Anwendungsbereiche allen Anforderungen genügt. Es lässt sich mit ihr eine Genauigkeit von etwa 1:10 000 erreichen. Das Instrument ist wegen seiner vielseitigen Verwendbarkeit für die zahlreichen im Institut ausgeführten Gasarbeiten unentbehrlich geworden. Es dient ebenso zur bequemen Messung der Verschiebungen von Isotopenverhältnissen und zur quantitativen Bestimmung der Zusammensetzung binärer Isotopengemische, wie zur Reinheitsprüfung von Gasdarstellungen und zur Molgewichtsbestimmung aller anfallenden Gasproben.

Wir verwenden die Schwebewaage lediglich als Nullinstrument und ermitteln die zum Entstehen auf einen Bezugspunkt erforderlichen Schwebedrucke verschiedener Gase. Diese verhalten sich umgekehrt wie ihre Dichten.

2. Das Waagesystem aus Quarz ruht mit seiner Schneide auf einem Plättchen aus Achat. Der geschlossenen Auftriebskugel von etwa 35 mm Durchmesser steht am andern Hebelarm ein offener Zylinder von annähernd gleicher Oberfläche und etwas kleinerem Gewicht mit einem Quarzfaden als Zeiger gegenüber. Ein Glasrohr nimmt das Waagesystem auf und ist mit ihm in einem modellierten Aluminiumblock eingebaut, der alle mechanischen (Arretierung, Wasserwaage, Thermometer, Gaszuführung) und optischen Einrichtungen (Beleuchtung, Ablesemikroskop mit Okularskala) trägt und wasserdicht verschlossen in einem Umlaufthermostaten⁵⁾ steht. Durch die dickwandige Al-Masse werden kleine Temperaturschwankungen, die ohnehin weniger als 0,01° betragen, weitgehend geglättet. Es besteht die Möglichkeit, mit Hilfe eines astatischen Magnetpaares im Waagebalken und einem Elektromagneten im Al-Gehäuse Dämpfung und Nullpunktseinstellung der Waage zu variieren. Die Gaszuführung enthält zwei geerdete Golddrahtwendeln, die den eindringenden Hg-Partialdruck durch Amalgambildung entfernen und gleichzeitig Gasionen neutralisieren. Der elektrostatischen Aufladung wirkt auch ein Pechblendepräparat im Al-Block entgegen.

¹⁾ *J. D. Edwards*, Ind. Eng. Chem. **9**, 790 (1917).

²⁾ *A. Stock & G. Ritter*, Z. physik. Ch. **119**, 333 (1926); **124**, 204 (1926); **126**, 172 (1927); **139**, 47 (1928).

³⁾ Vgl. *M. W. Travers*, Exper. Study of Gases, S. 117ff, London 1901.

⁴⁾ *E. Lehrer & E. Kuss*, Z. physik. Ch. (A) **163**, 73 (1933); ferner auch *W. Cawood & H. S. Patterson*, Phil. Trans. London **1936**, 775.

⁵⁾ Der Thermostat wurde dankenswerterweise von Herrn cand. chem. U. Brändli eingerichtet.

3. Messapparatur: Figur 1. Die Waage steht durch ein Halbkapillarrohr mit der Füllapparatur und dem 15 mm weiten Manometer M in Verbindung. Bei P werden die zu messenden Gasproben angehängt. Man lässt dann vorsichtig soviel Gas in die Waage und das Manometer strömen, wie zum Schweben eben nötig ist, wozu für Luft beiläufig 235 mm Hg gehören. Der Schwebedruck wird auf $\pm 0,02$ mm genau mit einem von *Wild & Co.* in Heerbrugg gelieferten Kathetometer abgelesen, das sich als ein ganz vorzügliches Instrument bewährt hat. Das Hilfsmanometer H ermöglicht durch Verschieben seines Niveaufasses mit Flaschenzug geringe Volumenänderungen im Waageteil¹⁾. Die dadurch entstehenden Druckänderungen und Zeigerausschläge der Waage werden graphisch aufgetragen. Figur 2 zeigt zwei so erhaltene Geraden für Argon und Methan, deren Neigung dem Schwebedruck direkt und dem Molgewicht umgekehrt proportional ist.

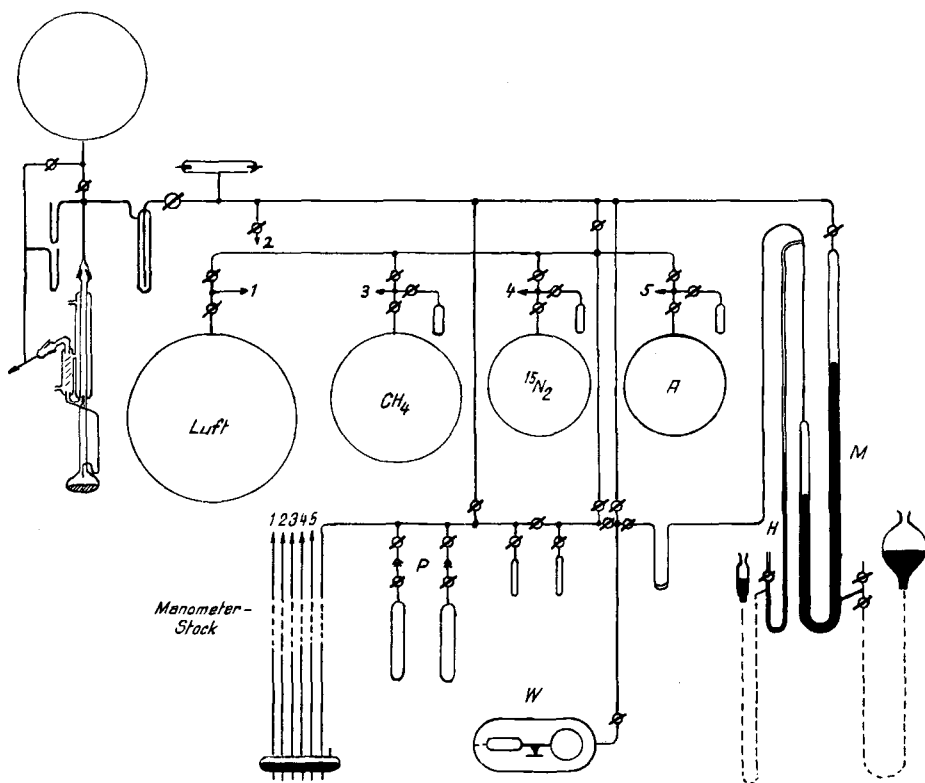


Fig. 1.

Schema der Messanordnung zur Präzisionsbestimmung von Gasdichten mit einer Schwebewaage.

Die zur Relativmessung erforderlichen Eichgase werden in den beschrifteten Ballons aufbewahrt. Für die meisten Zwecke verwenden wir CO_2 - und H_2O -freie Luft, der ein ideales Molgewicht von 28,961 zukommt. A und CH_4 werden sorgfältig rektifiziert und auf ihre Reinheit durch Messung des Tripelpunktsdrucks²⁾ kontrolliert. Für CH_4 (M.G. = 16,042) fanden wir einen Tripelpunktsdruck von $87,71 \pm 0,05$ mm Hg; für A (M.G. =

¹⁾ W. Schanzer & K. Clusius, Z. physik. Ch. (A) **190**, 241 (1942).

²⁾ Tripelpunktsdruck als ausgezeichnetes Reinheitskriterium: K. Clusius & A. Frank, Z. physik. Ch. (B) **34**, 420 (1936); K. Clusius & L. Stavelly, ibid. (B) **49**, 1 (1941).

39,949) einen Tripelpunktsdruck von $516,84 \pm 0,05$ mm. Öl- und Quecksilberdampfstrahl-Pumpe mit Vorvakuumbehälter, Ausfrierfallen, ein Entladerohr zur Vakuumprüfung und mehrere Manometer ergänzen die Messapparatur.

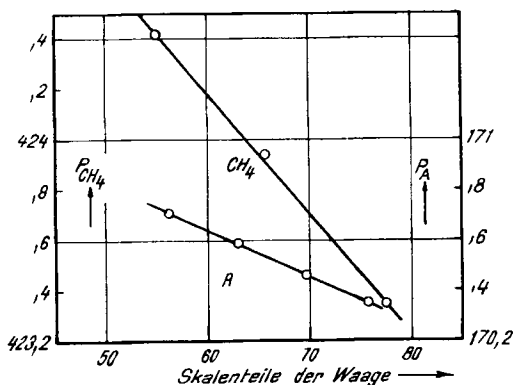


Fig. 2.

Abhängigkeit der Waageneinstellung vom Schwebedruck für Methan und Argon.

4. Vor der Messung wird die Waage zum Temperatúrausgleich mit dem Thermostaten mit etwas Luft oder einem andern Eichgas gefüllt. In etwa drei Stunden ist die Apparatur messbereit. Man ermittelt zuerst mit dem Eichgas eine Gerade nach Figur 2, wobei mindestens drei Wertepaare bestimmt werden. Hierauf wird etwa 30 Minuten ausgepumpt. Dabei darf das Entladerohr nie benutzt werden, solange die Verbindung zur Waage offen steht, um elektrische Aufladungen zu vermeiden. Nacheinander werden dann die Gasproben gemessen. Die Messreihe wird durch eine wiederholte Eichmessung abgeschlossen. Die beiden Schwebedrucke für Luft stimmen dabei fast durchwegs innerhalb der Fehlergrenzen der Druckmessung überein. Temperaturschwankungen im Messraum, der nicht temperiert, aber ständig ventiliert wird, wirken sich nur auf die Dichte des Quecksilbers im Manometer aus. In halber Höhe desselben steht möglichst nahe ein Thermometer in einem mit Hg gefüllten Rohr gleicher Weite wie das Manometer. Dadurch machen sich Temperaturänderungen der Hg-Säule synchron am Thermometer bemerkbar. Treten während längerer Messreihen Änderungen ein, die grösser sind als die Messfehler, so werden sie berücksichtigt. Die Ablesungen an der Waage und am Kathetometer werden unabhängig voneinander durch zwei Beobachter ausgeführt.

5. Zur Berechnung der Ergebnisse werden aus den Kurven nach Figur 2 für denselben Skalenteil die Schwebedrucke interpoliert. Es gilt dann angenähert

$$M_1 = M_2 \frac{P_2}{P_1} \quad (1)$$

Die Messgenauigkeit kann nur voll ausgenützt werden, wenn man noch Korrekturen für die Abweichungen vom idealen Gaszustand anbringt und die Kompressibilität der Auftriebskugel und ihre damit verbundene Schwerpunktsverschiebung berücksichtigt, falls Eich- und Probegas wesentlich verschiedene Schwebedrucke besitzen. Dies lässt sich erreichen durch folgende Formel¹⁾:

$$M_1 = M_2 \frac{P_2}{P_1} \left(1 + \frac{B_1 P_1 - B_2 P_2}{RT} \right) + \beta T \frac{P_2 - P_1}{P_1} \quad (2)$$

¹⁾ K. Clusius, Z. physik. Ch. (B) 50, 403 (1941).

Hierbei bedeuten: M Molgewicht, p Schwebedruck, B den 2. Virialkoeffizienten, R Gaskonstante, T abs. Temperatur, β einen empirisch zu ermittelnden Kompressibilitätsfaktor.

Wir haben den Kompressibilitätsfaktor an den beiden Gaspaaren Luft/CH₄ und Luft/CO₂ gemessen. Als Mittelwert erhielten wir $\beta = (8,5 \pm 1) \cdot 10^{-5}$.

Diese Korrektur beträgt im ungünstigsten Fall, Luft/X, 0,09 Masseneinheiten, während die Realkorrektur selten 0,05 ME übersteigt.

Die Genauigkeit der Schwebewaage ist durch die Druckmessung gegeben, die sich kaum besser als auf $\pm 0,02$ mm Hg ausführen lässt, zumal sich je nach dem Füllgas infolge der wechselnden Oberflächenspannung verschieden stark gewölbte Menisken einstellen. Schliesslich spielen auch Adsorptionseffekte am Quarz eine Rolle. Im Prinzip kann man die Druckmessungen umgehen, wenn man die Waagenausschläge aufs Vakuum bezieht und eine elektromagnetische Kompensation anwendet, wie sie von *Stock*, sowie von *Lehrer & Kuss* l. c. vorgeschlagen worden ist. Man hat dann genaue Strommessungen auszuführen. Allerdings muss man dazu die Dichte-Strom-Beziehung kennen, die von der Linearität abweicht und empirisch bestimmt werden muss. Die Genauigkeit ist deshalb kaum grösser als bei den Druckmessungen, die dazu bequemer auszuführen sind.

Die Empfindlichkeit der Waage ist derart, dass 1 Skalenteil Ausschlag einer Dichteänderung von $4,2 \cdot 10^{-8}$ g/cm³ entspricht. Molekulargewichte zwischen 16 und 40 sind auf $\pm 0,1\%$ reproduzierbar. Bei schwereren Gasen hat man infolge des kleinen Schwebedrucks, der z. B. für Xenon nur 52 mm beträgt, Fehler in der Grösse von 1% zu erwarten.

Eine Messung mit Auswertung erfordert ca. 1 Stunde. Der Gasbedarf beträgt bei Molgewichten von 30 etwa 50 cm³ von Atmosphärendruck, bei schwereren Gasen entsprechend weniger, bei X nur 15 cm³. Das gemessene Gas kann nachher wieder quantitativ zurückgewonnen werden.

Analysen binärer Isotopengemische lassen sich noch mit erheblicher Genauigkeit durchführen. Die Schwebedrucke von ¹⁴N₂ und ¹⁵N₂ unterscheiden sich um 16 mm Hg. Man kann daher Konzentrationsbestimmungen auf etwa $\pm 0,25\%$ genau durchführen. Für die Neonisotope erhält man 31 mm Unterschied und damit leicht die doppelte Genauigkeit. Allerdings muss man peinlich saubere Gase verwenden, um wirklich eindeutige Schlüsse aus der Dichte auf die isotope Zusammensetzung ziehen zu können.

Zusammenfassung.

Es wird Aufbau und Verwendung einer Schwebewaage für Gasdichtemessungen beschrieben, die sich bis auf 0,1% genau ausführen lassen. Das Instrument eignet sich zur Reinheitskontrolle von Gasen und zur Analyse binärer Gemische, auch von Isotopen.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

266. Reaktionen mit ^{15}N .

I. Zum Zersetzungsmechanismus des Phenylhydrazins

von Klaus Clusius und Michael Hoch.

(20. X. 50.)

Phenylhydrazin zersetzt sich beim langsamen Destillieren unter Atmosphärendruck¹⁾, besonders leicht in Gegenwart von metallischem Kupfer oder seinen Verbindungen²⁾. In den Mechanismus der nach der Bruttogleichung



eintretenden Disproportionierung kann man einen Einblick erhalten, wenn eines der beiden Stickstoffatome des Hydrazins durch ^{15}N markiert und dessen Verteilung auf die drei stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte quantitativ untersucht wird. Dazu sind notwendig:

1. Die Synthese eines entsprechenden Phenylhydrazins. Wir wählten dazu die Verbindung $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^{15}\text{NH}_2$, die sich aus Anilin durch Diazotieren mit $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ und anschliessende Reduktion nach V. Meyer einwandfrei erhalten liess.

2. Die Zersetzung dieser Verbindung mit anschliessender Isolierung der Reaktionsprodukte in reiner Form, die in einer Hochvakuumapparatur nach physikalisch-chemischen Gesichtspunkten erfolgte.

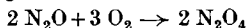
3. Die Überführung der Reaktionsprodukte in Stickstoff, um sie auf ihren ^{15}N -Gehalt untersuchen zu können.

Die Isotopenanalyse geschah mit einer bandenspektroskopischen Mikromethode, über die in der folgenden Arbeit berichtet wird³⁾. Selbstverständlich wurden die nachstehend beschriebenen Operationen zunächst mit gewöhnlichen Stickstoffverbindungen in allen Einzelheiten ausgearbeitet.

Synthese von $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^{15}\text{NH}_2$.

Für Synthesen organischer Stickstoffderivate mit ^{15}N braucht man immer wieder markierte Salpetersäure H^{15}NO_3 und ihre Salze, ausserdem Nitrite, z. B. $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$. Daher gehen wir auf den Weg zur Darstellung dieser Verbindungen etwas näher ein.

1. H^{15}NO_3 . Als Ausgangsmaterial diente Distickoxyd mit etwa 5% ^{15}N , das bei der Oxydation von $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ mit Hypobromit zu Stickstoff als Nebenprodukt angefallen war⁴⁾ und im Hochspannungslichtbogen nach



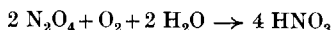
¹⁾ F. D. Chattaway & M. Aldridge, Soc. **99**, 404 (1911); R. Willstätter & C. Cramer, B. **43**, 2981 (1911); A. G. Green & S. Wolff, B. **44**, 2575 (1911).

²⁾ A. E. Arbusow & W. M. Tichwinsky, B. **43**, 2295 (1910).

³⁾ M. Hoch & H. R. Weisser, Helv. **33**, 2128 (1950).

⁴⁾ K. Clusius, Helv. **33**, 2134 (1950).

mit der Folgereaktion



quantitativ in Salpetersäure übergeführt wurde. Elementarer Stickstoff ist dafür natürlich ebenso geeignet.

In den Reaktionskolben R von 100 cm³ Inhalt sind durch zwei Schiffe 2 mm dicke Eisenelektroden eingeführt, deren Enden 15 mm Abstand haben (Fig. 1). An ihnen liegt die Sekundärseite eines 6 KV-Trafos, dessen Primärspule mit 50 Perioden-Netzstrom gespeist wird. Die Hitze des Lichtbogens und das auf 200° C geheizte Rohrstück H bewirken eine rasche Konvektionsströmung in den 10 mm weiten Röhren der Anordnung in der Pfeilrichtung. Die gebildeten Stickoxyde, überwiegend N₂O₄ mit wenig N₂O₃, frieren in der mit CO₂—CH₃OH gekühlten Ausfrierflasche F laufend aus, so dass das Fortschreiten der Reaktion an der Druckabnahme am Manometer M₁ bequem zu verfolgen ist. Von A aus treten Distickoxyd aus dem Kolben K₁ und Sauerstoff aus einer Bombe gut getrocknet abwechselnd zu, wobei die braunrote Färbung in der Längsdurchsicht des kalten Rohrstastes L einen nach kurzer Übung darüber belehrt, welches Gas fehlt.

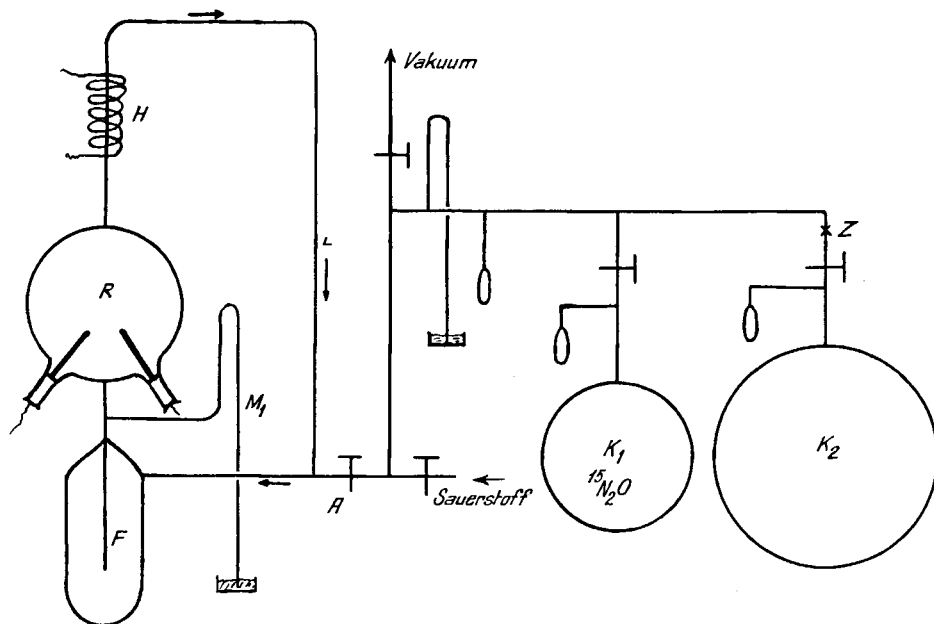


Fig. 1.

Anordnung zur Herstellung von H¹⁵NO₃ aus ¹⁵N₂O und O₂ + H₂O.

Diese Betriebsweise ist bedeutend anpassungsfähiger als die Verwendung stöchiometrisch vorgemischter Gase, die sich einem zunächst aufdrängt. Ist alles Distickoxyd eingeführt, so gibt man nur noch Sauerstoff bis zum gewöhnlichen Arbeitsdruck von etwa 600 mm zu, bis nach 15 Minuten der Stickstoff restlos oxydiert ist. Darauf wird die Ausfrierflasche mit flüssiger Luft gekühlt, der überschüssige Sauerstoff weggepumpt, und die Stickoxyde werden in das Anhängsel des Kolbens K₂ umkondensiert. Anschliessend füllt man in K₂ noch 60% des verarbeiteten ¹⁵N₂O- (bzw. ¹⁵N₂-) Volumens an Sauerstoff ein, schneidet den Kolben bei Z ab und spritzt durch den Kolbenhahn etwas Wasser ein. Dieses nimmt die aufgetauten Stickoxyde beim vorsichtigen Schwenken rasch auf und nach 24-stündigem Stehen ist die Oxydation zu Salpetersäure beendet. Meist gewannen wir aus der Säure zur bequemen Aufbewahrung ihr Kaliumsalz.

Beispiel: 750 cm³ ¹⁵N₂O von 680 mm Druck bei 20° C wurden in 4 Stunden zu N₂O₄ oxydiert und lieferten 5,35 g kristallisiertes K¹⁵NO₃, d. h. 95% der Theorie (5,64 g); der Rest blieb in der Mutterlauge.

2. Na¹⁵NO₂. Zur Darstellung dieses Salzes diente die in Figur 2 skizzierte Apparatur. In den Kolben K₁ (1,2 Liter) wurden 4,5 g K¹⁵NO₃ (44,5 Millimol Stickstoff) mit 80 g Hg und in den Ansatz S₁ 21 cm³ konz. H₂SO₄, die vorher im Vakuum entgast worden war,

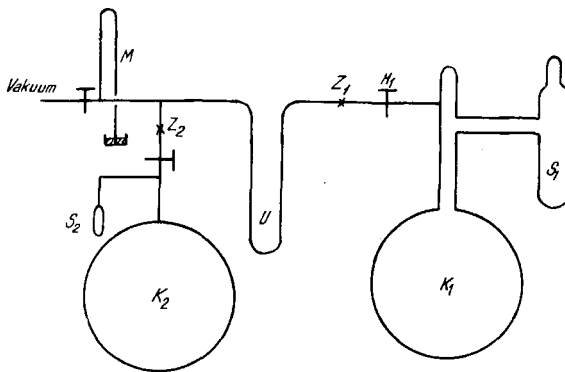
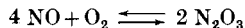


Fig. 2.

Anordnung zur Umsetzung von K¹⁵NO₃ über ¹⁵NO und ¹⁵N₂O₃ in Na¹⁵NO₂.

eingeschmolzen. Nach dem Evakuieren wurde H₁ geschlossen und der Kolben bei Z₁ abgeschnitten, worauf man unter Neigen und Schütteln die Schwefelsäure allmählich in den Kolben fließen liess. Nach 2 Stunden war der Inhalt wieder farblos und kalt. Jetzt wurde bei Z₁ wieder angeschmolzen und die Leitung evakuiert, sodann am Manometer M der Druck in K₁ gemessen. Durch Einkühlen des U-Rohrs U mit flüssigem Stickstoff konnte das Stickoxyd aus K₁ quantitativ entfernt werden, wobei die bei der Reduktion gebildeten Stickstoffspuren kurz weggepumpt wurden. Das Stickoxyd wurde mit Hilfe des Ansatzes S₂ in den Kolben K₂ (1 Liter) umkondensiert und die Rohrleitungen sowie K₁ mit reinem Sauerstoff gefüllt. Von diesem liess man $\frac{1}{4}$ des vorher an M abgelesenen NO-Drucks durch vorsichtiges Öffnen des Kolbenhahnes nach K₂ übertreten, worauf der Inhalt von S₂ verdampft wurde. In dem Kolben bildete sich dann ein stöchiometrisches Gleichgewichtsgemisch



aus, das mit Laugen überwiegend wie das Anhydrid der salpetrigen Säure reagierte. Dazu wurde K₂ bei Z₂ abgeschnitten und durch den Hahn die Lösung von 1,95 g NaOH (96-proz., entsprechend 5% Überschuss) in 6 cm³ Wasser eingelassen. Die Absorption erfolgte unter Erwärmung momentan. Die Nitritlösung wurde in ein 10 cm³ Messkölbchen gespült und in je 0,5 cm³ der Gesamtstickstoff nach Devarda (42,7 Millimol, d. h. 96% der Theorie) und der Nitritstickstoff nach Lunge (37,8 Millimol, d. h. 85% der Theorie) bestimmt. Die Lösung enthielt also 88,5% Na¹⁵NO₂ und 11,5% Na¹⁵NO₃.

Das geschilderte Verfahren mag umständlich erscheinen, empfiehlt sich aber vor anderen auch erprobten Möglichkeiten (z. B. Reduktion des Nitrats mit Blei usw.) durch die Ausbeute und Reinheit des Produktes bei weitem. Mit so hergestellten Nitritlösungen konnte einwandfrei diazotiert werden. Durch Wahl etwas anderer Druck- und Temperaturverhältnisse beim Umsatz des N₂O₃ mit der Lauge sollte sich die Ausbeute noch erhöhen lassen.

3. C₆H₅NH¹⁵NH₂. 3 g reines Anilin wurden unter magnetischer Rührung in 30 cm³ konz. Salzsäure verteilt und die Mischung auf -4° gekühlt. Der Zulauf der Na¹⁵NO₂-Lösung beanspruchte 1 Stunde, da die Temperatur 3° nicht überschreiten sollte. Die klare, kalte Diazolösung wurde dann unter kräftigem Rühren in eine gekühlte Suspension von 20 g SnCl₂, 2 H₂O in 20 cm³ konz. Salzsäure eingegossen. Nach 2 stündigem Stehen in Eiswasser saugte man das ausgefallene Hydrochlorid ab und wusch es mit wenig starker kalter Salzsäure. Der Salzkuchen kam in einem kleinen Scheidetrichter mit 60 cm³

10-proz. Natronlauge zur Lösung, worauf das Phenylhydrazin mehrfach mit insgesamt 80 cm³ Äther ausgezogen und nach dem Trocknen mit Pottasche in der üblichen Weise durch Vakuumdestillation aufgearbeitet wurde. Es wurden 1,95 g reines Phenylhydrazin (18,1 Millimol) vom Sdp. 120° bei 14 mm erhalten, was einer Ausbeute von 53%, bezogen auf den in der Lösung noch vorhandenen Nitritstickstoff (34 Millimol), entspricht.

Zersetzung des Phenylhydrazins und Isolierung der Reaktionsprodukte.

1. Die thermische Zersetzung des Phenylhydrazins erfolgte in der auf Fig. 3 wiedergegebenen Hochvakuumanordnung. In das Kölbchen K von 5 cm³ Inhalt wurden 0,6 g C₆H₅NH¹⁵NH₂ (5,5 Millimol) und einige Körnchen Cu₂Cl₂ eingeschmolzen. Die Zugabe des Kupfersalzes war durchaus notwendig, da sich unsere reine Base in einer Wasserstoffatmosphäre bei 2stündigem energischem Sieden nicht im geringsten veränderte.

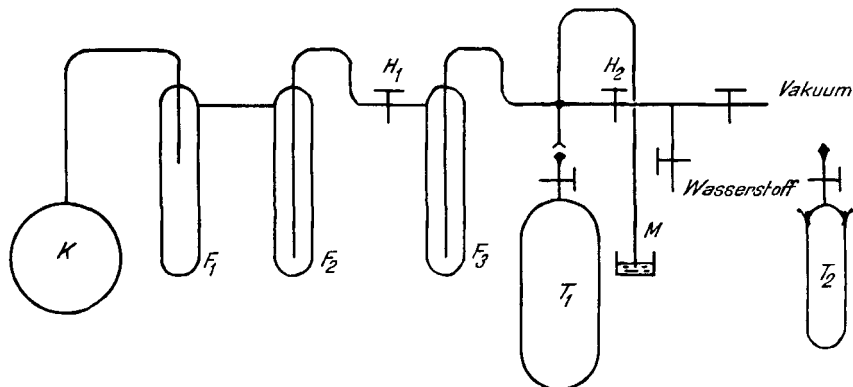


Fig. 3.

Anordnung zur thermischen Zersetzung des Phenylhydrazins C₆H₅NH¹⁵NH₂ und zur Isolierung der gebildeten stickstoffhaltigen Produkte.

Darauf wurde die Anordnung mehrmals evakuiert und mit reinem Wasserstoff gespült und gefüllt. Nach dem Schliessen von H₂ kam die Falle F₂ in flüssigen Stickstoff und F₃ in abgepumpten festen Stickstoff (–218°). Erhitzte man jetzt das Phenylhydrazin zum Sieden, so begann es sich bald zu zersetzen, wie man am Entweichen von Wasserstoff aus dem Manometer M und am Auftreten von Benzoltröpfchen in der eisgekühlten Falle F₁ bemerkte. Der Ammoniak blieb quantitativ in F₂ zurück, während der entstandene Stickstoff bis zum Partialdruck von 15 mm in F₃ ausfror. Nach 20 Minuten war die Zersetzung beendet, worauf nach 10minütigem weiterem Erhitzen H₁ geschlossen und K abkühlen gelassen wurde. Das Benzol befand sich im wesentlichen in F₁, das gebildete Anilin zumeist noch in K.

2. Stickstoffisolierung: Die Falle F₃ enthielt festen Stickstoff neben Wasserstoff. Letzteren pumpte man mehrmals durch H₂ kurz ab, worauf sich immer wieder der Stickstoffpartialdruck einstellte und den restlichen H₂ durch Diffusion verdünnte. Kleine H₂-Mengen sind für die Isotopenanalyse unschädlich. Dann wurde F₃ erwärmt und der Stickstoff in die Gaspipette T₁ entspannt (Ausbeute ca. 0,8 Millimol N₂).

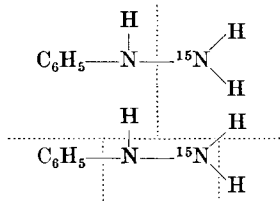
3. Ammoniakisolierung: Anschliessend ersetzen wir T₁ durch die evakuierte Schlipfpipette T₂, die 1 cm³ entgaste konz. H₂SO₄ enthielt, und pumpten alle Gasreste aus der Anordnung fort, während F₂ zum Festhalten des Ammoniaks immer noch in flüssigen Stickstoff tauchte. Dann wurde F₃ mit flüssigem Stickstoff gekühlt und F₂ durch feste Kohlensäure auf –80° gebracht; bei dieser Temperatur hat Ammoniak einen Dampfdruck von 37 mm, während Benzol und Anilin kaum flüchtig sind, so dass reiner Ammoniak in 1 Stunde nach F₃ übersublimierte. Hier wurde er dann aufgetaut und zur Säure in T₂ geleitet, aus der er schliesslich durch alkalische Destillation befreit und ins Chlorid verwandelt wurde. (Ausbeute: 96 mg, d. h. 1,8 Millimol).

4. Anilinisolierung: Den Inhalt von F_1 und F_2 , der auch noch Anilin enthalten konnte, vereinigte man mit dem des Kölbchens K durch Einkühlen mit fester Kohlensäure. Er wurde darauf mit 100 cm³ Wasser 2 cm³ Eisessig und 2 cm³ konz. Salzsäure aufgenommen und mit 0,5 cm³ Benzaldehyd versetzt. Noch vorhandene Spuren von Phenylhydrazin liessen sich nach mehrstündigem Stehen als Hydrazon abfiltrieren. Das Filtrat wurde alkalisch 2mal mit Wasserdampf destilliert und die Base als Anilinhydrochlorid gewonnen. Das Salz war zwar frei von Phenylhydrazin, erwies sich jedoch als ammoniumchloridhaltig, da es im Gegensatz zu reinem Anilinhydrochlorid mit Nessler'schem Reagenz eine Fällung gab. Zur Beseitigung des Ammoniaks wurden 69 mg des Hydrochlorids in einer Mikrowaschflasche mit 0,5 g KOH in 3 cm³ H₂O versetzt und H₂SO₄-gewaschener H₂ eingeleitet, der hinterher noch durch Nessler-Lösung strich. In letzterer erschien nach und nach ein Niederschlag, der sich beim Eintauchen der Waschflasche in 50° warmes Wasser kräftig vermehrte. Das Anilin blieb in winzigen Tröpfchen auf der Kalilauge schwimmen; sein Dampfdruck beträgt bei dieser Temperatur immerhin 2 mm, so dass der Versuch der Verluste halber nicht über 2 Stunden ausgedehnt werden konnte. Die Kalilauge unter dem Anilin gab dann mit Nessler-Reagenz nur mehr eine schwache Reaktion. Deshalb wurde das Anilin mit insgesamt 4–5 cm³ Äther mehrfach vorsichtig aufgenommen, der Ätherauszug mit 2 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und zur Trockne gebracht. Ausbeute 42 mg gereinigtes Anilinhydrochlorid mit Spuren KCl. Das Salz wurde einem Kjeldahl-Aufschluss mit Hg und Se als Katalysatoren unterworfen und lieferte schliesslich 13 mg Ammoniumchlorid.

5. Um eine Isotopenanalyse des Gesamtstickstoffs des markierten Phenylhydrazins noch durchzuführen, fällten wir 0,2 g in alkoholischer Lösung (5 cm³) mit 0,4 g Benzaldehyd. Das gelbe Benzaldehyd-phenylhydrazon schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren konstant bei 153°. Von ihm wurden nach Friedrich¹⁾ 0,2 g mit 40 cm³ Jodwasserstoffsäure ($d = 1,7$) 2 Stunden lang im Kjeldahl-Kolben langsam gekocht, worauf nach dem Erkalten 15 cm³ konz. Schwefelsäure zugesetzt und Jod und Jodwasserstoff abgetrieben wurden. Der Aufschluss wurde dann in der üblichen Weise durch Zugabe von Hg und Se und anschliessende alkalische Destillation beendet, so dass auch hier der Stickstoff als Ammonchlorid vorlag.

Ergebnisse der Isotopenanalyse.

Die Ergebnisse der bandenspektroskopischen Isotopenanalysen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Man muss dabei beachten, dass gewöhnlicher Stickstoff 0,38% ¹⁵N enthält, so dass das unmittelbar an den Benzolkern gebundene Stickstoffatom von vornherein diesen %-Gehalt an schwerem Stickstoff hat. In der zweiten Spalte sind die beobachteten, in der dritten die berechneten Atomprozent an ¹⁵N eingetragen. Dabei wurde von der Annahme ausgegangen, dass sich zwei Molekeln des Phenylhydrazins gemäss dem Schema



disproportionieren, das nach der Anlage unserer Versuche natürlich nur eine Aussage über die Verteilungsart der Stickstoffatome, nicht aber über die der Wasserstoffatome machen kann. Mit dem skiz-

¹⁾ A. Friedrich, Z. physiol. Ch. **216**, 68 (1933).

zierten Zerfall, bei dem der ^{15}N -Überschuss quantitativ im Ammoniak, nur zur Hälfte im Stickstoff und gar nicht im Anilin auftreten soll, sind unsere Ergebnisse in bester Übereinstimmung. Es darf als erwiesen gelten, dass eine Molekel Phenylhydrazin ihren Stickstoff verliert und eine zweite Molekel unter Abspaltung der Aminogruppe samt dem eigenen restlichen Phenylkern hydriert. Anzeichen für das intermediäre Auftreten von stickstoffhaltigen Radikalen liegen nicht vor.

Tabelle 1.

Isotopenanalysen von Phenylhydrazin und seinen Zersetzungsprodukten.

Substanz	Durchschnittlicher Gehalt an ^{15}N in Atom %		Atom% ^{15}N berechnet – beobachtet
	beobachtet	berechnet	
$^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ (aus dem über $^{15}\text{N}_2\text{O} \rightarrow$ $^{15}\text{N}_2\text{O}_4 \rightarrow \text{H}^{15}\text{NO}_3 \rightarrow \text{K}^{15}\text{NO}_3 \rightarrow$ $^{15}\text{NO} \rightarrow ^{15}\text{N}_2\text{O}_3$ das zum Diazo- tieren benutzte $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ gebil- det wurde) } Ausgangsmaterial	4,86	—	—
Phenylhydrazin (Versuchssubstanz)	2,58	$2,62^1$ $(= [0,38 + 4,86]/2)$	+ 0,04
Stickstoff . . .	2,56	$2,58^2$	+ 0,02
Ammoniak . . .	4,79	$4,78^2$	– 0,01
Anilin . . .	0,39 ₆	$(= 2 \cdot 2,58 - 0,38)$ $0,38^2$	– 0,01 ₅

Herrn cand. chem. H. R. Weisser danken wir vielmals für die sorgsame Ausführung der Isotopenanalysen.

Zusammenfassung.

1. Es werden Anordnungen beschrieben, um Distickoxyd (oder Stickstoff) mit erhöhtem ^{15}N -Gehalt über die Zwischenprodukte

$^{15}\text{N}_2\text{O}_4 \rightarrow \text{H}^{15}\text{NO}_3 \rightarrow \text{K}^{15}\text{NO}_3 \rightarrow ^{15}\text{NO} \rightarrow ^{15}\text{N}_2\text{O}_3$ in $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ umzusetzen.

2. Mit einer so gewonnenen Natriumnitritlösung von ca. 5% ^{15}N wird das Phenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^{15}\text{NH}_2$ synthetisiert und der thermischen Zersetzung nach



unterworfen. Die Isotopenanalyse der Spaltprodukte zeigt, dass der ^{15}N -Überschuss quantitativ im entstandenen Ammoniak, hälftig im Stickstoff und überhaupt nicht im Anilin auftritt. Danach dürfte der Reaktionsmechanismus darin bestehen, dass eine Molekel Phenylhydrazin eine Molekel Stickstoff verliert und ihren eigenen Phenylrest sowie eine zweite Molekel Phenylhydrazin hydriert.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

¹⁾ Bezogen auf den ^{15}N -Gehalt des Ausgangsmaterials.

²⁾ Bezogen auf den ^{15}N -Gehalt des Phenylhydrazins.

267. Reaktionen mit ^{15}N .

II. Eine spektroskopische Mikromethode zur Bestimmung von ^{15}N

von Michael Hoch und Hermann-Rolf Weisser.

(20. X. 50.)

1. Das Massenspektrometer hat sich als ein so universelles Instrument zur Isotopenanalyse bewährt, dass andere Möglichkeiten dagegen ganz in den Hintergrund gedrängt worden sind und man auf ihre weitere Entwicklung kaum noch Arbeit verwendet hat. Das für die Stickstoffanalyse geeignetste Gas für das Massenspektrometer ist das Element selbst. Da es meist auf die Analyse von Proben mit wenig ^{15}N neben viel ^{14}N ankommt, handelt es sich um ein Gemisch von $^{14}\text{N}_2$ und $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$. Die Masse der ersteren Molekel fällt mit der von CO zusammen, das auch als Molekelbruchstück von CO_2 im Ionenstrahl enthalten sein kann. Daher muss der zu analysierende Stickstoff, der bei organischen Versuchen meist als NH_4Cl abgetrennt wird, peinlich sauber sein. Man glaubte dies dadurch zu erreichen, dass man NH_4Cl mit alkalischer NaOBr-Lösung umsetzte, übersah aber lange, dass der so gewonnene Stickstoff etwa 2% N_2O enthält, das wegen des Auftretens von $^{14}\text{N}^{16}\text{O}^+$ -Ionen mit der Masse 30 bei höheren ^{15}N -Konzentrationen Anlass zur Verwechslung mit $^{15}\text{N}_2$ geben kann.¹⁾

2. Im folgenden wird nun gezeigt, dass sich Serienanalysen von ^{15}N mit einer relativen Genauigkeit von etwa 2—3% bandenspektroskopisch ausgezeichnet durchführen lassen. Das Verfahren ist unempfindlich gegen die meisten Verunreinigungen, besonders auch solche, die im Massenspektrometer stören, und kommt mit etwa 50 γ N_2 aus, während das Massenspektrometer die 20fache Menge verlangt²⁾.

Man benützt eine Elektronenschwingungsbande der N_2 -Molekel, die in einem elektrodenlosen Entladerohr leicht angeregt wird. Für unsere Zwecke eigneten sich die violett abgeschattierten Banden der Übergänge $\Delta v = 1$ (1,0) und $\Delta v = -1$ (0,1) im zweiten positiven System des Stickstoffs ($\text{C}^3\Pi_u \rightarrow \text{B}^3\Pi_g$) am besten. Figur 6 der folgenden Arbeit zeigt eine Aufnahme der 1,0 Bande für verschiedene ^{15}N -Konzentrationen. Infolge des Isotopieeffektes, der alle andern Effekte, z. B. die hier vernachlässigte Triplett-Struktur der Π -Terme übertagt, treten für die Mischmolekel $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ und den schweren

¹⁾ K. Clusius, *Helv.* **33**, 2134 (1950).

²⁾ Siehe z.B. D. Rittenberg, Preparation and measurement of isotopic tracers, 1947, Edwards, Ann Arbor (Michigan), S. 31 ff.

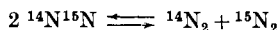
Stickstoff $^{15}\text{N}_2$ links von der als Bezugsstelle benutzten $^{14}\text{N}_2$ -Kante weitere Bandenköpfe nach längeren Wellen hin auf, aus deren Intensitäten sich die Konzentrationen dieser Molekeln ableiten lassen. Die 0,1 Bande zeigt insofern eine umgekehrte Struktur, als die Verschiebung nach kürzeren Wellen hin erfolgt. Eine Übersicht über die ungefähre Lage der Bandenköpfe gibt Tabelle 1.

Tabelle 1.

Isotopieeffekt am Übergang 1,0 (3159 Å) und 0,1 (3577 Å) im zweiten positiven System des Stickstoffs ($\nu_0 = 29670,6 \text{ cm}^{-1}$).

Molekelsorte	1,0 Bande Bandenkopf in ÅE.	0,1 Bande Bandenkopf in ÅE.
$^{14}\text{N}_2$	3159	3577
$^{14}\text{N}^{15}\text{N}$	3162	3573
$^{15}\text{N}_2$	3165	3569

3. Die Intensitäten dieser Bandenköpfe hängen mit den Häufigkeiten der einzelnen Molekelsorten folgendermassen zusammen: Im Entladungsrrohr stellt sich sehr schnell das Gleichgewicht



ein. Bezeichnet

- $[^{14}\text{N}_2]$ die Konzentration der leichten Molekel,
- $[^{15}\text{N}_2]$ die Konzentration der schweren Molekel,
- $[^{14}\text{N}^{15}\text{N}]$ die Konzentration der Mischmolekel,
- γ_1 die Gesamtkonzentration des leichten Isotopes,
- γ_8 die Gesamtkonzentration des schweren Isotopes,

so gelten folgende Gleichungen:

$$\gamma_1 + \gamma_8 = 1, \quad (1)$$

$$[^{14}\text{N}_2] + [^{14}\text{N}^{15}\text{N}] + [^{15}\text{N}_2] = 1, \quad (2)$$

$$\gamma_1 = [^{14}\text{N}_2] + \frac{1}{2} [^{14}\text{N}^{15}\text{N}], \quad (3)$$

$$\gamma_8 = [^{15}\text{N}_2] + \frac{1}{2} [^{14}\text{N}^{15}\text{N}]. \quad (4)$$

Aus dem Massenwirkungsgesetz folgt für hohe Temperaturen, wie sie den Anregungsverhältnissen im Entladerohr entsprechen,

$$\frac{[^{14}\text{N}^{15}\text{N}]^2}{[^{14}\text{N}_2] [^{15}\text{N}_2]} = 4. \quad (5)$$

Diese 5 Gleichungen ergeben

$$\frac{\gamma_1}{\gamma_8} = \sqrt{\frac{[^{14}\text{N}_2]}{[^{15}\text{N}_2]}} = \frac{[^{14}\text{N}^{15}\text{N}]}{2 [^{15}\text{N}_2]} = \frac{2 [^{14}\text{N}_2]}{[^{14}\text{N}^{15}\text{N}]}. \quad (6)$$

Missst man die Intensitäten der 3 Bandenköpfe $i_{^{14}\text{N}_2}$, $i_{^{14}\text{N}^{15}\text{N}}$ und $i_{^{15}\text{N}_2}$ und setzt unter der für Isotope zulässigen Annahme gleicher Übergangswahrscheinlichkeiten für den Elektronensprung i der Molekelkonzentration direkt proportional, so wird

$$\frac{\gamma_1}{\gamma_8} = \sqrt{\frac{i_{^{14}\text{N}_2}}{i_{^{15}\text{N}_2}}} = \frac{i_{^{14}\text{N}^{15}\text{N}}}{2 i_{^{14}\text{N}_2}} = \frac{2 i_{^{14}\text{N}_2}}{i_{^{14}\text{N}^{15}\text{N}}}. \quad (7)$$

Zur Messung von i schlugen wir folgenden Weg ein: Die Entladungsröhren wurden von einem Hochfrequenzapparat konstanter Leistung angeregt, das emittierte Licht mit Hilfe eines Spektrographen zerlegt und das Spektrum auf eine photographische Platte aufgenommen. Es gilt nach *Schwarzschild*¹⁾:

$$S = \gamma \cdot \log \frac{it^p}{a} \quad (8)$$

(S = Schwärzung; i = Lichtintensität; t = Belichtungszeit; γ, p, a = const.)

Sind für 2 Bandenköpfe die Schwärzungen (S_1, S_2) durch Variieren der Belichtungszeiten (t_1, t_2) gleich gemacht, so gilt für die Intensitäten (i_1, i_2)

$$\frac{i_1}{i_2} = \left(\frac{t_2}{t_1} \right)^p \quad (9)$$

oder unter Berücksichtigung von Gleichung (6)

$$\frac{\gamma_1}{\gamma_2} = \sqrt{\left(\frac{t_{15}N_2}{t_{14}N_2} \right)^p} = \frac{1}{2} \left(\frac{t_{15}N_2}{t_{14}N_2} \right)^p = 2 \left(\frac{t_{14}N_{15}N}{t_{14}N_2} \right)^p \quad (10)$$

Dabei ist lediglich die Annahme gemacht, dass die Abhängigkeit der Schwärzung für gleiche Intensitäten von der Wellenlänge $S = S(\lambda)$ wegen des geringfügigen Wellenlängenunterschiedes der 3 Bandenköpfe zu vernachlässigen ist.

4. Das zu untersuchende Gas wird unter 3–5 mm Druck in ein elektrodienloses Entladerohr aus Pyrexglas eingefüllt. Man bedient sich dazu der in Figur 1 skizzierten Anordnung. M ist ein kleines *McLeod*'sches Manometer von nur 2 cm³ Fassung. Im Hilfsvolumen V von ca. 20 cm³ Inhalt wird die Quecksilberfüllung mittels eines Niveaufasses verschoben, bis der richtige Fülldruck erreicht ist. Das Entladerohr E hat im kapillaren,

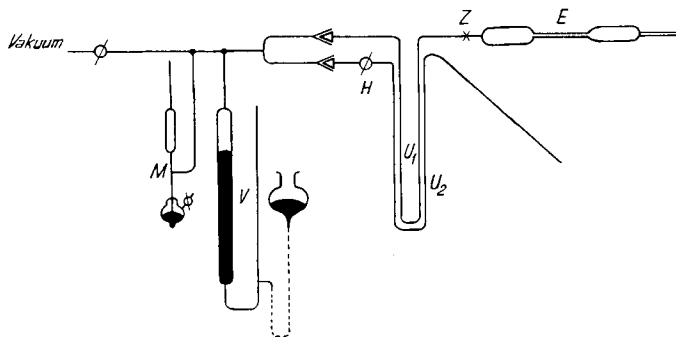


Fig. 1.

Anordnung zur Füllung elektrodienloser Entladerohre mit Proben von Stickstoffisotopen. Beide U-Rohre tauchen in dasselbe Bad von flüssiger Luft.

1 mm weiten Mittelstück 50 mm Länge, während die erweiterten Enden 25 mm lang und 10 mm weit sind. Es ist über ein mit flüssiger Luft kühlabes U-Rohr U_1 zum Ausfrieren des Quecksilberdampfes durch einen Normalschliff angesetzt. Ein anderer Normalschliff

¹⁾ Siehe z.B. *L. S. Ornstein, W. J. H. Moll & H. C. Burger, Objektive Spektralphotometrie*, S. 50, Sammlung Vieweg 1932.

nimmt entweder die Gaspipette mit N_2 auf, falls der Stickstoff elementar vorliegt, oder die skizzierte Vorrichtung mit U-Rohr U_2 , die in einem 3 mm weiten Röhrchen endet, das mit dem zu analysierenden NH_4Cl am Grunde beschickt und einer 4 cm hohen Schicht von frisch geglühtem Kupferoxyd in Drahtform überschichtet ist.

Nach der Herstellung des Vakuums wird zunächst das Entladerohr mit einem Handgebläse mehrfach kräftig ausgeheizt und die oberste Kupferoxydschicht vorsichtig erwärmt. Dann sublimiert man bei geschlossenem Hahn H das Salz langsam über das rotglühende CuO , wobei es zu Stickstoff oxydiert wird und neben H_2O noch ein wenig NH_3 entsteht. Beide werden durch flüssige Luft in U_2 ausgefroren. Der Stickstoff wird dann durch H eingelassen und nach Einstellen des richtigen Fülldruckes das Entladerohr bei Z abgeschmolzen.

Es ist notwendig, für jede Konzentrationsbestimmung ein neues Rohr zu benützen, da die Adsorption von N_2 an der Rohrwand durch die Entladung sehr stark ist. Wir haben dafür zwei Beweise: 1. Ein Rohr, das öfter verwendet wurde, zeigte eine starke Verminderung der Emission infolge der Druckabnahme des Gases. 2. Für Luftstickstoff, der in einem vorher mit Gas hoher ^{15}N -Konzentration gefüllten Rohr untersucht wurde, ergab sich ein Gehalt von 1,6% statt 0,38% ^{15}N wegen des Austausches der Füllung mit der adsorbierten Gasschicht.

Die Anregung des Spektrums geschieht durch Anlegen einer hochfrequenten Wechsellspannung an einen Belag von Al-Folie, der um die erweiterten Enden des Entladerohrs gewickelt ist. Wichtig ist es, die Anregungsleistung zeitlich konstant zu halten, was man durch entsprechende Regulierung der Stromquelle erreicht. Wir verwendeten meist einen Diathermie-Apparat der Firma *Charles Fetz*, Luzern, gelegentlich auch einen sehr konstanten Röhrensender, für dessen Überlassung wir Herrn Dr. K. *Wieland* danken, einen Quarzspektrographen, Modell „Large“ der Firma *Hilger*, London, Ilford thin film half-tone Platten und einen Photometer nach *Moll* von der Firma *Kipp en Zonen*, Delft.

5. Die Auswertung der Aufnahmen sei in Tabelle 2 am Beispiel einer Stickstoffprobe mit 10,7% ^{15}N gezeigt.

Tabelle 2.
Auswertung einer Platte.

Aufnahme Nr.	Belichtungszeit t in Sekunden	Mass für die Schwärzung in Photometer- skalenteilen auf der 1,0-Bande	
		$^{14}N_2$ -Kopf	$^{14}N^{15}N$ -Kopf
1	1	—	—
2	1,8	—	—
3	3,8	1,85	—
4	6	2,9	—
5	7,8	3,7	—
6	10	4,6	—
7	15,2	6,05	1,65
8	20,1	7,1	2,2
9	30,1	—	3,3
10	39,6	—	4,35
11	60	—	5,8
12	90	—	7,15
13	120	—	7,9
14	180	—	—

Man vergleicht auf beiden Banden Gebiete, in denen die verschiedenen Schwärzungswerte ungefähr gleich gross sind. Dies hat den Vorteil, dass man direkt mit den am Photometer abgelesenen Skalenteilen als Mass für die Schwärzung rechnen kann. Unbelichtete Teile der Platte entsprechen dem Skalenteil 1. Dieser Ausgangswert für den Untergrund muss für jede Einzelmessung, d. h. also jede Belichtungszeit, neu eingestellt werden, weil die Absorption an verschiedenen unbelichteten Plattenstellen in den meisten Fällen ein wenig verschieden ist. Völlige Absorption findet man dann ungefähr beim Skalenteil 11,5. Um im annähernd linearen Teil der Schwärzungskurve zu bleiben, benützt man nur Ausschläge von ca. 2,0—7,5 Skalenteilen. Der Differenz zweier so gemessener Werte $\Delta\sigma$ entspricht die Differenz der entsprechenden Belichtungszeiten Δt . Es sei $\Delta t'$ die der Skalenteilendifferenz $\Delta\sigma = 1$ entsprechende Zeitdifferenz, dann gilt

$$\Delta t' = \frac{\Delta t}{\Delta\sigma}.$$

Durch Einsetzen von $\Delta t'$ in die Gleichung (10) erhält man

$$\frac{\gamma_1}{\gamma_8} = 2 \left(\frac{\Delta t'_{15N^{15}N}}{\Delta t'_{15N_2}} \right)^p = \frac{1}{2} \left(\frac{\Delta t'_{15N_2}}{\Delta t'_{15N^{15}N}} \right)^p. \quad (11)$$

Mit Hilfe einer Wasserstofflampe ergab sich der Exponent $p = 0,98$ für Differenzmessungen. Es empfiehlt sich jedoch unbedingt, für jede Emulsion den Exponenten nachzuprüfen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, mit einem Standardpräparat bekannten ^{15}N -Gehaltes zu eichen. Arbeitet man im Bereiche kleiner Konzentrationen, so genügt bei mässigen Ansprüchen dafür einfach Luft.

Beispiel:

Zwischen Aufnahme 3 und 4 ist $\Delta\sigma_{15N_2} = 1,05$, $\Delta t_{15N_2} = 2,2''$;

zwischen Aufnahme 7 und 8 ist $\Delta\sigma_{15N^{15}N} = 0,55$, $\Delta t_{15N^{15}N} = 4,9''$;

daraus folgt:

$$\Delta t'_{15N_2} = 2,09 \quad \text{und} \quad \Delta t'_{15N^{15}N} = 8,91,$$

$$\frac{\gamma_1}{\gamma_8} = 2 \left(\frac{8,91}{2,09} \right)^{0,98} = 8,3 \quad \text{oder nach (1) } \gamma_8 = 0,107,$$

was einem Gehalt von 10,7% ^{15}N entspricht.

Aus obiger Tabelle lassen sich auf die gleiche Weise (zwischen Aufnahmen 3 und 8 resp. 7 und 12) 15 Werte errechnen, die einen Durchschnitt von 10,7% ^{15}N ergeben.

In vielen Fällen ist eine graphische Methode vorteilhaft. Man trägt dazu für beide Bandenköpfe auf dem gleichen Millimeterpapier die Photometerskalenteile in demselben Maßstab gegen die Belichtungszeiten auf, deren Maßstäbe so gewählt sind, dass die entstehenden Kurven ungefähr gleich lang werden. Dann kann man die $\Delta t'$ -Werte direkt dem Diagramm entnehmen.

Bei einem ^{15}N -Gehalt, der grösser als 50% ist, wird die 0,1 Bande verwendet, denn man wertet immer die Bandenköpfe aus, bei welchen der Untergrund möglichst hell ist. Die Berechnungen werden analog ausgeführt.

6. Tabelle 3 enthält einige von uns gemessene Werte, um die Verwendbarkeit der Methode zu zeigen.

Tabelle 3.
Einige gemessene Werte.

Probe Nr.	Druck im Rohr in mm	$^{15}\text{N}\%$	
		gemessen	andere Bestimmungen
1. Stickstoff aus NaN_3	3,15	0,393	0,38 (int. Wert)
2. Luft (20,8% O_2 , 0,03% CO_2)	3,8	0,382	0,38 (int. Wert)
3. Probe A, erste Füllung . . .	3,15	2,63	—
4. Probe A, zweite Füllung . .	4,6	2,60	—
5. Angereicherte Probe B . . .	3,1	46,7	47,8 (Schwebewaage unseres Instituts)
6. Angereicherte Probe C . . .	4,5	99,8 ₆	99,7 ₇ (massenspektro- skopisch)

Aus Probe 2 ist ersichtlich, dass Sauerstoff keinen Einfluss auf das Resultat hat. Probe 3 und 4 zeigen für zwei verschiedene Füllungen mit dem gleichen Gas die Druckunabhängigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode. Aus Probe 6 ersieht man, dass sich noch Konzentrationen von 0,1% ermitteln lassen; doch lassen sich kleine ^{15}N -Gehalte bedeutend besser bestimmen als kleine ^{14}N -Gehalte.

7. Um eine noch schärfere Prüfung des Verfahrens vorzunehmen, wurde eine Verdünnungsreihe angesetzt. Eine Gaspipette ist durch einen Hahn mit weiter Bohrung in zwei Kammern bekannten Volumens geteilt, von denen die eine mit Stickstoff höheren Isotopengehalts, die andere mit normalem Stickstoff bei bekannten Drucken gefüllt werden. Durch Öffnen des Hahnes lässt man die Gase ineinander diffundieren und misst nach völliger Vermischung spektroskopisch den Isotopengehalt, der sich andererseits aus Druck, Volumen und Zusammensetzung berechnen lässt. Eine Übersicht über die erhaltenen Werte gibt Tabelle 4).

Die Methode zeigt bei sorgfältiger Ausführung keinen grösseren mittleren Fehler als etwa $\pm 2\%$. Hat man die Entladerohre gefüllt, so können an einem Tag etwa 4 Proben aufgenommen und ausgewertet werden.

Tabelle 4.

Berechnete und gemessene ^{15}N -Gehalte einer Verdünnungsreihe.
 $p = 0,98$.

Probe	% ^{15}N		$\frac{\% \text{ } ^{15}\text{N} \text{ berechnet}}{\% \text{ } ^{15}\text{N} \text{ gefunden}}$
	berechnet	gefunden	
Ausgangsgas. . . .	—	10,7	—
Erste Verdünnung .	5,50	5,49	1,002
Zweite Verdünnung .	2,92	2,89	1,010
Dritte Verdünnung .	1,70	1,69	1,006

Wir danken Herrn Prof. *Clusius*, der uns die Stickstoffproben überliess und wertvolle Anregungen und Hinweise gab.

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode beschrieben, um Konzentrationen der Stickstoffisotope ^{15}N und ^{14}N mit nur $50 \gamma \text{ N}_2$ durch Photometrierung ultravioletter Banden zu bestimmen. Der mittlere Fehler beträgt etwa $\pm 2\%$ bei Berücksichtigung der Schwärzungsverhältnisse. Die gewöhnlichen Verunreinigungen beeinflussen die Resultate nicht.

Zürich, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

268. Das Trennrohr.

IX. Reindarstellung des schweren Stickstoffs $^{15}\text{N}^1)$

von Klaus *Clusius*.

(20. X. 50.)

I. Aufgabenstellung.

1. Die vorliegende Arbeit knüpft nach einer durch die Zeitumstände erzwungenen mehrjährigen Unterbrechung an die früher mitgeteilten Darstellungen reiner Isotope durch Thermodiffusion an²⁾. Sie berichtet über die Isolierung des schweren Stickstoffs ^{15}N in einer Reinheit von 99,8%. Als Trenngas wurde Stickstoff benutzt, da Ammoniak wegen seines schlechten Trennfaktors und seiner thermischen Zersetzlichkeit keine Vorteile bietet.

2. Schwerer Stickstoff kommt im natürlichen Gemisch neben dem Hauptisotop ^{14}N zu 0,38% vor, gehört also zu den selteneren

¹⁾ Mitgeteilt am 5. März 1950 auf der Frühjahrsversammlung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft in Basel; siehe auch *Chim.* **5**, 143 (1950).

²⁾ Letzte Veröffentlichung: Reindarstellung von $^{18}\text{O}_2$: *K. Clusius & G. Dickel*, *Z. physikal. Ch.* **193**, 274 (1944).

Tabelle 4.

Berechnete und gemessene ^{15}N -Gehalte einer Verdünnungsreihe.
 $p = 0,98$.

Probe	% ^{15}N		$\frac{\% \text{ } ^{15}\text{N} \text{ berechnet}}{\% \text{ } ^{15}\text{N} \text{ gefunden}}$
	berechnet	gefunden	
Ausgangsgas. . . .	—	10,7	—
Erste Verdünnung .	5,50	5,49	1,002
Zweite Verdünnung .	2,92	2,89	1,010
Dritte Verdünnung .	1,70	1,69	1,006

Wir danken Herrn Prof. *Clusius*, der uns die Stickstoffproben überliess und wertvolle Anregungen und Hinweise gab.

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode beschrieben, um Konzentrationen der Stickstoffisotope ^{15}N und ^{14}N mit nur $50 \gamma \text{ N}_2$ durch Photometrierung ultravioletter Banden zu bestimmen. Der mittlere Fehler beträgt etwa $\pm 2\%$ bei Berücksichtigung der Schwärzungsverhältnisse. Die gewöhnlichen Verunreinigungen beeinflussen die Resultate nicht.

Zürich, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

268. Das Trennrohr.

IX. Reindarstellung des schweren Stickstoffs $^{15}\text{N}^1)$

von Klaus *Clusius*.

(20. X. 50.)

I. Aufgabenstellung.

1. Die vorliegende Arbeit knüpft nach einer durch die Zeitumstände erzwungenen mehrjährigen Unterbrechung an die früher mitgeteilten Darstellungen reiner Isotope durch Thermodiffusion an²⁾. Sie berichtet über die Isolierung des schweren Stickstoffs ^{15}N in einer Reinheit von 99,8%. Als Trenngas wurde Stickstoff benutzt, da Ammoniak wegen seines schlechten Trennfaktors und seiner thermischen Zersetzlichkeit keine Vorteile bietet.

2. Schwerer Stickstoff kommt im natürlichen Gemisch neben dem Hauptisotop ^{14}N zu 0,38% vor, gehört also zu den selteneren

¹⁾ Mitgeteilt am 5. März 1950 auf der Frühjahrsversammlung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft in Basel; siehe auch *Chim.* **5**, 143 (1950).

²⁾ Letzte Veröffentlichung: Reindarstellung von $^{18}\text{O}_2$: *K. Clusius & G. Dickel*, *Z. physikal. Ch.* **193**, 274 (1944).

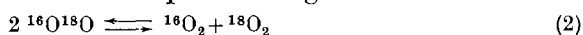
Isotopen. Wegen der statistischen Verteilung der Atome besteht gewöhnliches Stickstoffgas aus 99,24% $^{14}\text{N}_2$ und 0,76% $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$, falls man die noch anwesenden 0,0014% $^{15}\text{N}_2$ ihrer Geringfügigkeit halber vernachlässigt. Der schwere Stickstoff ist also praktisch nur in der Mischmolekel $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ vorhanden. Daran ändert sich auch nicht viel, wenn man zur Erleichterung der Abtrennung von einem Material ausgeht, das nach dem chemischen Austauschverfahren auf einige Prozent ^{15}N angereichert ist. Die Tatsache, dass das Trenngas nicht die Molekelsorte $^{15}\text{N}_2$ enthält, ist beim Trennrohrverfahren von erheblicher Bedeutung, denn wir erzielten früher mit einem Ausgangsgas, das 1,8% bzw. 3% schweren Stickstoff enthielt, höchstens Endkonzentrationen, die einem Gehalt von etwa 50% ^{15}N entsprachen¹⁾. Höhere Konzentrationen oder gar reinen schweren Stickstoff konnten wir nicht darstellen, obwohl Länge und Bauart der benutzten Trennanlage dazu ausgereicht hätten.

Dieses unzulängliche Ergebnis wird verständlich, wenn die sekundäre Bildung von $^{15}\text{N}_2$ aus dem am schweren Ende des Trennrohrs abgeschiedenen hochprozentigen $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ nach



unterbleibt. Eine Hemmung bei der Einstellung des isotopen Gleichgewichts an den 700° heissen, aus Platin gefertigten Trennrohrdrähten ist wegen der schlechten katalytischen Eigenschaften dieses Metalls für Stickstoff und dessen grosser Dissoziationswärme von 169 Cal eigentlich nicht überraschend. Versagt aber die katalytische Neubildung von $^{15}\text{N}_2$, so wird nur die Molekelsorte $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ angereichert. Dies entspricht gerade der Beobachtung, dass die Endkonzentration auf der schweren Seite bis 50% ^{15}N und nicht höher steigt.

Stickstoff verhält sich also im Trennrohr anders als Sauerstoff oder Wasserstoff, bei denen die isotopen Gleichgewichte



bzw.



an heissem Platin rasch eingestellt werden. Aus einer anfangs nur $^{16}\text{O}_2$ und $^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ enthaltenden Mischung scheidet sich am schweren Ende allmählich reiner $^{18}\text{O}_2$ ab, also eine Molekelsorte, die im Ausgangsgas nicht vorkommt. Ebenso liefern H_2 -HD-Gemenge reines Deuterium²⁾.

Durch geeignete Massnahmen lässt sich das isotope Stickstoffgleichgewicht ebenfalls katalysieren. Die Metalle der Eisengruppe oder die Katalysatoren für die Ammoniaksynthese sind dazu fähig, und vielleicht würde es schon genügen, die Platindrähte der Trennanlage

¹⁾ K. Clusius & E. W. Becker, Z. f. Naturforschg. **2a**, 154 (1947); daselbst ältere Literatur über ^{15}N -Anreicherungen.

²⁾ K. Clusius & H. Kowalski, Z. El. Ch. **47**, 819 (1941), sowie unveröffentlichte Versuche.

durch solche aus Chromnickel zu ersetzen, um am schweren Ende $^{15}\text{N}_2$ zu erhalten. Ein anderer Weg besteht darin, an verschiedenen Stellen der Trennanlage Funkenstrecken anzuordnen, in denen sich das Gleichgewicht bei der Rekombination des in der Entladung gebildeten atomaren Stickstoffs sicher einstellt. Diese Möglichkeit wurde hier herangezogen. Sie besitzt den Vorteil, der Trennanlage durch eine Schalterdrehung nach Belieben sozusagen „katalytische Eigenschaften“ zu verleihen oder wieder zu nehmen.

3. Die Frage der Gleichgewichtseinstellung und die Grösse der Thermodiffusion der verschiedenen Molekelsorten des Stickstoffs ist noch in anderer Hinsicht von Interesse. *K. Schäfer* hat versucht, den für das anschauliche Verständnis so unzugänglichen Thermodiffusionseffekt in einen Zusammenhang mit den thermodynamisch-statistischen Eigenschaften der Gasmischung zu bringen¹⁾. Er benutzt dafür den Satz vom Maximum der Entropie bei vorgegebener Energie des Systems und leitet aus ihm die stationäre Konzentrationsverteilung in der ungleichmässig temperierten Gasmischung ab. Auf diese Weise wird letzten Endes die Thermodiffusionskonstante festgelegt, ohne dass dazu die verfeinerte kinetische Gastheorie herangezogen wird. Die Berechtigung dieses Vorgehens ist nicht unbestritten geblieben, und daher war es eine willkommene Gelegenheit, dass sich dieser neuartige Deutungsversuch des Wesens der Thermodiffusion mit Hilfe der Stickstoffisotope einer genauen Prüfung unterziehen liess. Darauf wird im letzten Abschnitt der Arbeit eingegangen, und es wird gezeigt werden, dass ein solches entropisches Extremalprinzip in der bisher ausgesprochenen Form nicht existiert.

II. Thermodiffusion zwischen den Molekelsorten $^{15}\text{N}_2$, $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ und $^{14}\text{N}_2$.

1. Die Abtrennung des schweren Stickstoffisotops erfordert, dass man sich über die Thermodiffusion in einer ternären Gasmischung klar wird. Dieses Problem hat *Hellund* allgemein behandelt und ausgeführt, dass das Verhalten eines 3- oder Mehrkomponentensystems im Temperaturfeld neue charakteristische Züge aufweist, die nicht ohne weiteres aus der Theorie der binären Mischungen herzuleiten sind²⁾. Doch vereinfachen sich die abschreckend komplizierten mathematischen Beziehungen glücklicherweise bei isotopen Gasen. In diesem Sonderfall unterscheiden sich die Molekeln nur wenig durch die Masse und gar nicht durch ihren Wirkungsquerschnitt und ihr Kraftfeld. Auf die entsprechenden Beziehungen hat schon *R. C. Jones* gelegentlich hingewiesen³⁾. Guten Aufschluss über die Eigenschaften solcher polynärer Systeme erhielt ich durch eine briefliche Mitteilung

¹⁾ *K. Schäfer*, *Angew. Ch.* **58**, 83 (1947).

²⁾ *E. J. Hellund*, *Phys. Rev.* **57**, 328 (1940).

³⁾ *R. C. Jones*, *Phys. Rev.* **59**, 1019 (1941).

von Herrn Prof. *T. G. Cowling*, dem ich gleichzeitig für die Erlaubnis danke, seine Anregungen im folgenden benützen zu dürfen. Auf ähnlichem Wege war unabhängig kurz zuvor Herr Prof. *L. Waldmann* zu demselben Ergebnis gekommen¹⁾; auch ihm danke ich für seine brieflichen Ausführungen.

2. Im Falle eines binären Isotopengemisches — z. B. $\text{H}^{35}\text{Cl}/\text{H}^{37}\text{Cl}$ — wird der Konzentrationsgradient einer Komponente im Temperaturfeld durch den Ausdruck

$$\text{grad } \gamma = \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} \gamma (1 - \gamma) (m_1 - m_2) \quad (4)$$

geliefert. Hierbei bedeuten $f = 0,445$ einen aus der Theorie folgenden Zahlenfaktor, R_T einen temperaturabhängigen Reduktionsfaktor, der die Wirkung des Kraftfeldes der speziellen Molekelsorte in Rechnung stellt, m_1 und m_2 die Molekelmassen der beiden Komponenten, $m = \frac{1}{2}(m_1 + m_2)$ die mittlere Molekelmasse, γ den Molenbruch der betrachteten Komponente (= Relativkonzentration, im folgenden kurz Konzentration genannt) und T die absolute Temperatur. Da

$$\text{grad } \gamma_1 = -\text{grad } \gamma_2$$

sein muss, ist durch die Betrachtung einer Komponente das Verhalten der anderen und damit der Mischung eindeutig festgelegt. Vor allem kann bei gegebenen äusseren Bedingungen die Grösse des Gradienten als Funktion der Konzentration sofort angegeben werden, ein Zusammenhang, der für die Theorie des Trennrohrs von ausschlaggebendem Interesse ist.

Bei einem polynären isotopen Gemisch — man denke etwa an das aus 9 Komponenten bestehende Xenon —, das die Gase der Massen $m_1, m_2, m_3 \dots m_i$ mit den Konzentrationen $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3 \dots \gamma_i$ enthält, tritt an Stelle des Ausdrucks (4) ein System simultaner Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} \text{grad } \gamma_1 &= \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} \gamma_1 [\gamma_2 (m_1 - m_2) + \gamma_3 (m_1 - m_3) + \dots + \gamma_i (m_1 - m_i)] \\ \text{grad } \gamma_2 &= \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} \gamma_2 [\gamma_1 (m_2 - m_1) + \gamma_3 (m_2 - m_3) + \dots + \gamma_i (m_2 - m_i)] \\ &\vdots \\ \text{grad } \gamma_i &= \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} \gamma_i [\gamma_1 (m_i - m_1) + \gamma_2 (m_i - m_2) + \dots + \gamma_{i-1} (m_i - m_{i-1})] \end{aligned} \quad (5)$$

Dabei ist vorausgesetzt, dass an Stelle des durchschnittlichen Molgewichts

$$\bar{m} = \gamma_1 m_1 + \gamma_2 m_2 + \gamma_3 m_3 + \dots + \gamma_i m_i \quad (6)$$

ein Mittelwert gesetzt werden darf

$$m = \frac{1}{i} (m_1 + m_2 + m_3 + \dots + m_i), \quad (7)$$

¹⁾ *L. Waldmann, Z. f. Naturforschg. 5a, 399 (1950).*

eine Annahme, die zulässig ist, solange die Massendifferenz ($m_k - m_l$) klein gegen die Masse der einzelnen Molekel m_k, m_l bleibt.

3. Das Wesen der Simultangleichungen (5) bringt es mit sich, dass im allgemeinen, z. B. beim Xenon, ein ebenso einfacher Ausdruck wie für binäre Gemische nicht mehr existiert. Doch lässt sich in speziellen Fällen das Verhalten der Gasmischung auf ein quasibinäres System zurückführen. Dies trifft bei dem Typ isotoper Gleichgewichte zu, wie sie beim Stickstoff, Wasserstoff usw. auftreten. Solche Gemische bestehen zwar aus 3 Molekelsorten, aber nur aus 2 atomaren Komponenten. Auf diese kommt es gerade an, denn für den Chemiker ist es meist gleichgültig, ob der angereicherte schwere Stickstoff als $^{15}\text{N}_2$ oder $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ vorliegt; ihn interessiert in erster Linie die Grösse der relativen Atomkonzentration, also der Wert des Atombruchs γ_s an schwerer Komponente. Setzt man für diesen

$$\gamma_s = \frac{[^{15}\text{N}]}{[^{15}\text{N}] + [^{14}\text{N}]} \quad (8)$$

und für die leichte Komponente entsprechend

$$\gamma_l = \frac{[^{14}\text{N}]}{[^{15}\text{N}] + [^{14}\text{N}]} \quad (9)$$

so ist

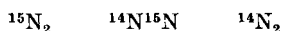
$$\gamma_s + \gamma_l = 1. \quad (10)$$

Unter Heranziehung des Massenwirkungsgesetzes für die Reaktionsgleichung (1)

$$\frac{[^{14}\text{N}^{15}\text{N}]^2}{[^{14}\text{N}_2][^{15}\text{N}_2]} = K \quad (11)$$

und unter der Annahme, dass das Gleichgewicht sich spontan einstellt, kann das Thermodiffusionsverhältnis der ternären Mischung eindeutig berechnet werden.

Dazu führen wir folgende Bezeichnungen ein: Die Masse der Molekeln



sei

$$m_1 = 30 \quad m_2 = 29 \quad m_3 = 28$$

Die entsprechenden Molenbrüche seien:

$$\gamma_1 \qquad \gamma_2 \qquad \gamma_3$$

Für die den schweren Stickstoff enthaltenden Molekelsorten $^{15}\text{N}_2$ und $^{15}\text{N}^{14}\text{N}$ gilt dann

$$\gamma_s = \gamma_1 + \frac{\gamma_2}{2} \quad (12)$$

Aus dem Gleichungssystem (5) folgt für die ^{15}N enthaltenden Molekeln

$$\text{grad } \gamma_1 = \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} \gamma_1 [\gamma_2 (m_1 - m_2) + \gamma_3 (m_1 - m_3)] = \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} [\gamma_1 \gamma_2 + 2 \gamma_1 \gamma_3]$$

und

$$\text{grad } \gamma_2 = \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} \gamma_2 [\gamma_1 (m_2 - m_1) + \gamma_3 (m_2 - m_3)] = \frac{f R_T \text{ grad } T}{m T} [-\gamma_2 \gamma_1 + \gamma_2 \gamma_3].$$

Mit Berücksichtigung von (12) wird dann

$$\text{grad } \gamma_s = \text{grad} \left(\gamma_1 + \frac{\gamma_2}{2} \right) = \frac{f R_T \text{grad } T}{m T} \left[\frac{1}{2} (\gamma_1 \gamma_2 + \gamma_2 \gamma_3) + 2 \gamma_1 \gamma_3 \right]. \quad (13)$$

Zur Abkürzung setzen wir noch

$$\varphi(\gamma_s) = \frac{1}{2} (\gamma_1 \gamma_2 + \gamma_2 \gamma_3) + 2 \gamma_1 \gamma_3. \quad (13a)$$

4. Aus dieser Beziehung lässt sich das Verhalten der ternären Gleichgewichtsmischung $^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}^{15}\text{N}/^{14}\text{N}_2$ und das der drei möglichen binären Mischungen $^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}_2$, $^{14}\text{N}^{15}\text{N}/^{14}\text{N}_2$ sowie $^{15}\text{N}_2/^{15}\text{N}^{14}\text{N}$, bei denen das Gleichgewicht (1) eingefroren ist, sofort ersehen.

a) Binärer Fall $^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}_2$. Hier ist $\gamma_2 = 0$, $\gamma_1 = \gamma_s$ und wegen (10) $\gamma_3 = 1 - \gamma_s$. Dann wird aus (13a)

$$\varphi(\gamma_s) = 2 \gamma_s (1 - \gamma_s). \quad (14)$$

b) Binärer Fall $^{14}\text{N}^{15}\text{N}/^{14}\text{N}_2$, d. h. $0 < \gamma_s < 0,5$. Hier ist $\gamma_1 = 0$, $\gamma_2 = 2 \gamma_s$ und $\gamma_3 = 1 - 2 \gamma_s$; also ergibt sich aus (13a)

$$\varphi(\gamma_s) = \gamma_s (1 - 2 \gamma_s). \quad (15)$$

c) Binärer Fall $^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}^{15}\text{N}$, d. h. $0,5 < \gamma_s < 1$. Hier gilt $\gamma_3 = 0$, $\gamma_1 = 1 - 2 (\gamma_s - 0,5)$ und $\gamma_2 = 2 (\gamma_s - 0,5)$; dann liefert (13a)

$$\varphi(\gamma_s) = \gamma_s (3 - 2 \gamma_s) - 1. \quad (16)$$

d) Im ternären Fall spontaner Gleichgewichtseinstellung $^{15}\text{N}_2/^{15}\text{N}^{14}\text{N}/^{14}\text{N}_2$ muss noch der Wert der Massenwirkungskonstanten K in Gl. (11) festgelegt werden. Da das Gleichgewicht über atomaren Stickstoff eingestellt wird, darf man annehmen, dass die Atome zwischen den Molekeln rein statistisch verteilt sind, was einem Hochtemperaturgleichgewicht entspricht. In diesem Fall erhält K den Wert 4; ferner wird

$$\gamma_1 = \gamma_s^2; \gamma_2 = 2 \gamma_s (1 - \gamma_s); \gamma_3 = (1 - \gamma_s)^2$$

und schliesslich nach (13a)

$$\varphi(\gamma_s) = \gamma_s (1 - \gamma_s). \quad (17)$$

Der Verlauf der Funktion $\varphi(\gamma_s)$ ist für die 4 behandelten Fälle in Tabelle 1 und Figur 1 eingetragen. Man erkennt, wie auch aus dem unmittelbaren Vergleich von Beziehung (17) und (14) hervorgeht, dass im eingefrorenen System $^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}_2$ der Konzentrationsgradient genau doppelt so gross ist wie bei spontaner Einstellung des Hochtemperaturgleichgewichts. Die Thermodiffusion zwischen der Mischmolekel und den reinen Komponenten zeigt die kleinsten Werte; das Maximum bei $\gamma_s = 0,25$ bzw. $0,75$ liegt nur $\frac{1}{2}$ so hoch wie das der Gleichgewichtsmischung und gar nur $\frac{1}{4}$ so hoch wie das der binären Mischung der reinen Komponenten.

Tabelle 1.
Verlauf der Funktion $\varphi(\gamma_s)$.

γ_s	Binäre Mischungen		Ternäre Gleichgewichtsmischung
	$\varphi(\gamma_s) = 2 \gamma_s (1 - \gamma_s)$ ($^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}_2$)	$\varphi(\gamma_s) = \gamma_s (1 - 2 \gamma_s)$ für $\gamma_s < 0,5$ ($^{14}\text{N}^{15}\text{N}/^{14}\text{N}_2$) $\varphi(\gamma_s) = \gamma_s (3 - 2 \gamma_s) - 1$ für $\gamma_s > 0,5$ ($^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}^{15}\text{N}$)	mit $K = 4$ $\varphi(\gamma_s) = \gamma_s (1 - \gamma_s)$ ($^{15}\text{N}_2/^{14}\text{N}^{15}\text{N}/^{14}\text{N}_2$)
0,1	0,18	0,08	0,09
0,2	0,32	0,12	0,16
0,3	0,42	0,12	0,21
0,4	0,48	0,08	0,24
0,5	0,50	0,00	0,25
0,6	0,48	0,08	0,24
0,7	0,42	0,12	0,21
0,8	0,32	0,12	0,16
0,9	0,18	0,08	0,09

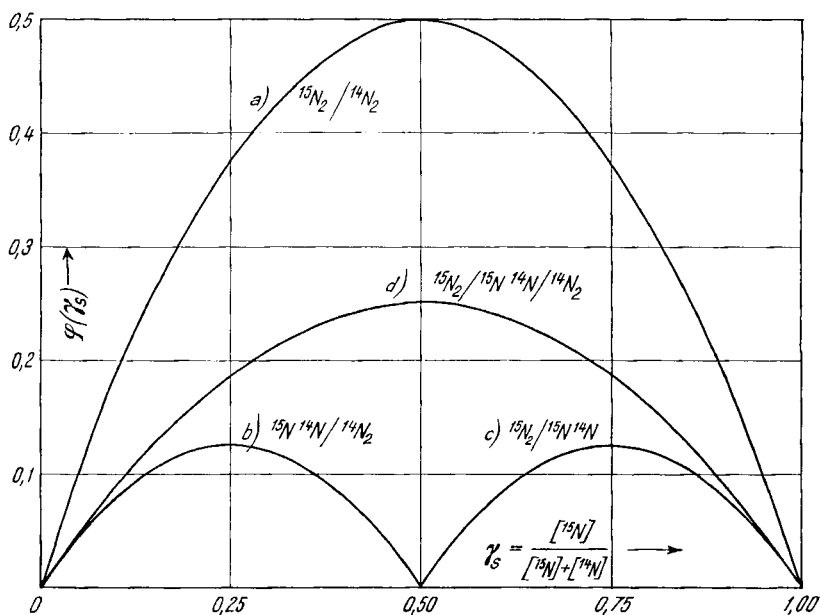


Fig. 1.

Verlauf der Funktion $\varphi(\gamma_s)$ des Thermodiffusionsfaktors der binären Isotopenmischungen des Stickstoffs a), b), c) und der ternären Gleichgewichtsmischung d) mit der Massenwirkungskonstante $K = 4$.

Reine Komponenten kommen bei praktischen Trennversuchen niemals vor, da das Ausgangsgas stets $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ enthalten wird und es offensichtlich keine Möglichkeit gibt, das Gleichgewicht (1) bzw. (11)

mit einer verschwindend kleinen Massenwirkungskonstanten einzustellen. Es bietet also die Gleichgewichtskurve mit $K = 4$ die günstigsten Anreicherungsbedingungen für den schweren Stickstoff. Da diese ternäre Kurve an den Rändern in die beiden für die Mischmolekel geltenden binären Kurven übergeht, genügt es, dafür Sorge zu tragen, dass das Gleichgewicht durch Funken im Bereich mittlerer Konzentrationen, etwa zwischen 20 und 80 % ^{15}N möglichst gut eingestellt wird.

5. Es ist klar, dass sich diese Überlegungen ohne weiteres auf andere polynäre Systeme mit 2 atomaren Komponenten übertragen lassen, z. B. das System $\text{ND}_3/\text{ND}_3\text{H}/\text{NDH}_2/\text{NH}_3$, in dem das Gleichgewicht schon durch etwas Wasser eingestellt wird. Eine Ausnahme macht lediglich das Gleichgewicht (3) zwischen den Wasserstoffisotopen, bei dem die Massendifferenz in der Grössenordnung der Molekelmasse selbst ist. Hier kann weder die Grösse der Thermodiffusion des Gemisches auf so einfache Weise berechnet, noch die herkömmliche Trennröhrtheorie ohne weiteres angewendet werden.

III. Aufbau und Berechnung der Trennanlage.

1. Im Grund sollte für jede Isotopentrennung je nach der gewünschten Menge und Konzentration des Isotops eine besondere Anlage entworfen werden, um mit einem Maximum an Ökonomie zu arbeiten. Praktisch ist dies in einem Versuchslabor nicht möglich, da auf anderweitige Verwendung der Anlage Rücksicht genommen werden muss. Es wurde beim Bau der Kompromiss geschlossen, dass für Gase vom Molgewicht 30–40 der optimale Trenndruck etwa bei einer Atmosphäre liegen sollte. Schwerere Gase können dann noch ganz gut bei entsprechendem Unterdruck verarbeitet werden, während für leichtere Gase der Hauptteil der Anlage zu enge Röhre hat. Für Stickstoff konnte dieser Umstand gerade noch in Kauf genommen werden; um ihn abzuschwächen, wurde ein kürzerer Abschnitt mit etwas weiteren Röhren der Hauptanlage vorgesetzt.

Die Münchner Trennanlagen standen in einem Schacht von 15 m Höhe. Aufbau und Bedienung einer Apparatur von so grosser vertikaler Ausdehnung sind aber selbst bei Benutzung eines Lifts nicht bequem. Deshalb wurden im Zürcher Institut die Trenneinheiten in einem 3,80 m hohen Laboratorium nebeneinander aufgestellt und durch Konvektionsleitungen untereinander verbunden. Die Anlage bekam auf diese Weise eine gute Übersichtlichkeit bei geringstem Platzbedarf. Die Möglichkeit einer späteren Erweiterung ist vorgesehen.

Jede Trenneinheit besteht aus einem Pyrexkühler von 285 cm Mantellänge (Fig. 2), der oben und unten Gaszuführungsrohre trägt und in Normalschliffen endet. Die ersten 3 Einheiten haben eine innere Rohrweite von 12,1 mm, die nächsten 6 abnehmend eine solche von 9,2 bis 8,6 mm; den Schluss bildet ein 150 cm langes Endtrennröhr von 8,8 mm. Jedes Röhr wird aus einem Reservoir konstanten Druckes durch eine Düse mit Kühlwasser gespeist. Beim Ausfall der städtischen Wasserversorgung schaltet ein Relais den Heizstrom ab; dabei ist Sorge getragen, dass die Trenneinheiten stets mit Kühlwasser gefüllt bleiben und nicht leerlaufen können.

2. Als Heizelemente dienen Platindrähte von 0,4 mm Dicke mit 20% Iridiumzusatz, die sich durch hohe Warmfestigkeit, geringe Rekristallisation und chemische Resistenz auszeichnen. Die Drähte müssen innerhalb der Rohre zentriert und in ihrer Bewegungsmöglichkeit gedämpft werden, da sie sonst in magnetischen Erdfeld bei Gleichstromheizung seitlich ausweichen und bei Wechselstrom in starke Schwingungen geraten. Die früher verwendeten runden, durchlöcherten Platinscheibchen, die am Draht angelötet werden, haben wir wegen vier Nachteilen aufgegeben, diese sind:

- a) mühsame Herstellung,
- b) hoher Materialverbrauch,
- c) kleiner freier Diffusionsquerschnitt (nur 5—15% des Rohrquerschnitts),
- d) geringe Dämpfung auftretender Schwingungen.

Geeigneter sind gleichseitige Zentrierdreiecke, die nur $\sim \frac{1}{3}$ des Materialaufwands wie runde Scheiben haben und ohne Abfall aus Streifen von 0,1 mm starkem Platinblech mit 10% Iridiumzusatz durch eine einfache Schneidvorrichtung gewonnen werden. Der freie Rohrquerschnitt beträgt 58% und kann bei Rohren über 10 mm Durchmesser durch Ausstanzen von 3 Löchern leicht auf 65% gebracht werden. Dies ist für den vertikalen Gasaustausch durch Selbstdiffusion völlig ausreichend, da die geschwindigkeitsbestimmende Thermodiffusion langsamer erfolgt. An den Dreiecken sind in der aus Figur 3 ersichtlichen Weise kleine Federn aus 0,1 mm starkem Platiniridiumdraht durch elektrische Punktschweißung befestigt, die sich elastisch an die Rohrwandung anlegen und an ihr gleiten. Besonders Form b) zeichnet sich durch leichten Einbau und gute Dämpfung

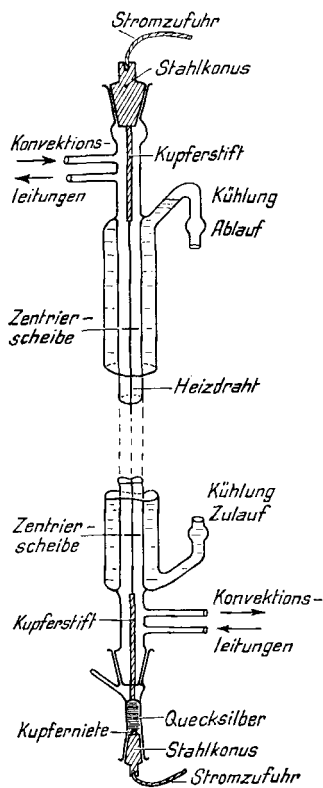


Fig. 2.

Trennrohereinheit zur Scheidung der Stickstoffisotope.

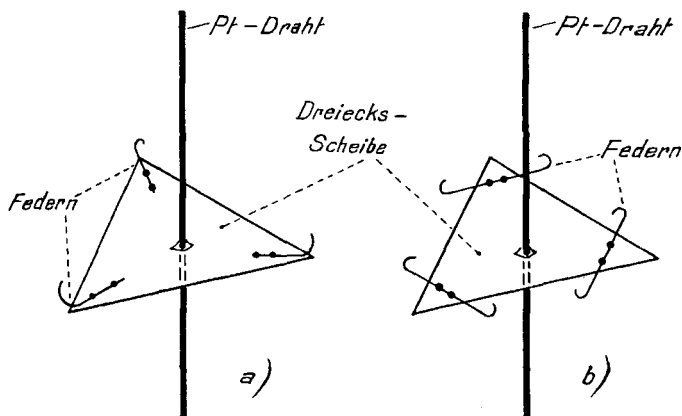


Fig. 3.

Dreieckige Zentrierscheiben mit angeschweißten Platiniridiumfedern (perspektivisch).

aus, so dass damit ausgerüstete Trennrohre neuerdings mit Wechselstrom beheizt werden können. Die Scheiben sind etwa alle 12 bis 15 cm mit Feingold an den Platindraht gelötet.

Die Stickstoffanlage hat indessen noch einfache Dreiecksscheiben ohne Dämpfungsfedern. Sie wird daher mit Gleichstrom durch einen rotierenden 2 KW-Umformer beheizt. Die Maschinenleistung lässt sich vom Labor aus durch Fernsteuerung regeln. Im Normalbetrieb nimmt die Anlage etwa 1,6 KW auf, wozu noch 0,3 KW für die Konvektionsheizung kommen.

3. Einen schematischen Überblick der gesamten aus Pyrexglas vakuumdicht verblasen Anlage gibt Figur 4. Neben dem in Arbeit befindlichen Trennvorrat V von 10 Liter Gas sind die Kolben A (2 Liter) und B (1 Liter) vorgesehen, um das Trennprodukt aufzunehmen. Ein Kolben C (6 Liter) enthält Ausgangsgemisch, um in der Trennanlage nach einem Gasentzug den richtigen Arbeitsdruck wieder herzustellen. Die Verschiebung des Stickstoffs geschieht quantitativ durch 3—5 cm³ fassende Kölbchen L, M, N, O, die mit ausgeglühter Aktivkohle gefüllt sind und mit flüssiger Luft gekühlt werden können. Die Entnahme von Gasproben für Dichtemessungen erfolgt ebenfalls durch Adsorption in einer Aktivkohle enthaltenden Winkelpipette P. Hähne in den Konvektionskreisen gliedern die Anlage in mehrere Abschnitte, an deren Enden Analysen entnommen, Gase wieder zugeführt werden können usw. Die Konvektionskreise werden mit Wechselstrom aus dem Netz über einen Variac-Transformator geheizt. In ihnen sind auch die von einem Induktorium mittlerer Schlagweite gespeisten Funkenstrecken mit Aluminiumelektroden F₁, ..., F₅ vorgesehen.

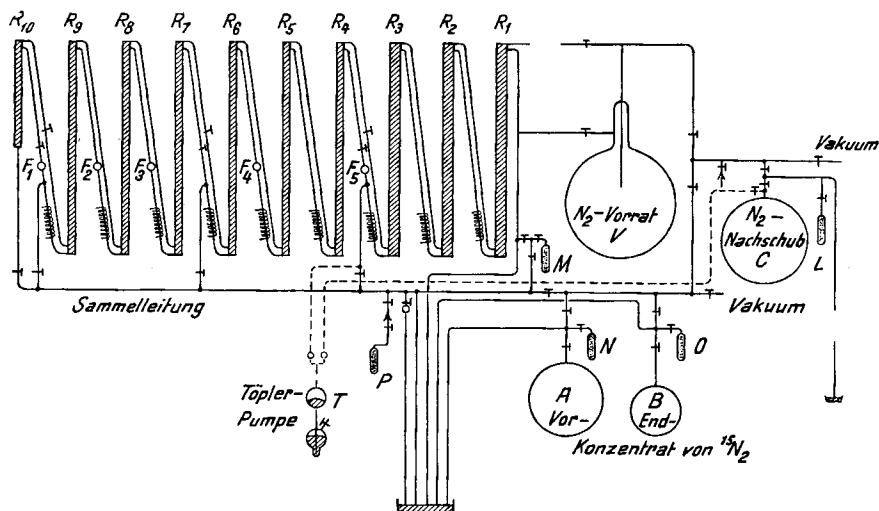


Fig. 4.

Schematischer Plan der Trennanlage zur Reindarstellung von ¹⁵N₂.

Ein zweiter Weg wird gleichfalls benutzt, der in Figur 4 gestrichelt angedeutet ist. Dabei wird täglich eine bestimmte Quantität des Ausgangsgases vom Kolben C durch eine Töplerpumpe T zwischen Rohr 3 und 4 eingedrückt und eine entsprechende Menge abgereichertes Gas am Kopf von Rohr 1 durch ein Quecksilberventil in den evakuierten Kolben V abgelassen. Bei diesem Verfahren dienen die 12 mm weiten Rohre R₁ bis R₃ als „Abstreifer“ und nur die 8 mm weiten R₄ bis R₁₀ zur eigentlichen Anreicherung des schweren Isotops.

4. Der Stickstoff war aus Ammoniumchlorid mit 5% bzw. 8% ^{15}N durch Kaliumhypobromitlauge (650 g KOH in 4500 cm³ H₂O, wozu nach dem Erkalten allmählich 150 cm³ Br₂ gegossen wurden) in einer Vakuumapparatur entwickelt worden. Im Gegensatz zur herkömmlichen Auffassung ist er nicht rein, sondern enthält 1 bis 2% N₂O, die ihm durch flüssige Luft entzogen werden müssen. Ferner gibt die NaOBr-Lauge stets etwas Sauerstoff ab, der sich in den schwersten Stickstofffraktionen anreichert und dort später beseitigt werden muss.

5. Die Überwachung der fortschreitenden Anreicherung geschah durch laufend vorgenommene Analysen. Diese erfolgten nach 3 verschiedenen Verfahren, die sich gegenseitig kontrollierten und ergänzten:

a) Es wurde das Bandenspektrum des Stickstoffs aufgenommen und quantitativ ausgewertet. Dieses von den Herren *Hoch* und *Weisser* entwickelte Verfahren verlangt nur wenige Kubikmillimeter Gas und eignet sich besonders zur Analyse niederer und hoher ^{15}N -Konzentrationen.

b) Ferner wurden Gasdichtemessungen mit einer Quarz-Schwebewaage angestellt, wobei ich dankenswerterweise durch die Herren *Brändli*, *Bühler*, *Mollet* und *Schumacher* unterstützt wurde. Hierbei geht kein Gas verloren, weil die Probe nach der Analyse wieder der Trennanlage zugeführt wird. Die Dichte lässt sich genauer als 1:10000 messen, und da die Trennrohrproben frei von Fremdgas sind, erhält man die isotope Zusammensetzung mindestens auf $\pm 0,2\%$ genau.

c) Schliesslich wurde das Endprodukt mit der höchsten ^{15}N -Konzentration zur Sicherheit noch einer massenspektrometrischen Bestimmung unterworfen, wofür ich Herrn Dr. *H. Hintenberger*, z. Zt. am Theodor Kocherinstitut in Bern, zu vielem Dank verpflichtet bin.

6. Um die theoretische Leistungsfähigkeit der Anlage zu berechnen, folgen wir der durchsichtigen Darstellung von *Jensen*¹⁾. Der Thermodiffusionsfaktor α wurde für $^{14}\text{N}_2/^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ -Mischungen für 329° K zu $0,0051 \pm 10\%$ bestimmt, woraus ein R_T -Wert von $0,33 \pm 10\%$ folgt²⁾. In Ermangelung anderer Unterlagen wurde mit diesem Wert gerechnet; er dürfte im Hinblick auf die Zunahme von R_T mit steigender Temperatur für unsere Zwecke einen unteren Grenzwert darstellen. Folgende Zahlenwerte wurden benutzt:

$p = 0,935$ Atm (Arbeitsdruck in der Anlage);

$\eta = 2,35 \cdot 10^{-4}$ g cm⁻¹ sec⁻¹ (Zähigkeit des Gases bei 440° abs);

$\bar{T} = 440^\circ\text{K}$ (effektive Durchschnittstemperatur des Gases);

$\Delta T = 685^\circ\text{K}$ (Temperaturdifferenz zwischen Heizdraht und Rohrwand);

$R = 82,04$ cm³ Atm (universelle Gaskonstante);

$M = 29$ g/Mol (mittleres Molgewicht der Gasfüllung);

$f = 1,35$ (Proportionalitätsfaktor zwischen Selbstdiffusionskonstante und Zähigkeit $D = f \eta / p$);

$g = 981$ cm sec⁻² (Erdbeschleunigung).

$r = 0,02$ cm (Drahtradius);

$R'_r = 0,445$ cm (Rohrradius für Rohr 4 mit 10);

$R''_r = 0,605$ cm (Rohrradius für Rohr 1 mit 3);

$\alpha = 0,0051 \pm 10\%$ (Thermodiffusionsfaktor).

¹⁾ *H. Jensen*, Z. angew. Ch. **54**, 405 (1941); *R. Fleischmann & H. Jensen*, Ergebnisse d. exakt. Naturwiss. **20**, 121 (1942); siehe auch *K. Clusius & G. Dickel*, Z. physikal. Ch. (B) **52**, 350ff. (1942).

²⁾ *K. Mann*, Phys. Rev. **73**, 412 (1948).

Es sei noch bemerkt, dass α denselben Wert für ein eingefrorenes $^{14}\text{N}_2/^{15}\text{N}^{14}\text{N}$ -Gemisch wie für das Gleichgewichtsgemisch $^{14}\text{N}_2/^{15}\text{N}^{14}\text{N}/^{15}\text{N}_2$ hat, falls die Konzentration das erste Mal auf $^{15}\text{N}^{14}\text{N}$, das zweite Mal auf den Atombruch γ_s von ^{15}N bezogen wird.

Aus den numerischen Angaben erhält man mit

$$p = \frac{\eta R \bar{T}}{M} \sqrt{\left(\frac{5,57}{R_0}\right)^3 \frac{f \bar{T}}{g \Delta T} \ln \frac{R_r}{r} \frac{\ln \frac{R_r}{r} - 1}{\ln \frac{R_r}{r} - 1,88}} \quad (18)$$

zunächst einen Wert für den charakteristischen Rohrradius R_0 . Dieser gestattet, die charakteristische Länge l abzuleiten

$$l = \ln \frac{R_r}{r} \cdot \frac{\ln \frac{R_r}{r} - 1,88}{\ln \frac{R_r}{r} - 2} \cdot \frac{0,373 R_0 \bar{T}}{\alpha \Delta T} \left[\left(\frac{R_r}{R_0}\right)^4 + 2 \left(\frac{R_0}{R_r}\right)^2 \right], \quad (19)$$

längs deren sich das Konzentrationsverhältnis zweier Molekelsorten gerade um das e -fache verschiebt. Hat die Trennanlage die Gesamtlänge Z , so ist der totale Trennfaktor F im Gleichgewichtszustand, der vom Anfang bis zum Ende der Anlage die Konzentrationsänderung eines Isotops von γ_a bis γ_e bewirkt, gegeben durch

$$F = e^{Z/l} = \frac{\gamma_a(1-\gamma_e)}{\gamma_e(1-\gamma_a)}. \quad (20)$$

Weiter ergibt sich der Transportfaktor τ_0 an schwerem Isotop aus der Beziehung

$$\tau_0 = 2 \pi R_r \frac{0,67}{\ln \frac{R_r}{r}} \frac{\ln \frac{R_r}{r} - 2}{\ln \frac{R_r}{r} - 1,88} f \eta \alpha \frac{\Delta T}{\bar{T}} \left(\frac{R_r}{R_0}\right)^3 \quad (21)$$

Aus (18), (19), (20), (21) ergeben sich für die Anlage folgende Werte, wobei die experimentellen in Abschnitt IV, 4 ermittelten Daten zum Vergleich mit aufgenommen sind:

Tabelle 2.

	Trenneinheit 1 mit 3 $R_r'' = 0,605 \text{ cm}$	Trenneinheit 4 mit 10 $R_r' = 0,445 \text{ cm}$
Charakteristischer Rohrradius R_0 berechnet	0,43 ₂ cm	0,43 ₀ cm
Charakteristische Rohrlänge berechnet	365 cm	209 cm
gefunden	410 cm	239 cm
Effektive Rohrlänge Z	765 cm	1553 cm
Totaler Trennfaktor $F = e^{Z/l}$ gefunden	6,5	556
Transportfaktor τ_0 berechnet	0,412 g/Tag	0,131 g/Tag

Bei der Angabe der effektiven Rohrlänge ist berücksichtigt, dass etwa 1 cm oberhalb und unterhalb eines Zentrierdreiecks die Zirkulationsströmung im Trennrohr aussetzt, so dass bei n Scheiben die effektive Trennlänge um $2n$ cm kürzer als die geometrische Rohrlänge ausfällt. Bei den Trenneinheiten 1 mit 3 waren je 15, bei 4 mit 9 je 23 und bei 10 noch 11 Zentrierdreiecke eingebaut. Somit ist im ersten Falle $Z = 3(285 - 2 \cdot 15) = 765$ cm und im zweiten $Z = 6,5(285 - 2 \cdot 23) = 1553$ cm.

7. Im Bereich verhältnismässig niederer Konzentrationen, d. h. etwa $0 < \gamma_s < 0,20$ wird der wahre Transport an schwerem Isotop angenähert durch

$$\tau = \tau_0 \gamma_a \frac{F - F^*}{F - 1} \quad (22)$$

wiedergegeben. Dabei ist γ_a die Ausgangskonzentration, F der totale Trennfaktor im Trennrohrgleichgewicht und F^* der effektive Trennfaktor, der sich bei einer bestimmten Entnahmegeschwindigkeit von schwerem Isotop einstellt. Diese Gleichung gestattet, nach der zweiten Arbeitsweise eine experimentelle Prüfung des theoretisch abgeleiteten Transports durchzuführen, worauf im nächsten Abschnitt eingegangen wird.

IV. Ergebnisse.

Auf Figur 5 ist die Konzentrationsverteilung für drei charakteristische Trennstadien angegeben, die näher erörtert werden sollen.

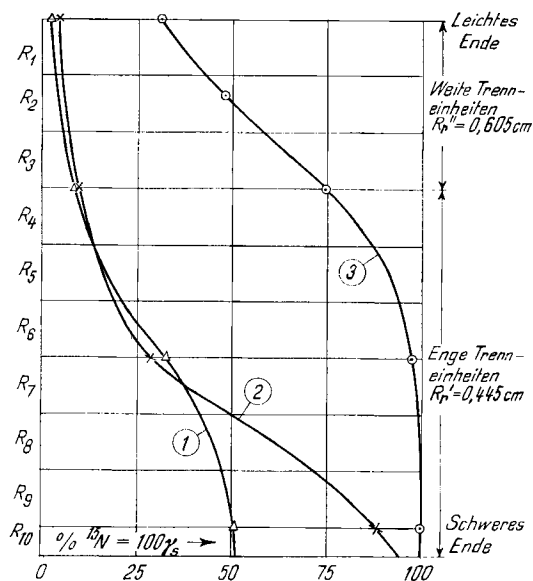


Fig. 5.

Konzentrationsverteilung längs der Trennanlage (vgl. Fig. 4): Kurve 1 ohne eingeschaltete Funkenstrecken; Kurve 2 mit eingeschalteten Funkenstrecken. Kurve 3 Reindarstellung von $^{15}\text{N}_2$.

1. Zunächst waren die Funkenstrecken nicht eingeschaltet. Kurve 1 zeigt den dann beobachteten Konzentrationsverlauf, der einen Maximalwert von etwa 51 % ^{15}N ergibt. Dies ist mit den früheren Versuchen in Übereinstimmung und entspricht bei nichteingestelltem Gleichgewicht der Anwesenheit von reinem $^{15}\text{N}^{14}\text{N}$ am schweren Ende. Die hier und bei anderen Analysen beobachtete geringe Überschreitung des Werts $\gamma_s = 0,5$ erklärt sich aus der Anreicherung der im Trenngas in geringer Konzentration vorhandenen $^{15}\text{N}_2$ -Molekeln.

2. Wurden jetzt die Funkenstrecken in Betrieb gesetzt, so erreichte man am schweren Ende in wenigen Tagen Konzentrationen von über 90 % ^{15}N . Einen derartigen typischen Verlauf zeigt Kurve 2, die mit einer etwas höheren Ausgangskonzentration aufgenommen ist. Es liessen sich dann kontinuierlich etwa 2 1/2 Liter Stickstoff mit einem durchschnittlichen Gehalt von 70–80 % ^{15}N gewinnen.

3. Dieses Material wurde teilweise in die Anlage wieder eingefüllt und der Rest sukzessive in Mengen von 300 cm³/Woche erst zwischen Rohr 6 und 7, später zwischen Rohr 3 und 4 eingeschoben. Dafür trat am leichten Ende, das jetzt nicht mehr mit einem Vorratskolben kommunizierte, eine äquivalente abgereicherte Gasmenge aus. Der Anstieg der ^{15}N -Konzentration musste sich natürlich auch in den Analysen am leichten Ende mehr und mehr bemerkbar machen, wodurch man den Füllungsgrad mit ^{15}N abschätzen konnte. Folgende Werte wurden z. B. zeitlich am leichten Ende beobachtet:

Datum 1949:	28. 11.	5. 12.	12. 12.	23. 12.
^{15}N :	2,5%	6,7%	17,4%	31,0%

Am 19. 12. war der Inhalt des schweren Endtrennrohrs von dort angesammelten Sauerstoffspuren durch gelben Phosphor befreit worden. Als darauf am 23. 12. die ^{15}N -Verteilung in der ganzen Anlage durch Gasdichtemessungen überprüft wurde (Kurve 3), ergab sich am schweren Ende zwischen Rohr 9 und 10 folgendes Bild:

Chemisches Molgewicht von $^{15}\text{N}_2$ berechnet:	30,002
Chemisches Molgewicht am schweren Ende gefunden:	30,011
Molgewicht (gefunden — berechnet):	0,009

Damit war das Ziel, reinen schweren Stickstoff zu isolieren, erreicht. Die höchste bisher erhaltene ^{15}N -Konzentration von 72 % hatten Thode & Urey mit dem chemischen Austauschverfahren bekommen¹⁾. Die geringe Diskrepanz zwischen Erwartung und Versuch erklärt sich daraus, dass alle schweren Verunreinigungen, wie Spuren O_2 , CO_2 usw., am schweren Ende quantitativ konzentriert werden. Eine Abschätzung der wirklich erreichten Endkonzentration erhält man aus dem in Kurve 3 Figur 5 dargestellten Konzentrationsverlauf; man findet dann aus dem in gesonderten Versuchen bestimmten Trennfaktor der Anlage am schweren Ende und der Konzentration

¹⁾ H. G. Thode & H. C. Urey, J. Chem. Physics 7, 34 (1939).

von 97,5% ^{15}N zwischen Rohr 6 und 7 eine grösste Konzentration von 99,85% ^{15}N aus den Dichtemessungen.

Weiter lässt sich diese Endkonzentration aus den Bandenphotographien ermitteln, die dazu noch den schätzenswerten Vorteil eines objektiv sichtbaren Beweises der erzielten Anreicherung haben. Daher sei eine Vergrösserung der 1,0-Bande im 2. positiven System des Stickstoffs für verschiedene ^{15}N -Konzentrationen wiedergegeben (Fig. 6). Die Aufnahme wurde so gemacht, dass der 10 mm hohe Spalt eines grossen *Hilger*-Spektrographen durch eine verschiebbare Blende mit 5 sich eben überlappenden Öffnungen von 2,2 mm Höhe nacheinander mit dem Licht von 5 Spektralrohren aus Pyrexglas beleuchtet wurde. Sie enthielten den Stickstoff unter etwa 3,5 mm Druck und wurden durch Aussenelektroden mit Hochfrequenz zum Leuchten angeregt. Man erkennt, wie mit steigender ^{15}N -Konzentration neben dem kräftigen Bandenkopf des $^{14}\text{N}_2$ bei 5% ^{15}N die Köpfe der $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ - und bei 45% die der $^{15}\text{N}_2$ -Banden erscheinen. Dann wendet sich das Blatt, indem bei 93% ^{15}N erst die $^{14}\text{N}_2$ -Bande und schliesslich bei der höchsten Konzentration noch die $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ -Bande verschwindet, so dass die $^{15}\text{N}_2$ -Bande allein übrigbleibt. Man kann auf der Originalplatte

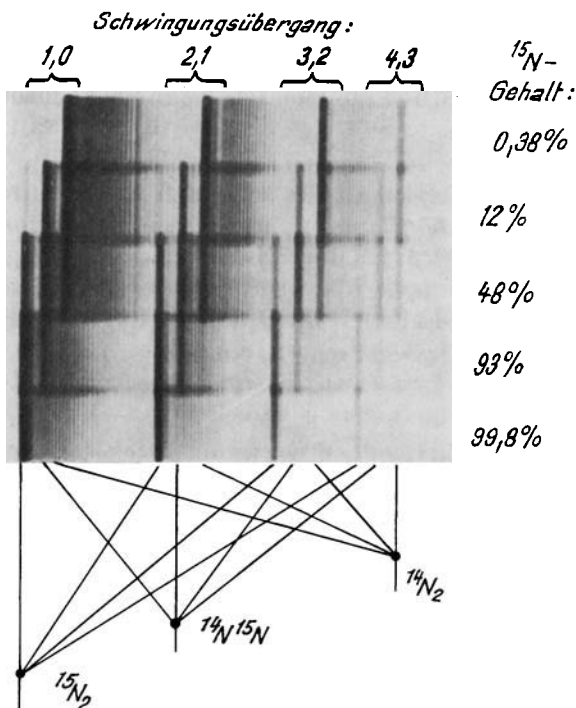


Fig. 6.

Isotopeneffekt in der ultravioletten 1,0-Bande bei 3159 Å im zweiten positiven System des Stickstoffs ($\text{C}^3\Pi_u - \text{B}^3\Pi_g$); Vergrösserung 1:5.

abschätzen, dass in der letzten ^{15}N -Aufnahme die ^{14}N -Konzentration erheblich geringer als die ^{15}N -Konzentration in gewöhnlichem Stickstoff, und zwar ist die Endkonzentration an ^{15}N auf 99,86% zu veranschlagen, was mit der Abschätzung aus der Konzentrationsverteilung gut stimmt¹⁾.

Schliesslich gab noch die massenspektroskopische Analyse für diese schwerste Probe folgende Intensitätsverhältnisse:

Massenzahl 30	29	28
Intensität 1	1:840	1:600

Die Masse 28 stammte eindeutig aus dem Gas. Doch erkennt man, dass sie — falls es sich nur um $^{14}\text{N}_2$ handelt — nicht im thermodynamischen Gleichgewicht mit den übrigen Molekelsorten steht; vielleicht handelt es sich daher um CO-Spuren. Im ungünstigsten Falle ist es wirklich leichter Stickstoff $^{14}\text{N}_2$ und die Hälfte der Masse 29 ebenfalls ^{14}N . Dann wird

$$^{15}\text{N}:^{14}\text{N} = \left(1 + \frac{1}{2 \cdot 840}\right) : \left(\frac{1}{2 \cdot 840} + \frac{1}{600}\right) = 1,0006:0,0023$$

Dies entspricht einem ^{15}N -Gehalt von 99,77% in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der bandenspektroskopischen Analyse und Dichtemessung. Als abgerundeten Wert nehmen wir eine Reinheit von

$$99,8\% \text{ } ^{15}\text{N}$$

für die schwerste Isotopenprobe an.

4. Aus einer Anzahl von Dichtemessungen wurden die Trennfaktoren einzelner Abschnitte und damit nach Gl. (19) die experimentellen charakteristischen Längen ermittelt. Sie sind den theoretischen Werten in Tab. 2, Abschnitt III 6, gegenübergestellt, wobei betont werden muss, dass infolge unvollständiger Gleichgewichtseinstellung und irreversibler Durchmischung die experimentellen l-Werte eher zu gross, die experimentellen F-Werte also zu klein ausfallen. Immerhin hat die relativ kleine Anlage einen totalen Trennfaktor von $6,5 \cdot 556 = 3620$ und ist entsprechend leistungsfähig.

5. Um den theoretischen Transportfaktor zu kontrollieren, wurden nach Einstellung des Beharrungszustandes in einer Woche zwischen R_3 und R_4 allmählich 910 cm³ Stickstoff von Normalbedingungen mit 10,6% ^{15}N eingeführt. Das am leichten Ende austretende Gas enthielt noch 1,8% ^{15}N . Danach wurden von den Rohren 4 bis 10 täglich

$$\frac{910(10,6 - 1,8)}{7 \cdot 100} = 11,4 \text{ cm}^3 \sim 15,3 \text{ mg } ^{15}\text{N}_2$$

aufkonzentriert, so dass 83% des angebotenen schweren Stickstoffs in der Apparatur verblieben. Die Endkonzentration in Rohr 10 wurde dabei auf 35% ^{15}N gehalten, entsprechend einem F*-Wert von

$$\frac{0,35 \cdot (1 - 0,11)}{0,11(1 - 0,35)} = 4,3$$

¹⁾ Siehe M. Hoch & H. R. Weisser, Helv. **33**, 2128 (1950).

Gleichung (22) liefert dann für die engen Rohre 4 mit 10 einen theoretischen Transport von

$$\tau = 0,131 \cdot 0,106 \cdot \frac{556 - 4,3}{556 - 1} \sim 13,8 \text{ mg } ^{15}\text{N}_2$$

der genügend mit dem experimentellen Wert (15,3 mg) stimmt.

6. Insgesamt wurden folgende Gasmengen und Konzentrationen erhalten:

150 cm ³ :	99,8% ¹⁵ N
500 cm ³ :	98,5% ¹⁵ N
500 cm ³ :	85 % ¹⁵ N
900 cm ³ :	48 % ¹⁵ N
2400 cm ³ :	35 % ¹⁵ N

V. Entropie und Thermodiffusion.

1. Zum Schluss gehen wir noch auf den von *K. Schäfer* postulierten Zusammenhang zwischen Entropie und Thermodiffusion ein¹⁾. Danach soll im „Normalfall“, d. h. bei Gasen gleicher Molwärme ohne Dissoziation, die entropiereiche Komponente prinzipiell auf die kalte Seite, in einer Trennanlage also an das schwere Ende diffundieren. Bei einatomigen Gasen ist die entropiereichere tatsächlich stets auch die schwerere Komponente; bei mehratomigen Gasen ist das ebenfalls oft der Fall, aber keineswegs immer. Gerade beim Stickstoff sind alle Voraussetzungen zur Prüfung der Frage, ob bei Isotopen die schwere oder die entropiereichere Komponente auf die kalte Seite, d. h. an das schwere Ende der Trennanlage wandert, gegeben. Denn er besitzt ausser einer grossen Dissoziationsenergie eine hohe charakteristische Temperatur Θ_s für die Schwingungswärme, so dass die Molwärme der Molekelsorten ¹⁴N₂, ¹⁴N¹⁵N und ¹⁵N₂ in dem hier interessierenden Temperaturbereich von 0 bis 700° C praktisch gleich gross ist. So beträgt bei 1000° R der Unterschied in der Molwärme konstanten Druckes zwischen ¹⁴N₂ und ¹⁵N₂ noch nicht 0,6%.

Die Entropie eines idealen zweiatomigen Gases ergibt sich aus der Formel

$$S_{\text{gas}} = \int_0^T \frac{C_p}{T} dT + R \ln \frac{M^{3/2} J g}{p s} + R \ln \frac{2^{9/2} \pi^{7/2} k^{7/2}}{N_L^{3/2} h^5} + \frac{7}{2} R. \quad (23)$$

Hier haben R, π, k, N_L und h die übliche Bedeutung. Das Integral berücksichtigt den Verlauf der Molwärme C_p , diese lässt sich als Summe des temperaturunabhängigen Anteils $C_{p_0} = 7/2 R$ und der Schwingungswärme C_s darstellen. Dabei kann C_s aus der charakteristischen Temperatur Θ_s mit der *Planck-Einstein-Funktion* für einen Freiheitsgrad abgeleitet werden. Im nächsten Glied treten zunächst das Molgewicht M , das spektroskopisch ermittelte Trägheitsmoment J und der Gasdruck p auf, der gleich einer Atmosphäre

¹⁾ *K. Schäfer*, l. c.

gewählt wurde. Im Nenner steht noch die Symmetriezahl der Molekel s und im Zähler das Quantengewicht g . Letzteres ist für den Σ -Grundzustand des Stickstoffs gleich 1, wenn man den vom Kernspin herrührenden Anteil weglässt. Die vom Kernspin kommenden Gewichte sind für die beiden die Molekel aufbauenden Atome 1 und 2 durch

$$g = (2i_1 + 1)(2i_2 + 1)$$

mit dem Kernspin $i = 1$ für ^{14}N und $i = 1/2$ für ^{15}N festgelegt. Die zur Rechnung benutzten Daten für die drei Molekelsorten sind im folgenden zusammengestellt:

	Molgewicht M	Trägheits- moment $J \cdot 10^{40} \text{ gcm}^2$	Kernspin- gewichte g	Symmetrie- zahl s
$^{15}\text{N}_2$	30,002	14,8	4	2
$^{14}\text{N}^{15}\text{N}$	29,004	14,3	6	1
$^{14}\text{N}_2$	28,007	13,8	9	2

Der Verlauf der Gasentropie bei Atmosphärendruck ist für die drei Molekelsorten auf Figur 7a ohne den Anteil des Kernspins und auf Figur 7b mit Kernspin angegeben. Im ganzen Temperaturbereich ist jedesmal die Mischmolekel die entropiereichste Komponente, was vor allem durch ihre kleinere Symmetriezahl bedingt ist. Die Mischmolekel sollte sich also nach *Schäfer's* Annahme unter allen Umständen am schweren Trennrohrende anreichern. Dies ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall: Am schweren Ende sammelt sich vielmehr, wie es die kinetische Theorie der Thermodiffusion vorsieht, aus dem Gemisch der drei Molekelsorten die Komponente mit grösstem Molgewicht, nämlich $^{15}\text{N}_2$ an.

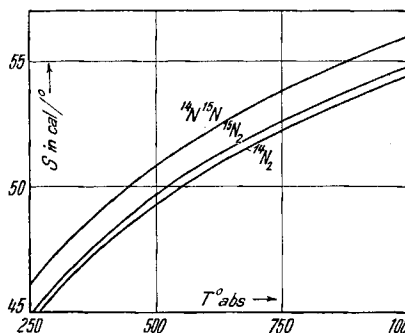


Fig. 7a.

Verlauf der Entropie von Stickstoffgas
ohne Kernspinanteil.

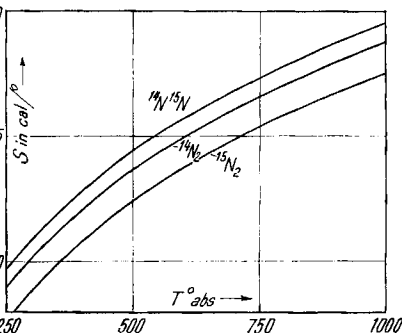


Fig. 7b.

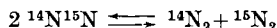
Verlauf der Entropie von Stickstoffgas
mit Kernspinanteil.

In beiden Fällen hat die Mischmolekel eine grössere Entropie als die Reinmolekeln.

2. Die früheren Trennrohrversuche mit Stickstoff liessen bis jetzt immer noch eine (aus verschiedenen Gründen allerdings unwahrscheinliche!) Deutung zu, die das *Schäfer'sche* Postulat zu bestätigen schien. In der Einleitung und bei Kurve 1, Fig. 5, dieser Arbeit haben wir gesehen, dass bei geringen Konzentrationen von ^{15}N im Ausgangsgas am schweren Ende nur $^{15}\text{N}^{14}\text{N}$ abgeschieden wurde. Dieser Befund wurde von uns durch mangelnde Einstellung des isotopen Gleichgewichts erklärt. Es war aber zunächst noch die andere Deutung möglich, dass das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Molekelsorten sich doch einstellte und am schweren Ende $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ im Sinne von *Schäfer* auftrat, weil es die entropiereichste Komponente ist. Zwischen beiden Möglichkeiten hat die vorliegende Arbeit eindeutig entschieden, indem in den Funkenstrecken das isotope Gleichgewicht sicher erzwungen und dann die Abscheidung von $^{15}\text{N}_2$ und nicht von $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$ beobachtet wird. Offenbar kann also das entropische Extremalprinzip als Erklärung für das Zustandekommen der Thermodiffusion in seiner gegenwärtigen Fassung nicht aufrechterhalten werden.

VI. Zusammenfassung.

1. Versucht man aus gewöhnlichem Stickstoff, der 99,24% $^{14}\text{N}_2$ und 0,76% $^{15}\text{N}^{14}\text{N}$ enthält, schweren Stickstoff im Trennrohr zu isolieren, so bekommt man nur das Gas $^{15}\text{N}^{14}\text{N}$ mit 50% ^{15}N , da sich das Gleichgewicht



nicht ohne weiteres einstellt. Durch elektrische Entladungen lässt sich auf dem Umweg über die Rekombination atomaren Stickstoffs dieses Gleichgewicht jedoch „katalysieren“.

2. Die Thermodiffusionsverhältnisse eines solchen Gleichgewichtsgemisches werden erörtert. Es stellt sich heraus, dass in ihm der Konzentrationsgradient an schwerem Stickstoff nur halb so gross wie in einer eingefrorenen Mischung von $^{14}\text{N}_2$ und $^{15}\text{N}_2$ ist.

3. Die Daten einer kompendiösen Trennanlage von nur 3,8 m Bauhöhe werden mitgeteilt und Massnahmen beschrieben, um Drahttrennröhre mit Wechselstrom heizen zu können, ohne dass störende Schwingungen der Heizelemente auftreten.

4. Es wird eine Anreicherung des schweren Stickstoffs bis 99,8% ^{15}N erzielt, die durch Dichtebestimmungen, ultraviolette Bandenaufnahmen und massenspektroskopische Analysen belegt wird.

5. Der Versuch, den Thermodiffusionseffekt auf ein Extremalprinzip der Entropie der Gasmischung zurückzuführen, ist nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in Einklang zu bringen und muss aufgegeben werden.

Zürich, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

269. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. 3. Mitteilung¹⁾.

Glykoside und Aglykone, 65. Mitteilung²⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(20. X. 50.)

Aus insgesamt 12 authentischen Samenproben von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. (vom östlichen Teil der Elfenbeinküste, Togo, Goldküste und Nigeria) konnten nach Fermentierung als Hauptglykoside Sarverosid und Sarmentosid A³⁾ isoliert werden. Daneben wurden in manchen Proben Spuren von Sarmentocymarin sowie ein Nebenprodukt vom Smp. 238—241⁰ (Zers.) gefunden. Einige nicht ganz reife Samenproben gaben auch etwas Substanz Nr. 752 (Smp. ca. 320⁰), die auch in anderen unreifen *Strophanthussamen* vorkommt.

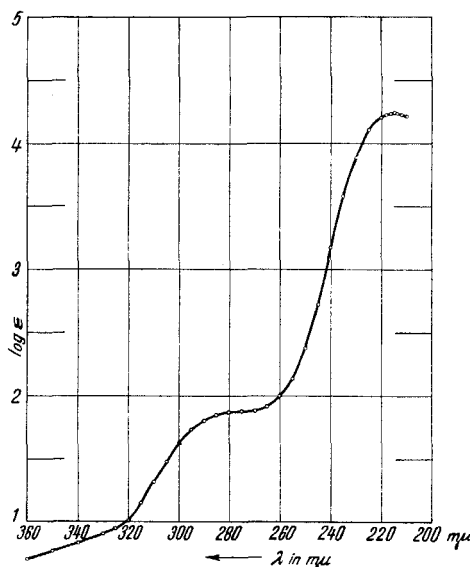


Fig. 1.

Ultraviolett-Absorptionsspektrum von Subst. 762-Acetat in Alkohol⁴⁾. Berechnet auf die Formel $C_{36}H_{50}O_{14}$ (706,76). $\lambda_{\max} = 215 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,24$. Inflexion bei ca. 270—280 $\text{m}\mu$ mit $\log \epsilon = 1,87\text{—}1,88$.

¹⁾ 2. Mitteilung: A. Busaz, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).

²⁾ 64. Mitteilung: A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 1993 (1950).

³⁾ Die bisher als Sarmentosid A bezeichneten Präparate waren nach neueren Befunden wahrscheinlich nicht ganz einheitlich.

⁴⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller, Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel, mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU.

Wir fanden jetzt, dass die Samen von *Str. sarmentosus* *P. DC.* aus den genannten Gegenden auch noch merkliche Mengen von Substanz Nr. 762 enthalten, die wir bisher aus *Str. Gerrardi* *Stapf*¹⁾ und *Str. Courmontii* *Sacl.*²⁾ isoliert haben. Dieser Stoff kristallisiert spontan schwer, leicht aber nach Impfen. Er findet sich bei der von uns verwendeten Aufarbeitung³⁾ im Chloroformextrakt. Als wir die entsprechenden Fraktionen, die teilweise über 2 Jahre gestanden hatten, ohne zu kristallisieren, mit einer Spur Subst. Nr. 762 animpften, trat sofort reichliche Kristallisation ein und die erhaltenen Kristalle waren mit Subst. 762 aus den beiden oben genannten *Strophanthus*-arten identisch. Die Ausbeute betrug ungefähr 0,1—0,4% der ganzen Samen, es handelt sich somit um eines der Hauptglykoside der Samen. Substanz Nr. 762 gab ein kristallisiertes Acetat und ein kristallisiertes Benzoat. Die Analysen passen am besten auf Triacyl-derivate. Wie bei der freien Substanz 762 waren die Methoxylwerte in beiden Fällen zu hoch. Das Ultraviolett-Absorptionsspektrum des Acetates (siehe Kurve) zeigte bei 270—280 $m\mu$ eine ähnliche Inflexion wie dasjenige der freien Substanz 762¹⁾.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

Isolierung von Substanz 762.

Erster Versuch. 2,45 g „Chloroformextrakt“⁴⁾ (aus 500 g Samen „Secomondi C“)⁵⁾ wurden im Januar 1948 an 60 g alkalifreiem Al_2O_3 ⁶⁾ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 250 cm^3 Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1—5 gaben nur 90 mg ätherlösliches Öl (verworfen). Die weiteren Fraktionen blieben einzeln mit wenig Methanol-Äther verdünnt über 2 Jahre stehen, kristallisierten aber nicht. Von Fraktion 8 wurde inzwischen die Hälfte (165 mg) für einen Hydrolyseversuch entnommen. Die Fraktionen 6—18 wurden im April 1950 in wenig Methanol-Äther mit Subst. Nr. 762 (hochschmelzende Form, Präparat aus *Str. Courmontii*, Smp. 223—233°) angeimpft. Bei 6—13 trat relativ rasche Kristallisation ein. Nach 2 Tagen wurde abgenutscht. Ausbeute 541 mg (= 0,1082% der Samen). Die späteren Fraktionen kristallisierten bisher nicht.

Zweiter Versuch. 1,23 g „Chloroformextrakt“ (aus 250 g Samen „Bana-Hill“)⁷⁾ wurden in Methanol-Äther gelöst. Nach Impfen trat rasche Kristallisation ein. Nach 16 Stunden bei 20° wurde abgenutscht und mit Methanol-Äther gewaschen. Umkristallisieren aus viel Methanol durch Einengen gab 162 mg analysenreine Substanz Nr. 762, Smp. 229—233°; $[\alpha]_D^{20} = +28,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1006$ in Methanol). Die vereinigten Mutterlaugen gaben nach Chromatographie noch 11 mg Sarverosid (nicht ganz rein) sowie 102 mg analysenreine Subst. Nr. 762. Totalausbeute 264 mg = 0,105% der Samen.

¹⁾ *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 522 (1950).

²⁾ *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1006 (1950).

³⁾ 2. Mitteilung: *A. Busaz, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 465 (1950).

⁴⁾ Vgl. *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 465 (1950).

⁵⁾ Nr. 8 der Tabelle auf Seite 476 obiger Arbeit.

⁶⁾ Bereitet nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944), Seite 1292, Fussnote 2; reaktiviert bei 190°.

⁷⁾ Vgl. Tabelle auf Seite 476 der 2. Mitteilung.

Nach Mischprobe und Farbreaktion identisch mit authentischem Material aus *Str. Gerrardi Stapf* und *Str. Courmontii Sacf.*

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfungsrückstand
1	Benzol	90 mg ätherlös. Öl
2	Äther	
3	Äther-Chloroform (92:8)	
4	Äther-Chloroform (85:15)	
5	Äther-Chloroform (70:30)	
6	Äther-Chloroform (40:60)	
7	Chloroform	Total 1,856 g Eluat (davon 165 mg [Hälfte von Fraktion 8] für Hydrolyseversuch entnommen). Rest gab total 541 mg krist. Subst. 762 = 1,08‰.
8	Chloroform-Methanol (99:1)	
9	Chloroform-Methanol (99:1)	
10	Chloroform-Methanol (98:2)	
11	Chloroform-Methanol (97:3)	
12	Chloroform-Methanol (96:4)	
13	Chloroform-Methanol (94:6)	
14	Chloroform-Methanol (92:8)	205 mg amorphes gelbes Eluat
15	Chloroform-Methanol (90:10)	
16	Chloroform-Methanol (88:12)	
17	Chloroform-Methanol (85:15)	
18	Chloroform-Methanol (80:20)	
19	Chloroform-Methanol (70:30)	385 mg braungrünes amorphes Eluat
20	Chloroform-Methanol (60:40)	
21	Chloroform-Methanol (45:55)	
22—24	99,5% Gemisch ¹⁾ + 0,5% Eisessig	
25—26	99 % Gemisch ¹⁾ + 1 % Eisessig	
27—28	98,5% Gemisch ¹⁾ + 1,5% Eisessig	

Weitere Versuche. Alle weiteren noch vorhandenen „Chloroformextrakte“ der früher untersuchten Samenproben wurden wie beim zweiten Versuch behandelt, nur dass von einer Chromatographie abgesehen wurde. Die in folgender Tabelle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die erhaltenen Rohkristalle.

Samenprobe		„Chloroform-extrakt“	Daraus erhaltene Subst. Nr. 762	
Menge	Nr. und Bezeichnung ²⁾		Ausbeute (roh)	Smp. der Rohkristalle
80 g	Nr. 1 „Kumasi“	0,79 g	0,07 g = 0,09 %	220—230° (kleiner Rest bei 280° ³⁾)
250 g	Nr. 5 „Pewa B“	2,33 g	0,58 g = 0,232%	224—234°
400 g	Nr. 7 „Sekomondi B“	4,4 g	1,58 g = 0,395%	221—231°
400 g	Nr. 9 „Sekomondi D“	2,5 g	0,810 g = 0,202%	225—230°

¹⁾ Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1), Verhältnis der Volumina.

²⁾ Vgl. Tabelle auf Seite 476 der 2. Mitteilung.

³⁾ Aus diesem Extrakt wurde zuerst eine kleine Menge hochschmelzender Kristalle (Smp. 250—300°) isoliert, die mit H₂SO₄ keine Färbung gaben. Offenbar enthielten die rohen Kristalle von Nr. 762 noch etwas davon.

Substanz Nr. 762 aus *Strophanthus sarmentosus* P. DC.

Zur Reinigung wurde in frisch über Na destilliertem Dioxan heiss gelöst, mit Methanol verdünnt, filtriert und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand gab aus heissem Methanol farblose Nadeln, Smp. 230—233°; $[\alpha]_D^{20} = +28,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,5685$ in Methanol).

15,695 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,445^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinechen eingewogen. Kein Gewichtsverlust.

3,878 mg Subst. gaben 8,845 mg CO₂ und 2,580 mg H₂O (OAB)

C₃₀H₄₄O₁₁ (580,65) Ber. C 62,06 H 7,64% Gef. C 62,24 H 7,44%

Legal-Reaktion: positiv (rot), Keller-Kiliani-Reaktion: negativ (farblos), Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ genau wie Sarverogenin. Mischprobe mit der hochschmelzenden Form¹⁾ von Subst. Nr. 762 aus Str. Gerrardi und Str. Courmontii gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Mischprobe mit Sarverogenin (vom Smp. 223—225°) schmolz bei 187—210°.

Acetat. 48 mg Subst. Nr. 762 aus Str. sarmentosus wurden mit 0,3 cm³ abs. Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 24 Stunden bei 35° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung (mit Chloroform-Äther) gab 53 mg farblores Neutralprodukt. Aus Aceton-Äther 40 mg feine Nadelchen, Smp. 264—266°. $[\alpha]_D^{22} = +21,0^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,7321$ in Chloroform).

17,332 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = 0,365^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet (Schweinechen). Gewichtsverlust 0,54; 1,93%. Aschefrei.

4,197 mg Subst. gaben 9,365 mg CO₂ und 2,570 mg H₂O (OAB)

3,339 mg Subst. gaben 7,52 mg CO₂ und 2,10 mg H₂O (S. W.)

3,108 mg Subst. verbr. 1,881 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C₃₆H₅₀O₁₄ Ber. C 61,20 H 7,11 —OCH₃ 4,39%
(706,70) Gef. „ 60,89; 61,46 „ 6,85; 7,04 „ 6,05%

Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: blassrosa → hellblau, also wie freie Subst. Nr. 762, aber weniger intensiv. Dasselbe Acetat wurde aus einer Probe von Subst. 762 aus Str. Gerrardi erhalten (Mischprobe).

Benzoat. 60 mg Subst. Nr. 762, reinste tiefschmelzende Form (Smp. 217—219°) aus Str. Gerrardi wurden in 1 cm³ abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,3 cm³ reinstem Benzoylchlorid versetzt und 20 Stunden unter H₂O-Ausschluss bei 20° stehengelassen. Die ursprünglich farblose Lösung färbte sich dabei nach einigen Minuten rosa und war am Schluss braun-orange. Es wurde mit 0,2 cm³ Methanol versetzt und noch 2 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde in Chloroform-Äther (1:4) gelöst, mehrmals mit verd. HCl, Sodaaflösung und Wasser gewaschen (Hauptanteil der Farbe wurde dabei mit der HCl entfernt), über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und im Hochvakuum bei 60° vom Benzoesäure-methylester befreit. Der Rückstand (107 mg) wurde an 3 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. — Die mit Benzol-Chloroform-Gemischen (von 15—80% Chloroformgehalt) sowie mit reinem Chloroform eluierten Fraktionen gaben insgesamt 85 mg farblores Material. Aus Methanol rhombisch begrenzte, farblose Plättchen, Smp. 264—266°; $[\alpha]_D^{22} = +38,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1501$ in Chloroform).

11,508 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,44^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100°; Gewichtsverlust 1,9%.

3,154 mg Subst. gaben 7,98 mg CO₂ und 1,76 mg H₂O (S. W.)

C₅₁H₅₆O₁₄ (892,96) Ber. C 68,59 H 6,31% Gef. C 69,04 H 6,24%

¹⁾ Vgl. J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 1012 (1950).

Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer in Äther und Methanol. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 gleich wie beim Acetat.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung E. Thommen) (OAB), bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dozent Dr. E. Wiesenberger, Graz (S. W.).

Zusammenfassung.

Aus den Samen von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. (aus dem östlichen Teil der Elfenbeinküste, Togo, Goldküste und Nigeria) liess sich nach Fermentierung neben den früher beschriebenen Glykosiden in 0,1–0,4% Ausbeute auch noch Substanz Nr. 762 isolieren. Der Stoff gab ein krist. Acetat sowie ein krist. Benzoat. Es scheint sich dabei um Triacylderivate zu handeln.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

270. Zur Bildung von Serin und Glykokoll im tierischen Organismus

von R. Krueger.

(20. X. 50.)

Serin und Glykokoll brauchen dem Körper nicht mit der Nahrung zugeführt zu werden, sie sind entbehrliche Aminosäuren. Sie können im Organismus synthetisiert werden, höchstwahrscheinlich durch Aminierung eines vorgebildeten Kohlenstoffskeletts. Untersuchungen von *Shemin*¹⁾, *Greenberg* und Mitarbeitern²⁾, sowie *Sakami*³⁾ haben ergeben, dass die Ratte Serin in Glykokoll und Glykokoll in Serin umwandeln kann. Diese Feststellungen haben die Suche nach der Herkunft des Kohlenstoffskeletts nicht vereinfacht, sondern erschwert; müssen doch jetzt bei den Untersuchungen immer beide Aminosäuren gleichzeitig in Betracht gezogen werden. Auch erhebt sich die weitere Frage, ob für Serin und Glykokoll verschiedene Entstehungsmöglichkeiten vorhanden sind, oder ob sich beide aus dem gleichen Kohlenstoffskelett herleiten. Eine kürzlich vorgebrachte Hypothese nimmt an, dass zuerst Serin, hieraus dann Glykokoll entstände. Sie geht vom Prinzip der Umkehrbarkeit enzymatischer Reaktionen (nicht von direkten experimentellen Beweisen) aus und kam wie folgt zustande. *Chargaff & Sprinson*⁴⁾ hatten festgestellt, dass Serin durch

¹⁾ D. Shemin, J. Biol. Chem. **162**, 297 (1946).

²⁾ T. Winnick, F. Friedberg & D. M. Greenberg, J. Biol. Chem. **175**, 117 (1948); T. Winnick, J. Moring-Claesson & D. M. Greenberg, ebendort S. 127.

³⁾ W. Sakami, J. Biol. Chem. **176**, 995 (1948); **178**, 519 (1949).

⁴⁾ E. Chargaff & D. E. Sprinson, J. Biol. Chem. **148**, 249 (1943).

Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer in Äther und Methanol. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 gleich wie beim Acetat.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung E. Thommen) (OAB), bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dozent Dr. E. Wiesenberger, Graz (S. W.).

Zusammenfassung.

Aus den Samen von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. (aus dem östlichen Teil der Elfenbeinküste, Togo, Goldküste und Nigeria) liess sich nach Fermentierung neben den früher beschriebenen Glykosiden in 0,1–0,4% Ausbeute auch noch Substanz Nr. 762 isolieren. Der Stoff gab ein krist. Acetat sowie ein krist. Benzoat. Es scheint sich dabei um Triacylderivate zu handeln.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

270. Zur Bildung von Serin und Glykokoll im tierischen Organismus

von R. Krueger.

(20. X. 50.)

Serin und Glykokoll brauchen dem Körper nicht mit der Nahrung zugeführt zu werden, sie sind entbehrliche Aminosäuren. Sie können im Organismus synthetisiert werden, höchstwahrscheinlich durch Aminierung eines vorgebildeten Kohlenstoffskeletts. Untersuchungen von *Shemin*¹⁾, *Greenberg* und Mitarbeitern²⁾, sowie *Sakami*³⁾ haben ergeben, dass die Ratte Serin in Glykokoll und Glykokoll in Serin umwandeln kann. Diese Feststellungen haben die Suche nach der Herkunft des Kohlenstoffskeletts nicht vereinfacht, sondern erschwert; müssen doch jetzt bei den Untersuchungen immer beide Aminosäuren gleichzeitig in Betracht gezogen werden. Auch erhebt sich die weitere Frage, ob für Serin und Glykokoll verschiedene Entstehungsmöglichkeiten vorhanden sind, oder ob sich beide aus dem gleichen Kohlenstoffskelett herleiten. Eine kürzlich vorgebrachte Hypothese nimmt an, dass zuerst Serin, hieraus dann Glykokoll entstände. Sie geht vom Prinzip der Umkehrbarkeit enzymatischer Reaktionen (nicht von direkten experimentellen Beweisen) aus und kam wie folgt zustande. *Chargaff & Sprinson*⁴⁾ hatten festgestellt, dass Serin durch

¹⁾ D. Shemin, J. Biol. Chem. **162**, 297 (1946).

²⁾ T. Winnick, F. Friedberg & D. M. Greenberg, J. Biol. Chem. **175**, 117 (1948); T. Winnick, J. Moring-Claesson & D. M. Greenberg, ebendort S. 127.

³⁾ W. Sakami, J. Biol. Chem. **176**, 995 (1948); **178**, 519 (1949).

⁴⁾ E. Chargaff & D. E. Sprinson, J. Biol. Chem. **148**, 249 (1943).

Bact. coli zu Brenztraubensäure und Ammoniak desaminiert werden kann. Sie nahmen auf Grund ihrer Versuche den folgenden Reaktionsmechanismus an:



Ihre Befunde wurden von *Binkley*¹⁾ erweitert, die die Existenz einer sog. Serindehydrase auch für tierische Gewebe nachwies, indem sie die Endprodukte der Reaktion bestimmte. *Buchanan* und Mitarbeiter²⁾ und *Anker*³⁾, die in Isotopenversuchen das Hervorgehen der korrespondierenden C-Atome des Glykokolls aus Milchsäure bzw. Brenztraubensäure fanden, erklärten ihre Ergebnisse durch die Umkehrung der obenstehenden Reaktionsfolge und durch die weitere Annahme, dass aus dem entstandenen Serin Glykokoll gebildet worden sei.

Wenn diese Anschauung von der Serinentstehung zutrifft, muss man erwarten, dass es nach Verabreichung von Brenztraubensäure oder ihrer Vorstufen (Kohlehydrate) zur Anhäufung von Serin in der Leber kommt. Dass nicht essentielle Aminosäuren nach Zufuhr ihrer Vorstufen in der Leber und im Blut ansteigen, haben wir früher gezeigt⁴⁾. Füttert man jedoch Kohlehydrate im Überschuss, steigt der Seringehalt der Rattenleber nicht an. Dagegen lässt sich das freie Serin der Leber durch Fütterung von viel Fett stark vermehren⁵⁾. Aus diesem Verhalten, und weil das Glykokoll im Gegensatz hierzu auch nach Kohlehydrat- und Brenztraubensäureverabreichung stark erhöht wird, haben wir geschlossen, dass das Serin im wesentlichen nicht aus Brenztraubensäure, sondern aus Spaltprodukten des Fettstoffwechsels entstehe⁶⁾. Daraufhin haben wir zuerst zu entscheiden versucht, ob für die Serinbildung die Glycerin- oder die Fettsäurekomponente verantwortlich sei. Wir fanden hohe Serinwerte in der Leber nur nach Injektion verschiedener Fettsäuren, Glycerin beeinflusste den Seringehalt gar nicht.

In dieser Arbeit soll nun berichtet werden, wie Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure als Fettabbauprodukte und im Gegensatz hierzu Brenztraubensäure als hypothetische Vorstufe des Serins, auf den Serin- und Glykokollgehalt der Leber wirkten.

¹⁾ *F. Binkley*, *J. Biol. Chem.* **150**, 261 (1943).

²⁾ *J. Buchanan*, *J. Sonne & A. Delluva*, *J. Biol. Chem.* **173**, 81 (1948).

³⁾ *H. Anker*, *J. Biol. Chem.* **176**, 1337 (1948).

⁴⁾ *O. Wiss & R. Krueger*, *Helv.* **31**, 1774 (1948); *O. Wiss*, *Helv.* **32**, 154 (1948).

⁵⁾ *R. Krueger & O. Wiss*, *Helv.* **32**, 1341 (1949).

⁶⁾ *R. Krueger*, *Helv.* **33**, 233 (1950).

Experimenteller Teil.

1. Methodik. Die Acetessigsäure wurde nach *Ceresole*¹⁾ aus ihrem Äthylester dargestellt, über das Bariumsalz gereinigt und als Natriumsalz verwendet. Die Lösung wurde erst kurz vor dem Versuch hergestellt und ihrer Zersetzlichkeit wegen unter Eis aufbewahrt. Die L- β -Oxybuttersäure wurde nach *Shaffer & Marriot*²⁾ als Zink-Calciumsalz hergestellt und vor dem Versuch mit NaOH in das Natriumsalz übergeführt. Die Brenztraubensäure (*Hoffmann-La Roche*) wurde ebenfalls als Natriumsalz verabreicht.

Zu den Versuchen verwendeten wir gleichwertige junge Ratten von 100–130 g Gewicht, sie entstammten einer Zucht. Vor dem Versuch hungerten sie 14 Stunden. Die Tiere wurden in Gruppen von je 8–10 Individuen zusammengefasst, jeder Gruppe 2mal, im Abstand von 2 Stunden, eine intramuskuläre Injektion (Hinterschenkel) von 100 mg der fraglichen Substanz in 1 cm³ Wasser verabreicht. Eine Tiergruppe diente als Kontrolle, wir gaben ihr 1 cm³ physiologische Kochsalzlösung. 1½ Stunden nach der zweiten Injektion wurden alle Tiere durch Dekapitation möglichst rasch hintereinander getötet und die Lebern entnommen. Um bei allen Tieren die gleichen Zeitabstände zwischen Injektion und Tötung einzuhalten, wurden die Lebern sofort in flüssige Luft geworfen und darin bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt. Sie wurden erst vor dem Verreiben gewogen, da in der flüssigen Luft leicht kleine Stückchen abbrechen. Der Extrakt wurde in der bei uns üblichen Weise nach Verreiben mit Seesand durch Fällung des Eiweisses mit Wolframsäure hergestellt, die Endverdünnung betrug 1:10. Ausserdem haben wir noch einige Operationen an Kaninchen ausgeführt. Wir injizierten den mit Numal (*Hoffmann-La Roche*) narkotisierten Tieren β -Oxybuttersäure in eine Mesenterialvene und massen das Serin in nacheinander exzidierten kleinen Leberstückchen. Die Technik dieser Versuche ist bereits früher (loc. cit.) kurz geschildert worden. Das Serin bestimmten wir in allen Fällen nach *Dunn* und Mitarbeitern³⁾ mit *Leuconostoc mesenteroides* P-60⁴⁾. Wir haben uns davon überzeugt, dass Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure und Brenztraubensäure in den verwendeten Konzentrationen keinerlei Wachstumswirkung auf diesen Stamm besitzen. Das Glykokoll wurde nach der eigenen Methode⁵⁾ bestimmt.

2. Operationsversuche. Zur Entscheidung der Frage, ob die Möglichkeit einer Serinbildung aus den Ketonkörpern überhaupt bestände, haben wir zuerst operative Vorversuche ausgeführt. Wegen ihrer Beständigkeit haben wir β -Oxybuttersäure zur Injektion am Kaninchen verwendet⁶⁾. Die Dosis (siehe Tab. 1) wurde möglichst niedrig

Tabelle 1.

Tiergewicht	2,55 kg	2,5 kg	2,4 kg
L- β -Oxybuttersäure injiziert . . .	170 mg	170 mg	170 mg
	freies L-Serin in mg%		
Leberstück vor Injektion	47,8	33,0	29,4
15 Min. nach Injektion	69,7	57,1	41,2
30 Min. nach Injektion	38,5	51,2	41,7
45 Min. nach Injektion	33,7	27,0	41,2

¹⁾ *M. Ceresole*, B. **15**, 1327 (1882).

²⁾ *P. Shaffer & W. Marriot*, J. Biol. Chem. **16**, 268 (1913).

³⁾ *M. Dunn, S. Shankman, M. Camien, W. Frankl & L. Rockland*, J. Biol. Chem. **156**, 703 (1944).

⁴⁾ Für die grosszügige Überlassung von Aminosäuren für die mikrobiologischen Bestimmungen habe ich der Fa. *Hoffmann-La Roche* zu danken.

⁵⁾ *R. Krueger*, Helv. **32**, 238 (1949).

⁶⁾ Die Tiere hatten vor dem Versuch einen Tag lang gehungert.

gewählt, um den Stoffwechsel nicht zu stark zu belasten. Aus der nachfolgenden Zusammenstellung ist zu ersehen, dass Injektion von β -Oxybuttersäure den Serinegehalt der Kaninchenleber bis zu 73% zu erhöhen vermag.

Ebenso durchgeführte Versuche mit Injektion von physiologischer Kochsalzlösung hatten das gleiche Ergebnis wie früher (loc. cit.); es erfolgte langsames, kontinuierliches Absinken der Serinwerte.

3. Vergleichende Untersuchung an Tiergruppen. 2 Gruppen junger Ratten (je 10 Tiere) wurde je 100 mg β -Oxybuttersäure (den Kontrolltieren entsprechend physiologische Kochsalzlösung) intramuskulär injiziert. Die im Vergleich zu den intravenös verabreichten Mengen hohe Dosis war nötig, um die durch die Resorption aus dem Muskel eintretende Verzögerung auszugleichen. Tiergewicht durchschnittlich 100 g.

Tabelle 2.

Injiziert	Tiere	Extremwerte	Mittel	P <	Tiere	Extremwerte	Mittel	P <
		L-Serin in mg%				Glykokoll in mg%		
0,9% NaCl β -Oxybuttersäure	9	43,0—	75,0	0,01	10	71,0—	84,0	0,01
	10	61,0—	103,0		10	65,0—	120,0	
			57,4				77,4	
			76,6				100,6	

In der Tabelle geben wir nicht alle Einzelwerte, sondern die Anzahl der Tiere, die Extremwerte und den Mittelwert jeder Tiergruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem t-Test *Fisher's*¹⁾ auf Signifikanz geprüft. Wie ersichtlich, findet sich sowohl für das Serin, als auch für das Glykokoll eine signifikante Erhöhung der Leberwerte an freier Aminosäure, wenn β -Oxybuttersäure eingespritzt worden war.

In einem weiteren Versuch haben wir dann die Wirkungen von β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure mit der Brenztraubensäure verglichen. Die Tiere hatten 120—130 g Gewicht, sie bekamen 100 mg der Ketokörper und 110 mg Brenztraubensäure intramuskulär injiziert. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3.

Injiziert	Tiere	Extremwerte	Mittel	P <	Tiere	Extremwerte	Mittel	P <
		L-Serin in mg%				Glykokoll in mg%		
0,9 NaCl β -Oxybuttersäure Acetessigsäure Brenztraubensäure	6	36,5—52,3	45,2	0,001	8	60,8— 84,7	77,4	0,001
	7	62,0—77,0	66,9		7	90,8—117,0	98,0	
	9	58,5—77,3	64,5	0,001	8	66,0—117,0	88,5	(0,1)
	6	40,0—53,0	48,0	(0,5)	8	79,1—116,2	95,3	0,01

Die unter „P“ angegebenen Zahlen geben die Signifikanz der Unterschiede zwischen den mit den drei Substanzen behandelten Tiergruppen und der nur mit Kochsalzlösung injizierten Tiergruppe an. Für ein eindeutig signifikantes Ergebnis ist zu verlangen, dass $P < 0,01$. Die eingeklammerten Zahlen $P < 0,5$ und $0,1$ zeigen an, dass keine signifikanten Unterschiede bestehen.

¹⁾ R. A. Fisher, Statistical methods for research workers. Oliver and Boyd, London 1950.

Es hat sich also in diesem Versuch vor allem herausgestellt, dass der Gehalt der Rattenleber an freiem Serin durch Brenztraubensäuregabe nicht erhöht wird. Dagegen nimmt das Serin in erheblichem Masse zu, wenn man die gleichen Mengen Ketokörper, β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure injiziert. Interessanterweise steht das Glykokoll auch in diesem Versuch wieder im Gegensatz zum Serin: die Brenztraubensäure verursacht hier einen signifikanten Anstieg der Werte gegenüber den Kontrolltieren, die Acetessigsäure lässt den Glykokollgehalt unbeeinflusst, während die β -Oxybuttersäure ihn ebenfalls ansteigen lässt.

Besprechung der Ergebnisse.

1. Serinbildung. In der Einleitung wurde eine Hypothese beschrieben, nach der das Serin im Körper durch Aminierung der Brenztraubensäure und nachfolgende Oxydation des β -C-Atoms entstehen soll. Aus unseren Experimenten geht jedoch hervor, dass Kohlehydrate (loc. cit.) und vor allem Brenztraubensäure selbst den Seringehalt der Rattenleber auch nach Zufuhr hoher Dosen nicht zu steigern vermögen. Andere entbehrliche freie Aminosäuren steigen nach Zufuhr ihrer Vorläufersubstanzen in der Leber erheblich an. Das gleiche ist auch für das Serin zu erwarten. Das Serin wird jedoch nur durch Fütterung von viel Fett oder Injektion von Fettsäuren oder Ketokörpern (β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure) in der Leber vermehrt. Es erscheint daher sehr unwahrscheinlich, dass die direkte Entstehung des Serins aus Brenztraubensäure einen wesentlichen Stoffwechselvorgang darstellt. Vielmehr weisen die Experimente mit den Ketokörpern erneut auf den Zusammenhang zwischen Fettstoffwechsel und Serinsynthese hin. Eine direkte Umwandlung der Ketokörper in Serin scheint mir allerdings kaum möglich; es wäre nicht recht zu verstehen, wie das α -C-Atom aminiert werden sollte, auch die Abspaltung des γ -C-Atoms wäre, auch oxydativ, schwer vorstellbar. Es muss eher daran gedacht werden, dass die Ketokörper nicht die letzte Vorstufe des Serins darstellen; sondern das Serin erst aus einem weiteren Kondensationsprodukt sich herleitet.

2. Glykokollbildung. Die eingangs erwähnte Hypothese nimmt eine Glykokollentstehung aus dem Serin an. Wenn das zuträfe, müsste man erwarten, dass eine gesteigerte Glykokollbildung gleichzeitig mit einer gesteigerten Serinbildung auftritt und von dieser abhängig ist. Das ist jedoch nicht der Fall. Das Leberglykokoll steigt nach Kohlehydratfütterung, das Serin nicht. Das Glykokoll wird durch Brenztraubensäuregabe erhöht, das Serin bleibt hiervon unbeeinflusst. Dieses Verhalten kann man mit einer Glykokollbildung allein aus Serin nicht erklären. Vielmehr bedeutet es eine weitere Stütze früherer Untersuchungen über die Herkunft des Glykokolls¹⁾, die ergaben, dass das Glykokoll unter Aminierung direkt aus Brenztraubensäure gebildet werden kann. Die Funktion der β -Oxybuttersäure bei der Glykokollbildung bedarf zu ihrer Aufklärung noch

¹⁾ R. Krueger, Helv. **33**, 233 (1950).

weiterer Versuche, immerhin erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass der tierische Körper neben der Glykokollbildung aus Brenztraubensäure noch über andere Möglichkeiten der Glykokollsynthese verfügt.

Fräulein *N. Karlen* danke ich für ihre Hilfe bei den Versuchen.

Zusammenfassung.

1. Lebenden Kaninchen wurde in eine Mesenterialvene *L*- β -Oxybuttersäure injiziert und das freie Serin der Leber in nacheinander exzidierten kleinen Leberstückchen gemessen. Es wurde 15 Minuten nach der Injektion ein Anstieg der Serinwerte bis um 73% gefunden.

2. Gruppen junger Ratten wurde *L*- β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Brenztraubensäure intramuskulär injiziert, um den Einfluss dieser Substanzen auf den Serin- und Glykokollgehalt der Leber festzustellen. Die Ketokörper bewirkten eine signifikante Erhöhung des Seringehalts der Rattenleber, während Brenztraubensäureinjektion keinen Einfluss hatte. Das Glykokoll zeigte signifikanten Anstieg nach Injektion von Brenztraubensäure und *L*- β -Oxybuttersäure, Acetessigsäuregabe beeinflusste den Glykokollgehalt der Leber nicht in signifikanter Weise.

Die Serin- und Glykokollsynthese im tierischen Organismus wird diskutiert.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

271. Über die Anwendbarkeit der Theorie der linearen Diffusion bei Elektrolysen innerhalb Aufschlammungen fester Stoffe

von *N. Ibl* und *G. Trümpler*.

(20. X. 50.)

Einleitung.

In einer früheren Arbeit¹⁾ ist die auflockernde Wirkung einer Aufschlammung eines festen Stoffes (BaSO_4) auf die elektrolytische Abscheidung von Kupfer untersucht worden. Die dabei gemachten Beobachtungen wurden vor allem darauf zurückgeführt, dass die BaSO_4 -Aufschlammung die Konvektionsströmungen, die bei einer gewöhnlichen Elektrolyse auch im ungerührten Bade²⁾ stets vor-

¹⁾ *N. Ibl & G. Trümpler*, *Helv.* **33**, 1370 (1950).

²⁾ In einem ungerührten Bad kommen die Konvektionsströmungen hauptsächlich daher, dass die sich bei der Elektrolyse verdünnenden oder konzentrierenden Teile des Elektrolyten nicht die gleiche Dichte wie die übrige Lösung haben.

weiterer Versuche, immerhin erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass der tierische Körper neben der Glykokollbildung aus Brenztraubensäure noch über andere Möglichkeiten der Glykokollsynthese verfügt.

Fräulein *N. Karlen* danke ich für ihre Hilfe bei den Versuchen.

Zusammenfassung.

1. Lebenden Kaninchen wurde in eine Mesenterialvene *L*- β -Oxybuttersäure injiziert und das freie Serin der Leber in nacheinander exzidierten kleinen Leberstückchen gemessen. Es wurde 15 Minuten nach der Injektion ein Anstieg der Serinwerte bis um 73% gefunden.

2. Gruppen junger Ratten wurde *L*- β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Brenztraubensäure intramuskulär injiziert, um den Einfluss dieser Substanzen auf den Serin- und Glykokollgehalt der Leber festzustellen. Die Ketokörper bewirkten eine signifikante Erhöhung des Seringehalts der Rattenleber, während Brenztraubensäureinjektion keinen Einfluss hatte. Das Glykokoll zeigte signifikanten Anstieg nach Injektion von Brenztraubensäure und *L*- β -Oxybuttersäure, Acetessigsäuregabe beeinflusste den Glykokollgehalt der Leber nicht in signifikanter Weise.

Die Serin- und Glykokollsynthese im tierischen Organismus wird diskutiert.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

271. Über die Anwendbarkeit der Theorie der linearen Diffusion bei Elektrolysen innerhalb Aufschlammungen fester Stoffe

von *N. Ibl* und *G. Trümpler*.

(20. X. 50.)

Einleitung.

In einer früheren Arbeit¹⁾ ist die auflockernde Wirkung einer Aufschlammung eines festen Stoffes (BaSO_4) auf die elektrolytische Abscheidung von Kupfer untersucht worden. Die dabei gemachten Beobachtungen wurden vor allem darauf zurückgeführt, dass die BaSO_4 -Aufschlammung die Konvektionsströmungen, die bei einer gewöhnlichen Elektrolyse auch im ungerührten Bade²⁾ stets vor-

¹⁾ *N. Ibl & G. Trümpler*, *Helv.* **33**, 1370 (1950).

²⁾ In einem ungerührten Bad kommen die Konvektionsströmungen hauptsächlich daher, dass die sich bei der Elektrolyse verdünnenden oder konzentrierenden Teile des Elektrolyten nicht die gleiche Dichte wie die übrige Lösung haben.

handen sind, sehr vollständig unterdrückt. Unter diesen Bedingungen sinkt bei konstanter Badspannung die Konzentration in unmittelbarer Nähe der Kathode viel mehr ab, als wenn keine Aufschlammung vorhanden ist, und sie wird — schon bei verhältnismässig geringen Badspannungen — nach einiger Zeit vernachlässigbar klein gegenüber derjenigen im Inneren des Elektrolyten, so dass der dann fließende Strom der Grenzstrom ist. Während bei einer gewöhnlichen Elektrolyse die Dicke der Diffusionsschicht in der Regel angenähert konstant bleibt, weil von einer gewissen Entfernung der Elektrode an die Konvektionsströmungen den Konzentrationsausgleich besorgen, wird sich in unserem Fall das Diffusionsgebiet bei fortschreitender Elektrolysedauer immer mehr in das Innere des Elektrolyten hinein ausdehnen; das Diffusionsgefälle in unmittelbarer Nähe der Kathode, das schlussendlich massgebend ist für die Grösse des fließenden Stromes, wird folglich immer flacher, so dass der Strom dauernd absinkt.

Die theoretische Zeitabhängigkeit sowie die absolute Grösse eines bei Abwesenheit von Konvektionsströmungen fließenden Grenzstroms können nun aus den Diffusionsgesetzen abgeleitet werden. Für den Fall, dass die Diffusion linear ist¹⁾ und die abscheidbaren Kationen nur unter dem Einfluss der Diffusion an die Kathode gelangen²⁾, dass ferner die Anode unpolarisiert ist und die ganze Konzentrationspolarisation an der Kathode erfolgt, erhält man die einfache Beziehung:

$$i\sqrt{t} = AFzC\sqrt{\frac{D}{\pi}} = \text{konst.}^3)^4) \quad (1)$$

Hierin bedeuten: i die Stromstärke, t die Zeit (Elektrolysebeginn bei $t = 0$), C die Konzentration des abscheidbaren Kations im Inneren der Lösung, D seinen Diffusionskoeffizienten, F die *Faraday*'sche Zahl, z die Wertigkeit des Elektrodenvorgangs und schliesslich A die Fläche der Kathode.

Durch die Bestimmung der Zeitabhängigkeit des Stroms kann also auf quantitative Weise untersucht werden, ob die eingangs erwähnten Annahmen im Falle der Elektrolysen in BaSO_4 -Aufschlämmungen tatsächlich zutreffen. Gleichzeitig geben uns diese Elektrolysen auch eine neue Möglichkeit, die Anwendbarkeit von Gl. (1) experimentell zu prüfen.

¹⁾ Das heisst, dass die Elektrode flach ist und das Elektrolysiergefäss überall den gleichen Querschnitt wie die Elektrodenfläche hat.

²⁾ Das heisst, dass der Einfluss des elektrischen Feldes vernachlässigbar ist, was durch Zusatz eines genügenden Überschusses eines nicht abscheidbaren Elektrolyten realisiert wird.

³⁾ *F. G. Cottrell*, Z. physikal. Ch. **42**, 385 (1903).

⁴⁾ *I. M. Kolthoff & J. J. Lingane*, Polarography, S. 16 (1946).

Versuchsergebnisse¹⁾a) Elektrolysen mit verdünnten CuSO_4 -Lösungen.

Die Elektrolysen wurden prinzipiell in der gleichen Weise wie bei der Untersuchung des Einflusses mechanischer Hindernisse auf die Form von elektrolytisch abgeschiedenem Kupfer²⁾ ausgeführt.

Als Elektrolysezelle diente ein vertikales Glasrohr von $5,9 \text{ cm}^2$ Querschnitt, dessen unteres Ende durch die angekittete Cu-Kathode verschlossen war. Auf der Kathode befand sich eine Aufschlammung von feinpulverigem BaSO_4 in der jeweils verwendeten Lösung, wobei dieses vor jedem Versuch aufgewirbelt und dann während 12 Stunden absitzen gelassen wurde. Die Anode befand sich oben, ausserhalb der Aufschlammung von BaSO_4 , so dass sie praktisch unpolarisiert war. Alle Versuche wurden in N_2 -Atmosphäre und bei einer auf $0,1^\circ$ konstant gehaltenen Temperatur ausgeführt. Die Möglichkeit jeglicher Erschütterungen wurde sorgfältig vermieden. Die an die Zelle gelegte Spannung wurde konstant gehalten und betrug 0,2, 0,5, resp. 0,8 V. Als Elektrolyt wurden zunächst nur verdünnte CuSO_4 -Lösungen (1/100-m.) verwendet, da die Beziehung (1) unter der Voraussetzung idealer Lösungen abgeleitet ist; als Leitelektrolyt diente 1-m. Na_2SO_4 . Für die Gültigkeit der Gleichung $i/\sqrt{t} = \text{konst.}$ ist es ferner notwendig, dass nur elektrolysiert wird, solange die ursprüngliche Konzentration des abscheidbaren Kations irgendwo in der Lösung noch erhalten bleibt, d. h. in unserem Falle solange das Diffusionsgebiet sich nicht über die Aufschlammung hinaus ausgedehnt hat. Die Konzentrationsabnahme mit der Zeit in einer gegebenen Entfernung von der Elektrode kann mit Hilfe der Theorie von Cottrell berechnet werden³⁾ und man findet so, dass mit einer BaSO_4 -Aufschlammung von etwa 3 cm Höhe, wie sie bei unseren Versuchen verwendet wurde, die Gültigkeit der Beziehung $i/\sqrt{t} = \text{Konst.}$ während mindestens einem Tag, angenähert während zwei Tagen gewährleistet ist.

Die Ergebnisse einer der ausgeführten Elektrolysen (bei 0,5 V) sind in der folgenden Tabelle, resp. in Figur 1, zusammengefasst. Auf der Figur ist als Ordinate der log der Stromstärke, als Abszisse der log der Zeit aufgetragen, so dass die theoretische Beziehung $i/\sqrt{t} = \text{konst.}$ eine Gerade ergibt. Man sieht, dass das Produkt i/\sqrt{t} während den 2 ersten Stunden auf $\pm 1\%$ konstant bleibt, während der ganzen Elektrolysedauer von etwas über 5 Stunden auf $\pm 2\%$, wobei die Stromstärke sich während dieser Zeit um 1700%

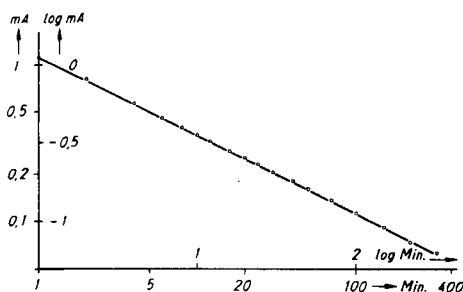


Fig. 1.

Zeitabhängigkeit des Grenzstroms in logarithmischer Darstellung. Lösung: CuSO_4 0,01-m., Na_2SO_4 1-m. \circ = Messwerte.

¹⁾ Diese sind ein Auszug aus der Dissertation N. Ibl, ETH., Zürich.

²⁾ N. Ibl & G. Trümpler, loc. cit.

³⁾ F. G. Cottrell, loc. cit.

ändert (sie ist am Anfang der Elektrolyse 17 mal grösser als am Ende), d. h. dass die Schwankungen des Produktes $i\sqrt{t}$ nur ca. 0,1% der während der gleichen Zeit stattgefundenen Stromänderung ausmachen. Der Mittelwert für das Produkt $i\sqrt{t}$ beträgt hier 1,12 mA $\sqrt{\text{Min.}}$. Bei einer Serie von 5 Versuchen ergaben sich für dieses Produkt die Mittelwerte: 1,07; 1,12; 1,07; 1,04; 1,05 im Mittel: 1,07 mA $\sqrt{\text{Min.}}$ (bei 17° C).

Tabelle.

Zeit (Min.)	Strom (mA)	$i\sqrt{t}$ (mA $\sqrt{\text{Min.}}$)	Zeit (Min.)	Strom (mA)	$i\sqrt{t}$ (mA $\sqrt{\text{Min.}}$)
1	1,10	1,10	50	0,160	1,13
2	0,80	1,13	55	0,152	1,13
4	0,56	1,12	60	0,146	1,13
6	0,455	1,11	70	0,135	1,13
8	0,396	1,12	80	0,125	1,12
10	0,354	1,12	90	0,118	1,12
12	0,324	1,12	100	0,112	1,12
14	0,300	1,12	110	0,107	1,12
16	0,281	1,12	120	0,102	1,12
18	0,265	1,12	130	0,099	1,13
20	0,252	1,13	140	0,095	1,12
22	0,241	1,13	150	0,091	1,11
26	0,222	1,13	160	0,086	1,09
30	0,206	1,13	170	0,084	1,10
35	0,191	1,13	190	0,082	1,13
40	0,179	1,13	240	0,072	1,12
45	0,169	1,13	325	0,063	1,14

Eine weitere Serie von Versuchen wurde je bei 0,8 V und 0,2 V ausgeführt, wobei für $i\sqrt{t}$ (im Mittel) 1,08 und 1,12 mA $\sqrt{\text{Min.}}$ gefunden wurde. Man sieht, dass eine Erhöhung der Badspannung auf das Vierfache kaum einen feststellbaren¹⁾ Einfluss auf die Grösse des fliessenden Stromes ausübt, was auch dem bei einem Grenzstrom zu erwartenden Verhalten entspricht.

Zusammenfassend können wir auf Grund der obigen Ergebnisse sagen, dass die Anwesenheit einer Aufschlammung eines festen Stoffes wie BaSO₄ tatsächlich solche Bedingungen schafft, dass es zur Ausbildung eines Grenzstroms kommt, dessen Zeitabhängigkeit sehr genau der Gl. (1) gehorcht.

Bis jetzt ist die Gültigkeit der Beziehung $i\sqrt{t} = \text{konst.}$ von Cottrell²⁾ selbst, sowie in neuerer Zeit von Laitinen & Kolthoff³⁾ (vgl. auch Laitinen⁴⁾) in der Weise geprüft worden, dass die Kathode am oberen Ende der senkrecht stehenden Elektrolysezelle angeordnet

¹⁾ Die beobachteten Änderungen des Wertes von $i\sqrt{t}$ waren innerhalb der Genauigkeitsgrenze, mit der diese Grösse bestimmt werden konnte.

²⁾ F. G. Cottrell, loc. cit.

³⁾ H. A. Laitinen & I. M. Kolthoff, Am. Soc. **61**, 3344 (1939).

⁴⁾ H. A. Laitinen, Trans. Am. electrochem. Soc. **82**, 289 (1942).

wurde, so dass die sich bei der Elektrolyse verdünnende und daher weniger dichte Lösung sich stets oberhalb der konzentrierteren befand (resp. auch in der Weise¹⁾, dass ein steifes Gel als Elektrolyt benützt wurde), wobei eine gute Übereinstimmung mit der Theorie beobachtet wurde (vor allem bei den Arbeiten von *Laitinen & Kolthoff*¹⁾²⁾, die Kathoden von sehr geringer Ausdehnung (0,1 cm²) verwendeten). Bei den Elektrolysen in BaSO₄-Aufschlämmungen hatte dagegen der verwendete Elektrolyt nicht die Konsistenz eines steifen Gels sondern noch durchaus Flüssigkeitscharakter, und die Kathode war unten angeordnet, so dass das Schwerfeld der Erde die Vermischung der Lösung begünstigte. Die Teilchengrösse des BaSO₄ betrug ca. 10 μ und das von der festen Substanz eingenommene Volumen etwa 20% des Gesamtvolumens.

Da die Theorie von *Cottrell* bis jetzt sehr wenig angewendet wurde³⁾, schien es nicht ohne Interesse ihre Leistungsfähigkeit in unserem Fall noch etwas weiter zu prüfen, indem auch das Verhalten konzentrierter Lösungen untersucht wurde (*Laitinen & Kolthoff* sowie *Cottrell* haben verdünnte Lösungen verwendet) und ferner noch der gefundene Absolutwert des Produktes $i\sqrt{t}$ mit dem aus dem Diffusionskoeffizienten und der Konzentration berechneten verglichen wurde (was *Laitinen & Kolthoff*, nicht jedoch *Cottrell*, gemacht haben).

b) Versuche mit konzentrierten Lösungen.

Die Ergebnisse einer der ausgeführten Elektrolysen mit $\frac{1}{3}$ molaren CuSO₄-Lösungen sind aus Figur 2 ersichtlich (als Ordinate ist wiederum der log der Stromstärke, als Abszisse der log der Zeit aufgetragen). Als Leitelektrolyt diente wiederum 1-m. Na₂SO₄.

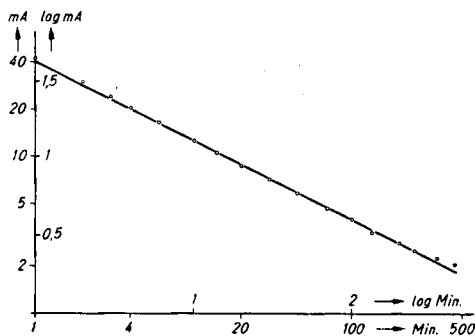


Fig. 2.

Zeitabhängigkeit des Grenzstroms in logarithmischer Darstellung. Lösung: CuSO₄ $\frac{1}{3}$ -m., Na₂SO₄ 1-m. \circ = Messwerte.

¹⁾ H. A. *Laitinen* & I. M. *Kolthoff*, Am. Soc. **61**, 3344 (1939).

²⁾ H. A. *Laitinen*, Trans. Am. electrochem. Soc. **82**, 289 (1942).

³⁾ Ausser den bereits erwähnten Arbeiten hat *Grassi* (Z. physikal. Ch. **44**, 460 (1903)) die Gültigkeit der Beziehung $i\sqrt{t} = \text{Konst.}$ untersucht. Er konnte jedoch für den nicht-stationären Zustand (auch bei Verwendung eines Gels) keine gute Übereinstimmung mit der Theorie beobachten.

Statt der Gesamtspannung wurde hier das Kathodenpotential konstant gehalten (auf einen um 0,5 V negativeren Wert als das Ruhepotential), weil hier der Strom bedeutend grösser ist als bei den Versuchen mit 1/100 molaren Lösungen und infolgedessen am Anfang der Elektrolyse ein zu grosser Teil der Badspannung auf den Ohm'schen Spannungsabfall im Inneren der Lösung entfällt, so dass bei einer konstanten Gesamtspannung von 0,5 V die Bedingung einer vernachlässigbar geringen Konzentration in unmittelbarer Nähe der Kathode nicht schnell genug nach Elektrolysebeginn erfüllt wird.

Weitere Elektrolysen ergaben etwa die gleichen Abweichungen von einem konstanten Wert von i/\sqrt{t} wie der auf der Figur wiedergegebene Versuch¹⁾. Die Übereinstimmung mit dem theoretischen Verhalten ist also nicht wesentlich weniger gut, als bei Verwendung der 0,01-m. Lösungen, wenn auch bei längeren Versuchsdauern, als sie auf Figur 2 angegeben sind, langsame Abweichungen von einem konstanten i/\sqrt{t} auftreten, die etwas grösser sind als bei den verdünnten Lösungen. Eine Reihe von 6 Versuchen ergab für i/\sqrt{t} die Mittelwerte: 40,8; 40,1; 39,0; 40,5; 39,4; 41,3; im Mittel: 40,2mA $\sqrt{\text{Min.}}$ (bei 0,5 V und 17°).

Wie bereits erwähnt wurde, ist das i/\sqrt{t} -Gesetz unter der Voraussetzung abgeleitet, dass der Diffusionskoeffizient des abscheidbaren Kations im gesamten Diffusionsgebiet der gleiche bleibt. Bei den obigen Elektrolysen war nun die Konzentration der Cu^{++} -Ionen in unmittelbarer Nähe der Kathode praktisch gleich Null, im Inneren des Elektrolyten war dagegen die CuSO_4 -Lösung $\frac{1}{3}$ molar, wobei eine solche Lösung einen Aktivitätskoeffizienten von weniger als 0,1 hat²⁾ und ihr Diffusionskoeffizient ca. $0,38 \text{ cm}^2/\text{sec}$ (bei 20°) beträgt gegenüber einem Wert von $0,58 \text{ cm}^2/\text{sec}$ für eine 0,0025-m. Lösung³⁾ (bei Abwesenheit eines Leitelektrolyten): Wenn auch diese Abweichungen vom Verhalten bei sehr grosser Verdünnung bei Anwesenheit eines Leitelektrolyten im Überschuss natürlich nicht mehr dieselben sind, so dürften sich doch die Eigenschaften des Cu^{++} -Ions innerhalb der Diffusionsschicht recht beträchtlich ändern. Dass trotzdem auch bei $\frac{1}{3}$ -molaren Lösungen das i/\sqrt{t} -Gesetz gültig gefunden wurde, dürfte deshalb nicht ohne Interesse sein. Die ausgeführten Versuche sind allerdings nicht zahlreich genug, um viel mehr als einen Hinweis in dieser Richtung zu bedeuten.

c) Vergleich zwischen dem gemessenen und dem berechneten Wert von i/\sqrt{t} .

Den Absolutwert des Produktes $i\sqrt{t}$ können wir mit Hilfe von Gl. (1) aus dem Diffusionskoeffizienten und der Konzentration der Cu^{++} -Ionen berechnen. Da mit einem grossen Überschuss des Leit-

¹⁾ Wird statt dem Kathodenpotential nur die Gesamtspannung konstant gehalten, so zeigt sich, dass zwar am Anfang der Elektrolyse der Strom wesentlich kleiner ist als bei Konstanthaltung des Kathodenpotentials, dass sich jedoch auch hier nach einiger Zeit ein konstantes i/\sqrt{t} einstellt, das ungefähr den gleichen Absolutwert hat, wie wenn das Kathodenpotential kontrolliert wird.

²⁾ F. H. Getman, J. physical Ch. **34**, 1454 (1930).

³⁾ J. Thoevert, Ann. chim. et phys. [7] **26**, 366 (1902).

elektrolyten gearbeitet wurde, ergibt sich nach *Nernst*¹⁾ der Wert des Diffusionskoeffizienten bei unendlicher Verdünnung aus der Beziehung:

$$D = \frac{R T}{z F^2} A,$$

worin A die Äquivalentfähigkeit bei unendlicher Verdünnung, z die Wertigkeit des diffundierenden Ions bedeuten und F , R und T ihre übliche Bedeutung haben.

Unter Verwendung eines Wertes von $45,3 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \cdot \text{G-Äquiv.}^{-1}$ für A bei 18° ²⁾ oder von $43,95 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \cdot \text{G-Äquiv.}^{-1}$ bei 17° (bei Annahme eines Temperaturkoeffizienten von etwa 3%) erhält man so für D : $0,57 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$. Daraus folgt bei einer CuSO_4 -Konzentration von 0,01-m. und einer Kathodenfläche von $5,9 \text{ cm}^2$ für i/\sqrt{t} ein theoretischer Wert von $15,3 \text{ mA}/\sqrt{\text{sec}}$ (bei 17°).

Nun muss bei einem Vergleich mit dem gemessenen Wert noch berücksichtigt werden, dass infolge der Anwesenheit der BaSO_4 -Aufschlammung ein Teil des Querschnitts der Zelle für die Diffusion versperrt ist. Durch Bestimmung des Raumbedarfs des in der Aufschlammung enthaltenen BaSO_4 lässt sich dieser versperrte Querschnitt ungefähr abschätzen: Er beträgt ca. 20%. Der zu erwartende Wert für i/\sqrt{t} ist also $12,2 \text{ mA}/\sqrt{\text{sec}}$.

Experimentell gefunden wurde (als Mittel der bei 0,5 Volt gemachten Versuche): $1,07 \text{ mA}/\sqrt{\text{Min.}} = 8,3 \text{ mA}/\sqrt{\text{sec}}$. Die Diskrepanz zwischen dem theoretischen und dem berechneten Wert kann an einer eventuellen Komplexbildung zwischen dem Na_2SO_4 und dem CuSO_4 ³⁾ oder an der ziemlich hohen Viskosität der verwendeten Lösung (1,605 centipoise bei 20°) liegen. Es wurden daher Versuche mit der Lösung CuSO_4 0,01-m., KNO_3 0,5-m., ausgeführt, dessen Viskosität (0,985 centipoise bei 20°) nahezu die gleiche wie diejenige von reinem Wasser ist.

Bei Gültigkeit des *Stokes*'schen Gesetzes sind die Diffusionskoeffizienten D und D' eines Stoffes in zwei Flüssigkeiten der Viskositäten η und η' durch die Beziehung verknüpft:

$$\frac{D}{D'} = \frac{\eta'}{\eta},$$

so dass für das Verhältnis der Diffusionsströme gilt:

$$\frac{i}{i'} = \sqrt{\frac{\eta'}{\eta}}.$$

Im Fall CuSO_4 0,01-m., Na_2SO_4 1-m. und CuSO_4 0,01-m., KNO_3 0,5-m., beträgt dieses Verhältnis 1,276. Falls der Unterschied der

¹⁾ *W. Nernst*, Z. physikal. Ch. **2**, 613 (1888).

²⁾ *Landolt-Börnstein*, Physikalisch-chemische Tabellen, 5. Aufl., 3. Erg.-Bd., 3. Teil, S. 2059.

³⁾ Vgl. *G. Jander & H. Möhr*, Z. physikal. Ch. (A) **190**, 81 (1942).

Diffusionsströme nur von der verschiedenen Viskosität herrührt, wäre also zu erwarten, dass der Wert von i/\sqrt{t} mit KNO_3 als Leitelektrolyt 1,276 mal grösser ist als mit Na_2SO_4 . Experimentell wurde für das Produkt i/\sqrt{t} mit KNO_3 im Mittel $1,33 \text{ mA}/\sqrt{\text{Min.}}$ ($= 10,3 \text{ mA}/\sqrt{\text{sec.}}$) gefunden (bei 17°), welcher Wert somit 1,243 mal grösser ist als bei Verwendung von Na_2SO_4 . Die Übereinstimmung mit dem berechneten Verhältnis ist also ziemlich gut. Dieses Ergebnis wäre in gutem Einklang mit einer neueren Arbeit von *Brasher & Jones*¹⁾, die in der Polarographie bei zahlreichen anorganischen Kationen die Beziehung

$$\frac{i}{i'} = \sqrt{\frac{\eta'}{\eta}}$$

im grossen ganzen gültig fanden.

Der mit KNO_3 erhaltene Wert von i/\sqrt{t} ist jetzt um 15% kleiner als der nach Gl. (1) berechnete. Zum Teil ist dies wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Verminderung, die die Stromstärke infolge der Anwesenheit des BaSO_4 erfährt, in Wirklichkeit etwas grösser ist als bei Berücksichtigung des von der Aufschlammung versperrten Querschnitts der Zelle angenommen wurde; Vergleichsversuche ohne BaSO_4 mit Mikrozellen nach *Laitinen & Kolthoff*²⁾ (mit einer am oberen Ende des Rohres angebrachten Kathode) würden darauf hindeuten, dass die Verkleinerung von i/\sqrt{t} infolge der Anwesenheit des BaSO_4 25% (statt 20%) beträgt, womit der Unterschied zwischen dem gefundenen und dem theoretischen Wert nur noch 10% ausmacht. In Anbetracht der verschiedenen vereinfachenden Annahmen (vor allem derjenigen idealer Lösungen), die für die Anwendbarkeit von Gl. (1) vorausgesetzt werden müssen, erscheint die Übereinstimmung mit der Theorie gerade noch als befriedigend.

Zum Schluss wollen wir noch den mit den konzentrierten Lösungen erhaltenen Wert von i/\sqrt{t} mit dem theoretischen vergleichen. Nach Gl. (1) sollte das Verhältnis der mit den $\frac{1}{3}$ molaren und den $\frac{1}{100}$ molaren Lösungen gemessenen Diffusionsströme gleich dem Verhältnis der Konzentrationen, d. h. gleich 33,3, sein. In Wirklichkeit wurde für dieses Verhältnis gefunden:

$$\frac{40,2}{1,07} = 37,6.$$

Dies liegt offenbar daran, dass die Bedingung der Vernachlässigbarkeit des Einflusses des elektrischen Feldes auf das abscheidbare Ion wohl bei der $\frac{1}{100}$ molaren, nicht aber bei der $\frac{1}{3}$ molaren CuSO_4 -Lösung erfüllt ist, weil im letzteren Fall der indifferente Elektrolyt nur noch 3 mal konzentrierter als das abscheidbare Kation ist: Der Strom ist hier infolge des Einflusses der Stromüberführung grösser,

¹⁾ D. M. Brasher & F. R. Jones, *Trans. Faraday Soc.* **42**, 775 (1946).

²⁾ H. A. Laitinen & I. M. Kolthoff, *loc. cit.*

als Gl. (1) entsprechen würde. Wir können versuchen, dieser Vergrößerung des Stromes dadurch Rechnung zu tragen, dass wir die Beziehung, die *Heyrovský*¹⁾ und *Ilkovič*²⁾ in der Polarographie für die Berechnung des Grenzstroms bei Abwesenheit eines Leitelektrolyten vorgeschlagen haben, in erster Annäherung auf unseren Fall anwenden (bei dem wir uns zwischen den beiden Grenzfällen eines unendlichen Überschusses des Leitelektrolyten einerseits, seiner vollständigen Abwesenheit andererseits befinden):

$$i_1 = \frac{i_d}{1 - n_K} \quad (2)$$

Es bedeuten: i_d den für den Fall eines unendlichen Überschusses des Leitelektrolyten, i_1 den unter Berücksichtigung der Stromüberführung berechneten Strom. n_K ist die Überführungszahl des abscheidbaren Kations.

In ganz analoger Weise hat auch bereits *Sand*³⁾ (allerdings an einem anders gearteten Diffusionsproblem, bei dem es sich nicht um den Grenzstrom, resp. dessen Zeitabhängigkeit, handelte) den Einfluss der Stromüberführung berücksichtigt.

Berechnen wir nun i/\sqrt{t} bei der $1/3$ molaren CuSO_4 -Lösung unter Heranziehung von Gl. (2), so finden wir einen um 11% grösseren Wert als nach Gl. (1), womit das zu erwartende Verhältnis der Ströme bei den 2 verschiedenen Konzentrationen 37,0 beträgt. Dies ist mit einem experimentell gefundenen Wert von 37,6 zu vergleichen.

Zusammenfassung.

Der Strom, der sich bei Elektrolysen innerhalb Aufschlammungen von BaSO_4 bei konstanter Spannung einstellt, wurde näher untersucht. Er nimmt recht genau umgekehrt proportional der Wurzel der Zeit ab, wie dies von der Theorie der linearen Diffusion für den nicht stationären Zustand gefordert wird. Die Absolutgrösse des Stromes entsprach gerade noch befriedigend dem aus dem Diffusionskoeffizienten und der Konzentration berechneten Wert. Die Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment war auch bei Verwendung konzentrierter Lösungen (CuSO_4 $1/3$ molar) gut.

Laboratorium für physikalische Chemie und Elektrochemie
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ *J. Heyrovský*, *Archiv Hem. i Farm.* **8**, 11 (1934).

²⁾ *D. Ilkovič*, *Coll. Tr. Chim. Tchecoslovaquie* **6**, 498 (1935); vgl. jedoch auch *H. A. Laitinen*, loc. cit.

³⁾ *H. J. S. Sand*, *Phil. Mag.* (6) **1**, 45 (1901).

272. Über das Verhalten löslicher Polyelektrolyte gegenüber Ionenaustauschern

von H. Deuel, J. Solms und L. Anyas-Weisz.

(20. X. 50.)

Niedermolekulare Elektrolyte können an Ionenaustauschern adsorbiert und chromatographisch getrennt werden¹⁾. Über das Verhalten von Polyelektrolyten, d. h. hochpolymeren Elektrolyten, ist wenig bekannt.

Anionenaustauscher auf Ligninbasis haben ein hohes Bindungsvermögen für Ligninsulfonsäuren. Dieses ist weitgehend vom Quellungsgrad des Austauschers abhängig²⁾. Der Anionenaustauscher Wofatit vermag Ligninsulfonsäuren nicht zu adsorbieren, wohl aber deren niedermolekulare Bruchstücke³⁾. Clupein wird am Kationenaustauscher Wofatit nicht adsorbiert, während das Clupeinhydrolysat und Arginin ausgetauscht werden⁴⁾.

In der vorliegenden Arbeit soll das Verhalten löslicher Polyelektrolyte gegenüber Ionenaustauschern untersucht werden. Dabei wird einerseits die Kettenlänge der Polyelektrolyte, andererseits der Quellungsgrad der verwendeten Austauscher variiert.

Tabelle 1a zeigt, dass Polygalakturonsäure (Pektinsäure), im Gegensatz zur monomeren Galakturonsäure, vom Anionenaustauscher Amberlite IR—4B nicht adsorbiert wird. Gemische der beiden Uronsäuren können durch Perkolation quantitativ getrennt werden. Das gleiche Verhalten kann bei Polymannuronsäure (Alginsäure) und Mannuronsäure beobachtet werden.

Tabelle 1a.

Adsorption von Polygalakturonsäure und Galakturonsäure an Amberlite IR—4B (OH-Form).

	Vor Perkolation Milliäq.	Nach Perkolation Milliäq.	Adsorbiert in %
Polygalakturonsäure . . .	7,28	7,28	0
Galakturonsäure	7,25	0,00	100

In Tabelle 1b ist die Adsorption von Polygalakturonsäuren verschiedener Kettenlänge, die durch enzymatischen Abbau erhalten

¹⁾ Vgl. Zusammenfassungen: *F. C. Nachod*, Ion Exchange. New York 1949.

²⁾ *W. Lautsch*, Angew. Ch. **57**, 149 (1944).

³⁾ *O. Samuelson*, Ref. in *W. Lautsch*, Angew. Ch. **57**, 149 (1944).

⁴⁾ *H. M. Rauen & K. Felix*, Z. physiol. Ch. **283**, 139 (1948).

wurden, dargestellt. Die adsorbierte Menge steigt mit abnehmender Kettenlänge stark an. Bemerkenswert ist der grosse Fraktionierungseffekt, sowie die ausgeglichene Grössenordnung der adsorbierten Bruchstücke. Letzteres stimmt mit der Beobachtung überein, dass auch die Aldobionsäure 2-D-Galakturonopyranosyl-L-rhamnose an Amberlite IR—4B adsorbiert werden kann.

Tabelle 1b.

Adsorption enzymatisch abgebauter Polygalakturonsäuren verschiedener Kettenlänge an Amberlite IR—4B (OH-Form).

Einwirkungszeit des Enzyms in Stunden	Zähigkeitszahl Z	Vor Perkolatlon			Nach Perkolatlon			Adsorbiert			Adsorbierte Polygalakturonsäure in % der Gesamtsäure
		Polygalakturonsäure Milliäq.	Endgruppen Milliäq.	Quotient: Säure/Endgr.	Polygalakturonsäure Milliäq.	Endgruppen Milliäq.	Quotient: Säure/Endgr.	Polygalakturonsäure Milliäq.	Endgruppen Milliäq.	Quotient: Säure/Endgr.	
0	0,410	7,28	—	—	7,28	—	—	0,00	—	—	0,0
0,25	0,032	7,28	0,67	10,9	6,03	0,08	75,4	1,25	0,59	2,1	17,0
0,50	0,025	7,28	1,49	4,9	5,13	0,19	27,0	2,15	1,30	1,7	29,5
1,00	0,019	7,28	2,07	3,5	2,67	0,23	12,0	4,61	1,84	2,5	63,4
3,00	0,018	7,28	3,19	2,3	1,89	0,73	2,6	5,39	2,46	2,2	74,0
18,00	0,016	7,28	5,14	1,4	1,51	0,96	1,6	5,77	4,18	1,4	78,0

Hochgereinigte Polygalakturonsäure wurde nach partieller Neutralisation mit NaOH in Wasser gelöst und bei pH 4,5 und 40° mit Pektinase¹⁾ abgebaut. Zu verschiedenen Zeiten wurden aliquote Teile entnommen (50 cm³ = 1,47 Milliäq.) und zur Inaktivierung des Enzyms mit 0,1-n. NaOH auf 100 cm³ verdünnt. Der Abbau wurde durch die Verminderung der Viskosität und die Zunahme der Aldehydendgruppen erfasst. Die Viskosität wurde in 0,05-n. NaOH im *Höppler*-Viskosimeter bestimmt. Die Zähigkeitszahl Z bedeutet η spez./c; c = Milliäq. Uronsäure pro 100 cm³ Lösung³⁾. Die Aldehydendgruppen wurden mit alkalischer Hypojoditlösung gemessen⁴⁾. Ein Anteil der Lösung wurde zur Entfernung der Natronlauge über Kationenaustauscher Amberlite IR—120 und die so erhaltene Polygalakturonsäurelösung für den Adsorptionsversuch über Anionenaustauscher Amberlite IR—4B perkoliert. Es wurde stets zehnmal mehr Anionenaustauscher als Uronsäure, ausgedrückt in Äquivalenten, verwendet. Im Perkolat wurden die Carboxylgruppen titrimetrisch und die Endgruppen wie oben bestimmt. Als Mass der Kettenlänge gilt der Quotient aus Milliäq. Gesamtuonsäure und Milliäq. Endgruppen.

Phosphorsäure und Pyrophosphorsäure werden am Anionenaustauscher Amberlite IR—4B vollständig adsorbiert, während hochpolymere Polymetaphosphorsäure kaum adsorbiert wird (Tabelle 2a).

¹⁾ Pektinase wurde in freundlicher Weise von Herrn Dr. F. Weber, Künsnacht, zur Verfügung gestellt.

²⁾ J. Matus, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **58**, 319 (1948).

³⁾ H. Deuel & F. Weber, Helv. **28**, 1089 (1945).

⁴⁾ R. Willstätter & G. Schudel, B. **51**, 780 (1918).

Tabelle 2a.

Adsorption von Phosphorsäure, Pyrophosphorsäure und Polymetaphosphorsäure an Amberlite IR—4B (OH-Form).

	Vor Perkolation Milliäq.	Nach Perkolation Milliäq.	Adsorbiert in %
Phosphorsäure	1,486	0,0	100
Pyrophosphorsäure	1,500	0,0	100
Polymetaphosphorsäure . .	1,485	1,375	7,4

Je 25 cm³ Säurelösung wurden über die zehnfache Menge Austauscher (ausgedrückt in Milliäq.) perkoliert und im Perkolat die nicht adsorbierten Säuren titrimetrisch bestimmt.

Tabelle 2b zeigt die Adsorption von Polymetaphosphorsäure verschiedener Kettenlänge an Amberlite IR—4B. Mit Abnahme der Kettenlänge steigt die adsorbierte Säuremenge stark an, doch ist der Fraktionierungseffekt weniger ausgeprägt als bei Polygalakturonsäure (Tabelle 1b).

Tabelle 2b.

Adsorption von Polymetaphosphorsäure verschiedener Kettenlänge an Amberlite IR—4B (OH-Form).

Dauer der Hydrolyse in Std.	Zähigkeits- zahl Z	Vor Perkolation		Nach Perkolation		Adsorbierte Säure in % der Gesamt- säure
		Polymeta- phosphor- säure Milliäq.	Mass für Polymeri- sations- grad: Q	Polymeta- phosphor- säure Milliäq.	Mass für Polymeri- sations- grad: Q	
0	1,646	1,485	59,4	1,375	61,0	7,4
20	0,047	1,485	13,5	1,180	18,2	20,5
28	0,040	1,485	11,0	1,175	12,4	20,8
48	0,000	1,485	6,6	1,120	10,3	24,6
72	—	1,485	5,4	0,772	6,5	48,0
120	—	1,485	3,8	0,580	5,6	61,0

Es wurde Monokaliumphosphat 20 Minuten bis zur schwachen Rotglut erhitzt, mit 2 Äquivalenten Kochsalz (bezogen auf PO₃) in wässriger Lösung versetzt und mit 50-proz. Alkohol von Cl⁻ freigewaschen¹⁾. Für die Umtauschversuche wurde hochviskose Natriumpolymetaphosphatlösung über Amberlite IR—120 (H-Form) perkoliert und die erhaltene Polymetaphosphorsäure für die Umtauschversuche verwendet.

Polymetaphosphorsäure²⁾ hydrolysiert leicht in wässriger Lösung. Die Hydrolyse kann titrimetrisch verfolgt werden, da jedem Phosphoratom eine stark dissoziierte Säuregruppe und jedem endständigen Phosphoratom zusätzlich eine schwach dissoziierte

¹⁾ O. Lamm & H. Malmgren, Z. anorg. Ch. **245**, 103 (1940).

²⁾ K. Karbe & G. Jander, Koll. Beih. **54**, 1 (1943); H. Malmgren & O. Lamm, Z. anorg. Ch. **252**, 256 (1944); H. Malmgren, Acta Chem. Scand. **2**, 147 (1948).

Säuregruppe zugerechnet werden kann. Als ungefähres Mass für den Polymerisationsgrad soll folgender Quotient Q gelten¹⁾:

$$Q = \frac{2 \text{ (Äquivalente stark dissoziierte Säuregruppen)}}{\text{Äquivalente titrierbare, schwach dissoziierte Säuregruppen}}$$

Q kann aus den Titrationskurven, die mit Hilfe einer Glaselektrode aufgenommen wurden, ermittelt werden. Polymetaphosphorsäure wurde in wässriger Lösung bei 20° hydrolysiert und der Kettenabbau viskosimetrisch und titrimetrisch verfolgt. Entnommene Proben wurden über die zehnfache Menge Amberlite IR—4B (ausgedrückt in Äquivalenten) perkoliert. Die nicht adsorbierte Säure und Veränderungen in der Kettenlänge wurden im Perkolat titrimetrisch bestimmt. Ausgangsanalysenmenge: Je 25 cm³ Polymetaphosphorsäurelösung mit 1,485 Milliäq. Viskosimetrisch wurde festgestellt, dass während der Perkolation der Säure über Anionenaustauscher kein Kettenabbau erfolgt. Die Viskosität wurde in wässriger Lösung im Höppler-Viskosimeter bestimmt. Die Zähigkeitszahl wurde wie oben berechnet.

Die Wirksamkeit eines Austauschers ist weitgehend von seinem Quellungsgrad abhängig (Tabelle 3). Clupein wird am Kationenaustauscher Amberlite IR—120 nicht adsorbiert. An vernetzter, unlöslicher Pektinsäure als Anionenaustauscher erfolgt Adsorption um so stärker, je grösser der Quellungsgrad des Pektinsäuregerüsts ist. Arginin wird in allen Fällen vollständig adsorbiert.

Tabelle 3.

Adsorption von Clupein und Arginin an Austauschern verschiedenen Quellungsgrades (H-Form).

Austauscher	Austausch- vermögen der gequollenen Austauscher je cm ³ in Milliäq.	Arginin			Clupein		
		Vor Perko- lation Milliäq.	Nach Perko- lation Milliäq.	Adsor- biert in %	Vor Perko- lation Milliäq.	Nach Perko- lation Milliäq.	Adsor- biert in %
Amberlite IR—4B .	1,23	0,345	0,0	100	0,300	0,300	0
Formaldehyd- Pektinsäure IV .	0,98	0,345	0,0	100	0,300	0,066	78
Formaldehyd- Pektinsäure II. .	0,19	0,345	0,0	100	0,300	0,000	100

Vernetzte Pektinsäure wurde durch Reaktion mit Formaldehyd hergestellt²⁾. Verschiedene Vernetzungsgrade wurden durch verschiedene Pektinkonzentrationen in der Reaktionsmischung erzielt. Das Austauschvermögen wurde durch Perkolation von je 10 cm³ Austauscher mit 1-n. Natriumacetatlösung bestimmt, indem die freigesetzte Essigsäure im Perkolat titriert wurde. Clupein³⁾ ist ein stark basisches Protamin, das zu zwei Dritteln aus dem Baustein Arginin besteht⁴⁾ und ein Molekulargewicht von ca.

¹⁾ H. Rudy & H. Schloesser, B. **73**, 484 (1940); J. R. v. Wazer & K. A. Holst, Am. Soc. **72**, 639, 644, 647, 655 (1950).

²⁾ H. Deuel, Helv. **30**, 1269 (1947); H. Deuel & G. Huber, Helv. **33**, 10 (1950).

³⁾ Wir sind Herrn Prof. Dr. K. Bernhard, Physiologisch-chemische Anstalt der Universität Basel, für die Überlassung von Clupeinsulfat zu Dank verpflichtet.

⁴⁾ A. Kossel & H. Dakin, Z. physiol. Ch. **41**, 407 (1904); E. Waldschmidt-Leitz, F. Ziegler, A. Schöffner & L. Weil, Z. physiol. Ch. **197**, 219 (1931); K. Felix et al., Z. physiol. Ch. **211**, 187 (1932); **218**, 269 (1933).

2000¹) oder mehr²) besitzt. Argininsulfat und Clupeinsulfat wurden über Anionenaustauscher (OH-Form) perkoliert und auf Sulfatfreiheit geprüft. Je 20 cm³ Argininlösung (0,345 Milliäq.) und Clupeinlösung (0,300 Milliäq.) wurden über die fünffache Menge Austauschers (ausgedrückt in Milliäq.) perkoliert. Der Adsorptionseffekt wurde durch Titration des Perkolates mit Säure bestimmt.

Diskussion.

Ionenaustauscher stellen im allgemeinen innenzugängliche Netzwerke dar, deren riesige Oberflächen durch dissoziierte Gruppen elektrisch aufgeladen sind. Sie können als fixierte Makro-Ionen betrachtet werden, deren Gegenionen elektrostatisch festgehalten werden. Die *Debye-Hückel*-Theorie lässt sich auf Polyelektrolyte übertragen³). Mit abnehmendem Gegenionenabstand nimmt die Aktivität der Gegenionen ab. Mehrwertige Ionen haben eine geringere Aktivität und somit einen geringeren Schwarmionenabstand als einwertige Ionen. Mit anderen Worten, mehrwertige Ionen werden stärker festgehalten als einwertige⁴). Neben der elektrostatischen Beziehung zwischen Austauscher und Gegenion sind auch *van der Waals*'sche Kräfte von Bedeutung⁵). Es muss ferner die Morphologie des Austauschers berücksichtigt werden. Es ist verständlich, dass die Maschen des Netzwerkes auf Ionen wie ein Sieb wirken können. Dies wird durch Untersuchungen an Tonen und Permutiten bestätigt, wonach die Porenweite die Umtauschbarkeit verschieden grosser Ionen entscheidend beeinflusst⁶). In der Literatur finden sich auch einige Angaben über Hinderung des Umtausches niedermolekularer Ionen an organischen Ionenaustauschern⁷). Auch bei der chromatographischen Trennung von Aminosäuren an Kunstharzaustauschern⁸) kann ein Einfluss der Porenweite des Austauschers beobachtet werden⁹). Die Abhängigkeit

¹) *E. Waldschmidt-Leitz & E. Kofranyi*, Z. physiol. Ch. **236**, 181 (1935).

²) *K. E. Rasmussen & K. Linderström-Lang*, C. r. trav. lab. Carlsberg **20**, 10 (1935); Z. physiol. Ch. **227**, 181 (1934); *K. Felix & A. Mager*, Z. physiol. Ch. **249**, 111 (1937).

³) *H. Müller*, Koll. Beih. **26**, 257 (1928); *T. R. E. Kressman & J. A. Kitchener*, Soc. **1949**, 1201.

⁴) *H. Jenny & R. F. Reitemeier*, J. phys. Chem. **39**, 593 (1935); *G. E. Boyd, J. Schubert & A. W. Adamson*, Am. Soc. **69**, 2818 (1947).

⁵) Vgl. *D. E. Weiss*, Nature **166**, 66 (1950).

⁶) *E. Ungerer*, Koll. Z. **36**, 228 (1925); *G. Wiegner & H. Jenny*, Koll. Z. **42**, 268 (1927); *G. Wiegner & K. W. Müller*, Z. Pflanz. Düng. **A 14**, 321 (1929); *G. Wiegner*, J. Soc. Chem. Ind. **50**, 65 T (1931); *N. C. Cernescu*, Diss. ETH., Zürich 1931; *H. F. Walton*, J. Franklin Inst. **232**, 305 (1941); *D. S. Herr*, Ind. Eng. Chem. **37**, 631 (1945); *G. E. Felton*, Food Research **2**, 2 (1949).

⁷) *R. J. Myers & J. W. Eastes*, Ind. Eng. Chem. **33**, 1203 (1941); *R. Kunin*, Anal. Chem. **21**, 87 (1949); *R. W. Richardson*, Nature **164**, 916 (1949); *T. R. E. Kressman & J. A. Kitchener*, Soc. **1949**, 1208.

⁸) Vgl. Zusammenfassung: *T. S. G. Jones*, Disc. Faraday Soc. **7**, 285 (1949).

⁹) *R. Griessbach*, Melliand Textilber. **20**, 577 (1939); *S. M. Partridge*, Chem. & Ind. **1950**, 383; *K. W. Pepper*, Disc. Faraday Soc. **7**, 331 (1949); *S. Moore*, Vortrag Org.-chem. Inst. ETH., Zürich, September 1950.

des Umtausches vom Quellungsgrad bei quellfähigen Tönen¹⁾, formaldehydvernetztem Casein²⁾ und Ionenaustauschern verschiedenen Vernetzungsgrades³⁾ beruht auf morphologischen Ursachen. Die elektrostatischen Gesetzmässigkeiten des Ionenumtausches gelten nur für Ionen, die in das Innere der Partikel wandern können, also eine bestimmte Grösse nicht überschreiten. Die Selektivität eines bestimmten Ionenaustauschers muss demnach weitgehend eine Funktion seiner Porenweite sein. Bisher ist es nicht gelungen, organische Austauscher mit einheitlichen Porengrössen zu synthetisieren. Selbstverständlich spielen auch die äusseren, den Ionen jeder Grösse zugänglichen Oberflächen eine Rolle, so dass ein geringer Adsorptionseffekt auch für Ionen, die in das Netzwerk nicht einzudringen vermögen, erwartet werden kann⁴⁾.

Ähnliche Beobachtungen an nicht ionogenen Adsorptionsmitteln (Aktivkohle, Aluminiumoxyd u. a.) zeigen, dass bei homologen Reihen mit steigendem Molekulargewicht anfänglich die *Traube'sche* Regel zutrifft⁵⁾, später jedoch eine Umkehrung eintritt⁶⁾. Die Fraktionierung von Acetylcellulose gelang *Mark & Saito*⁷⁾ durch chromatographische Adsorption an Blutkohle. Dabei wurden niedermolekulare Anteile im obersten Teil der Säule angereichert, während hochmolekulare durchliefen. Ähnliche Untersuchungen betreffen die Fraktionierung von Kautschuk an Tierkohle⁸⁾, Polysacchariden an Magnesiumoxyd und Calciumcarbonat⁹⁾ und Stärke an Cellulose und Aluminiumhydroxyd¹⁰⁾. Die Adsorptionsmethoden von *Tiselius*¹¹⁾ hat *Claesson* auf Hochpolymere, wie Nitrocellulose, Neopren, Methylmetacrylat u. a. übertragen¹²⁾. Man hat mit Recht darauf hingewiesen, dass grosse Molekeln in die kleinen Poren des Adsorbens nicht ein-

¹⁾ *H. Pallmann*, Bodenkundl. Forsch. **6**, 21 (1938).

²⁾ *E. Graf*, Koll. Beih. **46**, 229 (1937).

³⁾ *R. Kunin & R. J. Myers*, Disc. Faraday Soc. **7**, 114 (1949).

⁴⁾ *R. W. Richardson*, Disc. Faraday Soc. **7**, 159 (1949).

⁵⁾ *A. Winterstein & K. Schön*, Z. physiol. Ch. **230**, 146 (1934); *P. Ruggli & P. Jensen*, Helv. **18**, 624 (1935); *E. Broda & H. Mark*, Z. physiol. Ch. **A 180**, 392 (1937); *L. Zechmeister & L. v. Chohnoky*, Die chromatographische Adsorptionsmethode. Wien 1937, S. 19ff.; *S. Claesson*, Ark. Kem. **23 A**, No. 1 (1946).

⁶⁾ *B. Nekrassow*, Z. physiol. Ch. **136**, 18, 379 (1928); *A. Baum & E. Broda*, Trans. Faraday Soc. **34**, 797 (1938).

⁷⁾ *H. Mark & G. Saito*, M. **68**, 237 (1936).

⁸⁾ *G. Cajelli*, Ref. in Rubber Chem. Techn. **12**, 762 (1939).

⁹⁾ *G. R. Levi*, Ref. in C. A. **35**, 54 (1941).

¹⁰⁾ *E. Pacsu & J. W. Mullen*, Am. Soc. **63**, 1168 (1941); *R. W. Kerr & G. M. Severson*, Am. Soc. **65**, 193 (1943); *E. J. Bourne, G. H. Donnison, S. Peat & W. J. Whelan*, Soc. **1949**, 1.

¹¹⁾ *A. Tiselius*, Adv. Coll. Sci. **1**, 81 (1942); Adv. Protein Chem. **3**, 67 (1947); Naturwiss. **37**, 25 (1950).

¹²⁾ *J. Claesson & S. Claesson*, Ark. Kem. **19 A**, No. 5, 12 (1944); Phys. Rev. **73**, 1221 (1948); *S. Claesson*, Chem. & Ind. **1949**, 13; Ark. Kem. **26 A**, No. 24 (1949); Disc. Faraday Soc. **7**, 331 (1949).

treten und daher nicht adsorbiert werden können¹⁾. Auch die Gestalt der Molekeln (z. B. Verzweigungsgrad) kann von Einfluss sein²⁾.

Es ist wahrscheinlich, dass die hier beobachtete Fraktionierung der polymerhomologen Elektrolytgemische im wesentlichen auf morphologischen Ursachen beruht. Demnach ist in erster Linie die Porengrösse des Austauschers dafür massgebend, ob ein Ion festgehalten werden kann. Bei enzymatisch abgebauter Polygalakturonsäure wird ein besonders ausgeprägter Fraktionierungseffekt festgestellt. Die kleinen Bruchstücke können durch den Ionenaustauscher festgehalten werden. Dadurch wird die Ansicht gestützt, dass der enzymatische Pektinabbau vom Rande der Fadenmolekel her erfolgen kann³⁾. Die Tatsache, dass hochmolekulare Pektinstoffe von Anionenaustauschern nicht adsorbiert werden, im Gegensatz zu andern organischen Säuren, wie Weinsäure, Citronensäure usw., ermöglicht eine ausserordentlich rasche und exakte Bestimmung der Pektinstoffe in Fruchtsäften usw. Hochmolekulare Polygalakturonsäure wird selbst bei grossem Überschuss des Ionenaustauschers nicht adsorbiert. Hier findet also selbst an den äusseren Oberflächen der Austauscherpartikel praktisch keine Reaktion statt. Im Prinzip gelten für die Phosphorsäuren die gleichen Gesetzmässigkeiten in Abhängigkeit von der Ionengrösse. Es zeigte sich jedoch, dass mit steigender Austauschermenge zunehmende Mengen der hochpolymeren Polymetaphosphorsäure festgehalten werden. Dies lässt wohl auf eine Adsorption an den äusseren Oberflächen des Ionenaustauschers schliessen. Es mag vielleicht mit der höheren Aufladung der Polymetaphosphorsäure, verglichen mit Polygalakturonsäure, zusammenhängen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die bei den Untersuchungen beobachtete Selektivität der Adsorption auf morphologischen Effekten beruht, wird durch die Tatsache erhärtet, dass der Quellungsgrad des Austauschers einen grossen Einfluss auf die Adsorption von Clupein ausübt.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel aus dem Weinbaufonds des Eidgenössischen Volkswirtschaftsdepartements ermöglicht. Wir danken für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Ionenaustausch kann mit Ionen, die im Verhältnis zur Maschenweite des Austauschers zu gross sind, nicht stattfinden. Diese Erscheinung kann zur raschen Ionentrennung verwendet werden. Die selektive Adsorption aus polymerhomologen Elektrolytgemischen wird in Abhängigkeit von der Ionengrösse und vom Quellungsgrad des Ionenaustauschers diskutiert.

¹⁾ S. Claesson, Ark. Kem. **26 A**, No. 24 (1949).

²⁾ S. Claesson, R. **65**, 571 (1946); L. Zechmeister, Disc. Faraday Soc. **7**, 54 (1949); R. M. Barrer, Disc. Faraday Soc. **7**, 135 (1949).

³⁾ J. Matus, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **58**, 319 (1948).

Hochpolymere Elektrolyte, wie Polygalakturonsäure, Polymannuronsäure und Polymetaphosphorsäure, werden, im Gegensatz zu ihren niedermolekularen Bruchstücken, vom Anionenaustauscher Amberlite IR—4B nicht, bzw. nur geringfügig adsorbiert. Durch Perkolation kann eine Trennung der niedermolekularen von den hochmolekularen Ionen erzielt werden.

Die Adsorption von Clupein an Kationenaustauschern ist um so grösser, je grösser deren Quellungsgrad ist. Arginin wird dagegen bereits vom stark vernetzten Austauscher leicht adsorbiert.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

273. Über Bromfluoranthene.

2. Mitteilung¹⁾.

Synthese von 4,11-Dibrom-fluoranthen

von Th. Holbro und E. Tagmann.

(20. X. 50.)

In einer ersten Mitteilung¹⁾ über Brom-fluoranthene wurde die Ansicht vertreten und begründet, dass dem bei 205° schmelzenden, durch Bromierung von Fluoranthen entstehenden Dibrom-fluoranthen sehr wahrscheinlich die Konstitution des 4,11-Dibrom-fluoranthens zugeschrieben werden müsse. Diese Annahme hat sich als richtig erwiesen, indem es uns gelungen ist, durch Synthese des 4,11-Dibrom-fluoranthens dessen Identität mit dem durch Substitution von Fluoranthen erhältlichen Dibromderivat nachzuweisen.

Im folgenden sei auf diese Synthese, die auf der Angliederung eines 6-Ringes an das 2,7-Dibrom-fluoren beruht, näher eingegangen. Da das 2,7-Dibrom-fluoren in 9-Stellung zwei bewegliche Wasserstoffatome besitzt, ist diese Verbindung zum Aufbau nur eines Ringes wenig geeignet²⁾. Ein vorteilhaftes Ausgangsmaterial mit nur einem reaktiven Wasserstoffatom in 9-Stellung, das durch einen zum Ringschluss befähigten Substituenten ersetzt werden kann, haben wir hingegen im 2,7-Dibromfluoren-9-carbonsäure-methylester gefunden.

¹⁾ 1. Mitteilung siehe R. Tobler, Th. Holbro, P. Sutter & W. Kern, *Helv.* **24**, 100 E (1941).

²⁾ Vgl. dazu z. B. K. Hoffmann & E. Tagmann, *Helv.* **32**, 1470 (1949); H. A. Bruson, *Am. Soc.* **64**, 2457 (1942); A.P. 2,280,058; A. Campbell & S. H. Tucker, *Soc.* **1949**, 2623. N. Campbell & A. E. S. Fairfull, *Soc.* **1949**, 1239.

Hochpolymere Elektrolyte, wie Polygalakturonsäure, Polymannuronsäure und Polymetaphosphorsäure, werden, im Gegensatz zu ihren niedermolekularen Bruchstücken, vom Anionenaustauscher Amberlite IR—4B nicht, bzw. nur geringfügig adsorbiert. Durch Perkolation kann eine Trennung der niedermolekularen von den hochmolekularen Ionen erzielt werden.

Die Adsorption von Clupein an Kationenaustauschern ist um so grösser, je grösser deren Quellungsgrad ist. Arginin wird dagegen bereits vom stark vernetzten Austauscher leicht adsorbiert.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

273. Über Bromfluoranthene.

2. Mitteilung¹⁾.

Synthese von 4,11-Dibrom-fluoranthen

von Th. Holbro und E. Tagmann.

(20. X. 50.)

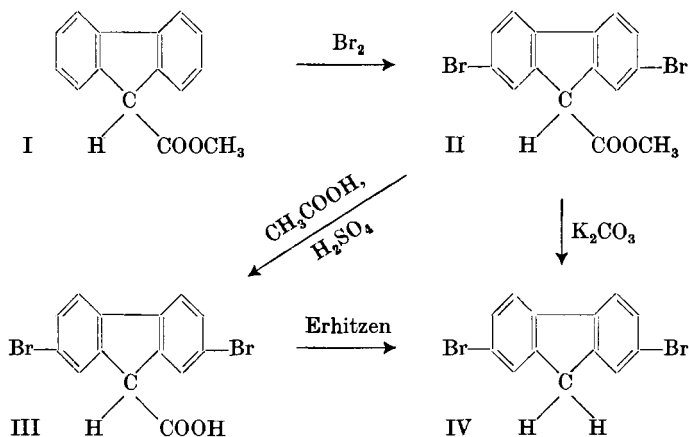
In einer ersten Mitteilung¹⁾ über Brom-fluoranthene wurde die Ansicht vertreten und begründet, dass dem bei 205° schmelzenden, durch Bromierung von Fluoranthen entstehenden Dibrom-fluoranthen sehr wahrscheinlich die Konstitution des 4,11-Dibrom-fluoranthens zugeschrieben werden müsse. Diese Annahme hat sich als richtig erwiesen, indem es uns gelungen ist, durch Synthese des 4,11-Dibrom-fluoranthens dessen Identität mit dem durch Substitution von Fluoranthen erhältlichen Dibromderivat nachzuweisen.

Im folgenden sei auf diese Synthese, die auf der Angliederung eines 6-Ringes an das 2,7-Dibrom-fluoren beruht, näher eingegangen. Da das 2,7-Dibrom-fluoren in 9-Stellung zwei bewegliche Wasserstoffatome besitzt, ist diese Verbindung zum Aufbau nur eines Ringes wenig geeignet²⁾. Ein vorteilhaftes Ausgangsmaterial mit nur einem reaktiven Wasserstoffatom in 9-Stellung, das durch einen zum Ringschluss befähigten Substituenten ersetzt werden kann, haben wir hingegen im 2,7-Dibromfluoren-9-carbonsäure-methylester gefunden.

¹⁾ 1. Mitteilung siehe R. Tobler, Th. Holbro, P. Sutter & W. Kern, *Helv.* **24**, 100 E (1941).

²⁾ Vgl. dazu z. B. K. Hoffmann & E. Tagmann, *Helv.* **32**, 1470 (1949); H. A. Bruson, *Am. Soc.* **64**, 2457 (1942); A.P. 2,280,058; A. Campbell & S. H. Tucker, *Soc.* **1949**, 2623. N. Campbell & A. E. S. Fairfull, *Soc.* **1949**, 1239.

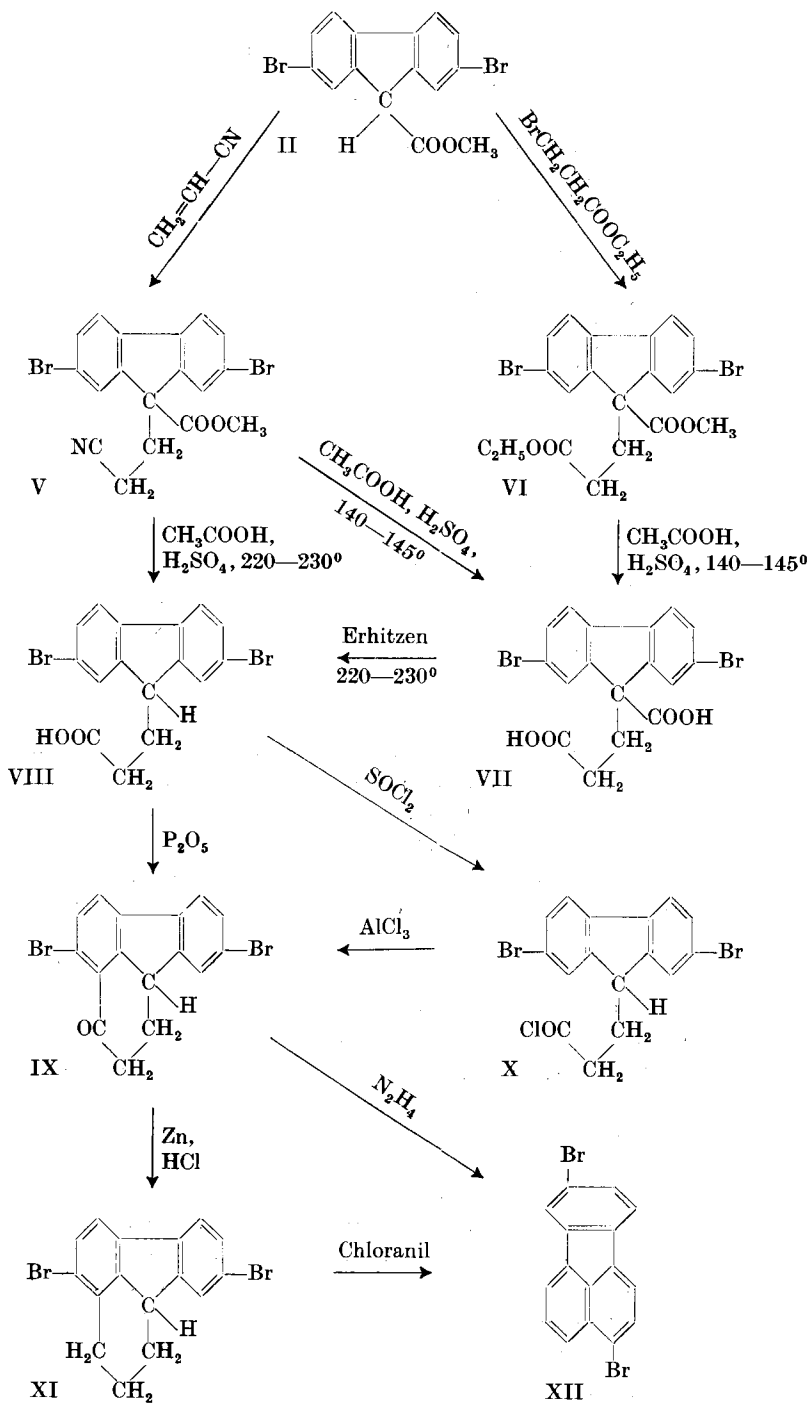
Dieses Ausgangsmaterial lässt sich durch Bromieren von Fluoren-9-carbonsäure-methylester (I) leicht herstellen. Die 2,7-Stellung der beiden Bromatome wurde durch saure Verseifung des Esters II zur 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure (III) und anschliessende Decarboxylierung zum 2,7-Dibromfluoren (IV) bewiesen. Wird die Verseifung in alkalischem Medium durchgeführt, so erhält man das 2,7-Dibrom-fluoren in einer Reaktionsstufe.



Die Kondensation von 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester (II) mit Acrylsäurenitril zum β -(2,7-Dibrom-9-carbomethoxyfluoren-9)-propionsäure-nitril (V) erfolgt praktisch quantitativ. Die Verseifung bei 140—145° führt zur entsprechenden Dicarbonsäure VII, die durch Erhitzen zur β -(2,7-Dibrom-fluoren-9)-propionsäure (VIII) decarboxyliert wird. Zu derselben Verbindung gelangt man auch in einer Stufe, wenn die Verseifung des Methylesters V bei erhöhter Temperatur durchgeführt wird.

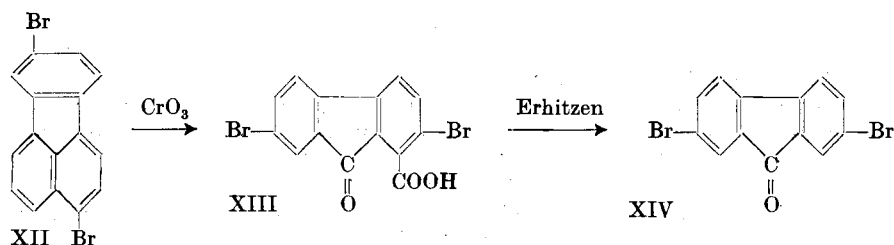
Überdies ist es möglich, die β -(2,7-Dibrom-9-carboxyfluoren-9)-propionsäure (VII) analog der Fluoranthensynthese von A. v. Braun & E. Anton¹⁾ durch Kondensation von 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester (II) mit β -Brom-propionsäure-äthylester und anschliessender Verseifung des entstandenen Dicarbonsäureesters VI herzustellen. Der Ringschluss zum 4,11-Dibrom-5-keto-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthren (IX) kann — allerdings mit schlechter Ausbeute — direkt aus der Monocarbonsäure VIII mittelst Phosphorpentoxyd erzwungen werden. Mit guter Ausbeute gelingt der Ringschluss aber dann, wenn unter Verwendung von Aluminiumchlorid in Nitrobenzol als Kondensationsmittel der Umweg über das Säurechlorid X gewählt wird. Durch Reduktion der Ketogruppe nach Clemmensen gelangt man zum 4,11-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthren (XI), das sich

¹⁾ B. 62, 145 (1929).



auf Grund des Mischschmelzpunktes mit dem durch Bromieren von 5,6,7,8-Tetrahydro-fluoranthren erhältlichen Dibromderivat als identisch erwies und das — wie bereits in der ersten Mitteilung¹⁾ gezeigt wurde — mittels Chloranil zum 4,11-Dibrom-fluoranthren (XII) dehydriert werden kann. Dieses Endprodukt unserer Synthese erhielten wir auch direkt — allerdings in schlechter Ausbeute — aus dem cyclischen Keton IX beim Versuch, die Ketogruppe mit Hydrazinhydrat in Diäthylenglykol nach *Wolff-Kishner* zu reduzieren. Das so synthetisierte 4,11-Dibrom-fluoranthren erwies sich auf Grund des Mischschmelzpunktes mit dem durch Bromieren von Fluoranthren erhältlichen Dibrom-fluoranthren als identisch.

Die Aufklärung der Dibromierung des Fluoranthens durch Synthese haben wir ergänzt, indem wir 4,11-Dibrom-fluoranthren über die 2,7-Dibromfluoren-9-carbonsäure (XIII) zum 2,7-Dibrom-fluoren-9 (XIV) gemäss nachfolgendem Reaktionsschema abgebaut haben:



Dieser Abbau wurde, wie wir nach Abschluss unserer Versuche einer vorläufigen Mitteilung von *N. Campbell, W. W. Easton & J. Raymond*²⁾ entnehmen konnten, kürzlich veröffentlicht. Da die erwähnte Mitteilung nicht auf experimentelle Einzelheiten eingeht, geben wir die Ergebnisse unserer Abbauprobe im experimentellen Teil wieder.

Experimenteller Teil^{3) 4)}.

(Unter Mitarbeit von *M. Jost*.)

2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester (II). Zu 322 g Fluoren-9-carbonsäure-methylester (I) gelöst in 1000 cm³ trockenem Chloroform, werden bei 0–5° unter Rühren in einer Zeitspanne von 6 Stunden 161 cm³ Brom zutropfen gelassen, worauf das Reaktionsgemisch während weiteren 18 Stunden bei der gleichen Temperatur weitergerührt wird. Nach Entfernen der äusseren Kühlung wird langsam zum Sieden erhitzt (intensive Bromwasserstoffentwicklung) und während 1/2 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten kühlt man auf 0–5°, saugt die ausgeschiedene Kristallmasse ab, wäscht 3mal mit eiskaltem Chloroform, dann mit Methanol nach und trocknet das Produkt im Wasserstrahlvakuum bei 60–70°. Man erhält so 431 g (78% d. Th.)

¹⁾ Helv. **24**, 105 E (1941).

²⁾ Chem. Abstr. **44**, 7292 (1950); Nature **165**, 76 (1950).

³⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

⁴⁾ Die Analysenpräparate wurden, wenn nichts anderes bemerkt, im Hochvakuum während 6 Stunden bei 70° über Phosphorperoxyd getrocknet.

des 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylesters, der, aus einem Gemisch von Chloroform-Methanol umkristallisiert, bei 184—186° schmilzt.

$C_{15}H_{10}O_2Br_2$	Ber. C 47,15	H 2,64	Br 41,83%
	Gef. „ 47,49	„ 2,84	„ 41,78%

2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure¹⁾ (III). 20,0 g 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester werden in 100 cm³ Eisessig und 33 cm³ 20-proz. Schwefelsäure suspendiert und durch 5stündiges Erhitzen im Bombenrohr unter Stickstoff auf 140—145° verseift. Nach dem Erkalten wird abfiltriert, der Rückstand mit verdünntem Eisessig und Wasser gewaschen, getrocknet und aus Eisessig umkristallisiert. Man erhält so 14,9 g (77% d. Th.) 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure, die bei 245—251° unter Zersetzung schmilzt.

$C_{14}H_8O_2Br_2$	Ber. C 45,69	H 2,19	Br 43,43%
	Gef. „ 45,94	„ 2,37	„ 43,40%

2,7-Dibrom-fluoren (IV). Zu 0,9 g Pottasche, gelöst in 20 cm³ Wasser und 50 cm³ Methanol, werden 4,0 g 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester zugefügt und während 14 Stunden rückfließend gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 1000 cm³ Wasser aufgenommen, während einer Stunde verrührt, abfiltriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und zweimal aus einem Gemisch von Chloroform-Methanol umkristallisiert. Das so erhaltene 2,7-Dibrom-fluoren schmilzt bei 158—161° und gibt mit einem durch Bromieren von Fluoren hergestellten Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

2,0 g 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure (III) werden mit 20 cm³ frisch destilliertem Benzylbenzoat in Stickstoffatmosphäre während 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Schon vor Erreichung des Siedepunktes tritt deutliche Gasentwicklung auf. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Chloroform gelöst, mit Tierkohle filtriert, das Filtrat mit Methanol versetzt und über Nacht stehengelassen, wobei 2,7-Dibrom-fluoren vom Smp. 158—161° in reiner Form auskristallisiert.

β -(2,7-Dibrom-9-carbomethoxy-fluoren-9)-propionsäure-nitril (V). Zu 127 g 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester, gelöst in 2500 cm³ eines Gemisches von Dioxan und tert.-Butanol (1:1), werden 8 cm³ einer 50-proz. tert.-butanolischen Lösung von „Triton B“ (Trimethyl-benzyl-ammonium-hydroxyd) zugefügt und bei 55° Innentemperatur langsam 29 cm³ Acrylnitril zutropfen gelassen. Dann wird während weiteren 10 Stunden bei der gleichen Temperatur weitergerührt, mit einigen Tropfen konz. Salzsäure neutralisiert, von Spuren harziger Anteile abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Drucke abgedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird in 3500 cm³ 95-proz. siedendem Alkohol gelöst, hierauf wird filtriert, über Nacht stehengelassen, das auskristallisierte β -(2,7-Dibrom-9-carbomethoxy-fluoren-9)-propionsäure-nitril abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 125,1 g (86,5% d. Th.) Nitril vom Smp. 170—172°. Durch Einengen der alkoholischen Mutterlauge lassen sich weitere 9,7 g reine Substanz gewinnen (totale Ausbeute = 93% d. Th.).

$C_{18}H_{13}O_2NBr_2$	Ber. C 49,68	H 3,01	Br 36,73%
	Gef. „ 49,61	„ 2,95	„ 36,54%

β -(2,7-Dibrom-9-carbomethoxy-fluoren-9)-propionsäure-äthylester (VI). Unter Stickstoffatmosphäre werden 9,55 g 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester, gelöst in 50 cm³ absolutem Toluol, unter Rühren bei 95—100° mit 1,1 g pulverisiertem Natriumamid in kleinen Portionen versetzt. Nachdem während weiteren

¹⁾ Diese Säure wurde bereits von R. Stollé & L. Ester, J. pr. Ch. 132, 12 (1932), aus 2,7-Dibrom-fluoren mittels Äthylmagnesiumbromid und Kohlendioxyd in 10-proz. Ausbeute hergestellt.

2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt wurde, kühlt man auf 60° ab und fügt 5,0 g β -Brom-propionsäure-äthylester, gelöst in 15 cm³ Toluol, tropfenweise zu. Zum Schluss hält man unter Rühren während 3 Stunden bei 60–65° und weitere 3 Stunden bei 95–100°. Nach dem Abkühlen versetzt man vorsichtig mit Wasser und erhält nach der üblichen Aufarbeitungsmethode und Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol 6,7 g des Esters vom Smp. 106–108°.

$C_{20}H_{18}O_4Br_2$	Ber. C 49,82	H 3,76	Br 33,15%
	Gef. „ 50,00	„ 4,02	„ 33,34%

β -(2,7-Dibrom-9-carboxy-fluoren-9)-propionsäure (VII). 4,53 g β -(2,7-Dibrom-9-carbomethoxy-fluoren-9)-propionsäure-nitril werden durch 10stündiges Erhitzen im Bombenrohr mit 50 cm³ Eisessig und 17 cm³ 20-proz. Schwefelsäure auf 140–145° verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3,3 g Dicarbonsäure, die aus Eisessig-Wasser umkristallisiert, bei 234–238° unter Zersetzung schmilzt.

$C_{17}H_{12}O_4Br_2$	Ber. C 46,39	H 2,75	Br 36,32%
	Gef. „ 46,50	„ 2,67	„ 36,01%

0,200 g Substanz verbrauchten 9,1 cm³ 0,1-n. NaOH (Theorie: 9,1 cm³).

Zu der identischen Dicarbonsäure gelangt man durch 5stündiges Erhitzen von 2,0 g β -(2,7-Dibrom-9-carbomethoxy-fluoren-9)-propionsäure-äthylester mit 30 cm³ Eisessig und 10 cm³ 20-proz. Schwefelsäure im Rohr auf 140–145°.

β -(2,7-Dibrom-fluoren-9)-propionsäure (VIII)¹. 17,4 g β -(2,7-Dibrom-9-carbomethoxy-fluoren-9)-propionsäure-nitril werden mit 80 cm³ Eisessig und 40 cm³ 20-proz. Schwefelsäure im Bombenrohr unter Stickstoffatmosphäre während 5 Stunden auf 220–230° erhitzt. Man erhält nach Umkristallisieren aus Eisessig-Wasser in 92-proz. Ausbeute die β -(2,7-Dibrom-fluoren-9)-propionsäure vom Smp. 190–193°.

$C_{16}H_{12}O_2Br_2$	Ber. C 48,51	H 3,05	Br 40,35%
	Gef. „ 48,67	„ 2,97	„ 40,32%

Zu derselben Carbonsäure gelangt man durch Decarboxylierung von β -(2,7-Dibrom-9-carboxy-fluoren-9)-propionsäure wie folgt: 0,8 g Dicarbonsäure werden unter Stickstoff mit 8 cm³ Eisessig und 4 cm³ Wasser während 2 Stunden im Bombenrohr auf 220–230° erhitzt. Man erhält so 0,67 g Monocarbonsäure vom Smp. 185–188°, die durch Umkristallisieren aus Eisessig-Wasser weiter gereinigt werden können.

4,11-Dibrom-5-keto-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthen (IX). 30,0 g β -(2,7-Dibrom-fluoren-9)-propionsäure werden in üblicher Weise mittels Thionylchlorid in Chloroform als Lösungsmittel in das Säurechlorid übergeführt.

Das nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum isolierte Säurechlorid wird in 120 cm³ trockenem, frisch destilliertem Nitrobenzol gelöst und unter Rühren während der Dauer von ½ Stunde zu einer eiskalten Lösung von 20,2 g Aluminiumchlorid in 150 cm³ trockenem Nitrobenzol zutropfen gelassen. Nachdem während weiteren 15 Stunden bei 0–5° nachgerührt wurde, lässt man das Reaktionsgemisch während 3 Tagen bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf trägt man es in mit Salzsäure versetztes Eiswasser ein, entfernt das Nitrobenzol mittels Wasserdampf und arbeitet in üblicher Weise auf. Man erhält nach Umkristallisieren aus Eisessig 15,7 g (55% d. Th.) 4,11-Dibrom-5-keto-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthen, das bei 252–254° schmilzt.

$C_{16}H_{10}OBr_2$	Ber. C 50,83	H 2,67	Br 42,28%
	Gef. „ 51,09	„ 2,83	„ 42,11%

¹) A. Sieglitz, B. 53, 1232, 2241 (1920), hat diese Säure, ausgehend von 2,7-Dibrom-fluoren-9-oxalester durch Kondensation mit β -Brom-propionsäure-äthylester und nachfolgender alkalischer Verseifung — allerdings in schlechter Ausbeute — bereits früher hergestellt. Bei dieser Gelegenheit möchten wir bemerken, dass wir bei der Beschreibung des 2,7-Dibrom-fluoren-9-oxalesters in unserer ersten Mitteilung die vorliegende Literaturstelle leider versehentlich nicht zitiert haben.

Zu derselben Verbindung gelangt man — wenn auch mit wesentlich schlechterer Ausbeute — durch Ringschluss mittels Phosphorpentoxyd. 5,0 g β -(2,7-Dibrom-fluoren-9)-propionsäure werden in 75 cm³ siedendem Toluol gelöst und nach der in kleinen Anteilen erfolgenden Zugabe von 30 g Phosphorpentoxyd während 2 Stunden rückfliessend zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 0,06 g des Ketons vom Smp. 252—254°, das sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem über das Säurechlorid erhaltenen Präparat als identisch erwies.

4,11-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthren (XI). 3,5 g Zinkwolle werden durch Schütteln mit 0,35 g Quecksilberchlorid, 0,2 cm³ konz. Salzsäure und 5,3 cm³ Wasser amalgamiert. Nach Abdekantieren der überstehenden Flüssigkeit werden 2,7 cm³ Wasser, 6,2 cm³ konz. Salzsäure, 20 cm³ Toluol und 3,0 g fein gepulvertes 4,11-Dibrom-5-keto-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthren zugefügt und das Reaktionsgemisch während 2 Stunden unter Rühren rückfliessend zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man durch Glaswolle, wäscht die abgetrennte Toluollösung mit Wasser und engt die Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen (ca. 4 cm³) ein. Das über Nacht auskristallisierte 4,11-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthren (1,4 g) wird abfiltriert und aus Xylol-Alkohol umkristallisiert. Es zeigt einen Smp. von 161—162° und ergibt bei der Mischprobe mit einem durch Bromierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-fluoranthren hergestellten Präparat keine Depression.

$C_{16}H_{12}Br_2$	Ber. C 52,78	H 3,32	Br 43,90%
	Gef. „ 52,83	„ 3,14	„ 43,70%

4,11-Dibrom-fluoranthren (XII). 0,8 g 4,11-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthren werden mit 1,1 g Chloranil in 11 cm³ Xylol während 20 Stunden rückfliessend zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Xylols durch Wasserdampfdestillation wird der Rückstand mit verdünnter Natronlauge und Dithionit behandelt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet (0,75 g) und aus Chlorbenzol unter Zusatz von wenig Tierkohle umkristallisiert. Das erhaltene Präparat zeigt einen Smp. von 202—204°. Der Mischschmelzpunkt mit Dibrom-fluoranthren, hergestellt durch Bromierung von Fluoranthren, ergibt keine Depression.

$C_{16}H_8Br_2$	Ber. C 53,37	H 2,24	Br 44,39%
	Gef. „ 53,34	„ 2,32	„ 44,12%

Versucht man, die Ketogruppe des 4,11-Dibrom-5-keto-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthrens nach *Wolff-Kishner* zu reduzieren, so gelangt man wie folgt direkt zum 4,11-Dibrom-fluoranthren:

1,9 g 4,11-Dibrom-5-keto-5,6,7,8-tetrahydro-fluoranthren werden mit 0,3 g Kaliumhydroxyd, 1 cm³ Hydrazinhydrat und 8 cm³ Diäthylenglykol während 15 Minuten unter Stickstoffatmosphäre bei einer Ölbadtemperatur von 195—200° gehalten. Dann wird allmählich — unter Ergänzung des teilweise verdampfenden Lösungsmittels durch Zugabe von 20 cm³ Diäthylenglykol — zum Sieden erhitzt und schliesslich während 5 Stunden am Rückfluss (Innentemperatur: 247°) gehalten. Nach Sublimation im Hochvakuum und Umkristallisieren aus Chlorbenzol erhält man 4,11-Dibrom-fluoranthren vom Smp. 198—200°, das bei der Mischprobe mit einem durch Bromieren von Fluoranthren hergestellten Präparat keine Depression zeigt.

$C_{16}H_8Br_2$	Ber. C 53,37	H 2,24%	Gef. C 53,20	H 2,36%
-----------------	--------------	---------	--------------	---------

2,7-Dibrom-fluorenon-1-carbonsäure (XIII). 36 g fein zerriebenes 4,11-Dibrom-fluoranthren werden in 1000 cm³ Eisessig unter Rühren zum Sieden erhitzt und 80 g Chromsäure, gelöst in 100 cm³ Wasser im Verlaufe von $\frac{3}{4}$ Stunden tropfenweise zugefügt. Nun erhitzt man während einer weiteren Stunde rückfliessend zum Sieden, kühlt hierauf ab, giesst in 3 Liter Wasser, filtriert, wäscht mit Wasser nach und fällt die entstandene Carbonsäure aus Sodalösung um. Man erhält nach Umkristallisieren

aus Eisessig 7,5 g 2,7-Dibrom-fluoren-1-carbonsäure in Form von gelb-orange gefärbten Nadelchen, die bei 257–260° schmelzen.

$C_{14}H_6O_3Br_2$	Ber. C 44,01	H 1,58	Br 41,84%
	Gef. „ 43,89	„ 1,86	„ 42,17%

Äthylester: Der in üblicher Weise über das Säurechlorid hergestellte Äthylester schmilzt, aus Alkohol umkristallisiert, bei 176,5–178°.

$C_{16}H_{10}O_3Br_2$	Ber. C 46,86	H 2,46%	Gef. C 46,66	H 2,77%
-----------------------	--------------	---------	--------------	---------

Oxim des Äthylesters: Aus dem Äthylester lässt sich das Oxim nach üblicher Methode herstellen. Aus Methanol-Wasser umkristallisiert schmilzt es unter Zersetzung bei 222°.

$C_{16}H_{11}O_3NBr_2$	Ber. C 45,20	H 2,61	N 3,30%
	Gef. „ 45,34	„ 2,67	„ 3,43%

2,7-Dibrom-fluoren-9 (XIV). 3,0 g 2,7-Dibrom-fluoren-1-carbonsäure werden in verdünnter Sodalösung gelöst und in der Hitze mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung versetzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Brei abgenutscht und mit 10-proz. Kochsalzlösung nachgewaschen. Der Rückstand wird in heissem Wasser gelöst und mit einer Calciumchloridlösung versetzt. Nach kurzem Aufkochen filtriert man den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet.

3,0 g des trockenen Calciumsalzes werden mit 0,5 g Calciumhydroxyd gut verrieben und die Mischung im Reagensglas vorsichtig erhitzt, wobei 2,7-Dibrom-fluoren-9 wegsublimiert. Das Sublimat wird im Hochvakuum bei 190–200° erneut sublimiert und anschliessend aus Eisessig umkristallisiert. Es schmilzt bei 200–201° und ergibt bei der Mischprobe mit einem aus 2,7-Dibromfluoren hergestellten Präparat¹⁾ keine Depression.

$C_{13}H_6OBr_2$	Ber. C 46,19	H 1,79	Br 47,29%
	Gef. „ 46,30	„ 1,65	„ 47,07%

Oxim: Das in üblicher Weise hergestellte Oxim schmilzt, aus Dioxan-Wasser umkristallisiert, bei 243° (unter Zersetzung) und ergibt mit einem authentischen Präparat keine Depression.

$C_{13}H_7ONBr_2$	Ber. N 3,97%	Gef. N 4,13%
-------------------	--------------	--------------

Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung von den Herren Dres. W. Büchler und H. Gysel ausgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend vom 2,7-Dibrom-fluoren-9-carbonsäure-methylester wurde das 4,11-Dibrom-fluoranthren synthetisch aufgebaut. Dieses ist identisch mit dem durch Bromieren von Fluoranthren erhaltenen, bei 205° schmelzenden Dibrom-fluoranthren.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

¹⁾ Vgl. z. B. J. Schmidt & K. Bauer, B. **38**, 3767 (1905).

274. Sur l'ozonation des aldéhydes comportant une double liaison éthylénique: I. Etude de l'aldéhyde cinnamique

par E. Dallwigk et E. Briner.

(20 X 50)

En contact avec un aldéhyde comportant une double liaison éthylénique, l'ozone exerce deux actions: l'une sur la double liaison, en donnant lieu à la formation d'un ozonide, c'est l'ozonation proprement dite, l'autre sur le groupe aldéhydique, en accélérant d'une façon qui peut être très marquée l'oxydation de ce groupe en acide. Une telle étude nous a paru digne d'intérêt, car jusqu'à présent, à notre connaissance du moins, il n'a pas été fait de recherches expérimentales sur le sujet.

Si, en effet, depuis surtout les beaux travaux d'*Harries* et de son école¹⁾, l'ozonation est devenue une opération courante pour le chimiste organicien, des études systématiques sur l'action accélératrice d'oxydation exercée par l'ozone ont été faites pour ainsi dire exclusivement dans ce laboratoire. C'est en effet ici, qu'après avoir reconnu l'action accélératrice de l'ozone sur l'oxydation des aldéhydes, l'on a établi le caractère assez général du phénomène; celui-ci s'est manifesté notamment pour des corps autoxydables tout à fait différents des aldéhydes, tels que les sulfites et hydrogénosulfites et le chlorure d'étain²⁾. Ainsi, dans tous ces cas, l'ozone est capable de mobiliser pour l'oxydation des molécules d'oxygène qui, en son absence, seraient restées inactives.

Le problème, qui s'est alors posé dans notre travail, a été de savoir dans quelle mesure les actions différentes exercées par l'ozone, sur la double liaison, d'une part, et sur le groupe aldéhydique autoxydable, d'autre part, s'additionnent, en s'exaltant même éventuellement, ou se gênent mutuellement. Nous avons spécialement étudié avec cet objectif l'aldéhyde cinnamique; mais, comme on le verra dans des publications ultérieures, les résultats obtenus pour cet aldéhyde se vérifient aussi pour les autres aldéhydes comportant une double liaison. Nous avons ainsi été renseignés sur un domaine d'action de l'ozone, n'ayant pas encore été exploré.

¹⁾ Ils ont été rassemblés en un important ouvrage: *C. D. Harries & P. Temme. Untersuchungen über das Ozon und seine Einwirkung auf organische Verbindungen*, Berlin 1916.

²⁾ Pour un aperçu d'ensemble sur la question cf. *E. Briner, Recherches sur l'Ozone*, Bl. [5] 15, 1 (1948).

Au sujet du comportement de l'aldéhyde cinnamique à l'égard de l'ozone, nous n'avons trouvé que peu de données bibliographiques. *Harries*¹⁾ cite l'ozonation de l'aldéhyde cinnamique comme méthode d'obtention du glyoxal. Il trouve que l'ozonide de ce corps est très instable et se décompose avec déflagration, lorsqu'il est porté dans une flamme. Des ozonations d'aldéhyde cinnamique ont été également effectuées par *Noller, Carson, Martin & Hawkins*²⁾. Ces auteurs ont étudié surtout les vitesses d'ozonation, mais sans examiner spécialement les produits résultant de cette opération.

Nos mesures ont été conduites selon le procédé quantitatif établi dans ce laboratoire. Comme il a été déjà décrit dans de précédents mémoires, nous nous bornerons à en rappeler brièvement l'essentiel dans la partie expérimentale. Il permet, en principe, de déterminer exactement les quantités d'ozone absorbées par le corps étudié, lors d'opérations de plus en plus prolongées. Connaissant en outre, par les analyses, les taux d'aldéhydité et surtout d'acidité après ozonolyse des produits de l'ozonation, nous avons pu conclure, de l'excès notable d'acidité sur celle qui répond au taux normal d'acidité qu'aurait donné la fixation de tout l'ozone absorbé sur la double liaison, à la simultanéité des deux actions exercées par l'ozone, telles qu'elles ont été caractérisées plus haut. En outre, la nature des corps trouvés après ozonolyse: ac. benzoïque et acide glyoxylique nous a permis de préciser les modalités possibles de l'ozonolyse qui se sont réalisées.

La production d'acide glyoxylique a éclairci aussi la formation des quantités notables d'anhydride carbonique et d'acide formique décelées par l'analyse; ces 2 corps résultent en effet d'une oxydation de l'acide glyoxylique, dans laquelle l'ozonide lui-même, ainsi que nous l'avons reconnu, joue le rôle d'agent d'oxydation.

Enfin, les lentes variations, avec le temps, des constantes diélectriques des systèmes ozonés, ont montré que la scission spontanée, durant l'ozonation, de l'ozonide formé, pouvait être considérée comme négligeable dans les conditions de nos essais.

Appareillage et méthodes de travail.

Nous avons utilisé pour nos expériences un appareillage qui a été décrit à maintes reprises dans les publications de ce Laboratoire. Comme nous ne lui avons apporté que des modifications de détail, nous nous bornerons à en rappeler ici sommairement la disposition générale.

L'oxygène alimentant l'effluveur (type *Berthelot Siemens*), passe par un anémomètre, destiné à mesurer son débit, puis des flacons laveurs, contenant des substances desséchantes. Suivant le principe de la méthode d'ozonation quantitative, le courant d'oxygène, à la sortie des effluveurs est séparé en deux courants partiels, dont le rapport des débits est établi par des essais préalables. Par exemple, le débit envoyé dans la solution à ozoner, sera deux fois le débit du courant de dosage; donc il suffit de multiplier la quantité d'ozone mesurée dans la branche de dosage par le coefficient 2 pour obtenir la quantité d'ozone qui a été au contact de la substance. A la sortie du tube-laboratoire, un laveur à iodure de potassium indique la quantité d'ozone non consommée. Pour cette détermination, il faut prendre quelques précautions. Lors d'opérations d'une certaine durée, en

¹⁾ *C. D. Harries*, B 40, 165 (1906).

²⁾ *Am. Soc.* 58, 24 (1916).

effet, l'évaporation des solutions soumises à l'action du courant d'oxygène ozoné — il a été généralement de l'ordre de 6 l/h dans la branche d'utilisation — n'est pas négligeable. Or, les pressions des colonnes de liquide, interviennent dans l'établissement du régime de répartition des courants entre les deux branches de l'appareil. Si la substance à ozoner est en solution dans un solvant volatile, comme le tétrachlorure de carbone, le coefficient de répartition n'est pas constant: petit à petit le courant passant dans la branche d'utilisation deviendra relativement plus intense.

Pour effectuer une mesure exacte, il est donc nécessaire, avant chaque ozonation, de procéder à une opération de même durée afin d'établir la valeur moyenne du coefficient de partage. Ces mesures doivent être faites, avant et après chaque opération, en remplissant l'éprouvette d'ozonation avec le solvant utilisé et en quantité exactement égale au volume de la solution. Pour diminuer l'évaporation, nous avons refroidi directement l'éprouvette d'ozonation, d'autres fois nous avons placé après celle-ci une trappe refroidie à la neige carbonique, ce qui nous a permis d'évaluer le taux d'évaporation.

Concentrations d'ozone utilisées: entre 0,5 et 5% en volume. Suivant la concentration désirée, nous avons fait varier le nombre et les dimensions des effluveurs et la tension qui leur est appliquée.

Action de l'ozone sur le dissolvant. Celui-ci a été le tétrachlorure de carbone, qui est particulièrement approprié à cause de sa résistance très grande à l'attaque par l'ozone. Nous l'avons préalablement séché, soumis à une ozonation préliminaire, qui élimine les impuretés sensibles à l'action de l'ozone (sulfure de carbone), puis lavé à l'eau. On sèche et distille sur pentoxyde de phosphore. L'attaque ultérieure du tétrachlorure est négligeable. L'acidité trouvée est inférieure à 0,1 cm³ de NaOH 0,1-n. pour 50 cm³ de tétrachlorure.

Le dosage de l'ozone a été effectué par la méthode classique au KI et titrage au thiosulfate. Une molécule d'ozone correspond à deux molécules de thiosulfate. En définitive un centimètre cube de thiosulfate 0,1-n. équivaut à 1/20 millimol. d'ozone.

L'ozonolyse. Nous avons procédé aux ozonolyses simplement par addition d'eau à la solution ozonée. En effet, nous ne pouvions pas faire d'ozonolyse réductrice ou oxydante, puisque notre but était d'apprécier le degré d'oxydation de la substance. L'ozonolyse par simple addition d'eau, à la solution ozonée, étant très longue, nous avons chauffé au bain-marie pendant 6 à 12 heures la solution sous atmosphère d'azote, ce qui a permis d'éviter l'autoxydation des aldéhydes. Nos premières opérations ont été effectuées dans une bouteille en verre épais, munie d'un système de fermeture résistant à la pression. Par la suite, nous avons utilisé un ballon rôdé, muni d'un réfrigérant à reflux très long, un courant d'azote circulant constamment dans le système. L'azote a été purifié par passage sur de la baryte pour absorber le CO₂, puis dans une solution fortement alcaline de dithionite et d'antraquinone pour absorber l'oxygène.

Après ozonolyse, les couches aqueuse et de tétrachlorure, sont séparées et analysées.

Dosages des produits de l'ozonolyse.

1° *Acidité:* Sur la phase aqueuse: dosage direct. Sur la phase tétrachlorure: dosage indirect; indicateur utilisé la phénolphthaléine. Au besoin, pour empêcher l'oxygène atmosphérique d'agir, l'air peut être déplacé par l'azote; mais en opérant rapidement, cette précaution n'est pas indispensable.

2° *Aldéhydité:* Nous avons utilisé la méthode décrite par Parkinson & Wagner¹⁾. Elle est basée sur la formation de la combinaison hydrogénosulfitique des aldéhydes. Cette méthode ne peut être appliquée qu'à des fractions ne contenant pas d'aldéhydes non saturés, c'est pourquoi nous avons eu recours à une deuxième méthode, celle de D. M. Smith & W. M. D. Bryant²⁾. C'est une méthode acidimétrique dans laquelle on met en œuvre le chlorhydrate d'hydroxylamine et la pyridine. La méthode d'oximation est précieuse par

¹⁾ Ind. Ing. Chem. **5**, 6, 432 (1933—35).

²⁾ Am. Soc. **57** (1935), p. 57.

le fait qu'elle permet le dosage d'aldéhydes possédant des doubles liaisons et pour lesquels on ne peut pas utiliser la méthode à l'hydrogénosulfite. On titre l'acide chlorhydrique. L'acidité initiale de la solution résultant de l'ozonolyse, est déterminée avant l'oximation, de façon à pouvoir déduire par différences la quantité d'acide chlorhydrique libérée.

3° *Oxygène actif*: Nous nous sommes servis de la méthode classique de *Kingzett*¹⁾, basée sur l'emploi de l'iodure de potassium.

4° *Analyse de différents produits significatifs dans l'ozonation de l'aldéhyde cinnamique et dans l'ozonolyse de son ozonide*:

Acide oxalique. Il est précipité sous forme d'oxalate de calcium, puis titré au permanganate²⁾.

Acide glyoxylique. L'acide glyoxylique réagissant par son groupement aldéhydique, nous l'avons dosé comme un aldéhyde dans la phase aqueuse par la méthode de *Parkinson & Wagner*. Nous avons aussi isolé sa phénylhydrazone, F. 144°.

Aldéhyde formique. Nous nous sommes servis du dimédon qui est un réactif extrêmement sensible; en l'utilisant, nous n'avons pas trouvé l'aldéhyde formique.

Acide formique. Ce dosage a été effectué selon les indications de *Franzen-Greve*³⁾. Il est fondé sur la réaction suivante: $\text{HCOOH} + 2 \text{Hg Cl}_2 = \text{CO}_2 + 2 \text{HCl} + \text{Hg Cl}_2$. Il faut préalablement oxyder tous les aldéhydes en acides. Nous avons oxydé par la méthode de *Vanino*, par le nitrate d'argent, en solution alcaline.

Anhydride carbonique. En faisant agir de l'ozone sur des corps organiques, on doit s'attendre à une certaine destruction de ceux-ci, opérée par un processus de combustion. Cette destruction est spécialement marquée lorsque l'ozone est en forte concentration. Les produits d'oxydation sont de l'acide carbonique et de l'eau (qui sont les termes ultimes des combustions). L'anhydride carbonique peut aussi provenir de l'oxydation de corps provenant de l'ozonolyse; tel a été le cas de l'acide glyoxylique dans nos essais.

Dosage du CO₂ durant l'ozonation: En mettant dans le flacon de dosage I une solution de baryte.

Dosage du CO₂ durant l'ozonolyse: Le CO₂ libéré lors de l'ozonolyse, est entraîné par un courant d'azote pur; l'azote en barbotant dans la solution de l'ozonide, brasse constamment les phases eau et tétrachlorure, facilitant ainsi la scission de l'ozonide. Le dosage du CO₂ se fait par absorption dans la baryte, et titrage, suivant la méthode de *Kohn-Abrest*⁴⁾.

Aldéhyde benzoïque. Il se trouve dans la phase tétrachlorure. Nous avons isolé les combinaisons hydrogénosulfitiques de l'ensemble des aldéhydes; puis décomposé par H₂SO₄ à 40% sous une couche d'éther. L'aldéhyde se trouve extrait; il est caractérisé par sa phénylhydrazone F = 156–157°.

Acide benzoïque. Nous avons voulu nous rendre compte du mode de formation de l'acide benzoïque. Pour cela, après ozonolyse en présence d'azote, nous avons distillé le tétrachlorure et l'eau qui entraîne les aldéhydes. Il reste l'acide benzoïque qu'il suffit de recristalliser dans l'eau chaude pour le séparer de petites quantités de polyglyoxal. L'acide benzoïque ainsi obtenu doit provenir directement de la scission de l'ozonide et non de la post-oxydation d'aldéhyde benzoïque formé en premier lieu, comme le pensait *Harries*.

Acide cinnamique. Pour doser l'acide cinnamique, nous avons fait l'addition de brome à la double liaison après séparation préalable de l'aldéhyde cinnamique.

Résultats et interprétations.

A l'aide des données analytiques obtenues, nous avons pu établir ce que nous appelons des bilans des opérations, dont on pourra déduire dans quelle mesure l'autoxydation catalytique par l'ozone est intervenue à côté de l'ozonation proprement dite de l'aldéhyde.

¹⁾ Voir *E. Perrottet* (thèse Genève 1936).

²⁾ Voir *Charlot & Bézier*, Méthodes modernes d'analyse quantitative minérale. Masson (1945), p. 58.

³⁾ J. pr. Ch. [2] 80, 368.

⁴⁾ Chimie et Industrie 7, 597 (1922).

D'une façon générale, on peut dresser un tel bilan d'après l'aldéhydité totale ou d'après l'acidité totale, trouvées sans considérer la nature des aldéhydes ou des acides produits. En procédant ainsi, nous avons, de préférence, considéré les bilans basés sur l'acidité, car les dosages de l'acidité comportent une exactitude meilleure que ceux de l'aldéhydité.

On s'est alors fondé sur les raisonnements suivants:

La méthode d'ozonation quantitative nous donne le nombre de millimoles d'ozone consommé, après une durée déterminée de l'opération¹⁾. Admettant ensuite (ce qui n'est qu'une approximation) que l'ozone consommé s'est porté uniquement sur la double liaison, on en conclurait que le nombre des millimoles d'ozonide formé égalerait le nombre des millimoles d'ozone consommé. Dès lors, si l'ozonolyse s'accomplit normalement, on trouverait une millimole d'acidité et une millimole d'aldéhydité, par millimole d'ozonide scindé. Comme on le verra plus loin dans les bilans calculés de cette manière, l'acidité trouvée est toujours de beaucoup supérieure à la quantité correspondante à l'ozone consommé.

Cet excès d'acidité doit donc être attribué à l'intervention de l'autoxydation du groupe aldéhydrique: une autoxydation simple et une autoxydation catalysée par l'ozone. Celle-ci, généralement beaucoup plus marquée que la précédente, consomme des quantités d'ozone relativement très faibles par rapport à celles fixées sur la double liaison. C'est là d'ailleurs la raison pour laquelle l'approximation — à laquelle il vient d'être fait allusion — peut-être admise, surtout si l'on s'en tient, comme nous l'avons fait, à une ozonation modérée; car alors l'affinité de la double liaison se maintient particulièrement forte dans ces conditions. Une justification de plus de cette approximation est donnée par les résultats obtenus en comparant l'ozonation de l'aldéhyde cinnamique et celle du cinnamate d'éthyle; ces essais seront relatés plus loin dans un paragraphe spécial. Dans les bilans, l'acidité due à l'autoxydation simple résulte de déterminations expérimentales.

Voici, par exemple, quelques chiffres se rapportant à des opérations sur une solution refroidie de 30 millimoles d'aldéhyde cinnamique dans 50 cm³ de tétrachlorure, soumise à un courant d'oxygène de débit 6 l/h; les acidités et peracidités sont données en millimoles.

Essai	durée	acid. initiale	acid. finale	accroissement	peracidité
4	30 min.	0,8	1,6	0,8	0,25
3	60 min.	0,8	2,65	1,85	0,75
15	180 min.	1,6	6,25	4,65	1,35

¹⁾ Il convient de rappeler ici que la méthode permet d'arrêter l'opération à un stade quelconque; par exemple bien avant d'avoir atteint la saturation complète de la double liaison par l'ozone fixé; on évite ainsi, comme on l'a relevé à maintes reprises dans les mémoires précédents, des oxydations parasites qui se produisent fatalement, en raison du fort pouvoir oxydant de l'ozone, lorsqu'on cherche à atteindre une ozonation complète.

Par le fait de leur autoxydabilité, les aldéhydes renferment toujours une acidité initiale; c'est donc l'accroissement de cette acidité figurant dans la 5ème colonne qui doit être prise en considération; comme on le voit, sa valeur, qui augmente naturellement avec la durée, est notable; elle dépasse de beaucoup celle de la peracidité.

Quant à l'autoxydabilité catalysée par l'ozone, elle est, ainsi que l'ont montré les travaux effectués sur ce sujet dans ce laboratoire, beaucoup plus élevée que l'autoxydabilité simple et elle s'accroît fortement avec la dilution de l'ozone utilisée. Dans nos mesures sur l'ozonation des aldéhydes avec double liaison, elle ne peut-être mesurée directement; mais sa valeur figure précisément comme résultante des bilans, basés sur l'approximation adoptée.

Nous donnons dans le tableau ci-après 4 de ces bilans.

Conditions communes à tous ces essais: ozonation de 30 millimoles d'aldéhyde cinnamique dans 50 cm³ de tétrachlorure à 0°. Courant d'oxygène de 6 l/h. Les acidités, aldéhydités et les quantités de différents produits sont donnés en millimoles.

Numéros d'ordre des essais	14	10	21	9
Teneur en ozone du courant d'oxygène %	0,85	4,5	0,7	4,2
Temps en minutes	180	150	360	90
Acidité initiale	0,1	0,1	0,1	0,1
Ozone consommé	9,85	24,65	23	11,7
Ozone non consommé	0,25	1,25	2,4	0,7
Aldéhydité phase aqueuse	4,5	9,4	12	5
Aldéhydité phase tétrachlorure	30	12,5	32	12,5
Acidité phase aqueuse	18	37,5	48,8	27,5
Acidité phase tétrachlorure	2,5	3,7	6,8	3,5
CO ₂ dégagé pendant l'ozonation	0,8	1,8	1,8	1,02
CO ₂ dégagé pendant l'ozonolyse	3,2	3,5		
Acide formique	3			10
Glyoxal	4			
Acide oxalique	traces	pas	pas	pas
Acide cinnamique	1			
<i>Bilan d'acidité:</i>				
Acidité totale	30,5	41,2	55,6	31
Acidité initiale	– 0,1	– 0,1	– 0,1	– 0,1
Acidité formée pendant l'opération	30,4	41,1	55,5	30,9
Acidité attribuable à la scission de l'ozonide	– 9,85	– 24,7	– 23	– 11,7
Acidité attribuable à l'oxydation	20,55	16,4	32,5	19,2
Acidité attribuable à l'oxygène seul	– 4,65	– 5	– 6	– 3
Acidité attribuable à l'action catalytique	15,9	11,4	26,5	16,2

Ce tableau appelle les quelques remarques et commentaires suivants:

1° L'absence de quantités notables d'acide oxalique, mérite d'être relevée. Ce résultat concorde bien avec ceux obtenus par *E. Briner & A. Gelbert*¹⁾ qui n'ont pas non plus reconnu des proportions appréciables d'acide oxalique, en ozonant l'acide cinnamique dans le méthanol ou en ozonant du cinnamate de soude en solution aqueuse. En revanche, en ozonant du cinnamate d'éthyle dans le tétrachlorure de carbone, ces auteurs ont pu doser d'appréciables quantités d'acide oxalique; c'est aussi ce que nous avons vérifié.

2° L'ozone est consommé en certaines proportions par l'autoxydation catalysée. En première approximation, nous avons admis que tout l'ozone consommé s'est porté sur la double liaison, majorant ainsi la quantité d'ozonide formé. Dans les calculs d'autoxydation, l'acidité totale prise en considération provient de l'ozonation et de l'autoxydation, simple ou catalysée par l'ozone, de l'aldéhyde cinnamique non encore ozoné et aussi, selon la déduction indiquée plus loin, de l'ozonide de cet aldéhyde. Autrement dit, la valeur que nous avons estimée pour l'acidité due à l'action catalytique, est encore inférieure à la valeur exacte.

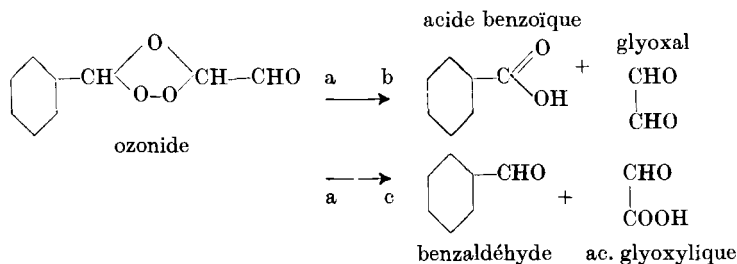
3° Ainsi nous constatons que l'acidité enregistrée est beaucoup plus grande que celle qui résulterait d'une scission de l'ozonide formé par l'ozonation de l'aldéhyde cinnamique. Par conséquent, l'autoxydation simple et catalysée par l'ozone est intervenue pour une part importante dans cette acidité. Il y a lieu de noter en outre que d'après les chiffres du tableau l'effet dû à l'autoxydation est d'autant plus marqué que la dilution de l'ozone est plus forte, ce qui est bien la caractéristique du phénomène d'autoxydation catalysée par l'ozone tel qu'il a été établi dans les travaux précédents.

Nous avons fait un grand nombre de bilans de ce genre en faisant varier les concentrations et les durées d'ozonation. De plus, nous avons isolé et identifié par les procédés mentionnés plus haut les produits de réaction suivants: acide benzoïque, aldéhyde benzoïque, glyoxal, acide glyoxylique, acide formique et CO_2 , acide cinnamique et traces d'acide oxalique: Quels sont alors les processus réactionnels qui permettent d'interpréter ces résultats?

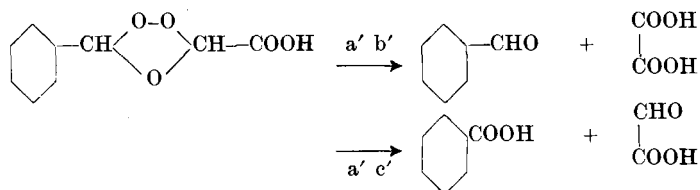
Tout d'abord, sans nous occuper de l'oxydation possible du groupe aldéhydique, considérons la scission de l'ozonide formé par l'action de l'ozone sur la double liaison: nous savons qu'il y a deux possibilités, chacune donnant lieu à la formation d'un aldéhyde et d'un acide, selon le schéma p. 2193.

Nous avons, en effet, trouvé tous ces corps dans les produits de l'ozonolyse. Mais puisqu'il y a une acidité de beaucoup supérieure à 1 millimole par millimole d'ozone absorbé, ces deux modalités d'ozonolyse ne suffisent pas à expliquer les taux d'acidité trouvés.

¹⁾ *E. Briner & A. Gelbert*, *Helv.* **22**, 1483 (1939); *A. Gelbert*, thèse (Genève 1939).



Nous devons donc admettre, ainsi que cela est relevé dans le bilan, l'intervention de l'autoxydation catalysée par l'ozone. Cette autoxydation peut s'exercer sur l'aldéhyde cinnamique non encore ozoné, ce qui conduirait à la formation d'acide cinnamique. Or, comme nous n'avons trouvé que très peu de ce corps, il faut donc conclure que l'autoxydation s'est portée sur l'aldéhyde déjà ozoné, en fournissant de l'ozonide d'acide cinnamique. Un tel processus se justifie d'ailleurs, car les molécules d'ozonide d'aldéhyde qui viennent de se former et qui détiennent encore une partie de l'énergie, généralement élevée¹⁾, libérée dans l'ozonation, doivent être plus sensibles à l'autoxydation. Examinons maintenant les possibilités qu'offre l'ozonolyse de cet ozonide d'acide cinnamique.



La scission a' b' ne peut pas être retenue, car nous n'avons reconnu que des traces d'acide oxalique. Nous devons donc admettre l'intervention de la scission a' c' qui aboutit à la formation d'acide benzoïque et d'acide glyoxylique. Effectivement, nous avons trouvé beaucoup d'acide benzoïque. Rappelons que cet acide benzoïque résulte directement de la scission et non pas d'une autoxydation de l'aldéhyde benzoïque provenant de la scission a' b', car les ozonolyses ont été opérées sous atmosphère d'azote pur.

Quant à l'acide glyoxylique qui a été également mis en évidence par sa phénylhydrazone, sa présence explique bien les taux d'acidité élevés constatés.

Mais cet acide mérite de retenir notre attention encore pour un autre motif: le dégagement de gaz carbonique qui a été dosé. Cette production de CO₂, accompagnée de celle d'acide formique — corps que nous avons également décelé et dosé —, est caractéristique de

¹⁾ E. Briner, loc. cit. et Helv. **22**, 591 (1939).

l'acide glyoxylique; car, comme on le sait, sous l'action d'eau oxygénée ou d'un autre oxydant, l'acide glyoxylique se décompose en donnant l'acide formique et le gaz carbonique.

Quel est alors l'oxydant qui est intervenu ? Ce ne peut être l'ozone, puisque nous recueillons la majeure partie du CO_2 , non lors de l'ozonation mais au cours de l'ozonolyse subséquente faite en présence d'acide glyoxylique. Nous avons alors attribué ce rôle d'oxydant à des molécules d'ozonide. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons procédé à une ozonation d'anéthol, suivie d'une ozonolyse de l'ozonide de ce corps, l'ozonation et l'ozonalyse étant faites toutes deux en présence d'acide glyoxylique; ces opérations nous ont donné des quantités notables de gaz carbonique alors qu'en les effectuant en l'absence d'acide glyoxylique, il ne se produit qu'un dégagement extrêmement faible de CO_2 .

Des expériences analogues sur l'isoeugénol et le méthylisoeugénol nous ont fourni des résultats semblables.

Comparaison entre l'ozonation de l'aldéhyde cinnamique et du cinnamate d'éthyle. Les résultats en sont consignés dans le tableau suivant; ils se rapportent à des essais effectués, dans des conditions à peu près semblables, sur des solutions renfermant 30 millimoles d'aldéhyde ou d'ester dans 50 cm^3 de tétrachlorure.

Les désignations des chiffres des colonnes ont la signification suivante:

N^o, numéro d'ordre de l'essai; t, durée de l'essai; % O_3 , teneur en ozone du courant d'oxygène; O_3 tot., nombre de millimoles d'ozone qui ont passé dans la solution; O_3 1, nombre de millimoles d'ozone non-consommé; O_3 cons., nombre de millimoles d'ozone consommé.

30 millimoles dans 50 cm^3 CCl_4	Essai N ^o	durée	% O_3	O_3 tot.	O_3 1	O_3 cons.
Cinnamate d'éthyle . .	5	45'	4,8	13,4	0,55	12,85
Aldéhyde cinnamique .	6	50'	3,8	14,5	0,7	13,8
Cinnamate d'éthyle. . .	9	90'	4,3	25,6	1,25	24,35
Aldéhyde cinnamique .	10	90'	4,5	25,9	1,25	24,65

Comme on le voit, les différences d'ozone consommé par la solution aldéhydique ne sont que de peu supérieures à celles correspondant à la solution de cinnamate; ceci contrairement à ce que l'on pourrait attendre, puisque l'aldéhyde cinnamique renferme deux groupes sensibles à l'ozonation et que le cinnamate n'en renferme qu'un. Ainsi l' O_3 consommé s'est presque entièrement porté sur la double liaison de l'aldéhyde, ce qui justifie l'admission de l'approximation utilisée dans le calcul des bilans exposé plus haut. Mais, malgré la faible quantité d'ozone consommé par le groupe aldéhydique, l'autoxydation de ce groupe n'en a pas moins été fortement catalysée par l'ozone, ainsi qu'en témoignent les résultats des bilans.

Nous noterons aussi que l'ozonation du cinnamate d'éthyle et l'ozonolyse de l'ozonide formé donnent des proportions notables d'acide oxalique¹⁾; la production de ce corps a été invoquée dans les interprétations exposées plus haut.

¹⁾ En conformité avec les résultats de recherches antérieures sur ce sujet (voir E. Briner & A. Gelbert, *Helv.* **22**, 1483 (1939), et thèse A. Gelbert, Genève 1939).

Scission spontanée de l'ozonide. Comme il a été montré dans de précédentes recherches¹⁾, on peut avoir à tenir compte dans l'ozonation d'une scission spontanée de l'ozonide s'accomplissant au cours même de l'ozonation. Une telle scission comporte effectivement un fort dégagement d'énergie²⁾; elle peut être décelée aisément par l'accroissement de la constante diélectrique du système soumis à l'ozonation, car les constantes diélectriques de l'aldéhyde et de l'acide produits sont plus grandes que celle de l'ozonide. Les résultats des analyses apportent d'ailleurs une confirmation de cette scission³⁾.

Voici, par exemple, quelques résultats numériques concernant ce sujet: L'aldéhyde cinnamique a été dissous dans un mélange de CCl_4 et d'acétate d'éthyle.

Solution avant ozonation; constante diélectrique	5,44
Solution immédiatement après ozonation; constante diélectrique	5,01
Solution après 7 jours; constante diélectrique	6,0

La scission spontanée s'est ici montrée relativement lente, de sorte qu'on peut considérer qu'elle a été négligeable pendant les quelques heures que dure l'ozonation.

RÉSUMÉ.

Le problème posé par cette étude a été de savoir dans quelle mesure, les actions différentes exercées par l'ozone sur un aldéhyde à double liaison, comme l'aldéhyde cinnamique: l'une sur la double liaison — elle donne lieu à la formation d'un ozonide —, l'autre, qui accélère l'autoxydation du groupe aldéhydique, s'additionnent ou se gênent mutuellement.

En appliquant la méthode d'ozonation quantitative en usage dans ce laboratoire, et en soumettant aux analyses, après ozonolyse, les produits d'ozonation, on a pu conclure à la simultanéité des deux actions précitées.

Les corps trouvés par les analyses ont permis de fixer les modalités d'ozonolyse qui sont intervenues, soit de l'ozonide d'aldéhyde cinnamique, formé directement, soit de l'ozonide d'acide cinnamique, produit secondairement par l'autoxydation de l'aldéhyde déjà ozoné.

La présence d'acide glyoxylique, issu des ozonolyses, a de plus permis d'expliquer la formation — au cours de l'ozonation et des ozonolyses — d'anhydride carbonique et d'acide formique, par l'intervention des ozonides fonctionnant comme agents d'oxydation.

La mesure de la variation, avec le temps, des constantes diélectriques des systèmes ozonés a montré que dans les conditions de nos mesures, la scission spontanée des ozonides durant l'ozonation peut être considérée comme négligeable.

Laboratoire de Chimie Technique, Théorique
et d'Electrochimie de l'Université de Genève.

¹⁾ E. Briner & S. de Nemitz, *Helv.* **21**, 762 (1938), et thèse S. de Nemitz, Genève (1938); E. Briner & L. Aguadisch, *Helv.* **32**, 1505 (1949), et thèse L. Aguadisch, Genève (1949).

²⁾ E. Briner *Helv.* **22**, 591 (1939).

³⁾ E. Briner & L. Aguadisch, *loc. cit.*

275. Veilchenriechstoffe.

37. Mitteilung¹⁾.Über die Trennung von α - und β -Jonon durch fraktionierte Destillation

von K. Seitz, Hs. H. Günthard und O. Jeger.

(20. X. 50.)

Bei der Cyclisation von Pseudojonon erhält man ein Gemisch von α - und β -Jonon, wobei je nach den Versuchsbedingungen das eine oder andere Isomere überwiegt²⁾. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgt gewöhnlich auf chemischem Wege; dagegen war es bisher nicht bekannt, ob sich Jonongemische auch durch Destillation in befriedigender Weise zerlegen lassen.

Wir haben deshalb diese Untersuchung aufgenommen und zunächst in einem von D. F. Othmer³⁾ entwickelten Apparat die Gleichgewichtskurve von α - und β -Jonon bei einem konstanten Druck von 0,1 mm Hg bestimmt. Darunter versteht man bekanntlich den Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des siedenden Flüssigkeitsgemisches x_α und der Zusammensetzung des Dampfes y_α , der mit dieser Flüssigkeit im Gleichgewicht steht. Die experimentell bestimmten Werte x_α und y_α sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

x_α	0,170	0,260	0,445	0,535	0,775	0,855
y_α	0,245	0,335	0,530	0,610	0,810	0,890

 x_α = Gehalt des siedenden Gemisches an α -Jonon. y_α = Gehalt des Dampfes an α -Jonon.

Aus der Lage der Punkte im Gleichgewichtsdiagramm (Fig. 1) geht hervor, dass sich die Mischungen von α - und β -Jonon praktisch ideal verhalten⁴⁾. In diesem Falle lässt sich die Gleichgewichtskurve durch einen Ausdruck von der Form

$$\frac{y_\alpha}{y_\alpha - 1} = \varepsilon \frac{x_\alpha}{x_\alpha - 1}$$

¹⁾ 36. Mitt. Helv. **33**, 1746 (1950).²⁾ Vgl. die Literaturzusammenstellung von W. Theilacker in G.-M. Schwab, Handbuch der Katalyse. Wien 1943. Bd. VII¹, S. 253, sowie E. E. Royals, Ind. Eng. Chem. **38**, 546 (1946).³⁾ D. F. Othmer, Ind. Eng. Chem. **35**, 614 (1943).⁴⁾ Die Tatsache, dass zwischen den Dichten und den Brechungsexponenten der Jonongemische und ihren Zusammensetzungen ein linearer Zusammenhang besteht, weist ebenfalls auf ein ideales Verhalten hin. Es ist deshalb auch erlaubt, aus den Dampfdruckkurven der reinen Komponenten die Gleichgewichtskurve zu berechnen. Die von uns berechnete Kurve (für $p = 11$ mm) stimmt denn auch tatsächlich mit der experimentell bestimmten Kurve überein.

darstellen, worin ε , die sog. relative Flüchtigkeit als konstant angesehen werden darf, wenn sich die Verdampfungswärmen der beiden Komponenten nur wenig voneinander unterscheiden. Den wahrscheinlichsten Wert dieser Konstanten $\bar{\varepsilon}$ haben wir aus den sechs gemessenen Wertepaaren mit Hilfe der Ausgleichsrechnung bestimmt:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\sum \left(\frac{x_\alpha}{x_\alpha - 1} \right) \left(\frac{y_\alpha}{y_\alpha - 1} \right)}{\sum \left(\frac{x_\alpha}{x_\alpha - 1} \right)^2} = 1,34.$$

Auf diesem Wert beruht auch die in Figur 1 dargestellte Gleichgewichtskurve.

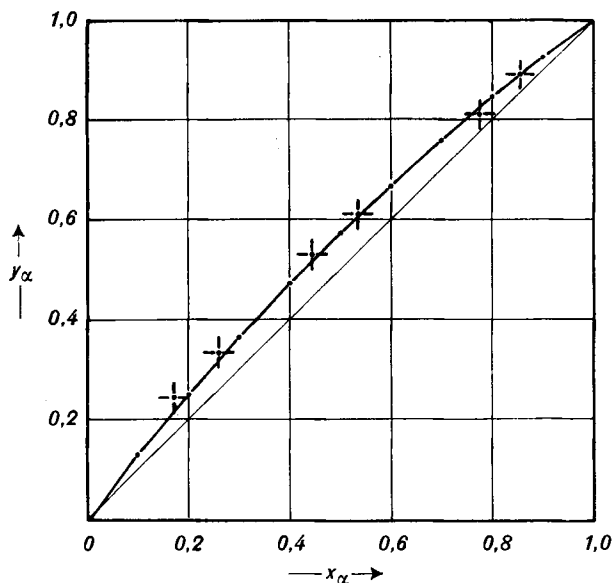


Fig. 1.

Mit Hilfe der Gleichgewichtskurve lässt sich die Fraktionierung eines Jonongemisches nun leicht überblicken. Besonders einfach gestaltet sich die Berechnung der erforderlichen minimalen Bodenzahl und der Mindestrücklaufmenge.

Die Berechnung der minimalen Bodenzahl $(BZ)_{\min}$ erfolgte nach der Formel von *Fenske*:

$$(BZ)_{\min} = \frac{\log \left(\frac{x_\alpha}{x_\beta} \right)_D \left(\frac{x_\beta}{x_\alpha} \right)_B}{\log \varepsilon} - 1.$$

$\left(\frac{x_\alpha}{x_\beta} \right)_D$ bezieht sich auf die Zusammensetzung des Destillates.

$\left(\frac{x_\beta}{x_\alpha} \right)_B$ bezieht sich auf die Zusammensetzung der Flüssigkeit in der Blase.

In Figur 2 ist die minimale Bodenzahl $(BZ)_{\min}$ in Abhängigkeit von der Blasenzusammensetzung $(x_{\alpha})_B$ aufgetragen. Die Werte wurden berechnet für den Fall, dass das Destillat stets zu 99% aus α -Jonon besteht.

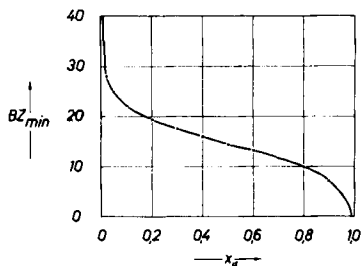


Fig. 2.

Das minimale Rücklaufverhältnis R_{\min} wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$R_{\min} = \frac{x_D - y_B}{y_B - x_B}$$

x_D = Zusammensetzung des Destillates.

x_B, y_B = Flüssigkeits- bzw. Dampfzusammensetzung in der Blase.

In Figur 3 ist das minimale Rücklaufverhältnis in Funktion des verdampften Bruchteils aufgetragen, ausgehend von einem 50-proz. Gemisch. Es wurde gefordert, dass das Destillat stets aus reinem α -Jonon bestehen soll. Zu Beginn der Destillation beträgt das minimale Rücklaufverhältnis 5,9. Es nimmt dann langsam zu, und um die letzten Spuren von α -Jonon auszutreiben, wäre sogar ein unendlich grosses Rücklaufverhältnis erforderlich. Wird die Fraktionierung des 50-proz. Gemisches mit einem konstanten Rücklaufverhältnis von $R = 30$ durchgeführt, so können ca. 90% des α -Isomeren in reiner Form gewonnen werden.

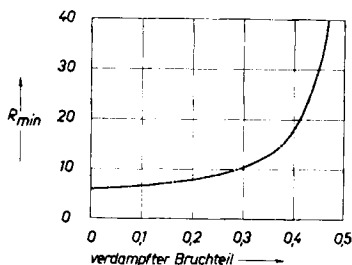


Fig. 3.

Durch fraktionierte Destillation eines technischen Jonongemisches in einer *Podbielniak*-Kolonne vom Typus Hyper-Cal 20 mm

ist es uns dann tatsächlich auch gelungen, die beiden Isomeren weitgehend voneinander zu trennen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Sucrs.*, Genf, danken wir für die Überlassung eines technischen Jonongemisches, welches in dieser Untersuchung verwendet wurde.

Experimenteller Teil.

A. Bestimmung der Gleichgewichtskurve.

Zur Bestimmung der Gleichgewichtskurve verwendeten wir Mischungen von sorgfältig gereinigtem α - und β -Jonon.

Das technische α -Jonon wurde nach einer Patentvorschrift¹⁾ in die Hydrogensulfidverbindung übergeführt und mit Kochsalz ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus heissem Wasser wurde die Verbindung mit Sodalösung zersetzt und das freie α -Jonon mit Wasserdampf destilliert.

Das technische β -Jonon wurde nach einer Vorschrift von *Young* und Mitarbeiter²⁾ in das Semicarbazon übergeführt und dieses 3—4mal aus Alkohol umkristallisiert bis zum konstanten Schmelzpunkt von 148—149°. Die Spaltung des Semicarbazons erfolgte mit der 3½fachen Menge Phtalsäureanhydrid im Wasserdampfstrom.

Die so gereinigten Isomeren besaßen die folgenden physikalischen Daten³⁾:

	α -Jonon	β -Jonon
K _P _{11 mm} ⁴⁾ . .	129—129,5°	134—135°
n _D ²⁰	1,4987	1,5192
d ₄ ²⁰ (10 cm ³) .	0,9291	0,9434

Da sich die Brechungsindizes von α - und β -Jonon stark voneinander unterscheiden ($\Delta n_D^{20} = 0,0205$), wurden dieselben zur Analysierung der Gemische herangezogen, wodurch es möglich war, die Flüssigkeits- und Dampfzusammensetzungen auf 1—2% genau anzugeben. Wie bereits erwähnt, besteht zwischen den Brechungsexponenten und den Zusammensetzungen der Jonongemische ein linearer Zusammenhang. (Eichkurve!)

B. Fraktionierung eines technischen Jonongemisches in der Podbielniak-Kolonne.

1000 g (= 1070 cm³) eines technischen Jonongemisches wurden in einer *Podbielniak*-Kolonne in 35 Fraktionen zu 20 oder 40 cm³ zerlegt.

¹⁾ D.R.P. 106512, *Haarmann & Reimer, F. Ullmann*, *Enz. der techn. Wissensch.*, 2. Aufl., Bd. VIII, S. 828.

²⁾ *Am. Soc.* **66**, 855 (1944).

³⁾ *Y. R. Naves & P. Bachmann*, *Helv.* **26**, 2151 (1943), fanden für reines α - und β -Jonon folgende Werte:

α -Jonon: K _P ₁₀ 121—122°	β -Jonon: K _P ₁₀ 128—129°
n _D ²⁰ 1,49818	n _D ²⁰ 1,51948
d ₄ ²⁰ 0,9319	d ₄ ²⁰ 0,9448

⁴⁾ Gemessen bei der Destillation in einem *Vigreux*-Kolben.

Die IR.-Absorptionsspektren der reinen Jonone sind in den Kurven 1 und 3 wiedergegeben.

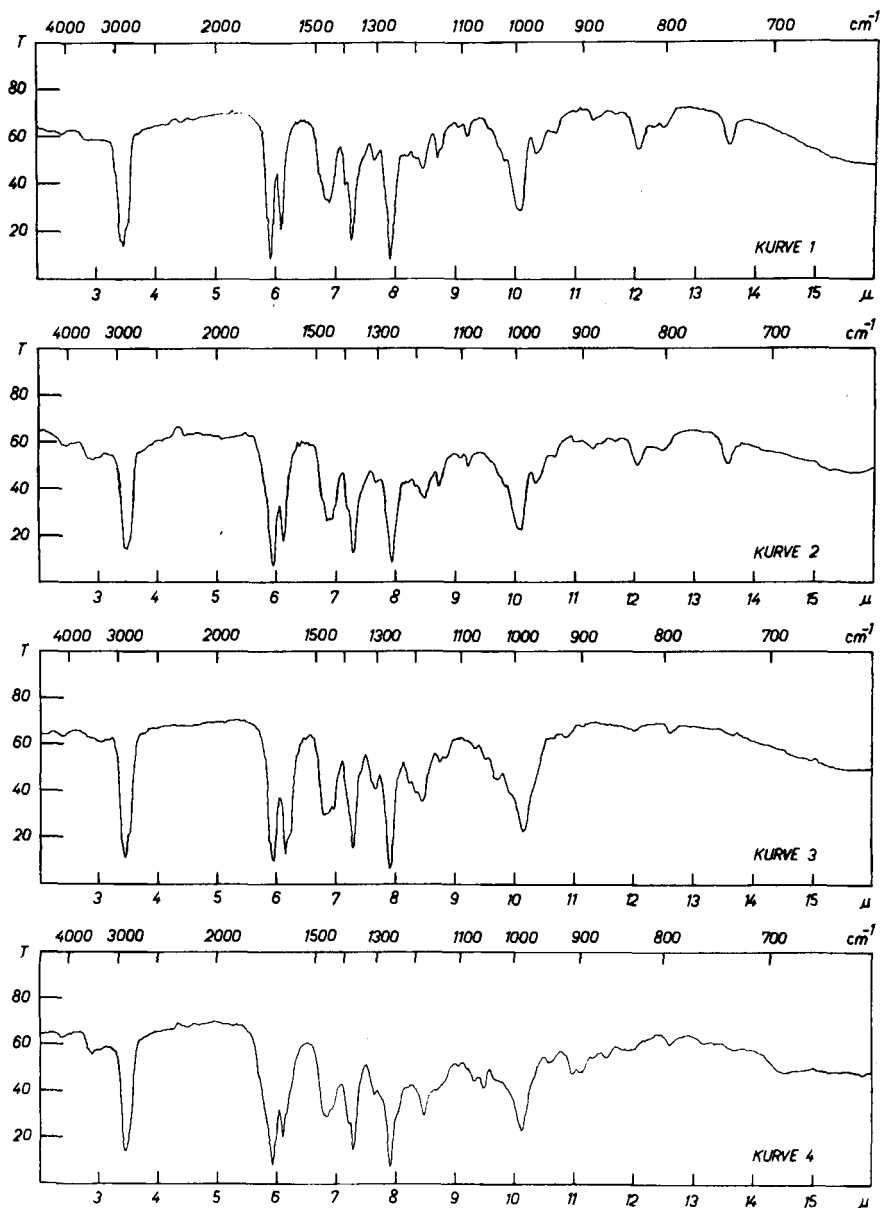


Fig. 4.

Kurve 1: α -Jonon gereinigt über Hydrogensulfitverbindung.

Kurve 2: α -Jonon aus der Destillation.

Kurve 3: β -Jonon gereinigt über Semicarbazon.

Kurve 4: β -Jonon aus der Destillation.

Destillations-Bedingungen:

Druck (gemessen am Kolonnenkopf)	0,1—0,9 mm Hg
Blasentemperatur	153 → 187°
Temperatur am Dephlegmator	53—80° ¹⁾
Rücklaufverhältnis	35
Destillationsgeschwindigkeit	20 cm ³ /Std.
Kolonnendurchsatz	720 cm ³ /Std.
Druckabfall in der Kolonne	max. 27, min. 18 mm Hg
Destillationsdauer	50 Std.
Praktische Bodenzahl ²⁾	80

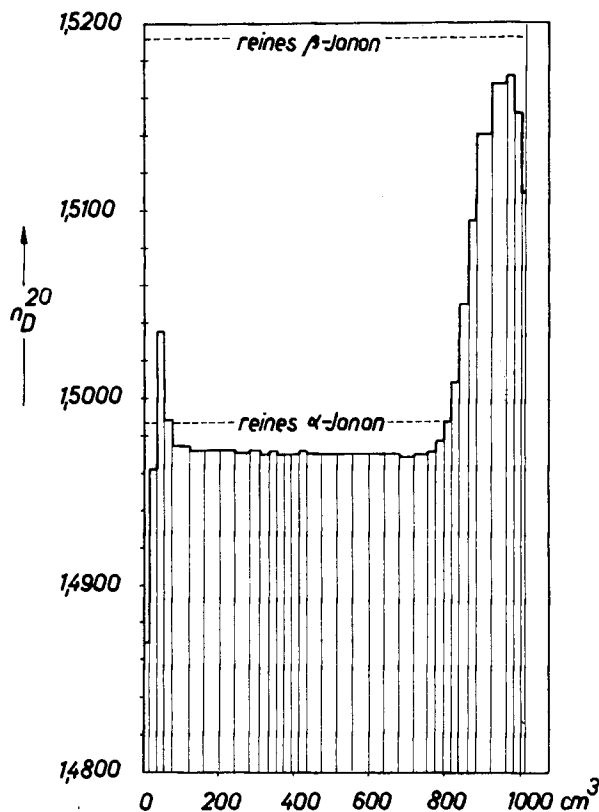


Fig. 5.

In Fig. 5 sind die Brechungsexponenten der einzelnen Fraktionen aufgetragen. Aus dem Verlauf der Kurve geht hervor, dass das Gemisch wie folgt zerlegt werden konnte:

Vorlauf	75 cm ³ = 7,0%
α -Jonon.	700 „ = 65,5%
Übergangsfractionen	150 „ = 14,0%
β -Jonon	60 „ = 5,6%
Nachlauf	27 „ = 2,5%
Rückstand	58 „ = 5,4%

¹⁾ Nicht konstant infolge Druckschwankungen.

²⁾ Bezogen auf eine Testmischung von n-Heptan-Methylcyclohexan.

Das IR.-Absorptionsspektrum und die Dichte des destillierten α -Jonons sind praktisch identisch mit dem Spektrum und der Dichte des α -Jonons, das über die Hydrogensulfitverbindung gereinigt worden ist. (Vgl. die IR.-Absorptionsspektren, Kurve 1 und 2.) Dagegen erreicht der Brechungsexponent nicht genau denselben Wert, welcher bei der über das Derivat gereinigten Verbindung gemessen worden ist. ($n_D^{20} = 0,0016$.)

Da das Cyclisierungsgemisch zur Hauptsache aus α -Jonon bestand, war es nur möglich, ca. 5% des β -Jonons in annähernd reiner Form zu gewinnen. (Vgl. die IR.-Absorptionsspektren, Kurve 3 und 4.)

Zusammenfassung.

Es wurde die Gleichgewichtskurve von α - und β -Jonon bestimmt und die Fraktionierung eines technischen Jonongemisches in einer *Podbielniak*-Kolonne beschrieben.

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

276. O-Methyl-jonyliden-äthylalkohol und eine isomere Form des Vitamin-A-methyläthers

von P. Karrer und K. P. Karanth.

(20. X. 50.)

β -Jonon (I) und 4-Methyl-6-[1'1'5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-hexatrien-(1,3,5)-yl-methylketon (IX)¹), hier bezeichnet als C₁₈-Keton, reagieren mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid im Sinne einer *Mannich*-Reaktion²) und geben dabei in guten Ausbeuten die entsprechenden β -Dimethylamino-ketone II und X. Die beiden letztgenannten Basen bilden gut kristallisierte Pikrate. Die Ketonbase II ist ein gelbliches Öl, welches im Hochvakuum ohne Zersetzung destilliert werden kann (destilliert in der Kugelhöhre unter 0,03 mm bei 105—110° Luftbadtemperatur). Das Aminoketon X konnte nicht ohne Zersetzung destilliert werden.

Beim Schütteln einer wässrigen Lösung des quartären Jodids III mit Silberoxyd zersetzt sich die primär gebildete quartäre Base IV schon bei Raumtemperatur spontan und liefert dabei das α , β -ungesättigte Keton V (2-[1'1'5'-Trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-äthen-yl-(1)-vinyl-keton), welches sich im Kontakt mit dem Silberoxyd schnell in ein Harz verwandelt. Dieses ungesättigte Keton V ist ein hellgelbes Öl, das unter 0,03 mm aus einer Kugelhöhre bei einer Luftbadtemperatur von 80—85° destilliert werden kann. Sein Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 230 und 315 m μ .

¹) P. Karrer, E. Jucker & E. Schick, *Helv.* **29**, 704 (1946).

²) C. Mannich, *Arch. Pharm.* **255**, 261 (1917).

Das IR.-Absorptionsspektrum und die Dichte des destillierten α -Jonons sind praktisch identisch mit dem Spektrum und der Dichte des α -Jonons, das über die Hydrogensulfitverbindung gereinigt worden ist. (Vgl. die IR.-Absorptionsspektren, Kurve 1 und 2.) Dagegen erreicht der Brechungsexponent nicht genau denselben Wert, welcher bei der über das Derivat gereinigten Verbindung gemessen worden ist. ($n_D^{20} = 0,0016$.)

Da das Cyclisierungsgemisch zur Hauptsache aus α -Jonon bestand, war es nur möglich, ca. 5% des β -Jonons in annähernd reiner Form zu gewinnen. (Vgl. die IR.-Absorptionsspektren, Kurve 3 und 4.)

Zusammenfassung.

Es wurde die Gleichgewichtskurve von α - und β -Jonon bestimmt und die Fraktionierung eines technischen Jonongemisches in einer *Podbielniak*-Kolonne beschrieben.

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

276. O-Methyl-jonyliden-äthylalkohol und eine isomere Form des Vitamin-A-methyläthers

von P. Karrer und K. P. Karanth.

(20. X. 50.)

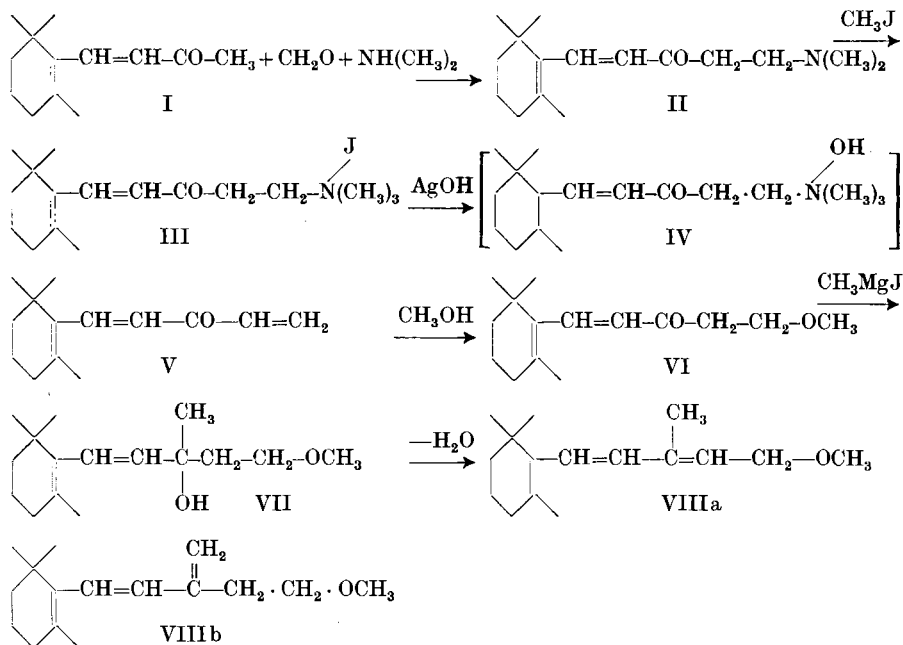
β -Jonon (I) und 4-Methyl-6-[1'1'5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-hexatrien-(1,3,5)-yl-methylketon (IX)¹), hier bezeichnet als C₁₈-Keton, reagieren mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid im Sinne einer *Mannich*-Reaktion²) und geben dabei in guten Ausbeuten die entsprechenden β -Dimethylamino-ketone II und X. Die beiden letztgenannten Basen bilden gut kristallisierte Pikrate. Die Ketonbase II ist ein gelbliches Öl, welches im Hochvakuum ohne Zersetzung destilliert werden kann (destilliert in der Kugelröhre unter 0,03 mm bei 105—110° Luftbadtemperatur). Das Aminoketon X konnte nicht ohne Zersetzung destilliert werden.

Beim Schütteln einer wässrigen Lösung des quartären Jodids III mit Silberoxyd zersetzt sich die primär gebildete quartäre Base IV schon bei Raumtemperatur spontan und liefert dabei das α , β -ungesättigte Keton V (2-[1'1'5'-Trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-äthen-yl-(1)-vinyl-keton), welches sich im Kontakt mit dem Silberoxyd schnell in ein Harz verwandelt. Dieses ungesättigte Keton V ist ein hellgelbes Öl, das unter 0,03 mm aus einer Kugelröhre bei einer Luftbadtemperatur von 80—85° destilliert werden kann. Sein Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 230 und 315 m μ .

¹) P. Karrer, E. Jucker & E. Schick, *Helv.* **29**, 704 (1946).

²) C. Mannich, *Arch. Pharm.* **255**, 261 (1917).

Als wir die Zersetzung des quartären Salzes III mit Silberoxyd in 98-proz. Methylalkohol als Lösungsmittel vornahmen, zeigte es sich, dass ein Teil des primär gebildeten Ketons V unter Aufnahme von Methanol in das Methoxyketon VI übergegangen war. Die Reaktion lässt sich vervollständigen, indem man die Verbindung bzw. das Keton V mit Methanol, das 0,5% Schwefelsäure enthält, kocht. Das

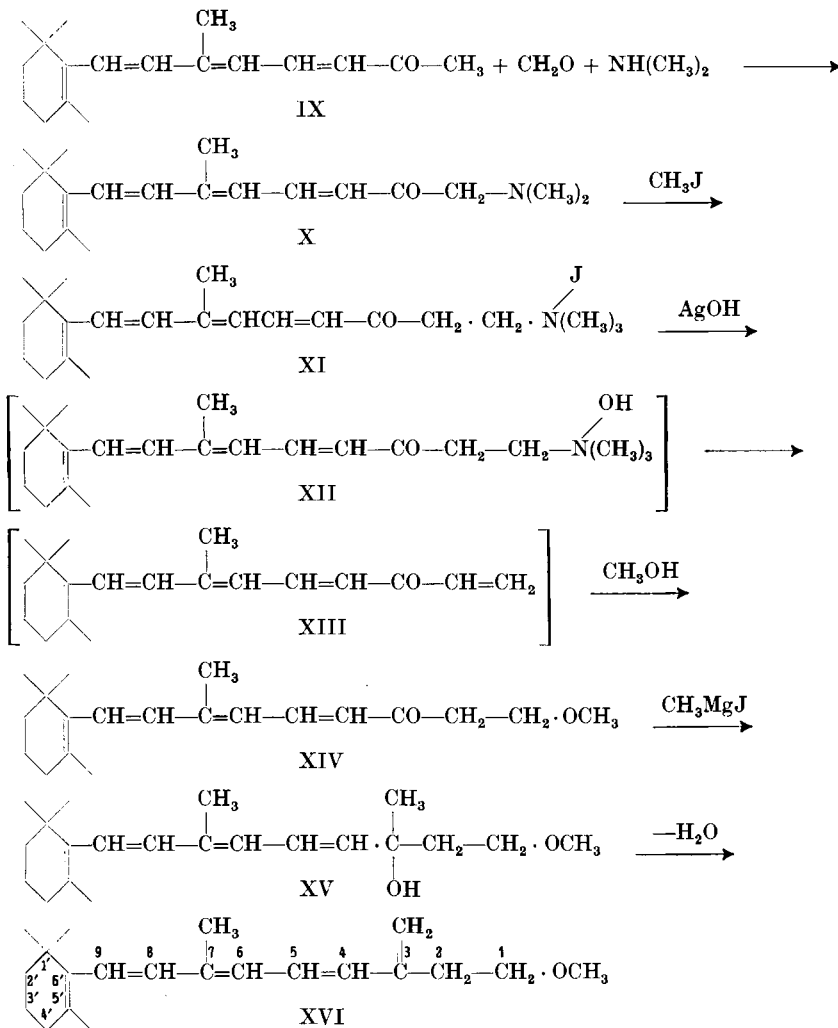


analytisch reine Methoxyketon VI reagiert leicht sowohl mit Methylmagnesiumjodid als auch mit Lithiummethyl. Das Umsetzungsprodukt ist in beiden Fällen das Carbinol VII (2-[1',1',5'-Trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-vinyl-methyl-methoxyäthyl-carbinol). Als wir diese Verbindung mit *Girard*-Reagenz P¹⁾ behandelten, um allfällig nicht in Reaktion getretenes Keton zu eliminieren, wurde es bei dieser Reaktion dehydratisiert und ging in β -Ionyliden-methoxyäthan (VIIIa od. VIIIb) über. Diese Verbindung ist ein hellgelbes Öl von mittlerer Viscosität und charakteristischem, starkem Geruch. Es zeigt ein Absorptionsmaximum bei 283 m μ (log. ϵ = 4,37).

Die Umsetzung mit dem C₁₈-Keton, Formaldehyd und Dimethylamin verlief in ähnlicher Weise wie bei dem niederen Homologen. Das quartäre Jodid XI haben wir in Methanol-Lösung mit Silberoxyd zersetzt und dabei direkt das Methoxyketon XIV erhalten (4-Methyl-6-[1',1',5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-hexatrien-(1,3,5)-yl-methoxyäthyl-keton), welches aus dem ungesättigten Keton XIII

¹⁾ *Girard & Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).*

durch Anlagerung von Methanol entstanden war. Das Methoxyketon XIV ist ein tief gelbes, viscoses Öl, das unter 0,001 mm Druck bei 130—135° Luftbadtemperatur in der Kugelröhre destilliert. Mit dem *Carr-Price*-Reagenz gibt es eine rote Farbreaktion und sein Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 343—345 m μ (log. ϵ = 4,39).



Das Methoxyketon XIV haben wir mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt und dabei das Carbinol XV erhalten. (λ_{max} 288—290 m μ , log. ϵ = 4,27), das sich durch Einwirkung von p-Toluol-sulfonsäure in Benzol anhydriert. Entgegen unserer Erwartung bildeten sich aber dabei nicht Axerophтол-methyläther (λ_{max} 327 m μ)¹⁾, sondern

¹⁾ O. Isler und Mitarbeiter, Helv. **32**, 489 (1949).

eine Verbindung, welche ein Dreibandenspektrum besitzt mit Absorptionsmaxima bei 331, 347 und 367 m μ . Die *Carr-Price*-Reaktion der Substanz fiel violett aus (Absorptionsmaximum bei 584 m μ). Die Elementaranalyse der Verbindung wies auf die Formel C₂₁H₃₂O hin, d. h. es handelt sich um eine isomere Form des Axerophthol-methyläthers.

Das Dreibandenspektrum der Verbindung sowie die Farbe seiner *Carr-Price*-Reaktion stehen im Einklang mit der Formel XVI, d. h. es handelt sich um ein Derivat des Axerophthens, mit dessen Dreibandenspektrum¹⁾ das Spektrum unseres Methyläthers übereinstimmt²⁾. Die Wasserabspaltung aus dem Carbinol XV hat offenbar in der Weise stattgefunden, dass eine Methylengruppe gebildet worden ist.

Nach der Untersuchung im Pharmakologischen Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, für die wir verbindlichst danken, besitzt die isomere Form des Vitamin-A-methyläthers XVI in Dosen bis zu 25 γ keine Vitamin-A-Wirkung. Dieser Carbinol-methyläther XV findet sich in einem Aufsatz von *O. Isler*³⁾ erwähnt, und ist in der Firma *Hoffmann-La Roche* auf andere Art hergestellt worden. Der Autor teilt mit, dass man aus diesem Äther durch Dehydratisierung Präparate mit deutlicher Wachstumswirkung in der Dosis von 50 γ , und gereinigte Konzentrate mit deutlicher Wachstumswirkung in der Dosis 20 γ pro die erhielt, dagegen konnten keine kristallisierten und stärker wirksame Verbindungen daraus gewonnen werden. Weitere Angaben über die chemisch-physikalischen Eigenschaften dieser Dehydratisierungsverbindung wurden nicht gemacht.

Neuere biologische Prüfung des Axerophthens selbst durch *H. von Euler* (Stockholm) lassen es fraglich erscheinen, ob dieser Substanz nennenswerte Vitamin-A-Wirkung zukommt. Die früheren stark positiven Resultate⁴⁾ liessen sich zunächst nicht verifizieren.

Experimenteller Teil⁵⁾.

[2-(1'1'5'-Trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')-äthenyl)]-[2-dimethylamino-äthyl]-keton (II). 50 g β -Ionon, 23 g Dimethylaminhydrochlorid, 8,3 g Paraformaldehyd und 65 cm³ absoluter Alkohol, der einige Tropfen konz. Salzsäure enthielt, wurden auf dem Wasserbad 2½ Stunden erhitzt. Nach der Abkühlung der Reaktionsmischung haben wir diese mit kaltem Wasser verdünnt und durch Entfernung von nicht in Reaktion getretenem β -Ionon mit Äther extrahiert. Hierauf wurde die wässrige Schicht durch Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Den ätherischen Extrakt wuschen wir mit Wasser neutral und verdampften das Lösungsmittel, worauf 41,5 g des Aminoketons II in rohem Zustand erhalten worden sind. 40,0 g dieser Ketonbase wurden in 100 cm³ 95-proz. Alkohol gelöst und mit der warmen Lösung von 40 g Pikrinsäure in

¹⁾ *P. Karrer & J. Benz*, *Helv.* **31**, 1048, 1607 (1948).

²⁾ Vgl. auch verschiedene andere Axerophthen-Derivate: *P. Karrer, K. P. Karanth & J. Benz*, *Helv.* **32**, 436, 1036 (1949), und *P. Karrer, D. K. Patel & J. Benz*, *Helv.* **32**, 1938 (1949).

³⁾ *Chim.* **4**, 103 (1950).

⁴⁾ *H. v. Euler & P. Karrer*, *Helv.* **32**, 461 (1949).

⁵⁾ Alle hier erwähnten Absorptionsspektren beziehen sich auf Lösungen der Substanzen in 99,5-proz. Äthylalkohol.

800 cm³ 95-proz. Äthylalkohol vereinigt. Nach kurzem Erwärmen dieser Mischung wurde sie abgekühlt, worauf sich alsbald das Pikrat des Aminoketons kristallin auszuschcheiden begann. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde die Lösung über Nacht bei 0° behalten. Ausbeute an rohem Pikrat 50,5 g. Nach dem Umkristallisieren aus 95-proz. Äthylalkohol ging die Menge auf 45,7 g zurück. Smp. 123°.

$C_{22}H_{30}O_8N_4$ (478,2) Ber. C 55,21 H 6,32% Gef. C 55,03 H 6,32%

22,0 g dieses Pikrats wurden durch 1-proz. Natriumhydroxyd-Lösung zersetzt und die freie Base mit Äther extrahiert. Hierauf hat man die ätherische Lösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Die freie Ketonbase II, 10,2 g, wurde nachher im Kugelrohr destilliert, wobei sie unter 0,03 mm Druck bei 105 bis 110° destillierte. Ausbeute 9,0 g. Die Verbindung besitzt gelbe Farbe und mittlere Viscosität. Absorptionsmaxima bei 214 m μ (log ϵ = 3,86) und 298 m μ (log ϵ = 4,01).

$C_{16}N_{27}ON$ Ber. C 77,03 H 10,91 N 5,62%
(249,2) Gef. „ 77,02 „ 10,71 „ 5,67%

2-[1'1'5'-Trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-äthenyl-(1)-vinylketon (V). 13,0 g der Ketonbase II wurden in 100 cm³ trockenem Äther mit 15,0 g Methyljodid versetzt und die Lösung während 24 Stunden stehengelassen. Dabei kristallisierte das Jodmethylat III aus, welches hierauf abfiltriert und mit Äther gewaschen wurde. Ausbeute 17,5 g. Wir haben es aus einer Mischung von Methanol und Äther umkristallisiert und dabei in Form farbloser Plättchen erhalten. Smp. 142° unter Zersetzung.

$C_{17}H_{30}ONJ$ Ber. C 52,15 H 7,72 N 3,58 J 32,45%
(391,1) Gef. „ 50,91 „ 7,58 „ 3,66 „ 31,45%

3,0 g dieses Jodmethylats III wurden in 15 cm³ Wasser, das 10% Äthylalkohol enthielt, gelöst, ein Überschuss von Silberoxyd hinzugefügt und die Flüssigkeit solange gerührt, bis sich in ihr keine Jodionen mehr nachweisen liessen. Die primär gebildete quartäre Base IV zersetzte sich dabei spontan zu dem Keton V. Die getrübbte Lösung haben wir mit Äther extrahiert; der Ätherextrakt hinterliess 1,2 g eines Rückstandes, aus dem sich bei der Destillation im Hochvakuum (Kugelrohr, 0,03 mm Druck, 80—85° Luftbadtemperatur) 200 mg des Ketons in Form eines hellgelblichen Öles gewinnen liessen.

$C_{14}H_{20}O$ (204,1) Ber. C 82,33 H 9,85% Gef. C 81,53 H 9,78%

Die Verbindung war Stickstoff-frei und besass folgende Absorptionsmaxima: 230 m μ (log ϵ = 3,94) und 315 m μ (log ϵ = 3,96).

Methoxyketon VI. 8,0 g des Jodmethylats III wurden in 100 cm³ 98-proz. Methanol gelöst und ein Überschuss von Silberoxyd zugesetzt. Nach erfolgtem Umsatz haben wir 500 cm³ Äther hinzugefügt, die Lösung mit Wasser, hierauf mit 1-proz. wässriger Salzsäure und schliesslich nochmals mit Wasser ausgewaschen. Der ätherische Extrakt wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand, 3,5 g, im Hochvakuum destilliert, wobei dieser aus der Kugelhöhre unter 0,02 mm bei 85—95° Luftbadtemperatur übergang. Ausbeute 2,7 g Destillat.

$C_{14}H_{20}O$ Ber. C 82,33 H 9,85 OCH₃ 0%
(204,1) Gef. „ 80,61 „ 10,03 „ 6,42%

Es musste sich demnach um eine Mischung des Ketons V und des Methoxyketons VI handeln.

Dieses Rohprodukt haben wir in 100 cm³ trockenem Methanol, das 0,5% H₂SO₄ enthielt, aufgelöst und die Flüssigkeit während einer Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen wurde sie mit Magnesiumoxyd neutralisiert und nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Unter 0,03 mm Druck ging das Methoxyketon VI bei einer Luftbadtemperatur von 85—90° in Form eines leicht gelblichen Öles über. Ausbeute 2,2 g. Sein Absorptionsspektrum stimmte mit jenem der Ketonbase II in der Lage der Maxima überein (214 m μ , log ϵ = 3,83 und 298 m μ , log ϵ = 3,97).

$C_{15}H_{24}O_2$ Ber. C 76,21 H 10,21 OCH₃ 13,12%
(236,2) Gef. „ 76,25 „ 10,24 „ 13,30%

O-Methyl-ionyliden-äthylalkohol VIIIa oder VIIIb. 2,0 g des vorbeschriebenen Methoxyketons VI wurden in 10 cm³ trockenem Äther mit einer ätherischen Lösung, die ungefähr 2,5 g Methylmagnesiumjodid enthielt, versetzt, und die Mischung nachher ½ Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Anschliessend hat man das Reaktionsprodukt durch Zugabe einer Lösung von Ammoniumchlorid zersetzt und die Mischung mit Äther extrahiert. Den nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand haben wir mit 1,5 g *Girard*-Reagenz P, 2,0 g Essigsäure und 30 cm³ absolutem Alkohol eine Stunde gekocht, die Lösung nach dem Abkühlen in 300 cm³ Wasser, die 1,2 g Natronlauge enthielten, gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 1,8 g eines viskosen Öles, das im Hochvakuum aus der Kugelhöhle destilliert wurde (0,04 mm Druck, Luftbadtemperatur 80–85°). Dabei erhielten wir 1,6 g eines Destillates mit starkem Geruch. Die Analyse zeigte, dass es sich nicht um das Carbinol VII, sondern um den durch Anhydrierung aus ihm entstandenen O-Methyl-ionyliden-äthylalkohol VIIIa oder VIIIb handelte.

C ₁₆ H ₂₆ O	Ber. C 81,98	H 11,11	OCH ₃ 13,23%
(234,2)	Gef. „ 81,84	„ 11,32	„ 12,99%

Das Absorptionsspektrum der Verbindung wies bei 283 mμ ein Maximum auf (log ε = 4,37). Dieselbe Verbindung wurde auch beim Umsatz des Methoxyketons VI mit Lithiummethyl erhalten.

Umsatz des C₁₈-Ketons zur Ketonbase X. Alle nachfolgend beschriebenen Versuche wurden in einer Stickstoff-Atmosphäre ausgeführt.

9,0 g C₁₈-Keton, 3,1 g Dimethylaminhydrochlorid, 1,2 g Paraformaldehyd und 20 cm³ absoluter Äthylalkohol, dem ein Tropfen konzentrierte Salzsäure zugesetzt worden war, wurden während 2½ Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Die Isolierung der freien Ketonbase X erfolgte in analoger Weise wie diejenige der oben beschriebenen Ketonbase II. Wir erhielten 6,7 g eines dunkeln, sehr viskosen Öls. Bei der Destillation einer Probe im Hochvakuum trat teilweise Zersetzung ein.

C ₂₁ H ₃₃ ON	Ber. C 79,95	H 10,53	N 4,44%
(315,2)	Gef. „ 79,02	„ 10,45	„ 4,11%

Das Absorptionsspektrum der Substanz zeigte ein Maximum bei 350 mμ (log ε = 4,42). Das Pikrat der Base schmolz nach Umkristallisieren bei 149°.

C ₂₇ H ₃₆ O ₈ N ₄	Ber. C 59,53	H 6,65%
(544,3)	Gef. „ 59,32	„ 6,48%

4-Methyl-6-[1', 1', 5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-hexatrien-(1, 3, 5)-yl-methoxyäthyl-keton XIV. Man löste 4,0 g der Ketobase X in 100 cm³ absolutem Äther, gab 6,0 g Methyljodid hinzu und liess die Mischung über Nacht im Eisschrank stehen. Der gebildete Niederschlag des quartären Salzes wurde hierauf abfiltriert und gründlich mit Äther gewaschen. So erhielt man 4,2 g des quartären Salzes XI in Form eines leicht gelblichen Pulvers. Die Verbindung wies keinen scharfen Schmelzpunkt auf, sondern zersetzte sich in der evakuierten Kapillare oberhalb 130°.

3,8 g dieses quartären Ammoniumsalzes XI wurden in 100 cm³ 98-proz. Methanol gelöst und die Flüssigkeit nach dem Eintragen von 2,0 g Silberoxyd bei 0° gerührt, bis sich in der Lösung keine Jodionen mehr nachweisen liessen. Nach dem Abfiltrieren des Jodsilbers setzte man zum Filtrat Äther und wusch das Methanol mit Wasser, 1-proz. Chlorwasserstoffsäure und nachher nochmals mit Wasser aus. Die Ätherlösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der viskose, ölige Rückstand, 1,5 g, im Hochvakuum destilliert. Unter 0,001 mm Druck ging bei einer Luftbadtemperatur von 130–135° in der Kugelhöhle ein gelbliches, viskoses Öl über. Ausbeute 1,2 g. Die Substanz besass ein Absorptionsmaximum bei 343–345 mμ (log ε = 4,39). Ihre Lösung in Chloroform gab mit Antimontrichlorid eine intensiv rote Färbung. Aus der Analyse geht hervor, dass es sich um das Methoxyketon XIV handelt, welches sich aus dem ungesättigten Keton XIII durch Anlagerung von Methanol gebildet hat.

Die Analyse des [4-Methyl-6-[1'1'5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methoxyäthyl-ketons XIV ergab

$C_{20}H_{30}O_2$	Ber. C 79,35	H 9,99	OCH_3 10,26%
(302,2)	Gef. „ 78,96	„ 9,96	„ 10,45%

1-Methoxy-3-methylen-7-methyl-9-[1', 1', 5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-nonatrien-(4, 6, 8) XVI. 1,0 g des Methoxyketons XIV wurde in 5 cm³ absolutem Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von ungefähr 2 g Methylmagnesiumjodid bei -10^0 vereinigt. Nach ungefähr $\frac{1}{2}$ stündigem Rühren bei -10^0 wurde das Reaktionsgemisch eine weitere $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur und hierauf weitere 30 Minuten unter leichtem Sieden gerührt. Hierauf haben wir die Reaktionsmischung in analoger Weise aufgearbeitet, wie dies bei der Isolierung des Carbinols VII beschrieben wurde. Das Carbinol XV zeigte ein Absorptionsmaximum bei 288—290 m μ ($\log \epsilon = 4,27$). Seine *Carr-Price*-Reaktion ist anfangs rot; die Farbe verändert sich beim Stehen nach violett.

$C_{21}H_{34}O_2$ (318,2)	Ber. akt. H 0,316%	Gef. akt. H 0,240%
---------------------------	--------------------	--------------------

800 mg des Carbinols XV haben wir in 10 cm³ trockenem, thiophenfreiem Benzol gelöst und nach Zusatz von 5 mg p-Toluolsulfonsäure die Mischung während drei Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Abkühlen wurde sie zuerst mit einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat, hierauf mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der dunkelrote Rückstand wurde an einer Säule von Aluminiumoxyd (1,5 cm \times 18,0 cm) chromatographiert. Nach der Entwicklung des Chromatogramms mit Petroläther erhielt man die drei folgenden Zonen:

1. oberste Zone 1 cm hellrötlich
2. mittlere Zone 7 cm gelb
3. unterste Zone 5 cm hellgelb

Die Säule wurde in die drei vorgenannten Zonen zerschnitten und jede Schicht mit Äther extrahiert. Bei der Aufarbeitung konnten die drei folgenden Fraktionen gewonnen werden.

Aus Zone 1: 1,2 mg eines rötlichen, viskosen Öls, das folgende Absorptionsmaxima besass: 331 m μ ($\log \epsilon = 4,3781$), 347 m μ ($\log \epsilon = 4,4450$) und 367 m μ ($\log \epsilon = 4,3488$). Mit dem *Carr-Price*-Reagenz entstand eine violette Farbe, deren Spektrum wies ein Absorptionsmaximum bei 584 m μ auf.

Aus Zone 2: 400 mg eines orangen, viskosen Öls mit folgenden Absorptionsmaxima: 331 m μ ($\log \epsilon = 4,5523$), 347 m μ ($\log \epsilon = 4,5578$) und 367 m μ ($\log \epsilon = 4,4951$). *Carr-Price*-Reaktion: violette Färbung mit Absorptionsmaximum bei 584 m μ .

Aus der untersten Zone: 100 mg eines gelblichen, viskosen Öls mit folgenden Absorptionsmaxima: 331 m μ ($\log \epsilon = 3,8977$), 347 m μ ($\log \epsilon = 3,9468$) und 367 m μ ($\log \epsilon = 3,9155$). *Carr-Price*-Reaktion: hellblaue Färbung mit Absorptionsmaximum bei 620 m μ .

Ein Teil der Fraktion aus Zone 2 wurde im Hochvakuum destilliert (0,001 mm Druck, Luftbadtemperatur 135—140°). Die Analyse dieser Fraktion stimmte mit Formel XVI, derjenigen eines isomeren Vitamin-A-Methyläthers, überein.

$C_{21}H_{32}O$	Ber. C 83,95	H 10,73	OCH_3 10,33%
(300,2)	Gef. „ 83,95	„ 10,67	„ 10,47%

Zusammenfassung.

Aus β -Ionon bzw. C_{18} -Keton IX wurden mit Hilfe der *Mannich*-Reaktion die Aminoketone II und X hergestellt, welche sich über die entsprechenden quartären Ammoniumsalze und Ammoniumbasen in O-Methyl-ionyliden-äthylalkohol VIIa oder VIIb bzw. in eine isomere Form des Vitamin-A-methyläthers XVI überführen liessen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

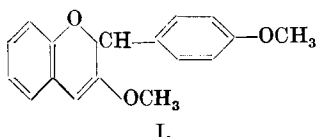
277. Über die Reduktion der Pyryliumsalze mit Lithiumaluminiumhydrid

von P. Karrer und M. Seyhan.

(20. X. 50.)

Quartäre Ammoniumsalze cyclischer Basen lassen sich mit Lithiumaluminiumhydrid zu o-Dihydroderivaten reduzieren¹⁾; die Reduktion schreitet nicht weiter. In gleicher Weise konnten wir jetzt Pyryliumsalze zu den entsprechenden Dihydroderivaten reduzieren. Die erhaltenen Reduktionsprodukte dürften aus Analogiegründen wahrscheinlich o-Dihydroderivate sein, doch steht noch ein Beweis dafür aus. Den Reduktionsvorgang haben wir bisher am 3,4'-Dimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorid, 3,5,7-Trimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorid und Pelargonidinchlorid-tetramethyläther verfolgt.

Die Reduktion des 3,4'-Dimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorids mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther lieferte nach üblicher Aufarbeitung ein in grossen, durchsichtigen Kristallen gewinnbares Dihydroderivat vom Smp. 81°, wahrscheinlich der Formel I.



Die Reduktion des 3,5,7-Trimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorids mit Lithiumaluminiumhydrid entsprach derjenigen des 3,4'-Dimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorids und lieferte ein Dihydroderivat in Form farbloser Kristalle vom Smp. 113–114°. Aus Pelargonidinchlorid-tetramethyläther (3,5,7,4'-Tetramethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorid) erhielt man die farblose Dihydroverbindung mit dem Smp. 118–119°.

Experimenteller Teil.

3,4'-Dimethoxy-2-phenyl-dihydro-benzopyran (I). 0,8 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 100 cm³ absolutem Äther aufgeschlemmt und dazu nach und nach 2 g scharf getrocknetes, fein pulverisiertes 3,4'-Dimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorid gefügt, wobei die Farbe des Farbstoffes sofort verschwand und sich starke Gasentwicklung

¹⁾ H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 960 (1949); P. Karrer & O. Rüttner, *Helv.* **33**, 291 (1950); P. Karrer, L. Szabo, H. J. V. Krishna & R. Schwyzer, *Helv.* **33**, 294 (1950).

bemerkbar machte. Nach einstündigem Rühren und gelegentlichem Erwärmen auf 35° wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit wasserhaltigem Äther zersetzt, die ätherische Lösung vom anorganischen Rückstand getrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es hinterblieb ein gelbliches, an der Luft allmählich grün werdendes Öl. Dieses wurde in wenig Äther aufgenommen und zum Kristallisieren in den Eisschrank gestellt. Zur völligen Reinigung haben wir es zweimal aus abs. Äther umkristallisiert. Grosse, durchsichtige Kristalle vom Smp. 81°. Ausbeute 0,71 g.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268,1) Ber. C 76,10 H 6,00% Gef. C 75,97; 76,21 H 6,07; 6,11%

Getrocknet wurde die Substanz im Hochvakuum bei 40° und 0,001 mm Hg.

3, 5, 7-Trimethoxy-2-phenyl-dihydro-benzopyran. 0,17 g trockenes 3, 5, 7-Trimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorid¹⁾ wurden in 20 cm³ absolutem Äther aufgeschlämmt und mit 80 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach einstündigem Rühren und gelegentlichem Erwärmen auf 35° haben wir das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit wasserhaltigem Äther zersetzt, die ätherische Lösung vom anorganischen Rückstand getrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Die fast farblose Lösung wurde dann im Vakuum eingengt, wobei ein gelbliches, an der Luft rötlich werdendes Öl hinterblieb. Es wurde in wenig Äther aufgenommen und zum Kristallisieren in den Eisschrank gestellt. Zur völligen Reinigung wurde das Reduktionsprodukt dreimal aus Petroläther umkristallisiert. Weisse Kristalle vom Smp. 113—114°.

$C_{13}H_{18}O_4$ (298,1) Ber. C 72,45 H 6,08% Gef. C 72,01 H 6,16%

Getrocknet wurde die Verbindung im Hochvakuum bei 60° und 0,001 mm Hg.

3, 5, 7, 4'-Tetramethoxy-2-phenyl-dihydro-benzopyran. 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 25 cm³ über Natrium destilliertem Tetrahydro-furan aufgeschlemmt und unter starkem Rühren mit 0,9 g trockenem Pelargonidinchlorid-tetramethyläther versetzt, wobei sich der Farbstoff sofort entfärbte. Nach einstündigem Rühren und Erwärmen bei 60° wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit wasserhaltigem Äther zersetzt, die ätherische Lösung vom anorganischen Rückstand getrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung, im Vakuum eingengt, hinterließ eine weisse, an der Luft rötlich werdende Substanz, die aus absolutem Äther umkristallisiert werden konnte. Kleine farblose Kristalle vom Smp. 118—119°. Ausbeute 0,5 g = 55%.

$C_{19}H_{20}O_5$ (328,16) Ber. C 69,49 H 6,14% Gef. C 69,44 H 6,14%

Zusammenfassung.

Es wurden drei verschiedene 2-Phenylbenzopyrylium-Salze mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2-Phenyl-dihydro-benzopyran-Derivaten reduziert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. auch *D. D. Pratt & R. Robinson*, Soc. **125**, 195 (1924).

278. Über die Carotinoide aus *Cladophora glomerata*

von P. Karrer und G. Tappi.

(20. X. 50.)

In *Cladophora glomerata* sind früher Carotinoide nachgewiesen worden¹⁾. In *Cladophora rupestris* fand H. Kylin β -Carotin, Xanthophyll, Violaxanthin, kleinere Mengen Zeaxanthin und unidentifizierte „Xanthophylle“²⁾.

Eine neue Untersuchung von *Cladophora glomerata* bezüglich der darin enthaltenen Carotinoid-Pigmente, die wir durchführten, erlaubte den einwandfreien Nachweis folgender Farbstoffe: β -Carotin, Xanthophyll, Xanthophyll-epoxyd und Violaxanthin; vielleicht kommt neben Violaxanthin dessen Isomerisierungsprodukt, Auroxanthin, ebenfalls in der Pflanze vor.

Herrn Prof. Dr. A. U. Däniker sind wir für die Beschaffung des Pflanzenmaterials zu bestem Dank verpflichtet.

Experimentelles.

Der Benzolextrakt von *Cladophora glomerata* wurde in üblicher Weise mit 5-proz. methanolischer Kalilauge im Stickstoffstrom verseift und hierauf nach Zusatz von Wasser ausgeäthert. Den Rückstand des Ätherextraktes verteilten wir zwischen Petroläther und Methanol und untersuchten Epiphase und Hypophase in üblicher Weise getrennt.

Die Epiphase ergab im Calciumhydroxyd-Chromatogramm eine Schicht, welche das Absorptionsspektrum des β -Carotins aufwies.

Der Rückstand der Hypophase wurde zunächst mehrmals mit Petroläther ausgekocht und nachher aus Benzollösung an einer Säule von Zinkcarbonat chromatographiert (Vorwaschen der Säule mit NH_3 -haltigem Benzol). Im Chromatogramm waren 4 Schichten erkennbar, von denen die 3 oberen die für Epoxyde charakteristische Blaufärbung mit konzentrierter wässriger Salzsäure aufwiesen. Die unterste, 4. Schicht besaß in CS_2 die Absorptionsmaxima 508 und 475 $\text{m}\mu$ und ihre ätherische Lösung färbte sich beim Durchschütteln mit Salzsäure nicht blau. Aus dieser Schicht konnte Xanthophyll leicht kristallisiert werden.

Die vorgenannten oberen Schichten 1–3 haben wir nochmals aus Benzollösung an Zinkcarbonat chromatographiert. In der untersten Zone des Chromatogramms trennte sich noch etwas Xanthophyll ab, während der obere Teil der Kolonne keine scharfe Tren-

¹⁾ H. Nebelung, Bot. Ztg. **36**, 369, 385, 401 (1878); T. Tammes, Flora **87**, 205 (1900); F. G. Kohl, „Untersuchungen über das Carotin und seine physiologische Bedeutung in den Pflanzen“, Berlin 1902; C. van Wisselingh, Flora **107**, 371 (1914).

²⁾ H. Kylin, Kgl. Fysiogr. Sällskap. Lund Förh. **9**, 213 (1939); Chem. Abstr. **1940**, 7994. — Bei dieser Gelegenheit möchten wir erneut darauf hinweisen, dass frühere Angaben über das Vorkommen von Violaxanthin, die nur auf dem spektroskopischen Nachweis des Pigmentes beruhen, unsicher sind, da Violaxanthin und Xanthophyll-epoxyd die gleichen Absorptionsmaxima besitzen und beide mit wässriger Salzsäure Blaufärbung geben (allerdings in unterschiedlicher Stärke). Eine spektroskopische Differenzierung der beiden Pigmente ist daher erst nach der Umlagerung mit HCl-haltigem Chloroform möglich, wobei Violaxanthin in Auroxanthin und Xanthophyll-epoxyd in Flavoxanthin übergehen.

nung aufwies. Wir haben daher dieses obere Stück in 3 Teile aufgeteilt, die folgende Spektren erkennen liessen:

	Maxima in CS ₂	Maxima der Säure- umlagerungsprodukte
1. oberste Schicht . . .	(498) 465 unscharf	(486) 455 unscharf
2. Schicht	(500) 466 unscharf	(488) 452 unscharf
3. Schicht	(500) 468 unscharf	(500) 450 unscharf

Da eine gute Trennung der Schichten 1—3 noch nicht erfolgt war, haben wir sie vereinigt und nochmals aus Benzol-Petroläther-Mischung (1:4) an Calciumcarbonat chromatographiert. Jetzt wurden folgende Zonen beobachtet:

	Maxima in CS ₂	Maxima der Säure- umlagerungsprodukte
1. oberste Zone . .	498 468	478 448
2. Zone	unscharf	
3. Zone	499 458	455 425
4. Zone	499 464	455 425

Der Farbstoff aus der Schicht 1 ergab nach erneuter Chromatographie an Calciumcarbonat eine Pigmentlösung, die sehr scharf die Absorptionsbanden des Xanthophyll-epoxyds besass (499, 469 $m\mu$ in CS₂) und nach der Umlagerung mit HCl-haltigem Chloroform sehr scharf die Banden des Flavoxanthins (478, 448 $m\mu$ in CS₂) zeigte.

Die Farbstoffe der Schichten 3 und 4 haben wir mit Chlorwasserstoff-haltigem Chloroform umgelagert und hierauf die Pigmente aus Benzol-Petroläther-Lösung (1:4) an Calciumcarbonat chromatographiert. Nach zweimaliger chromatographischer Reinigung wurde eine Farbzone erhalten, welche sehr scharf die Absorptionsbanden 454, 422 $m\mu$ in CS₂ besass und deren ätherische Lösung mit wässriger Salzsäure eine tief blaue Färbung ergab. In diesem Pigment liegt daher Auroxanthin vor. Wir konnten es aus Methanol-Petrolätherlösung kristallisiert erhalten.

Schliesslich haben wir noch ein Mischchromatogramm des erhaltenen Auroxanthins und des Xanthophyll-epoxyds ausgeführt und dabei festgestellt, dass, wie zu erwarten, das Auroxanthin in der oberen, Xanthophyll-epoxyd in der unteren Zone gefunden wurden. Diese Lage der gereinigten Farbstoffe im Chromatogramm spricht ebenfalls für die ihnen auf Grund der Spektren und Eigenschaften zugeschriebene Natur.

Zusammenfassung.

In *Cladophora glomerata* wurden die folgenden Carotinoide nachgewiesen: β -Carotin, Xanthophyll, Xanthophyllepoxyd und Violaxanthin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

279. Über einige Ester des Antheraxanthins, Xanthophyllepoxys und Trollichroms

von P. Karrer, E. Leumann und W. Eichenberger

(20. X. 50.)

Die im Pflanzenreich verbreiteten Carotinoidepoxyde und entsprechenden furanoiden Oxyde kommen dort, soweit es sich um hydroxylhaltige Pigmente handelt, hauptsächlich in Form von Estern vor. Wir hielten es daher für richtig, einige solche Ester des trans-Antheraxanthins (= Zeaxanthin-monoepoxys) und des Xanthophyllepoxys herzustellen.

Die durch Acylierung der betreffenden Epoxyde erhaltenen Ester sind folgende:

	Smp.
trans-Antheraxanthin-diacetat	149°
„ -Antheraxanthin-dipalmitat	84—85°
„ -Antheraxanthin-distearat	80—81°
Xanthophyllepoxyd-dipalmitat	105—106°
Xanthophyllepoxyd-distearat	99—100°

Diese Ester besitzen Absorptionsspektren, in denen die Lage der Absorptionsmaxima praktisch mit jenen der nicht acylierten Carotinoide (Antheraxanthin, Xanthophyllepoxyd) zusammenfällt. Sie sind rein epiphasisch. Schüttelt man ihre ätherischen Lösungen mit konzentrierter wässriger Salzsäure, so wird diese nur andeutungsweise blau gefärbt; darin unterscheiden sie sich von den unacylierten Carotinoid-mono-epoxyden, bei denen die Salzsäurereaktion eine zwar nicht sehr starke und nicht sehr beständige, aber deutliche Blaufärbung ergibt. Vielleicht werden diese quantitativen Unterschiede durch die verschiedenen Löslichkeiten der Ester und der unveresterten Pigmente bedingt.

Chlorwasserstoffhaltiges Chloroform wandelt die Epoxydester in gleicher Weise wie die epoxydischen Farbstoffe selbst in die entsprechenden furanoiden Oxyde um.

Aus den Blüten von *Trollius Europaeus* hatten wir seinerzeit¹⁾ Trollixanthin $C_{40}H_{56}O_4$, ein Carotinoidepoxyd, isoliert, das durch Säure in der für solche Epoxyde charakteristischen Weise in das furanoide Oxyd, das Trollichrom, umgelagert wird. Letzteres scheint in den Trollblumen-Blüten ebenfalls vorzukommen.

Die Konstitution des Trollixanthins ist noch unbekannt. Wir haben zur weiteren Abklärung der Funktion seiner Sauerstoffatome das Acetat des Trollichroms dargestellt. Die ziemlich zersetzliche, und

¹⁾ P. Karrer & E. Jucker, *Helv.* **29**, 1539 (1946); P. Karrer & E. Krause-Voith, *Helv.* **30**, 1772 (1947).

daher nicht ganz leicht zu reinigende Verbindung scheint ein Monoacetat zu sein. Dafür sprechen die Analysen, sowie das Verhalten der Verbindung bei der Verteilungsprobe (zwischen Methanol/Petroläther), wobei sie sich zwischen beide Phasen aufteilt. Es scheint daher, dass im Trollichrom 1—2 schwer acylierbare OH-Gruppen vorhanden sind, die unter den angewandten Acetylierungsbedingungen nicht verestert wurden.

Trollichromacetat besitzt gleiche Lage der Absorptionsmaxima wie Trollichrom selbst (479 und 449 $m\mu$ in Schwefelkohlenstoff).

Experimenteller Teil.

Als Beispiel zur Herstellung von Estern des Antheraxanthins bzw. Xanthophylloxyds beschreiben wir die Herstellung des Antheraxanthin-distearates.

Antheraxanthin-distearat.

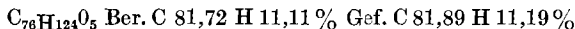
100 mg Antheraxanthin wurden in 4 cm^3 trockenem Pyridin gelöst und mit 0,25 g Sterinsäurechlorid versetzt. Dabei erwärmte sich die Reaktionsmischung, aus der sich allmählich ein Niederschlag ausschied. Nach 1stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde 10 Minuten auf 50° erwärmt und hierauf durch Zusatz von verd. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung das rohe Antheraxanthin-distearat ausgefällt. Wir haben es abgenutscht, mit Wasser und absolutem Alkohol gewaschen, getrocknet und aus einer Mischung von Benzol-Alkohol umkristallisiert.

Die Antheraxanthin-ester sind empfindliche Substanzen, die sich schon beim Umkristallisieren teilweise verändern, so dass aus den Mutterlaugen häufig Fraktionen mit tieferen Schmelzpunkten erhalten werden.

Antheraxanthin-distearat wird aus Benzol-Alkohol-Gemisch in klein-kristalliner Form erhalten. Die besten Präparate schmolzen bei 80—81° (unkorr.). Wenn man die ätherische Lösung der Verbindung mit konz. wässriger Salzsäure schüttelt, nimmt letztere eine kaum wahrnehmbare Blaufärbung an. Durch Einwirkung von HCl-haltigem Chloroform wird Antheraxanthin-distearat in das entsprechende furanoide Oxyd (Mutatoxanthin-distearat) umgelagert.

Die Absorptionsmaxima des Antheraxanthin-distearats in verschiedenen Lösungsmitteln besitzen dieselbe Lage wie diejenigen des Antheraxanthins selbst (in Schwefelkohlenstoff 511 und 478 $m\mu$).

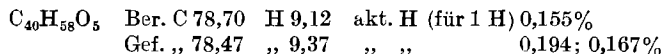
Das im Hochvakuum bei 50° getrocknete Antheraxanthin-distearat ergab folgende Analysenresultate:



Trollichrom-monoacetat.

100 mg Trollichrom wurden in 5 cm^3 trockenem Pyridin gelöst und dazu 1,15 cm^3 Essigsäureanhydrid gefügt, worauf das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur stehen blieb. Die Aufarbeitung erfolgte in gewohnter Weise: Ausfällung des Farbstoffs durch Zusatz von Wasser, Extraktion mit Äther, Verdampfung der Ätherlösung, Aufnahme des Rückstandes in Benzol und chromatographische Reinigung an einer Säule von Zinkcarbonat (22 \times 3 cm). Das Chromatogramm wies zwei getrennte Farbstoffzonen auf; die obere war 3 cm, die untere 4 cm lang. Die Eluate aus beiden Zonen besaßen gleiche Absorptionsspektren. In Schwefelkohlenstofflösung wurden Absorptionsmaxima bei 479 und 448 $m\mu$ beobachtet.

Den Farbstoff aus der unteren Zone 2 haben wir aus einer Mischung von Äther-Petroläther (1:20) umkristallisiert und dabei 30 mg Trollichrom-monoacetat erhalten, das zunächst bei 128°, nach einer weiteren Kristallisation bei 136° schmolz.



Zusammenfassung.

Es werden das Diacetat, Dipalmitat und Distearat des Anthraxanthins, das Dipalmitat und Distearat des Xanthophyllepoxyds und ein Acetat des Trollichroms beschrieben.

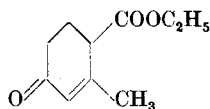
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

280. Über die Herstellung mehrkerniger Ketone

von P. Wieland und K. Miescher.

(20. X. 1950.)

In einer vorangehenden Arbeit¹⁾ wiesen wir auf die mögliche Bedeutung des *Hagemann*'schen Esters (I)



im Hinblick auf die Biosynthese der Steroide hin. Wie wir zeigen konnten, gelingt seine Herstellung aus Acetessigester und Formaldehyd selbst in sehr verdünnter wässriger Lösung in Gegenwart von 1 Mol NaOH. Zusatz geringer Mengen von Aminen, wie Dimethylamin oder Piperidin, verbesserten die Ausbeute. Die Kondensation verläuft über verschiedene Zwischenstufen. Wie wir schon damals berichteten, untersuchten wir ferner, wie weit sich die Umsetzung von Acetessigester und Formaldehyd auch mit cyclischen Ketonen unter ähnlichen Bedingungen durchführen lasse. Auf anderem, unphysiologischerem Wege sind analoge Reaktionen, wenn auch unter stufenweisem Aufbau, bereits durchgeführt worden²⁾. Über unsere Ergebnisse sei nun eingehender berichtet.

Bei den Versuchen, molare Mengen von Acetessigsäure-äthylester, Formaldehyd und Cyclohexanoncarbonsäure-äthylester (II) umzusetzen, zeigte sich, dass die geringe Löslichkeit der cyclischen Ketoester in Wasser erschwerend wirkt. Man verwendet zweckmässig 2 Mol Natronlauge und setzt ausserdem etwas Alkohol zu. Nach mehrstündigem Stehen konnte aus der Reaktionslösung durch Ansäuern ein Öl erhalten werden, aus dem sich der erwartete Δ^4 -3-Oxo-octalin-9-carbonsäure-äthylester (III) nach Destillation als Semicarbazon vom

¹⁾ K. Miescher & P. Wieland, *Helv.* **33**, 1847 (1950).

²⁾ W. S. Rapson & R. Robinson, *Soc.* **1935**, 1285; E. C. du Feu, F. J. McQuillin & R. Robinson, *Soc.* **1937**, 53; C. Mannich, W. Koch & F. Borkowsky, *B.* **70**, 355 (1937); J. Décombe, *C. r.* **213**, 579 (1941).

Zusammenfassung.

Es werden das Diacetat, Dipalmitat und Distearat des Anthraxanthins, das Dipalmitat und Distearat des Xanthophyllepoxyds und ein Acetat des Trollichroms beschrieben.

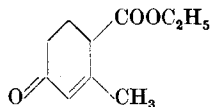
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

280. Über die Herstellung mehrkerniger Ketone

von P. Wieland und K. Miescher.

(20. X. 1950.)

In einer vorangehenden Arbeit¹⁾ wiesen wir auf die mögliche Bedeutung des *Hagemann*'schen Esters (I)



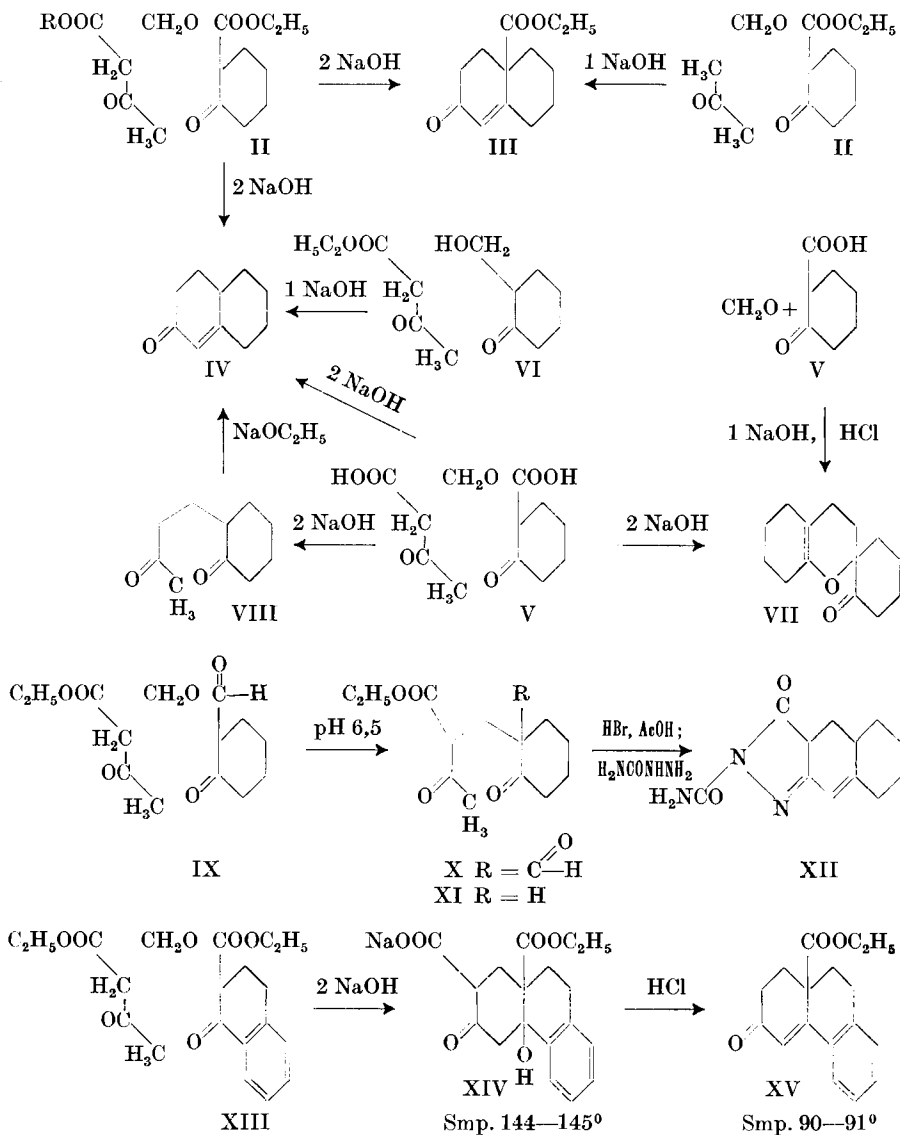
im Hinblick auf die Biosynthese der Steroide hin. Wie wir zeigen konnten, gelingt seine Herstellung aus Acetessigester und Formaldehyd selbst in sehr verdünnter wässriger Lösung in Gegenwart von 1 Mol NaOH. Zusatz geringer Mengen von Aminen, wie Dimethylamin oder Piperidin, verbesserten die Ausbeute. Die Kondensation verläuft über verschiedene Zwischenstufen. Wie wir schon damals berichteten, untersuchten wir ferner, wie weit sich die Umsetzung von Acetessigester und Formaldehyd auch mit cyclischen Ketonen unter ähnlichen Bedingungen durchführen lasse. Auf anderem, unphysiologischerem Wege sind analoge Reaktionen, wenn auch unter stufenweisem Aufbau, bereits durchgeführt worden²⁾. Über unsere Ergebnisse sei nun eingehender berichtet.

Bei den Versuchen, molare Mengen von Acetessigsäure-äthylester, Formaldehyd und Cyclohexanoncarbonsäure-äthylester (II) umzusetzen, zeigte sich, dass die geringe Löslichkeit der cyclischen Ketoester in Wasser erschwerend wirkt. Man verwendet zweckmässig 2 Mol Natronlauge und setzt ausserdem etwas Alkohol zu. Nach mehrstündigem Stehen konnte aus der Reaktionslösung durch Ansäuern ein Öl erhalten werden, aus dem sich der erwartete Δ^4 -3-Oxo-octalin-9-carbonsäure-äthylester (III) nach Destillation als Semicarbazon vom

¹⁾ K. Miescher & P. Wieland, *Helv.* **33**, 1847 (1950).

²⁾ W. S. Rapson & R. Robinson, *Soc.* **1935**, 1285; E. C. du Feu, F. J. McQuillin & R. Robinson, *Soc.* **1937**, 53; C. Mannich, W. Koch & F. Borkowsky, *B.* **70**, 355 (1937); J. Décombe, *C. r.* **213**, 579 (1941).

Smp. 199—200° abscheiden liess¹⁾. Zur Verbindung III gelangten wir auch bei Verwendung des Natriumsalzes der Acetessigsäure an Stelle des Acetessigesters. Das Semicarbazon von III liess sich in diesem Versuch jedoch erst nach mehrmaligem Umkristallisieren rein erhalten. Daneben entstand noch das Δ^4 -3-Oxo-octalin (IV), dessen Semicarbazon bei 208—209° schmolz.



¹⁾ Das von uns nach *F. S. McQuillin & R. Robinson, Soc. 1941, 586*, hergestellte Semicarbazon war mit unserem Präparat identisch.

Lagen sowohl die Acetessigsäure wie die Cyclohexanoncarbonsäure in Form der Natriumsalze vor, so liess sich nach Umsetzung mit Semicarbazidacetat die Bildung von drei Semicarbazonen nachweisen. In kleinster Menge entstand das Semicarbazon des Δ^4 -3-Oxo-octalins (IV). Es konnte auch aus o-Methylolcyclohexanon (VI) durch Umsetzung mit molaren Mengen von Acetessigester und Natronlauge in wässrig-alkoholischer Lösung und nachfolgende Umsetzung mit Semicarbazidacetat erhalten werden.

Das zweite Semicarbazon erwies sich als identisch mit demjenigen des Dimeren des o-Methylencyclohexanons, dem nach *Mannich*¹⁾ die Konstitution VII zukommt. Seine Entstehung verdankt es wahrscheinlich der Wasserabspaltung aus dem intermediär aus Cyclohexanoncarbonsäure und Formaldehyd entstandenen o-Methylolcyclohexanon (VI) zu Methylencyclohexanon und nachfolgender Dienkondensation. Dementsprechend erhielten wir auch die Verbindung VII aus dem Natriumsalz der Cyclohexanoncarbonsäure (V) und Formaldehyd in wässrig-alkoholischer Lösung nach Ansäuern und Destillation des anfallenden Öles.

Beim dritten Semicarbazon handelte es sich um das Disemicarbazon des monocyclischen 2-(3'-Oxo-butyl)-cyclohexanons-(1) (VIII). Das freie Diketon VIII, das ein farbloses Öl darstellt, konnte durch Behandlung mit Natriumalkoholat in das ölige Octalon IV übergeführt werden.

Wurde die Acetessigsäure durch Aceton ersetzt, so ergab die Kondensation mit molaren Mengen Cyclohexanoncarbonsäure-äthylester (II), Formaldehyd und Natronlauge ein Produkt, aus dem sich in geringer Menge der Ketoester III in Form des Semicarbazons ab scheiden liess.

Die in wässrigem Medium unter verschiedenen Bedingungen versuchte Kondensation zwischen Cyclohexanon oder o-Methylcyclohexanon mit Formaldehyd und Acetessigester führte nicht zu den gewünschten Reaktionsprodukten. Die monocyclischen Ketone wurden grösstenteils unverändert zurückerhalten. Bei der Umsetzung von Methylcyclohexanon mit 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat unter Verwendung von Natriumamid gelangte dagegen *Robinson*²⁾ zum erwarteten bicyclischen Keton.

Wurden Formylcyclohexanon (IX), Acetessigester und Formaldehyd in annähernd neutralem Medium (pH 6,5) umgesetzt, so entstand in 37-proz. Ausbeute der Diketoaldehyd X in nicht ganz reiner Form, indem ihm offenbar kleine Mengen an XI beigemischt waren³⁾.

1) *C. Mannich*, B. **74**, 557, 565 (1941). Der Schmelzpunkt dieser Verbindung variiert je nach der Erhitzungsgeschwindigkeit wie dies Mannich schon beschrieb.

2) *E. C. du Feu*, *F. J. McQuillin* & *R. Robinson*, l. c.

3) Die aus XI durch Aldolisierung erhaltene bicyclische Verbindung ist bereits von *C. Mannich*, *W. Koch* & *F. Borkowsky*, l. c., sowie von *J. Décombe*, l. c., auf anderem Wege hergestellt worden.

In der Tat wird die an ein quaternäres Kohlenstoffatom gebundene, in α -Stellung zur Ketogruppe stehende Formylgruppe ausserordentlich leicht abgespalten¹⁾. Dementsprechend erhielten wir bei der Cyclisierung des Produktes mit Eisessig-Bromwasserstoff nach Umsetzung mit Semicarbazidacetat unter Verlust der Formylgruppe nur das 1-Carbamido-octahydro-naphto-pyrazolon XII. Auch beim Kochen von X mit Dinitrophenylhydrazin in Alkohol-Eisessig konnte lediglich das Bis-dinitrophenylhydrazon von XI vom Smp. 146—148° isoliert werden.

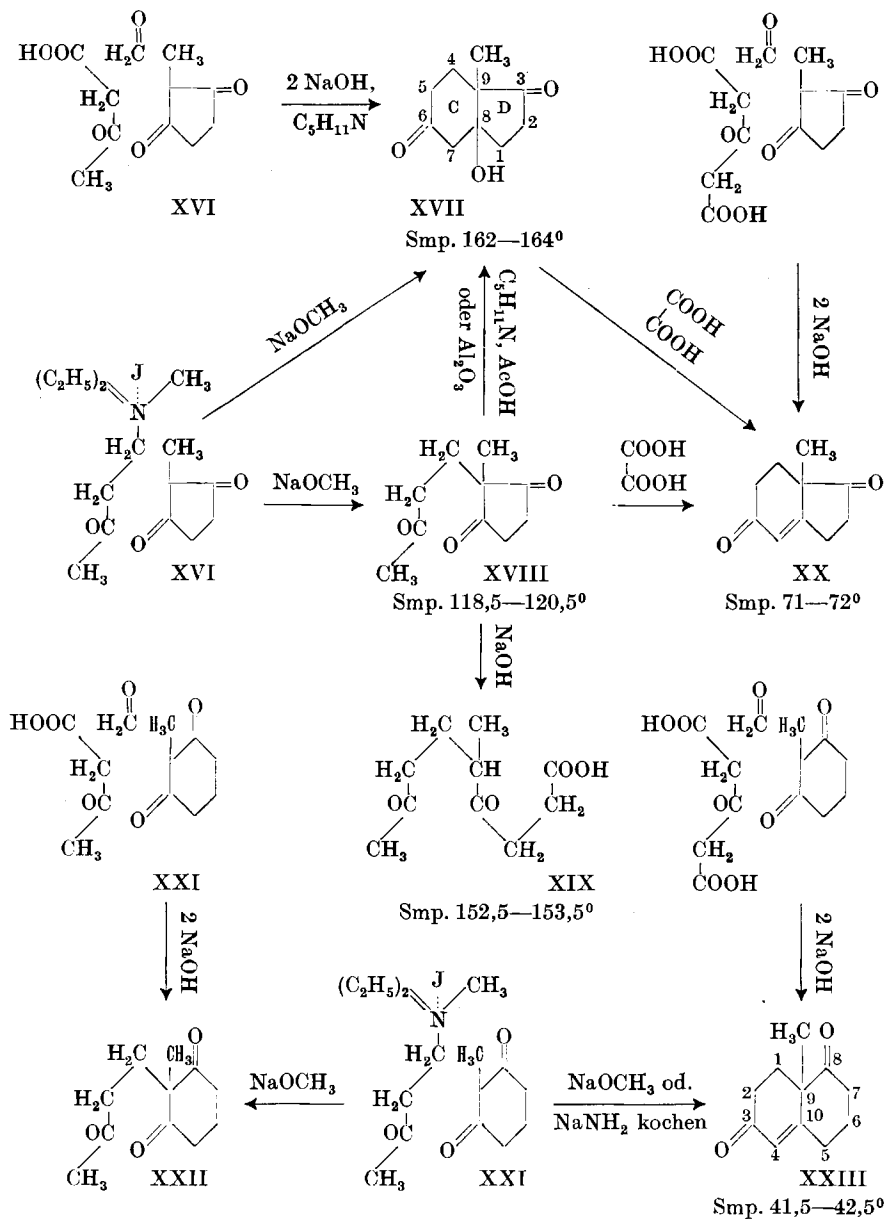
Besonderes Interesse verdienen unsere Ergebnisse mit α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester (XIII). Vermischte man molare Mengen des Esters XIII mit Acetessigsäure-äthylester, 2 Mol Natronlauge und 1 Mol Formaldehyd, so setzte alsbald die Kristallisation des Natriumsalzes einer Estersäure ein. Es kommt ihr offenbar die Konstitution XIV zu mit der charakteristischen tertiären Hydroxylgruppe vieler Steroide in 5-Stellung. Durch Ansäuern und Destillation des abgeschiedenen Öls im Hochvakuum liess sich daraus leicht unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser über das Semicarbazon der 3-Oxo-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-11-carbonsäure-äthylester (XV) vom Smp. 90—91° gewinnen.

Aus den bisherigen Versuchen folgt, dass die Kondensationen in wässrigem Medium offenbar nur dann gelingen, wenn der Wasserstoff in α -Stellung zur cyclisch gebundenen Ketogruppe noch weiterhin durch eine Carboxyl- oder Formylgruppe aktiviert ist. Unter diesen Umständen war es interessant zu untersuchen, wie sich cyclische β -Diketone verhalten. Als Vertreter dieser Reihe zogen wir das 1-Methyl-cyclopentan-2,5-dion (XVI) und das 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion²⁾ (XXI) heran. Zwar konnte hier in rein wässrigem Medium gearbeitet werden, doch verlief die Kondensation langsamer, so dass es vorteilhaft war, den Anteil an Acetessigsäure und Formaldehyd mehrmals zu erneuern. Acetessigsäure erwies sich hier günstiger als der Ester.

So erhielten wir aus molaren Mengen 1-Methyl-cyclopentan-2,5-dion, Acetessigsäure, Formaldehyd und 2 Mol Natronlauge in Anwesenheit von etwas Piperidin nach Destillation und Chromatographie das 3,6-Dioxo-8-oxy-9-methyl-octahydro-inden (XVII) vom Smp. 162—164°. Dieses Derivat gleicht in auffallender Weise dem die Ringe C und D enthaltenden Teil des Steroidkerns, insbesondere würde das tertiäre Hydroxyl dem Hydroxyl in 14-Stellung der Herzaglykone entsprechen. Ob auch hier das cis-Isomere vorliegt, bleibt noch ungewiss.

¹⁾ Vgl. C. H. Shunk & A. L. Wilds, Am. Soc. **71**, 3946 (1949); A. L. Wilds & C. H. Shunk, Am. Soc. **72**, 2388 (1950).

²⁾ Nach privater Mitteilung von Sir Robert Robinson wird dieses Diketon auch in seinem Laboratorium bearbeitet, siehe hiezu Chemie-Ingenieur-Technik **22**, 405 (1950).



Dass es sich bei XVII jedenfalls bereits um das ringgeschlossene Aldolprodukt handelt, liess sich auf folgende Weise zeigen. Bei der Umsetzung von 1-Methyl-cyclopentan-2,5-dion mit 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat nach dem Verfahren von *Robinson*¹⁾ in ab-

¹⁾ *E. C. du Feu, F. J. McQuillin & R. Robinson, l. c.*

solut methanolischer Lösung unter Zugabe von Natriummethylat erhielten wir nach Chromatographie der Reaktionsprodukte an Aluminiumoxyd zwei Verbindungen, wovon die eine, die vorwiegend entstand, bei 118,5—120,5° und die andere bei 154—159° schmolz. Letztere konnte mit Verbindung XVII identifiziert werden. Die Gesamtausbeute betrug 37% unter Berücksichtigung regenerierten Ausgangsmaterials. Das bei 118,5—120,5° schmelzende Produkt stellt dagegen das noch offenkettige 1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclopentan-2,5-dion (XVIII) dar, lässt es sich doch mit Piperidinacetat in wässriger Lösung zur höher schmelzenden Verbindung XVII isomerisieren. Überdies zeigt XVII im Infrarot¹⁾ eine Bande bei 2,85 μ (Fig. 1.), die in dem für OH-Gruppen charakteristischen Bereich von 2,7—3 μ liegt. Die in Kurve 2 bei zirka 3,1 μ auftretende Bande befindet sich ausserhalb dieses Bereiches. Auffällig ist auch die grössere Intensität der CO-Bande bei zirka 5,75 μ in Kurve 2 gegenüber Kurve 1 entsprechend der grösseren Anzahl CO-Gruppen.

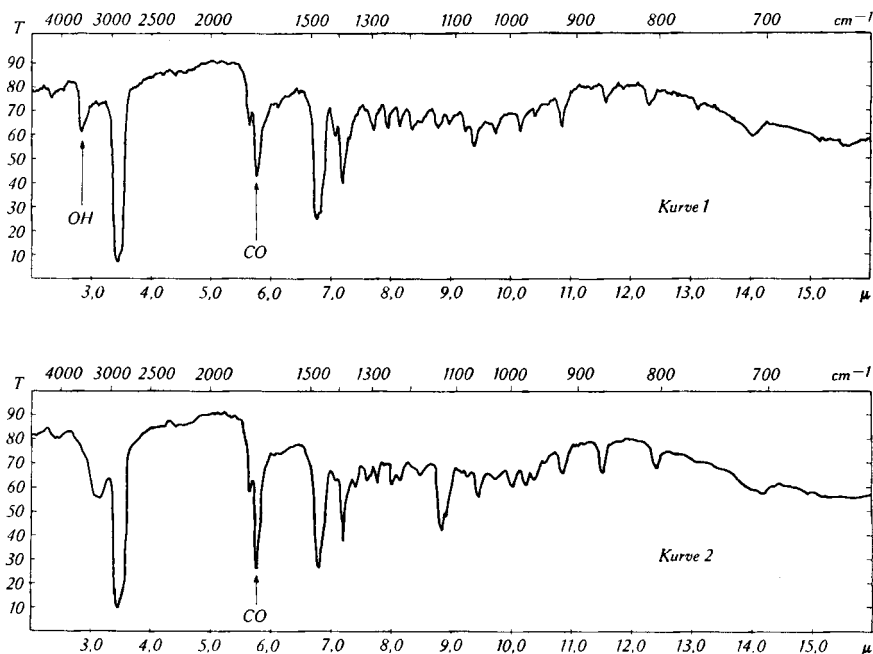


Fig. 1.

Kurve 1: 3,6-Dioxo-8-oxy-9-methyl-octahydro-inden.

Kurve 2: 1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclopentan-2,5-dion.

Eine teilweise Isomerisierung von XVIII zu XVII konnte auch durch Behandlung des Triketons XVIII mit einer Aufschlammung

¹⁾ Für die Ausführung der Infrarotspektren danken wir Herrn Dr. Hs. H. Günthard, ETH., Zürich.

von Aluminiumoxyd in Benzol erzielt werden. Es ist daher sehr wohl möglich, dass das Oxydiketon XVII bei der Umsetzung von Methylcyclopentandion mit Diäthylaminobutanon-jodmethylat nicht direkt entstanden war, sondern erst nachträglich bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd aus dem Triketon XVIII durch Aldolisierung gebildet wurde. Eine Umwandlung von XVIII in XVII durch kurzes Stehenlassen in verdünnter Natronlauge gelang jedoch nicht. Als einziges kristallines Reaktionsprodukt wurde in geringer Menge eine Säure erhalten, für die wir nach Analyse und Äquivalentgewichtsbestimmung die Formel XIX, einer 4,8-Dioxo-5-methyl-nonansäure annehmen. Ihre Bildung wäre durch hydrolytische Aufspaltung des Fünfringes von XVIII zu erklären.

Auffälligerweise bereitete die Abspaltung von Wasser aus XVII Schwierigkeiten. Bei der Destillation im Hochvakuum trat keine Wasserabspaltung ein, wohl aber durch Erhitzen mit wasserfreier Oxalsäure, wobei das Δ^1 -3,6-Dioxo-9-methyl-hexahydro-inden (XX) entstand, das auf demselben Wege auch aus XVIII gewonnen wurde. XX schmilzt bei 71–72° und zeigt die für α,β -ungesättigte Ringketone charakteristische Absorption im Ultraviolett bei 235 m μ ($\log \epsilon = 4,08$). Das Bis-dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 264–265°. Zu dem ungesättigten Diketon XX gelangten wir auch direkt durch Kondensation von 1-Methyl-cyclopentan-2,5-dion mit Acetondicarbonsäure und Formaldehyd in wässriger Lösung. Sein Bis-dinitrophenylhydrazon erwies sich mit dem obigen als identisch.

Grössere Schwierigkeiten bereitete es, aus 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion (XXI) bicyclische Derivate zu erhalten. Wurde 1 Mol der Verbindung XXI mehrmals mit molaren Mengen acetessigsäurem Natrium und Formaldehyd in wässriger Lösung versetzt, so erhielten wir nach Ansäuern ein Öl, aus dem wir das schön kristallisierte Monosemicarbazon vom Smp. 196–198° des vermutlich noch offenkettigen 1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclohexan-2,6-dions (XXII) gewinnen konnten.

Das Δ^1 -3,8-Dioxo-9-methyl-octalin (XXIII) liess sich durch direkte Kondensation von 1 Mol 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion, 1 Mol Acetondicarbonsäure und 1 Mol Formaldehyd in wässriger Lösung unter Zugabe von 2 Mol Natronlauge erhalten. Nach Reinigung über das sehr schwer lösliche Disemicarbazon schmolz es bei 41,5–42,5°. Sein Ultraviolettpektrum zeigte ein Maximum bei 245 m μ ($\log \epsilon = 4,14$). Zur weiteren Charakterisierung wurde XXIII auch in sein Bis-dinitrophenylhydrazon übergeführt¹).

¹) Ein entsprechendes gesättigtes Octalin wurde von *I. N. Nazarov* und *D. Bergel'son*, *Ž. obšč Chim.* **20**, 648 (1950) (*Chem. Abstr.* **44**, 8913 (1950)), durch Dienkondensation zwischen 2-Methoxybutadien und Δ^1 -1-Methyl-cyclohexen-6-on und nachfolgende Verseifung mit Salzsäure hergestellt.

Bei der Umsetzung von 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion (XXI) mit 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat in Gegenwart von Natriumalkoholat bei Zimmertemperatur erhielten wir wieder bloss das offenkettige Derivat XXII in Form seines Monosemicarbazons. Kochte man jedoch die Alkoholatlösung, so entstand das Octalin XXIII in sehr geringer Ausbeute. Beim Arbeiten mit Natriumamid in benzolischer Lösung konnte die Ausbeute verbessert werden.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Durchführung der hier beschriebenen Kondensationen in wässrigem Medium in der Tat möglich ist. Über weitere Ergebnisse werden wir später berichten.

Experimenteller Teil¹⁾.

Δ^4 -3-Oxo-octalin-9-carbonsäure-äthylester (III).

a) Zu einer Lösung von 8,5 g 1-Cyclohexanon-2-carbonsäure-äthylester (II) und 6,5 g Acetessigsäure-äthylester in 50 cm³ Alkohol und 100 cm³ 1-n. Natronlauge gaben wir 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung. Nach 3 Stunden wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Anschliessend versetzten wir die wässrige Phase mit 10 cm³ konzentrierter Salzsäure und schüttelten erneut mit Äther aus. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde destilliert. Nach einem Vorlauf bis 155° bei 11 mm Druck destillierte die Hauptfraktion bei 126° und 0,05 mm Druck. Durch Umsetzung mit 4 g Semicarbazidacetat in 40 cm³ Methanol wurde daraus das Semicarbazon des Δ^4 -3-Oxo-octalin-9-carbonsäure-äthylesters (III) erhalten, das bei 199—200° schmolz und mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gab²⁾.

$C_{14}H_{21}O_3N_3$	Ber. C 60,19	H 7,58	N 15,04%
	Gef. „ 59,99	„ 7,63	„ 15,15%

Wurde in dem obigen Versuch der Acetessigsäure-äthylester durch Acetessigsäure ersetzt, so gelangten wir ebenfalls zum Δ^4 -3-Oxo-octalin-9-carbonsäure-äthylester (III). Aus dem Vorlauf (Kp_{0,08} bis 90°) erhielten wir nach Umsetzung mit Semicarbazidacetat das Semicarbazon des Δ^4 -3-Oxo-octalins (IV), das bei 206—207° schmolz und mit einem authentischen Vergleichspräparat³⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gab.

b) Zu einer Lösung von 8,5 g 1-Cyclohexanon-2-carbonsäure-äthylester in 50 cm³ 1-n. Natronlauge, 50 cm³ Wasser und 50 cm³ Aceton gaben wir 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung. Nach 6 Tagen wurde mit 52,5 cm³ 1-n. Salzsäure versetzt und $\frac{1}{4}$ Stunde in ein Wasserbad von 95° getaucht. Dabei destillierte überschüssiges Aceton zum Teil ab. Nach Erkalten wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand destillierten wir im Wasserstrahlvakuum und versetzten die bei 150—180° siedende Fraktion mit 2,5 g Semicarbazidacetat in 25 cm³ Methanol. Nach 3 Tagen wurde mit Äther verdünnt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol erhielten wir in allerdings nur geringer Ausbeute das oben beschriebene Semicarbazon des Δ^4 -3-Oxo-octalin-9-carbonsäure-äthylesters (III). Smp. 198—200°.

$C_{14}H_{21}O_3N_3$	Ber. C 60,19	H 7,58	N 15,04%
	Gef. „ 60,27	„ 7,39	„ 15,10%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert, sofern nichts anderes vermerkt.

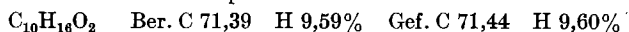
²⁾ F. S. McQuillin & R. Robinson, l. c.

³⁾ E. C. du Feu, F. J. McQuillin & R. Robinson, l. c.

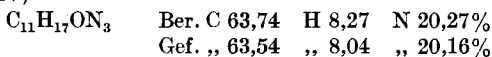
1-Oxo-2-(3'-oxo-butyl)-cyclohexan (VIII).

Zu einer Lösung von 7,1 g 1-Cyclohexanon-2-carbonsäure (V) und 5,1 g Acetessigsäure in 25 cm³ Alkohol und 100 cm³ 1-n. Natronlauge gaben wir 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung. Nach 26 Stunden wurde mit 105 cm³ 1-n. Salzsäure versetzt und während 25 Minuten in ein auf 95° erwärmtes Wasserbad getaucht. Anschliessend wurde abgekühlt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert, wobei die bei 100–135° siedende Fraktion aufgefangen wurde. Diese versetzten wir mit 4 g Semicarbazidacetat in 40 cm³ Methanol und liessen 15 Stunden stehen. Dann verdünnten wir mit Wasser, wobei zuerst das Semicarbazon des Dimeren des o-Methylen-cyclohexanons (VII) vom Smp. 201–202° auskristallisierte. Nach einiger Zeit erhielten wir aus der Mutterlauge eine weitere Kristallfraktion, die abfiltriert und mit 60 cm³ einer Mischung von Methanol und Dioxan (1:1) ausgekocht wurde. Anschliessend wurde heiss filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand lösten wir in Alkohol und erhitzen zur Zerstörung von eventuell vorhandenem Semicarbazon des Dimeren des o-Methylen-cyclohexanons unter Zusatz von einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure kurz zum Sieden. Nach Zugabe von Äther wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand erhielten wir durch Umlösen aus Alkohol das Semicarbazon des 4⁴-3-Oxo-octalins (IV), das mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gab.

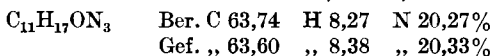
Das Semicarbazon, das beim Auskochen mit Methanol-Dioxan ungelöst blieb, wurde auf übliche Weise mit Brenztraubensäure in 50-proz. Eisessig gespalten. Dabei erhielten wir das 1-Oxo-2-(3'-oxo-butyl)-cyclohexan (VIII), das zur Analyse im Kragenkolben bei 0,005 mm Druck und einer Badtemperatur von 75° destilliert wurde.

4⁴-3-Oxo-octalin (IV).

a) Aus 1-Oxo-2-(3'-oxo-butyl)-cyclohexan (VIII): 250 mg des 1-Oxo-2-(3'-oxo-butyl)-cyclohexans wurden mit einer Natriumalkoholatlösung aus 80 mg Natrium und 10 cm³ absolutem Alkohol eine halbe Stunde auf 70–80° erwärmt. Dann wurde mit Äther versetzt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem im Hochvakuum destillierten Rückstand erhielten wir nach Zusatz von 1,5 cm³ einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung in Methanol das bei 208–209° schmelzende Semicarbazon des 4⁴-3-Oxo-octalins (IV)



b) Aus o-Methylen-cyclohexanon (VI) und Acetessigsäure-äthylester: 6,4 g o-Methylen-cyclohexanon und 9,75 g Acetessigsäure-äthylester wurden in 75 cm³ Alkohol gelöst und mit 75 cm³ 1-n. Natronlauge versetzt. Die Reaktionslösung blieb während 4 Tagen bei Zimmertemperatur stehen. Dann gab man 7,5 cm³ konzentrierte Salzsäure zu und schüttelte mit Äther aus. Nach Waschen der ätherischen Lösungen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen und Eindampfen, destillierten wir den Rückstand im Wasserstrahlvakuum. Die zwischen 112 und 150° übergehende Fraktion wurde mit 40 cm³ einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung behandelt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol schmolz das erhaltene Semicarbazon von IV bei 207,5–209,5°.



Dimeres des o-Methylen-cyclohexanons (VII) aus Cyclohexanoncarbonsäure und Formaldehyd.

Zu einer Lösung von 7,1 g Cyclohexanoncarbonsäure V in 50 cm³ 1-n. Natronlauge und 25 cm³ Alkohol wurden 2 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung gegeben. Nach 24 Stunden fügte man 55 cm³ 1-n. Salzsäure zu, worauf eine starke CO₂-Entwicklung einsetzte. Dann wurde die Reaktionslösung während 20 Minuten in einem siedenden Wasser-

bad erwärmt, abgekühlt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen destillierten wir den Rückstand der ätherischen Lösung im Wasserstrahlvakuum. Die zwischen 100 und 140° übergehende Fraktion (1,26 g) wurde mit 15 cm³ einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung versetzt. Das auskristallisierte Semicarbazon des Dimeren des o-Methylencyclohexanons (VII) schmolz nach Umlösen aus Dioxan-Alkohol bei 200—201° und gab mit einem authentischen Vergleichspräparat¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$C_{15}H_{23}O_2N_3$	Ber. C 64,95	H 8,36	N 15,15%
	Gef. „ 65,06	„ 8,65	„ 14,91%

1-Oxo-2-formyl-2-(3'-oxo-2'-carbäthoxy-butyl)-cyclohexan (X).

Zu 6,5 g Acetessigsäure-äthylester und 6,3 g Formyl-cyclohexanon (IX) in 100 cm³ Alkohol gaben wir 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung und 1000 cm³ Phosphatpuffer, hergestellt aus 9,2 g Natriumdihydrogenphosphat, 33,3 cm³ 1-n. Natronlauge und 965 cm³ Wasser. Nach zwei Tagen wurde mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Bei der Destillation des Rückstandes im Hochvakuum erhielten wir 5 g (37%) an 1-Oxo-2-formyl-2-(3'-oxo-2'-carbäthoxy-butyl)-cyclohexan (X) vom $Kp_{0,01}$ 128°. Wie aus dem zu hohen C-Wert der Analyse ersichtlich ist, sind ihm wahrscheinlich noch kleine Mengen an XI beigemischt.

$C_{13}H_{20}O_4$	Ber. C 64,98	H 8,39%	
$C_{14}H_{20}O_5$	Ber. „ 62,67	„ 7,51%	Gef. C 63,17 H 7,64%

Bis-dinitrophenylhydrazon des 1-Oxo-2-(3'-oxo-2'-carbäthoxy-butyl)-cyclohexans (XI). 0,5 cm³ 1-Oxo-2-formyl-2-(3'-oxo-2'-carbäthoxy-butyl)-cyclohexan (X) und 750 mg Dinitrophenylhydrazin wurden mit 100 cm³ Alkohol und 15 cm³ Eisessig bis zur klaren Lösung gekocht. Die Reaktionslösung blieb darauf während 2 Tagen bei Zimmertemperatur stehen. Das ausgefallene Bis-dinitrophenylhydrazon von XI schmolz nach Abfiltrieren und Umkristallisieren aus Benzol-Alkohol bei 148—150°.

$C_{25}H_{28}O_{10}N_8$	Ber. C 50,00	H 4,70	N 18,66%
	Gef. „ 50,30	„ 4,46	„ 18,35%

1-Carbamido-octahydro-naphto-pyrazolon (XII). 2,37 g 1-Oxo-2-formyl-2-(3'-oxo-2'-carbäthoxy-butyl)-cyclohexan (X) wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und mit 2 cm³ einer gesättigten Bromwasserstoff-Eisessiglösung versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur verdünnten wir mit Äther und schüttelten die ätherische Lösung nacheinander mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser aus. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde im Hochvakuum destilliert. Das erhaltene Öl (1 g, $Kp_{0,01}$ 110—120°) wurde mit 1 g Semicarbazidacetat in 10 cm³ Methanol versetzt. Nach 14 Stunden wurde von dem auskristallisierten 1-Carbamido-octahydro-naphto-pyrazolon (XII) abfiltriert. Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergab weitere Mengen an Pyrazolon, das aus Alkohol in verfilzten Nadeln kristallisiert und keinen definierten Schmelzpunkt besitzt.

$C_{12}H_{15}O_2N_3$	Ber. C 61,78	H 6,48	N 18,02%
	Gef. „ 61,73	„ 6,56	„ 17,97%

Natriumsalz der 3-Oxo-11-carbäthoxy-12-oxy-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XIV).

Zu einer Lösung von 10,9 g 1-Tetralon-2-carbonsäure-äthylester (XIII) und 6,5 g Acetessigsäure-äthylester in 50 cm³ Alkohol und 100 cm³ 1-n. Natronlauge gaben wir 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung. Nach 3 Stunden wurde von dem in Form verfilzter Nadeln auskristallisierten Natriumsalz der 3-Oxo-11-carbäthoxy-12-oxy-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XIV) abfiltriert. Es schmolz nach Umkristallisieren aus Aceton bei 144—145°.

$C_{18}H_{19}O_6Na$	Ber. C 61,01	H 5,41	Na 6,49%
	Gef. „ 60,64	„ 5,84	„ 6,18%

¹⁾ Hergestellt nach K. Dimroth, K. Resin & H. Zetzsch, B. 73, 1399 (1940).

3-Oxo-11-carbäthoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthren (XV).

Zur Abspaltung von Wasser und Kohlendioxyd wurde die Phenanthrencarbonsäure (2,75 g) zunächst aus ihrem Natriumsalz XIV durch Zugabe von Salzsäure freigemacht und in Äther aufgenommen. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde im Hochvakuum destilliert. Nach Zugabe von 30 cm³ einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung erhielten wir das Semicarbazon des 3-Oxo-11-carbäthoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthrens, das nach Umkristallisieren aus viel Dioxan bei 233–234° unkorrt. schmolz.

$C_{18}H_{21}O_3N_3$ Ber. C 66,03 H 6,47 N 12,84%
Gef. „ 66,03 „ 6,48 „ 12,81%

Aus der bei der Gewinnung des Natriumsalzes der 3-Oxo-11-carbäthoxy-12-oxy-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XIV) anfallenden Mutterlauge konnten durch gleiche Behandlung weitere Mengen dieses Semicarbazons erhalten werden.

Das freie 3-Oxo-11-carbäthoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthren (XV), das aus seinem Semicarbazon durch Spaltung mit Brenztraubensäure in 50-proz. Eisessig erhalten wurde, schmolz bei 90–91°.

$C_{17}H_{18}O_3$ Ber. C 75,53 H 6,71% Gef. C 75,56 H 6,79%

3, 6-Dioxo-8-oxy-9-methyl-octahydro-inden (XVII).

a) Aus 1-Methyl-cyclopentan-2, 5-dion, Acetessigsäure und Formaldehyd: Zu 5,1 g Acetessigsäure in 50 cm³ 1-n. Natronlauge gaben wir eine Lösung von 5,6 g 1-Methyl-cyclopentan-2, 5-dion in 50 cm³ 1-n. Natronlauge, 4 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung und 1 cm³ Piperidin. Dann wurde in Abständen von 3 Tagen insgesamt 3mal mit 5,1 g Acetessigsäure in 50 cm³ 1-n. Natronlauge und 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach Zugabe von 25 cm³ konzentrierter Salzsäure wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Unumgesetztes Methyleyclopentandion konnte durch Umkristallisieren des Rückstandes der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen aus Äther abgetrennt werden. Das Öl, das nach Eindampfen der Mutterlauge verblieb, wurde im Hochvakuum destilliert. Die bei 0,01 mm zwischen 65 und 145° übergehende Fraktion (4,3 g) chromatographierten wir an 100 g Aluminiumoxyd. Nach Umkristallisieren der vereinigten kristallinen Fraktionen aus Isopropyläther wurde das 3, 6-Dioxo-8-oxy-9-methyl-octahydro-inden (XVII) erhalten. Aus Chloroform-Isopropyläther kristallisierte es in farblosen Blättchen vom Smp. 162–164°. Zeitweise wurden jedoch beim gleichen Präparat erheblich tiefere Schmelzpunkte beobachtet.

$C_{10}H_{14}O_3$ Ber. C 65,91 H 7,74% Gef. C 66,00 H 7,96%

b) Aus 1-Methyl-cyclopentan-2, 5-dion und 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat: Zu einer Natriummethylatlösung aus 2,3 g Natrium und 100 cm³ absolutem Methylalkohol wurden unter Eiskühlung 5,6 g 1-Methyl-cyclopentan-2, 5-dion gegeben. Dann versetzte man mit einer eisgekühlten Lösung von 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat (aus 28 g 4-Diäthylamino-butan-2-on und Methyljodid) in 100 cm³ absolutem Methylalkohol und liess über Nacht in Eiswasser unter langsamem Schmelzenlassen des Eises stehen. Dann wurde mit 100 cm³ 1-n. Salzsäure und 1 l gesättigter Kochsalzlösung versetzt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Beim Umkristallisieren des Rückstandes der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen aus Isopropyläther erhielten wir neben wenig unumgesetztem 1-Methyl-cyclopentan-2, 5-dion (600 mg), das in farblosen Nadeln kristallisierende 1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclopentan-2, 5-dion (XVIII), das bei 118,5–120,5° schmolz.

$C_{10}H_{14}O_3$ Ber. C 65,91 H 7,74% Gef. C 65,66 H 7,84%

Bei der Chromatographie der Mutterlauge an 150 g Aluminiumoxyd wurden neben weiteren Mengen an Triketon XVIII das 3, 6-Dioxo-8-oxy-9-methyl-octahydro-inden (XVII) erhalten, das mit dem unter a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gab. Die Gesamtausbeute an XVII und XVIII betrug 3 g (37% unter Berücksichtigung regenerierten Ausgangsmaterials).

c) Durch Isomerisierung des Triketons XVIII mit Piperidinacetat: 140 mg des Triketons XVIII wurden in 5 cm³ Wasser und 0,1 cm³ Piperidin gelöst. Dann gaben wir tropfenweise Eisessig zu bis das pH der Lösung 7 betrug. Nach 3tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Isopropyläther bei 157—159° und gab mit dem nach a) gewonnenen Oxydiketon XVII keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

C₁₀H₁₄O₃ Ber. C 65,91 H 7,74% Gef. C 66,09 H 7,76%

Das Bis-dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Essigester-Benzol bei 262° uncorr. (Zers.).

C₂₂H₂₂O₉N₈ Ber. C 48,71 H 4,09 N 20,66%
Gef. „ 48,93 „ 4,30 „ 20,53%

d) Durch Isomerisierung des Triketons XVIII mit Aluminiumoxyd: 150 mg des Triketons XVIII wurden in 10 cm³ Benzol gelöst und mit 5 g Aluminiumoxyd 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abfiltrieren und Nachwaschen mit Äther wurde eingedampft und aus Isopropyläther umkristallisiert. Der tiefe und unscharfe Schmelzpunkt des Kristallisates (135—145°) zeigt, dass noch beträchtliche Mengen an unverändertem Ausgangsmaterial vorhanden waren. Durch Auskochen mit Isopropyläther wurde der Schmelzpunkt auf 156—162° erhöht. Mit einem nach b) erhaltenen Vergleichspräparat wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

4, 8-Dioxo-5-methyl-nonansäure (XIX).

Zu einer Lösung von 150 mg Triketon XVIII in 5 cm³ Wasser wurden 5 cm³ 1-n. Natronlauge gegeben. Die Luft wurde durch Stickstoff verdrängt und die Reaktionslösung ½ Stunde bei 26° stehengelassen. Dann versetzten wir mit 0,38 cm³ Eisessig und 3 g Kochsalz und extrahierten mit Äther. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde bei 160° und 0,005 mm Druck im Kragenkolben destilliert. Nach Umkristallisation des Destillates aus Isopropyläther schmolz die erhaltene Säure XIX bei 152,5—153,5°.

C₁₀H₁₆O₄ Ber. C 59,98 H 8,05% Äq. Gew. 200
Gef. „ 59,81 „ 8,08% „ „ 197

Δ⁷-3, 6-Dioxo-9-methyl-hexahydro-inden (XX).

a) Aus 3, 6-Dioxo-8-oxy-9-methyl-octahydro-inden (XVII): 0,2 g des Oxydiketons XVII wurden mit der gleichen Menge Oxalsäure vermischt und auf 180° erwärmt. Dann erhitzen wir noch innert 2 Minuten auf 190°. Nach Abkühlen und Zugabe einer wässrigen Calciumchloridlösung wurde mit Äther extrahiert. Die ätherischen Lösungen wurden getrocknet und eingedampft. Das im Kragenkolben bei 0,05 mm Druck und 80—90° Badtemperatur destillierte Δ⁷-3, 6-Dioxo-9-methyl-hexahydro-inden (XX) fiel aus Isopropyläther in derben Kristallen vom Smp. 71—72° an.

C₁₀H₁₂O₂ Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 72,91 H 7,31%

Das tiefrot gefärbte Bis-dinitrophenylhydrazon des Diketons XX schmolz nach Umlösen aus Benzol bei 264—265° uncorr. (Zers.). Es enthält ½ Mol. Kristallbenzol.

C₂₂H₂₀O₈N₈, ½ C₆H₆ Ber. C 53,28 H 4,11 N 19,89%
Gef. „ 52,95 „ 4,08 „ 20,15%

b) Aus 1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclopentan-2, 5-dion (XVIII): 140 mg des Triketons XVIII wurden in der unter a) angegebenen Weise mit Oxalsäure cyclisiert. Das erhaltene Δ⁷-3, 6-Dioxo-9-methyl-hexahydro-inden (XX) schmolz bei 71—72° und gab mit dem oben beschriebenen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

c) Aus 1-Methyl-cyclopentan-2, 5-dion, Acetondicarbonsäure und Formaldehyd: Zu 1,68 g 1-Methyl-cyclopentan-2, 5-dion, 2,1 g Acetondicarbonsäure, 1,25 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung und 250 cm³ Wasser gaben wir unter Rühren innert 6 ½ Stun-

den 30 cm³ 1-n. Natronlauge und 70 cm³ Wasser. Nach 20 Stunden wurde mit 30 cm³ 1-n. Salzsäure versetzt und $\frac{1}{4}$ Stunde in ein Wasserbad von 95° getaucht. Dann wurde abgekühlt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen der ätherischen Lösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser, Trocknen und Eindampfen destillierten wir den Rückstand im Hochvakuum. Aus der im Kragenkolben bei 90° Badtemperatur und 0,05 mm Druck übergehenden Fraktion wurde das 1⁷-3,6-Dioxo-9-methyl-hexahydro-inden (XX) in Form seines Bis-dinitrophenylhydrazons isoliert. Letzteres schmolz nach Umlösen aus Benzol bei 264–265° unkorrt. (Zers.) und gab mit dem unter a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$C_{22}H_{20}O_8N_8$, $\frac{1}{2}C_6H_6$	Ber. C 53,28	H 4,11	N 19,89%
	Gef. „ 53,11	„ 4,34	„ 20,18%

1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclohexan-2,6-dion (XXII).

a) Aus 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion, Acetessigsäure und Formaldehyd: Zu 5,1 g Acetessigsäure in 50 cm³ 1-n. Natronlauge gaben wir eine Lösung von 6,3 g 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion in 50 cm³ 1-n. Natronlauge und 4 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung. Darauf wurde in Abständen von 3 Tagen insgesamt 3mal mit 5,1 g Acetessigsäure in 50 cm³ 1-n. Natronlauge und mit 4 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach Zugabe von 25 cm³ konzentrierter Salzsäure wurde 1 $\frac{1}{2}$ Stunden bei Zimmertemperatur stengelassen und dann gründlich mit Äther extrahiert. Die Entfernung leichtflüchtiger Anteile aus dem Ätherrückstand erfolgte durch kurzes Trocknen bei 100° und 11 mm. Das verbliebene Öl liessen wir mit 100 cm³ einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung in Methanol über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Anschliessend wurde mit Äther verdünnt und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Aus dem Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung erhielten wir nach Umkristallisieren aus Äther das Semicarbazon des 1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclohexan-2,6-dions (XXII). Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 196–198°.

$C_{12}H_{19}O_3N_3$	Ber. C 56,90	H 7,56	N 16,59%
	Gef. „ 56,92	„ 7,46	„ 16,75%

b) Aus 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion und 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat: Zu einer Natriummethylatlösung aus 2,3 g Natrium und 100 cm³ absolutem Methylalkohol wurden unter Eiskühlung 6,3 g 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion und eine eisgekühlte Lösung von 56 g 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat in 100 cm³ absolutem Methylalkohol gegeben. Die Reaktionslösung blieb über Nacht in Eiswasser unter langsamem Schmelzenlassen des Eises stehen. Darauf wurde mit 100 cm³ 1-n. Salzsäure und verdünnter Kochsalzlösung versetzt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Den Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung liessen wir mit einer methanolischen Semicarbazidacetat-Lösung über Nacht stehen. Das erhaltene Semicarbazon des 1-Methyl-1-(3'-oxo-butyl)-cyclohexan-2,6-dions (XXII) schmolz nach Umlösen aus Alkohol bei 197–199° und gab mit dem unter a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$C_{12}H_{19}O_3N_3$	Ber. C 56,90	H 7,56	N 16,59%
	Gef. „ 56,93	„ 7,84	„ 16,80%

1⁴-3,8-Dioxo-9-methyl-octalin (XXIII).

a) Aus 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion, Acetondicarbonsäure und Formaldehyd: Zu einer Lösung von 7,3 g Acetondicarbonsäure und 6,3 g 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion in 250 cm³ Wasser gaben wir unter Rühren innert 3 Stunden 100 cm³ 1-n. Natronlauge und 4,2 cm³ einer 40-proz. Formaldehydlösung. Nach 14 Stunden wurde mit 105 cm³ 1-n. Salzsäure versetzt und $\frac{1}{4}$ Stunde in ein Wasserbad von 95° getaucht. Nach Abkühlen und Ausschütteln mit Äther wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand versetzten wir mit 22 cm³ einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung in Methanol. Das erhaltene

Disemicarbazon des Octalins XXIII lässt sich infolge seiner Schwerlöslichkeit nicht umkristallisieren.

Zur Gewinnung des freien Δ^4 -3,8-Dioxo-9-methyl-octalins (XXIII) wurden 500 mg des Semicarbazons mit einer Lösung von 475 mg Natriumacetat in 38,5 cm³ 50-proz. Eisessig und 1 cm³ 50-proz. Brenztraubensäure 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde mit verdünnter Sodalösung bis zur lackmusalkalischen Reaktion versetzt und dann mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde bei 0,005 mm Druck und einer Badtemperatur von 100° destilliert. Aus Isopropyläther fiel das erhaltene Octalin XXIII in derben Kristallen vom Smp. 41,5—42,5° an.

$C_{11}H_{14}O_2$ Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,06 H 8,01%

Das Bis-dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Dioxan-Alkohol bei 247—248° uncorr. (Zers.).

$C_{23}H_{22}O_8N_8$ Ber. C 51,30 H 4,12 N 20,81%
Gef. „ 51,54 „ 4,29 „ 20,65%

b) Aus 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion und 4-Diäthylaminobutan-2-on-jodmethylat: Zu einer Lösung von 5,15 g 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion und 2,78 g Natriumalkoholat in 80 cm³ Alkohol gaben wir unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 11,75 g 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat in 70 cm³ Alkohol. Dann wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht und nach Abkühlen mit Wasser und Äther behandelt. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Destillation des Rückstandes im Hochvakuum versetzten wir das Destillat mit 15 cm³ einer 10-proz. Semicarbazidacetat-Lösung. Aus dem in geringer Menge erhaltenen Disemicarbazon wurde das Δ^4 -3,8-Dioxo-9-methyl-octalin (XXIII) durch Spaltung mit Brenztraubensäure erhalten. Nach Umkristallisieren aus Isopropyläther schmolz es bei 41,5—42,5° und gab mit dem unter a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die Ausbeute an dem oben beschriebenen Disemicarbazon konnte verbessert werden, wenn man zu einer mittels 2,2 g Natriumamid hergestellten Natriumverbindung aus 6,3 g 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion in 250 cm³ Benzol 18 g 4-Diäthylamino-butan-2-on-jodmethylat gab, das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Zimmertemperatur rührte und anschliessend unter langsamem Abdestillieren von Benzol 2 Stunden kochte.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Ähnlich wie sich 2 Mol Acetessigester und Formaldehyd zum monocyclischen Hagemann'schen Ester in wässriger Lösung kondensieren lassen, führt die analoge Umsetzung von Acetessigester, Acetessigsäure bzw. Acetondicarbonsäure und Formaldehyd mit Derivaten cyclischer Mono- und Diketone schon in wässriger bzw. wässrig-alkoholischer Lösung zur Bildung mehrkerniger cyclischer Ketone.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

281. Über Steroide und Sexualhormone.

172. Mitteilung¹⁾.

Über 17-Methyl-progesteron A, ein hoch aktives Gestagen, und seine Bereitung aus 21- bzw. 17-Halogen-pregnenolon

von H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig und Pl. A. Plattner.

(1. IX. 50.)

Vor kurzem²⁾ haben wir über die Synthese eines 17-Methyl-progesterons berichtet, das wir zur Differenzierung von einem neu bereiteten Isomeren B (II)³⁾ vorläufig 17-Methyl-progesteron A (I) nennen möchten. Diese Bezeichnung wurde gewählt, weil es bis heute nicht möglich war, die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 17 dieser beiden Verbindungen einwandfrei abzuklären.

Das 17-Methyl-progesteron A (I) wurde inzwischen von Herrn Dr. E. Tschopp (CIBA Aktiengesellschaft, Basel) an 24, mit Östron vorbehandelten Kaninchen im *Corner-Allen-Test*⁴⁾ auf seine gestagene Wirksamkeit geprüft. Mit einem Schwellenwert von 0,3 mg⁵⁾ weist diese Verbindung mindestens die doppelte Aktivität des natürlichen Corpus luteum-Hormons Progesteron (III) (0,6–1 mg) auf⁶⁾. Von den bis heute bekannten weiblichen Sexualhormonen mit gestagener Wirkung⁷⁾ besitzt einzig 11-Dehydro-progesteron⁸⁾ mit einer Schwellendosis von 0,2 mg eine etwas grössere Aktivität als 17-Methyl-progesteron A (I). Das isomere 17-Methyl-progesteron B (II)³⁾ andererseits erwies sich als unwirksam; mit Dosen bis zu 5 mg gelang es nicht, eine Umwandlung der Uterus-Schleimheit zu erzielen.

¹⁾ 171. Mitt. Helv. **33**, 1335 (1950).

²⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, Helv. **32**, 270 (1949).

³⁾ Vgl. die folgende Mitteilung dieser Reihe.

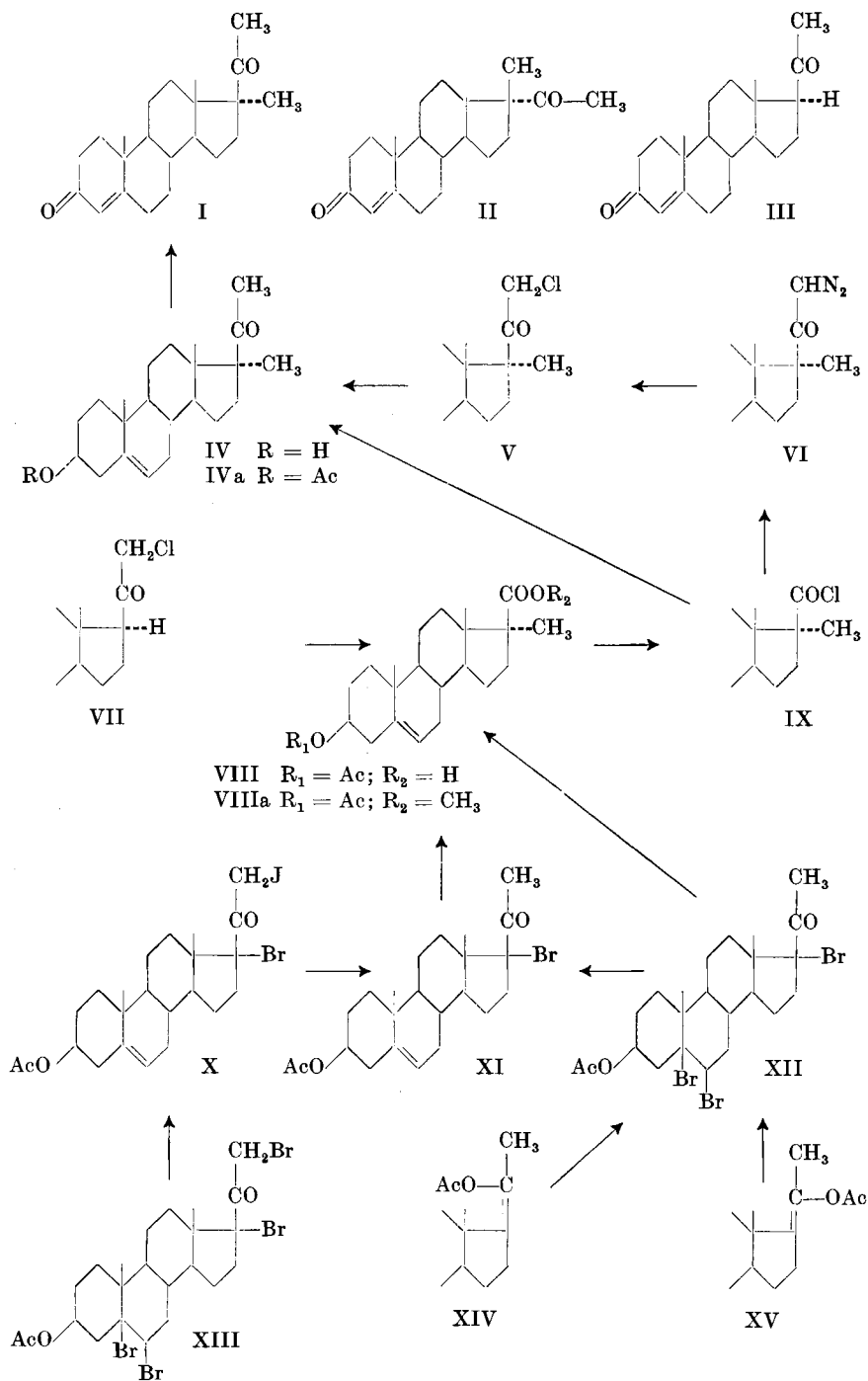
⁴⁾ G. W. Corner & W. M. Allen, Am. J. Physiol. **88**, 326 (1929).

⁵⁾ Im *Clauberg-Test* (C. Clauberg, Proc. 2nd Int. Congr. Sex Research, London 1930, S. 346) dürfte die Schwellendosis noch etwas tiefer liegen; vgl. Ch. Meystre, E. Tschopp & A. Wettstein, Helv. **31**, 1463 (1948), Fussnote 4.

⁶⁾ Auf die hohe Aktivität des von uns hergestellten 17-Methyl-progesterons A haben bereits A. Wettstein & E. Benz in „Chemistry of the Hormones“ [Ann. Rev. of Biochem. **18**, 355 (1949)] kurz hingewiesen.

⁷⁾ Vgl. die Übersichten von M. Ehrenstein, Chem. Rev. **42**, 457 (1948), und Ch. Meystre, E. Tschopp & A. Wettstein, Helv. **31**, 1463 (1948).

⁸⁾ Ch. Meystre, E. Tschopp & A. Wettstein, Helv. **31**, 1463 (1948); P. Hegner & T. Reichstein, Helv. **26**, 715 (1943); J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **29**, 654 (1946).



Auf Grund des grossen Unterschiedes im biologischen Verhalten des Isomeren-Paares A und B ist man geneigt, in der aktiven Verbindung A die 17 β -Lage der Seitenkette, entsprechend der Formel I, anzunehmen und dem Isomeren B die Konstitution eines 17-Iso-Steroids II zuzuteilen. A würde dann dem natürlichen Corpus luteum-Hormon Progesteron (III) und B dem erstmals von *Butenandt* bereiteten isomeren 17-Iso-progesteron¹⁾ entsprechen. Für eine definitive Zuteilung der Konfiguration an die 17-Methyl-progesterone A und B, entsprechend den Formeln I und II, betrachten wir jedoch diese Hinweise nicht als völlig genügend. Es sind Versuche im Gange, die Konfiguration der beiden Progesteron-Homologen auf chemischem Wege zu beweisen. Um nun genügend Material für diese Untersuchungen zu besitzen, und 17-Methyl-progesteron A (I) einer eingehenden und vergleichenden Prüfung als Gestagen zuführen zu können, haben wir erneut eine grössere Menge dieser Verbindung bereitet und namentlich auch verschiedene Möglichkeiten zu deren Synthese untersucht. Über die Resultate dieser Versuche soll im folgenden berichtet werden.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 17-Methyl-progesterons A (I) haben wir früher²⁾ die Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure A (VIII) verwendet, die über das entsprechende Säurechlorid IX und Diazoketon VI zum Δ^5 -17-Methyl-21-chlor-pregnenolon-acetat A (V) umgesetzt wurde. Das Halogen-Atom in Stellung 21 der letzteren Verbindung V liess sich leicht reduktiv entfernen, worauf das entstandene Δ^5 -17-Methyl-pregnenolon-acetat (IVa) zum freien Alkohol IV verseift und dieser zum 17-Methyl-progesteron A (I) oxydiert wurde. Dieser relativ komplizierte Weg wurde gewählt, weil das 21-Halogen-ke-ton V auch als Ausgangsmaterial für synthetische Versuche in der 17-Methyl-Cortico-Steroid-Reihe diente²⁾³⁾. Entsprechend der grossen Anzahl von Zwischenstufen waren die Ausbeuten bei dieser Synthese nicht sehr befriedigend. Bezogen auf die Ausgangssäure VIII betrugen sie bei den beiden früher durchgeführten Varianten²⁾ im günstigsten Falle 13, bzw. 10%.

Durch die direkte Umsetzung des Säurechlorids IX der Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure A (VIII) mit Dimethylcadmium liess sich jetzt Δ^5 -17-Methyl-pregnenolon A (IV) aus der Säure VIII in 60-proz. Ausbeute gewinnen und damit die Synthese des 17-Methyl-progesterons A (I) um das mehr als 3fache ergiebiger gestalten.

Weiter untersuchten wir erneut die verschiedenen Möglichkeiten zur Bereitung der als Ausgangsmaterial verwendeten Δ^5 -3 β -Acetoxy-

¹⁾ *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, B. 72, 1112 (1939).*

²⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, Helv. 32, 270 (1949).*

³⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

17-methyl-ätiocholsäure A (VIII) bzw. des Methylesters VIIIa. Wie bereits früher¹⁾ mitgeteilt wurde, entsteht diese Verbindung sowohl bei der Einwirkung von Kaliummetholat auf 21-Halogenpregnenolon-acetat (VII), als auch durch *Aston-Greenburg-Umlagerung*²⁾ aus 5,6,17-Tribrom-pregnanolon-acetat (XII) bei gleichzeitiger Entbromung in 5,6 mit Kaliumjodid. Die letztere Methode (XII \rightarrow VIIIa) lieferte früher nur unbefriedigende Ausbeuten an Ester VIII, hauptsächlich weil es nicht gelang, durch direkte Bromierung von Pregnenolon-acetat das Tribromid XII in präparativ einfacher Weise rein zu gewinnen¹⁾. In neueren Versuchen³⁾ konnte nun durch die Wahl einer geeigneten Konzentration die Bromierung von Pregnenolonacetat so geleitet werden, dass das Tribromid XII in befriedigender Ausbeute und Reinheit direkt aus der Reaktionslösung auskristallisierte. Für die Bereitung des Esters VIIIa aus dem Tribromid XII erwies es sich weiter als vorteilhaft, primär die Entbromung in 5,6 mit Natriumjodid in Äthanol-Benzol bei Zimmertemperatur durchzuführen, das gebildete 17-Brom-pregnenolon-acetat (XI) durch Umkristallisieren zu reinigen und anschliessend der Umlagerung zu unterwerfen.

Kürzlich hat auch *Fieser*⁴⁾ einen Weg gewiesen, auf dem es leicht gelingt, das Tribromid XII rein herzustellen. Nach der von *Gallagher* und Mitarbeitern⁵⁾ angewandten Methodik wurde aus Δ^5 -Pregnenolon das entsprechende Enol-acetat (vgl. XIV und XV) bereitet, das sich in eine cis- und eine trans-Form auftrennen liess. Beide Isomeren (A und B), für die übrigens eine Zuteilung entsprechend den Formeln XIV und XV nicht vorgenommen werden konnte, lieferten bei der Bromierung dasselbe Tribromid XII vom Smp. 166–168°. Wir haben nach den Angaben von *Fieser*⁴⁾ sowohl aus dem reinen Isomeren A, als auch aus einem Gemisch von A und B das Tribromid XII leicht bereiten können. Die nachfolgende Entbromung mit Natriumjodid lieferte ein reines 17-Brom-pregnenolon-acetat XI (Smp. 147–148°), welches bei der *Aston-Greenburg-Umlagerung* mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol in sehr guter Ausbeute den gesuchten 17-Methyl-ätioester A VIIIa bildete.

Eine weitere Möglichkeit zur Bereitung des 17-Brom-pregnenolonacetats (XI) ergab sich aus einer kürzlich von *Julian & Karpel*⁶⁾ veröffentlichten Arbeit. Diese Autoren konnten zeigen, dass 5,6,17,21-Tetrabrom-pregnanolon-acetat (XIII), welches durch direkte Bro-

¹⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce, Helv. **31**, 603 (1948).

²⁾ J. G. Aston & R. B. Greenburg, Am. Soc. **62**, 2590 (1940).

³⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

⁴⁾ L. F. Fieser & Huang-Minlon, Am. Soc. **71**, 1840 (1949).

⁵⁾ C. W. Marshall, T. H. Kritchevsky, S. Lieberman & T. F. Gallagher, Am. Soc. **70**, 1837 (1948).

⁶⁾ P. L. Julian & W. J. Karpel, Am. Soc. **72**, 362 (1950).

mierung von Pregnenolon-acetat leicht zugänglich ist¹⁾, bei der Behandlung mit Natriumjodid in Äthanol in Δ^5 -17-Brom-21-jod-pregnenolon-acetat (X)²⁾ übergeht. Aus diesem kann durch Natriumhydrogensulfit das Jod-Atom in Stellung 21 reduktiv entfernt werden. Das von Julian²⁾ auf diese Weise hergestellte 17-Brom-pregnenolon-acetat (Smp. 146–148°) stimmt mit dem über die Enol-acetate XIV und XV bereiteten Präparat gut überein. Wurde auf die Isolierung der Zwischenstufen verzichtet, so erhielten die amerikanischen Autoren nach dieser Methode in ausgezeichneter Ausbeute ein rohes 17-Brom-pregnenolon-acetat (Smp. 133–139°), welches uns für die *Aston-Greenburg*-Umlagerung als genügend rein erschien. Bei der Nacharbeitung dieser Versuche gelangten wir jedoch zu einem etwas abweichenden Resultat. Das erhaltene Produkt wies einen zu hohen Halogen-Gehalt auf und zeigte einen Doppelschmelzpunkt von 127°, bzw. 151–154°. Dieses Präparat lieferte bei der *Aston-Greenburg*-Umlagerung in einer Ausbeute von 50% den gesuchten 17-Methyl-ätioester A VIIIA, neben einer weiteren Verbindung vom Smp. 158–159°, die nicht näher untersucht wurde.

Schliesslich haben wir auch die ursprünglich³⁾ angewandte Methode der Umlagerung von 21-Chlor-pregnenolon-acetat (VII) mit Kaliummethylat, etwas näher untersucht. Bei Verarbeitung einer grösseren Menge zeigte es sich, dass diese Reaktion sterisch nicht einheitlich verläuft. Über diese Versuche soll in der folgenden Mitteilung berichtet werden⁴⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Δ^5 -17-Methyl-pregnenolon A (IV) durch Umsetzung des Säurechlorids IX mit Dimethylcadmium. 3,5 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure A (VIII)⁶⁾ wurden in der früher beschriebenen Weise zum Säurechlorid IX umgesetzt, dieses in 100 cm³ abs. Äther gelöst und langsam unter gutem Rühren in eine Lösung von Dimethylcadmium in Äther eingetropf. Die Lösung von Dimethylcadmium wurde in der folgenden Weise bereitet: 7,6 g mit Jod aktivierte Magnesiumspäne wurden mit 100 cm³ abs. Äther überschichtet und mit 30 g Methylbromid in der üblichen Weise umgesetzt. Die Grignard-Lösung wurde anschliessend portionenweise mit einer Aufschlammung von 28 g im Hochvakuum getrocknetem Cadmiumchlorid in abs. Äther versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt, anschliessend unter Feuchtigkeitsausschluss durch eine Glasnutsche filtriert und das Filtrat in der oben be-

¹⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, Am. Soc. **64**, 1276 (1942).

²⁾ P. L. Julian & W. J. Karpel, Am. Soc. **72**, 362 (1950).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce, Helv. **31**, 603 (1948).

⁴⁾ Helv. **33**, 2237 (1950).

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁶⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, Helv. **32**, 270 (1949).

schriebenen Weise mit dem Säurechlorid IX umgesetzt. Zur Beendigung der Reaktion wurde abermals eine Stunde zum Sieden erhitzt und dann das Reaktionsgemisch vorsichtig mit verdünnter Essigsäure zersetzt. Die neutralen Anteile wurden mit Äther ausgezogen und anschliessend in einer Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxyd und 50 cm³ Methanol bei Zimmertemperatur 16 Stunden aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung des Verseifungsproduktes lieferte 2,7 g rohes Δ^5 -17-Methyl-pregnenolon A (IV) vom Smp. 170—175°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 2,1 g reine Substanz vom Smp. 183—185° erhalten. Das Präparat stimmt in allen seinen Eigenschaften mit der früher²⁾ über das 21-Chlorketon V bereiteten Verbindung überein.

Enol-acetate XIV und XV des Δ^5 -Pregnenolon-acetats¹⁾. 4,4 g Δ^5 -Pregnenolon wurden nach der von Fieser¹⁾ angegebenen Vorschrift mit 500 cm³ Acetanhydrid und 2,45 g p-Toluolsulfosäure umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (5,8 g) wurde in Äther mit 50 mg Tierkohle behandelt und anschliessend an 180 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-4:1-Fractionen lieferten 2,58 g Nadeln, die nach einmaligem Umlösen aus Methanol bei 136—146° schmolzen. Nach einer weiteren Kristallisation lag der Schmelzpunkt bei 148—149°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 7 Tage bei 70° über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet. Smp. 148—149°. Es liegt das Isomere A¹⁾ vor.

$$[\alpha]_D^{24} = -54,4^\circ \quad (c = 0,983 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{l} 4,028 \text{ mg Subst. gaben } 11,047 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,264 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,96 \quad \text{H } 9,06\% \quad \text{Gef. C } 74,84 \quad \text{H } 9,07\% \end{array}$$

Die späteren Fractionen des oben beschriebenen Chromatogramms wurden zusammengekommen. Sie lieferten 2,08 g Kristalle vom Smp. 109—112°, die ein Gemisch der Isomeren A und B¹⁾ darstellen. Sie wurden ohne weitere Reinigung der Bromierung unterworfen.

3 β -Acetoxy-5,6,17-tribrom-20-keto-pregnan (XII)¹⁾ 2).

a) Aus Enol-acetat A: 498 mg Enol-acetat A vom Smp. 148—149° wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und unter gutem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 400 mg Brom in 2,85 cm³ Eisessig versetzt. Gegen Ende der Reaktion begann sich das Tribromid XII in feinen Nadeln auszuscheiden. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten auf 30° erwärmt und anschliessend auf 18° abgekühlt. Die ausgeschiedenen Nadeln (250 mg) wiesen einen Zersetzungspunkt von 153° auf; nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton lag der Zersetzungspunkt bei 164—165°.

b) Aus dem Gemisch der Enol-acetate A und B. 566 mg des Gemisches der Enol-acetate A und B vom Smp. 109—112° wurden in der oben beschriebenen Weise mit 453 mg Brom in Eisessig umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (349 mg) schmolz bei 155° (unter Zersetzung) und konnte durch Umlösen aus Aceton leicht weiter gereinigt werden.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-brom-20-keto-pregnen (XI).

a) Aus dem Tribromid XII: 430 mg Tribromid XII vom Zersetzungspunkt 156° wurden in 7 cm³ abs. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g Natriumjodid in 7 cm³ abs. Äthanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt, anschliessend in Wasser eingerührt und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit eisgekühlter 1-proz. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bis auf 1 cm³ eingedampft. Hierauf wurden der Lösung 6 cm³ heisser Methylalkohol zugesetzt. Beim Abkühlen schieden sich 238 mg farblose

¹⁾ L. F. Fieser & Huang-Minlon, Am. Soc. **71**, 1840 (1949).

²⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce, Helv. **31**, 603 (1948).

Blättchen vom Smp. 140–141° aus. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 8 Tage im Hochvakuum über Phosphorperoxyd bei 20° getrocknet. Smp. 147–148°.

$$[\alpha]_D^{24} = -105^{\circ} \quad (c = 0,666 \text{ in Chloroform})$$

4,015 mg Subst. gaben 9,297 mg CO₂ und 2,778 mg H₂O

C₂₃H₃₃O₃Br. Ber. C 63,15 H 7,61% Ber. C 63,19 H 7,74%

b) Aus 3β-Acetoxy-5, 6, 17, 21-tetrabrom-20-keto-pregnan (XIII). 7,0 g reines Δ⁵-Pregnenolon-acetat wurden in 140 cm³ Eisessig gelöst und in der üblichen Weise¹⁾ zuerst mit 3,118 g Brom in 21,65 cm³ Eisessig versetzt und dann unter Zusatz von 0,14 cm³ 16-proz. Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung und einigen Körnchen Aluminiumchlorid mit 6,250 g Brom in 43,4 cm³ Eisessig tropfenweise weiter bromiert. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend 15 Minuten auf 35° gehalten und dann zur Kristallisation auf Zimmertemperatur gebracht. Das ausgeschiedene Tetrabromid XIII (10,3 g) wurde abgenutscht und mit abs. Äther gewaschen. Es zeigte einen Zersetzungspunkt von 164°.

Das rohe Tetrabromid XIII wurde nach den Angaben von Julian²⁾ in 185 cm³ abs. Benzol gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 29 g Natriumjodid in 140 cm³ abs. Äthanol 24 Stunden geschüttelt. Die nach üblicher Aufarbeitung erhaltene ätherische Lösung der Brom-Jod-Verbindung X wurde mit 30 cm³ 10-proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung wiederholt durchgeschüttelt, bis sich nach kurzem Stehen von 10–15 Minuten die ätherische Schicht nicht mehr braun färbte. Die Lösung wurde nochmals mit frischer Natriumhydrogensulfit-, Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bis auf 20 cm³ eingengt. Nach dem Zufügen von 28 cm³ siedendem Methanol schieden sich beim Abkühlen der Lösung 2,9 g Blättchen aus, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 123° schmolzen. Aus den vereinigten Mutterlaugen konnten noch 4,1 g derselben Verbindung vom Smp. 127° isoliert werden. Eine Probe wurde viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 6 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Das Präparat wies einen Doppelschmelzpunkt von 127/151–154° auf und lieferte folgende Analysenresultate:

4,089; 3,820 mg Subst. gaben 8,244; 7,716 mg CO₂ und 2,278; 2,230 mg H₂O

C₂₃H₃₃O₃Br Ber. C 63,15 H 7,61% Gef. C 55,02; 55,12 H 6,23; 6,53%

Δ⁵-3β-Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester A (VIIIa).

a) Aus reinem Δ⁵-17-Brom-pregnenolon-acetat (XI). 111 mg Δ⁵-17-Brom-pregnenolon-acetat vom Smp. 143–144° wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und mit 250 mg Natriumhydrogencarbonat in 1 cm³ Wasser 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 90 mg neutrale und 16 mg saure Anteile. Die neutralen Anteile wurden 12 Stunden in einem Gemisch von 3,5 cm³ Pyridin und 2,5 cm³ Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert, das Reaktionsgemisch in Wasser eingerührt und durch Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (107 mg) schmolz roh bei 147° und nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol (55 mg) bei 157°. Die Mutterlaugen lieferten nach chromatographischer Reinigung noch weitere 30 mg desselben Esters VIIIa vom gleichen Schmelzpunkt. Aus den sauren Anteilen liessen sich schliesslich nach Methylierung mit Diazomethan und Acetylierung 15 mg eines etwas tieferschmelzenden Präparates von VIIIa isolieren.

¹⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, Am. Soc. **64**, 1276 (1942).

²⁾ P. L. Julian & W. J. Karpel, Am. Soc. **72**, 362 (1950).

Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 7 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 163°.

$$[\alpha]_D^{24} = -58,7^\circ \quad (c = 0,884 \text{ in Chloroform})$$

3,664 mg Subst. gaben 9,942 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₄ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,06 H 9,17%

b) Aus Δ^5 -17-Brom-pregnenolon-acetat (XI) vom Doppelschmelzpunkt 127/151–154°. 1,26 g über das Tetrabromid XIII bereitetes Δ^5 -17-Brom-pregnenolon-acetat vom Smp. 127/151–154° wurden in der oben beschriebenen Weise in 53 cm³ Methanol mit 2,52 g Natriumhydrogencarbonat in 17 cm³ Wasser umgesetzt. Die Reaktion lieferte 746 mg neutrale Anteile, die acetyliert und an 25 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch zerlegt wurden. Die Petroläther-Benzol 9:1-Fractionen lieferten 430 mg des gesuchten Esters VIIIa, der bei 156–159° schmolz.

Die Petroläther-Benzol-4:1-Fractionen des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten 70 mg einer Verbindung, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol konstant bei 158–159° schmolz. Sie zeigte in der Mischprobe sowohl mit den Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylestern A (VIIIa) und B¹⁾, als auch mit Δ^5 -17,20-3 β -Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylester²⁾ eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes. Diese Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

Die sauren Anteile (273 mg) der oben beschriebenen Reaktion wurden in der weiter vorne angegebenen Weise methyliert, acetyliert und chromatographisch gereinigt. Sie lieferten noch weitere 90 mg des Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylesters A (VIIIa) vom Smp. 156–157°.

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

Zusammenfassung.

17-Methyl-progesteron A, welches im *Corner-Allen-Test* die doppelte Aktivität des natürlichen Corpus luteum-Hormons aufweist, kann sowohl aus 21-, als auch aus 17-Halogen-pregnenolon bereitet werden. Verschiedene Wege zur Synthese dieses Progesteron-Homologen wurden ausgearbeitet.

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

¹⁾ Vgl. die folgende Mitteilung dieser Reihe.

²⁾ Pl. A. Plattner & W. Schreck, Helv. **22**, 1178 (1939).

282. Über Steroide und Sexualhormone.

173. Mitteilung¹⁾.

Synthese des 17-Methyl-progesterons B

von H. Heusser, Ch. R. Engel und Pl. A. Plattner.

(2. IX. 50.)

Für die Bereitung des biologisch hoch aktiven Progesteron-Homologen III (17-Methyl-progesteron A)¹⁾ erwies sich der Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiolensäure-methylester A (II)²⁾³⁾ als geeignetes Ausgangsmaterial. Wie schon früher³⁾ mitgeteilt wurde, entsteht dieser Ester II unter der Einwirkung von Kaliummethyllat aus Δ^5 -21-Chlor-pregnenolon I in guter Ausbeute. Bei einer Wiederholung dieser Umlagerung mit grösseren Substanzmengen und bei sorgfältiger Aufarbeitung des Reaktionsproduktes konnten wir nun neben dem Ester A (II), der in einer Ausbeute von 60–65% leicht rein erhalten wurde, noch erhebliche Mengen (30%) einer neuen Verbindung derselben Bruttozusammensetzung ($C_{24}H_{36}O_4$) isolieren. Diese unterscheidet sich durch ihren Schmelzpunkt und ihr spezifisches Drehungsvermögen deutlich vom Ester A (II), zeigt jedoch bei chemischen Reaktionen ein ganz analoges Verhalten.

So wird in der neu isolierten Verbindung durch 5-proz. methanolische Kalilauge nur die Acetat-Gruppierung in Stellung 3 verseift, während die Ester-Gruppierung (C 17) erhalten bleibt.

Unter energischeren Bedingungen, im Strahlrohr bei 180–190°, gelingt dagegen eine vollständige Hydrolyse zur Oxy-Säure IV. Diese reagiert mit Diazomethan zum oben erwähnten partiellen Verseifungsprodukt IVb, welches bei der Acetylierung das Ausgangsmaterial, den Acetyl-methylester IVc zurückliefert. Auf Grund dieser Umsetzungen nehmen wir an, dass das zweite Umlagerungsprodukt aus 21-Chlor-pregnenolon sich nur durch Isomerie an C 17 vom Hauptprodukt II unterscheidet und bezeichnen es als Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiolensäuremethylester B (IVc). Folgende Gründe sprechen dafür, dass in dieser Verbindung IVc die Carbomethoxy-Gruppe die „unnatürliche“ 17 α -Lage einnimmt. Das aus dem Ester B (IVc) bereitete 17-Methyl-progesteron B (VIII) zeigt im *Corner-Allen-Test*⁴⁾ in Dosen bis zu 5 mg keine dem Progesteron ähnliche Wirksamkeit, während die isomere Verbindung, das 17-Methyl-progesteron A (III)

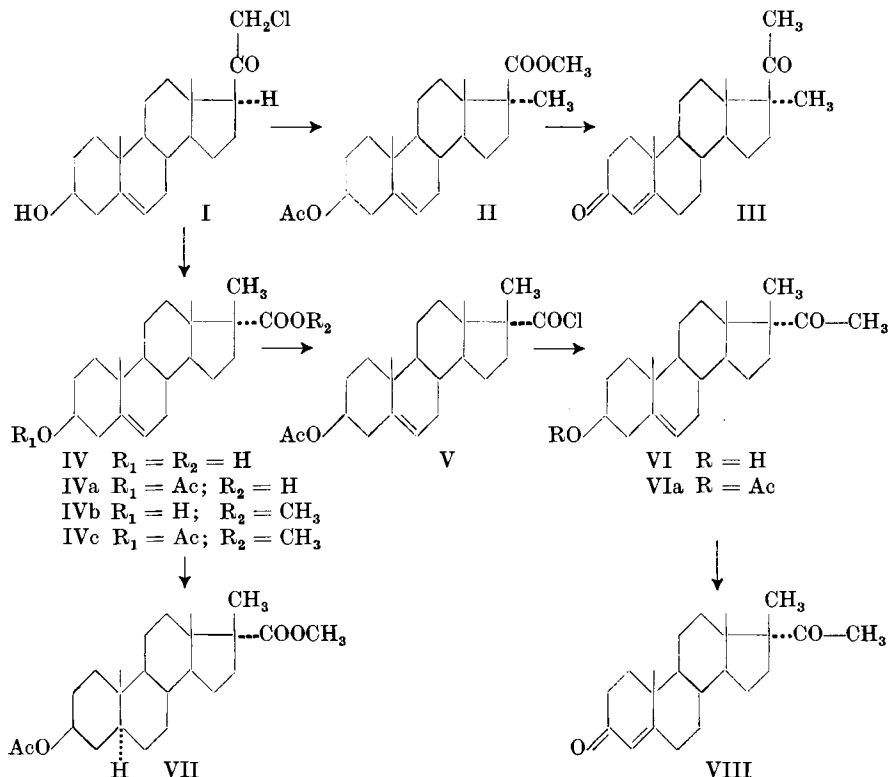
¹⁾ H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 2229 (1950).

²⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, *Helv.* **32** 270 (1949).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. Boyce, *Helv.* **31**, 603 (1948).

⁴⁾ G. W. Corner & W. M. Allen, *Am. J. Physiol.* **88**, 326 (1929).

ein ausserordentlich stark aktives Gestagen ist¹⁾). Die Verbindungen der A-Reihe dürften deshalb analog dem Progesteron und Desoxycorticosteron, die der B-Reihe analog den inaktiven Verbindungen 17-Iso-progesteron²⁾ und 17-Iso-desoxy-corticosteron³⁾ gebaut sein.



Weiter zeigt der Ester B (IVc) und alle aus ihm bereiteten Derivate (V—VIII) ein negatives Drehungsvermögen als die entsprechenden Verbindungen, die sich vom 17-Methyl-ätiocholsäure-ester A (II) ableiten (vgl. z. B. II und III). Wie in den an C 17 nicht methylierten Isomeren-Paaren bleiben somit auch hier die Drehungsunterschiede bei Umwandlung der Ester-Gruppierung in eine Methylketon-Seitenkette erhalten. Auch diese Tatsache spricht dafür, dass die Verbindungen der B-Reihe konfiguratив den sog. 17-Iso-Steroiden der Ätiosäure-⁴⁾, Pregnan-⁵⁾ und Desoxy-corticosteron-Reihen³⁾ entspre-

¹⁾ H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 2229 (1950).

²⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, *B.* **72**, 1112 (1939).

³⁾ C. W. Shoppee, *Helv.* **23**, 925 (1940).

⁴⁾ Vgl. z. B. J. von Euw & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1851 (1944); M. Sorkin & T. Reichstein, *Helv.* **29**, 1209 (1946); M. Sorkin & T. Reichstein, *Helv.* **29**, 1218 (1946).

⁵⁾ Vgl. A. Butenandt & G. Fleischer, *B.* **70**, 96 (1937); A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, *B.* **72**, 1112 (1939).

chen, welche sich bekanntlich von den an C 17 normalen Verbindungen ebenfalls durch eine Verschiebung des Drehungsvermögens in negativer Richtung unterscheiden. Allerdings sind bei den an C 17 nicht methylierten Verbindungen die Unterschiede viel grösser.

Um diese Konfigurationszuteilung weiter zu stützen, wurde versucht, die Verseifungsgeschwindigkeit der beiden Ester A (II) und B (IVc) zu messen. Bekanntlich sind die Carbomethoxy-Gruppen der 17-Iso-ätiosäure-methylester sterisch bedeutend stärker gehindert als diejenigen der entsprechenden Isomeren mit 17 β -ständiger Seitenkette¹⁾. Es interessierte uns, ob beim epimeren Paar II und IVc ein ähnlicher Unterschied festzustellen sei. Auch bei längerem Erhitzen (3 Tage) mit 0,5-n. methanolischer Kalilauge wurde die Methylester-Gruppierung in beiden Verbindungen II und IVc nicht wesentlich angegriffen. Innerhalb der Fehlergrenze stimmten die Resultate bei beiden Isomeren überein, so dass es auf diesem Wege nicht möglich war, einen weiteren Hinweis über die sterische Lage der Seitenkette in diesen Verbindungen zu gewinnen.

Für die Synthese des 17-Methyl-progesterons B (VIII) wurde die freie Oxy-Säure IV acetyliert. Aus der entstandenen Acetoxy-Säure IVa liess sich mit Thionylchlorid das Säurechlorid V bereiten, welches durch Dimethylcadmium mit einer Ausbeute von 80% in Δ^5 -17-Methyl-pregnenolon B (VI) übergeführt wurde. Die Oxydation nach *Oppenauer* lieferte das gesuchte 17-Methyl-progesteron B (VIII), welches im UV.-Absorptionsspektrum das erwartete Maximum bei 242 m μ ($\log \epsilon = 4,24$) aufweist.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure-methylester A (II) und Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure-methylester B (IVc). In eine Lösung von 4,4 g Kalium in 450 cm³ absolutem Methanol wurden in kleinen Portionen 19,4 g Δ^5 -21-Chlor-pregnenolon (I)³⁾ eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht, dann im Vakuum auf 240 cm³ eingengt und schliesslich in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure eingerührt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet, das erhaltene kristallisierte Rohprodukt (20,5 g) in einer Lösung von 55 cm³ Pyridin und 30 cm³ Acetanhydrid in der Kälte acetyliert und die erhaltenen rohen Acetate (24,7 g) durch Adsorption an 870 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch aufgetrennt. Die Petroläther-Benzol-4:1-Fractionen lieferten 13,5 g des Esters A (II), der nach einmaligem Umkristallisieren bei

¹⁾ H. Heusser, Kd. Meier & L. Ruzicka, *Helv.* **29**, 1250 (1946); J. von Euw & T. Reichstein, *Helv.* **30**, 205 (1947).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

³⁾ Vgl. H. Reich & T. Reichstein, *Helv.* **22**, 1128 (1939); M. Steiger & T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1165 (1937).

163° schmolz und in der Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

$$[\alpha]_D^{24} = -57,4^\circ \quad (c = 1,807 \text{ in Chloroform})$$

Die Petroläther-Benzol-1:1-Fractionen des oben beschriebenen Chromatogramms wogen 4,7 g. Sie schmolzen bei 147—149° und lieferten nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol gut ausgebildete Nadeln vom Smp. 151°. Zur Analyse wurde der Acetoxy-ester B (IVc) noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 8 Tage im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 152°. In der Mischprobe mit dem Ester A (II) zeigt das Präparat eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_D^{23} = -76,1^\circ \quad (c = 1,154 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{l} 3,941 \text{ mg Subst. gaben } 10,690 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,275 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,19 \quad \text{H } 9,34\% \quad \text{Gef. C } 74,02 \quad \text{H } 9,27\% \end{array}$$

Aus den Mischfraktionen des oben beschriebenen Chromatogramms konnten durch eine erneute Auftrennung an Aluminiumoxyd noch weitere 1,6 g des Esters A (II) und 1,2 g des Isomeren B (IVc) gewonnen werden.

Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester B (IVb). 500 mg *Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester B (IVc)* vom Smp. 149° wurden in 50 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge gelöst und 16 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch noch 45 Minuten am Rückfluss gekocht und dann in Wasser eingerührt. Die Extraktion mit Äther lieferte 490 mg eines kristallisierten Rohproduktes, das aus Methanol in groben Platten vom Smp. 176° kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 5 Tage bei 110° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 177°.

$$[\alpha]_D^{22} = -77^\circ \quad (c = 1,130 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{l} 4,120 \text{ mg Subst. gaben } 11,483 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,646 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,26 \quad \text{H } 9,89\% \quad \text{Gef. C } 76,06 \quad \text{H } 9,90\% \end{array}$$

Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-ätiocolensäure B (IV). 2,5 g *Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester B (IVc)* vom Smp. 148—150° wurden in 190 cm³ 8-proz. methanolischer Kalilauge im Stahlrohr während 40 Stunden auf 180—190° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser eingerührt und mit Äther extrahiert. Im Äther verblieben 37 mg neutrale Anteile. Die wässrig-alkalische Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die ausgefallene Oxsäure IV in einem Gemisch von Chloroform-Methanol 95:5 aufgenommen. Das erhaltene Rohprodukt (2,1 g) lieferte aus Aceton farblose Nadeln vom Smp. 281°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 4 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 286°.

$$[\alpha]_D^{25} = -84,5^\circ \quad (c = 0,976 \text{ in Pyridin})$$

$$\begin{array}{l} 2,570 \text{ mg Subst. gaben } 7,082 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,210 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 75,86 \quad \text{H } 9,70\% \quad \text{Gef. C } 75,20 \quad \text{H } 9,62\% \end{array}$$

Acetyl-methylester IVc: 200 mg Oxy-säure IV vom Smp. 282° wurden in 25 cm³ absolutem Methanol gelöst, bei 0° tropfenweise mit einer 2-proz. ätherischen Diazomethanolösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und anschliessend 2 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der entstandene rohe Methylester IVb in der üblichen Weise in einem Gemisch von 4 cm³ Pyridin und 3,5 cm³ Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Das erhaltene Rohprodukt (220 mg) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 148,5° und zeigte in der Mischprobe mit dem durch Umlagerung von 21-Chlor-pregnenolon

¹⁾ Vgl. Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce, *Helv.* **31**, 603 (1948); H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 2229 (1950).

bereiteten Präparat von IVc keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 7 Tage im Hochvakuum bei 95° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 152°.

3,730 mg Subst. gaben 10,146 mg CO₂ und 3,084 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₄ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,23 H 9,25%

Δ⁵-3 β-Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure B (IVa). 2,0 g freie Oxy-säure B (IV) wurden in 33 cm³ Pyridin gelöst und bei –5° tropfenweise mit 10 cm³ Acetanhydrid versetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure eingerührt. Die Extraktion mit Chloroform-Methanol 95:5 lieferte 2,15 g eines kristallisierten Rohproduktes, welches in heissem Methanol gelöst durch Celite filtriert wurde. Beim Abkühlen des Filtrates kristallisierten 1,45 g farblose Nadeln aus, die bei 230° schmolzen. Bei einer weiteren Kristallisation aus Methanol stieg der Smp. auf 233–235°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 7 Tage im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 235°.

$[\alpha]_D^{20} = -66,7^{\circ}$ (c = 1,170 in Chloroform)

3,595 mg Subst. gaben 9,691 mg CO₂ und 2,929 mg H₂O

C₂₅H₃₁O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,57 H 9,12%

Anhydrid: Aus den Mutterlaugen der oben beschriebenen Kristallisation konnten farblose Blättchen gewonnen werden, die aus Methanol umkristallisiert bei 205° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 5 Tage bei 100° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 206°.

$[\alpha]_D^{24} = -85,5^{\circ}$ (c = 0,675 in Chloroform)

3,678 mg Subst. gaben 10,143 mg CO₂ und 3,015 mg H₂O

C₄₆H₈₀O₇ Ber. C 75,57 H 9,10% Gef. C 75,26 H 9,18%

3 β-Acetoxy-17-methyl-5-allo-ätiocolansäure-methylester (VII). 205 mg *Δ⁵*-Acetoxy-methylester IVc vom Smp. 149–150° wurden in 6 cm³ Eisessig gelöst und mit 80 mg Platinoxid (Adams) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 30 Minuten war die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Die Lösung wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (200 mg) kristallisiert aus Methanol in feinen Nadeln vom Smp. 130°. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 115° sublimiert. Smp. 135°. Das Produkt ergab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr.

$[\alpha]_D^{17} = -4,9^{\circ}$ (c = 0,788 in Chloroform)

3,564 mg Subst. gaben 9,648 mg CO₂ und 3,124 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ Ber. C 73,80 H 9,81 Gef. C 73,88 H 9,81%

Δ⁵-3 β-Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-chlorid B (V). 940 mg Acetoxy-säure IVa vom Smp. 233–235° wurden in 50 cm³ absolutem Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 90° getrocknet. Nachdem diese Operation dreimal wiederholt worden war, wurde die fein pulverisierte Säure IVa bei –10° in 15 cm³ reines Thionylchlorid eingetragen und anschliessend 15 Stunden bei 0° aufbewahrt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Das rohe kristallisierte Säurechlorid V wurde durch wiederholtes Lösen in Benzol und Eindampfen der Lösung im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Das Säurechlorid wurde roh weiterverarbeitet.

Δ⁵-3 β-Oxy-17-methyl-20-keto-pregnen B (VI). Aus 2,3 g Magnesiumspänen, 30 cm³ absolutem Äther und 10 g Methylbromid wurde in der üblichen Weise eine Methylmagnesiumbromid-Lösung bereitet. Unter gleichzeitigem Verdünnen mit 75 cm³ absolutem Äther wurden in diese Lösung unter gutem Rühren 9,5 g im Hochvakuum getrocknetes Cadmiumchlorid portionenweise eingetragen. Die Reaktion wurde anschliessend

durch einstündiges Kochen am Rückfluss zu Ende gebracht. Die Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss durch eine Glasnutsche filtriert, das Filtrat unter gutem Rühren tropfenweise mit einer Lösung des oben beschriebenen Säurechlorids V in 30 cm³ Äther versetzt und anschliessend 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf vorsichtig mit 10-proz. Essigsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Das erhaltene kristallisierte Rohprodukt (950 mg) wurde in 35 cm³ 4-proz. methanolischer Kalilauge 45 Minuten am Rückfluss gekocht, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die kristallisierten neutralen Anteile (777 mg) schmolzen roh bei 168—170° und lieferten aus Aceton farblose Nadeln vom Smp. 181°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 153° sublimiert. Smp. 181°.

$$[\alpha]_D^{21} = -78^\circ \quad (c = 1,039 \text{ in Chloroform})$$

3,700 mg Subst. gaben 10,815 mg CO₂ und 3,338 mg H₂O

C₂₂H₃₄O₂ Ber. C 79,95 H 10,37% Gef. C 79,77 H 10,10%

Acetat VIa: Aus 337 mg rohem Oxy-keton VI vom Smp. 168—170° wurde in üblicher Weise das Acetat VIa bereitet. Nach chromatographischer Reinigung kristallisierte es aus Petroläther in Nadeln (230 mg) vom Smp. 164—166°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 125° sublimiert. Smp. 171—172°.

$$[\alpha]_D^{19} = -66,4^\circ \quad (c = 0,438 \text{ in Chloroform})$$

3,684 mg Subst. gaben 10,403 mg CO₂ und 3,240 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₃ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,09 H 9,84%

17-Methyl-progesteron B (VIII). 400 mg Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-20-keto-pregnen B (VI) wurden wiederholt in absolutem Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Das getrocknete Präparat wurde in einer Lösung von 16 cm³ Benzol, 7 cm³ Toluol, 3 cm³ Cyclohexanon und 450 mg Aluminium-tert.-butylat 13 Stunden im Ölbad (125°) zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit eisgekühlter 1-n. Schwefelsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,81 g) wurde zur Abtrennung des Cyclohexanons an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol- und Benzol-Fractionen lieferten 320 mg des Progesteron-Homologen VIII, das roh bei 143—147° schmolz. Aus Petroläther wurden Nadeln vom Smp. 150—152° erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal umkristallisiert und anschliessend 4 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 152°.

$$[\alpha]_D^{19} = +81,6^\circ \quad (c = 0,835 \text{ in Chloroform})$$

3,704 mg Subst. gaben 10,910 mg CO₂ und 3,182 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₂ Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,38 H 9,62%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 242 m μ (log ϵ = 4,24).

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

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese des 17-Methyl-progesterons B, eines neuen, biologisch unwirksamen Homologen des Corpus luteum-Hormons, beschrieben.

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

283. Über Steroide und Sexualhormone.

174. Mitteilung¹⁾.

Über 16,17 α -Oxido-Verbindungen der Oestran- und Androstan-Reihe; ein Beitrag zur Stereochemie der isomeren Oestriole

von H. Heusser, M. Feurer, K. Eichenberger und V. Prelog.

(20. X. 50.)

Die Oxydation von Δ^{16} -ungesättigten 20-Keto-Steroiden mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig²⁾ oder Benzopersäure führt, wie wir vor kurzem zeigen konnten, zu den entsprechenden Oxido-Verbindungen³⁾. Von den beiden theoretisch möglichen Stereoisomeren liess sich nur das eine fassen. Die Konfiguration der Oxido-Brücke in diesem Isomeren wurde durch seine Überführung in ein 17 α -Oxy-pregnan-Derivat streng bewiesen. So konnten *Pl. A. Plattner, H. Heusser & M. Feurer*⁴⁾ aus 3 β -Acetoxy-16,17 α -oxido-20-keto-5-allo-pregnan die beiden natürlichen 17 α -Oxy-Cortico-Steroide J und O bereiten und später stellten *Julian* und Mitarbeiter aus 16,17 α -Oxido-pregnanen das 17 α -Oxy-progesteron⁵⁾ und die Verbindung S von *Reichstein* her⁶⁾. Dadurch ist gezeigt worden, dass in der Pregnan-Reihe die Addition des Sauerstoffatoms an eine 16,17-Doppelbindung von der Rückseite der Molekel her erfolgt, d. h. auf die sterisch gleiche Weise, wie die Addition von Wasserstoff oder Osmiumtetroxyd⁷⁾. Obwohl an Modellen zwischen Δ^{16} -ungesättigten Verbindungen der Pregnan-Reihe einerseits und der Androstan- bzw. Oestran-Reihe andererseits kein prinzipieller Unterschied festzustellen ist, waren wir bestrebt, auch bei Steroiden ohne Seitenkette am Kohlenstoffatom 17 den sterischen Verlauf von Sauerstoffaddition durch Persäure an die 16,17-Doppelbindung eindeutig zu bestimmen.

Wir wählten als Ausgangsmaterial für unsere Untersuchungen die Oxyde VIII und XI des $\Delta^{1;3;5(10);16}$ -3-Oxy-oestratetraenbenzoates (V) und des $\Delta^{4;16}$ -3-Keto-androstadiens (XII). Das Oxyd

¹⁾ 173. Mitt. Helv. **33**, 2237 (1950).

²⁾ *R. E. Marker, E. M. Jones & E. L. Wittbecker*, Am. Soc. **64**, 468 (1942).

³⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & E. Angliker*, Helv. **30**, 385 (1947).

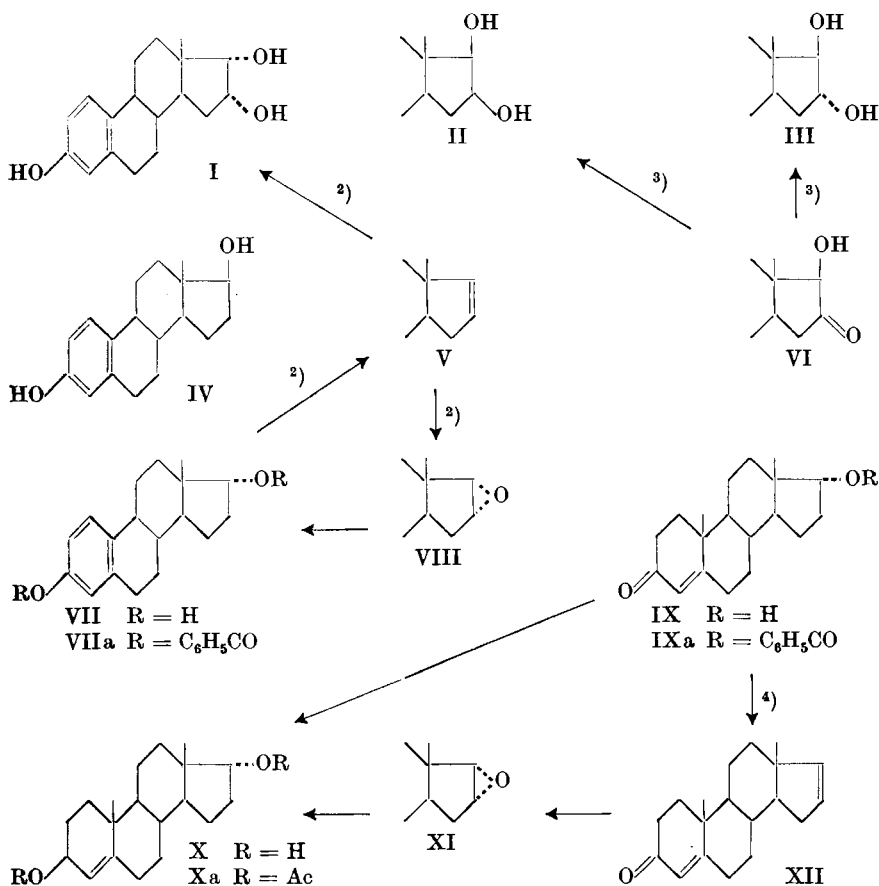
⁴⁾ Helv. **31**, 2210 (1948).

⁵⁾ *P. L. Julian, E. W. Meyer & I. Ryden*, Am. Soc. **71**, 756 (1949); **72**, 367 (1950).

⁶⁾ *P. L. Julian, E. W. Meyer, W. J. Karpel & I. Ryden*, Am. Soc. **71**, 3574 (1949).

⁷⁾ Zusammenfassungen über den sterischen Verlauf von Reaktionen am Kohlenstoffatom 17 von Steroiden sind an folgenden Stellen zu finden: *L. F. Fieser & M. Fieser*, Exper. **4**, 285 (1948); „Natural Products Related to Phenanthrene“, 3 Aufl., S. 317, 410 (1949); *L. F. Fieser*, Exper. **6**, 312 (1950); *C. W. Shoppee*, Nature **166**, 107 (1950); *T. F. Gallagher & T. H. Kritchevsky*, Am. Soc. **72**, 882 (1950).

VIII ist nach der Vorschrift von V. Prelog, L. Ruzicka & P. Wieland¹⁾ aus dem Dibenzoat VIIa des 17-Epi-oestradiols (VII) durch Pyrolyse und anschliessende Oxydation der entstandenen Δ^{16} -ungesättigten Verbindung V mit Benzopersäure leicht zugänglich. Während es früher nicht gelungen war, das Oxyd VIII reaktiv oder hydrolytisch aufzuspalten, führte nun die Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid zum 17-Epi-oestradiol (VII) zurück. Damit ist die 17α -Konfiguration der Oxido-Verbindung VIII sichergestellt.



Analog verliefen die Umsetzungen in der Androstan-Reihe. Δ^4 ;16-3-Keto-androstadien (XII)⁴⁾ liess sich leicht mit Benzopersäure

¹⁾ Helv. **28**, 250 (1945).

²⁾ V. Prelog, L. Ruzicka & P. Wieland, Helv. **28**, 250 (1945).

³⁾ Vgl. M. N. Huffman & H. H. Darby, Am. Soc. **66**, 150 (1944); M. N. Huffman & M. H. Lott, Am. Soc. **69**, 1835 (1947); **71**, 719 (1949).

⁴⁾ V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister & P. Wieland, Helv. **28**, 618 (1945).

selektiv zum Δ^4 -3-Keto-16,17 α -oxido-androsten (XI) oxydieren. Die anschliessende Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid führte unter gleichzeitiger Reduktion der Keto-Gruppe zu dem noch unbekannten Δ^4 -3 β ,17 α -Dioxy-androsten (X). Die Konfiguration am Kohlenstoffatom 17 dieser Verbindung wurde durch ihre Herstellung aus Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-androsten (IX) (17-Epi-testosteron) bewiesen. Die auf verschiedenen Wegen bereiteten freien Alkohole sowie ihre Diacetate erwiesen sich als identisch.

Cholestenon, das im Ring A gleich gebaut ist wie die Verbindung XII, liefert bekanntlich bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid ein Gemisch der beiden möglichen am Kohlenstoffatom 3 epimeren Alkohole (Δ^4 -3 β -Oxy-cholesten und Δ^4 -3 α -Oxy-cholesten)¹⁾²⁾³⁾. Diese zeigen einen charakteristischen Unterschied im spezifischen Drehungsvermögen. Auf Grund dieser Verschiedenheit war es auch möglich, die Konfiguration der Verbindung X als die eines 3 β -Steroids zu bestimmen.

Tabelle A.

		1	2	3	ΔM_D 1 \rightarrow 2	ΔM_D 1 \rightarrow 3
		R = 3-Keto	R = 3 β -Oxy	R = 3 α -Oxy		
	$[\alpha]_D$	+88° C ⁴⁾	+44° B ¹⁾⁵⁾ +45° C ²⁾	+121° B ⁶⁾		
	$[M]_D$	+338°	+174°	+468°	−164	+130
	$[\alpha]_D$	+72° A ⁷⁾	+11° A ⁸⁾	−		
	$[M]_D$	+206°	+32°	−	−174	−

C = Chloroform

B = Benzol

A = Alkohol

Wie aus der Tabelle A hervorgeht, kann auch die Möglichkeit des Vorliegens einer Additionsverbindung zwischen Δ^4 -3 α - und 3 β -Form, wie sie in der Cholestan-Reihe schon öfters beobachtet wurde¹⁾²⁾⁵⁾, für die Verbindung X ausgeschlossen werden. Die Ausbeute bei der Reduktion des Oxydes XI zu Δ^4 -3 β -17 α -Dioxy-androsten (X) betrug ca.

¹⁾ H. McKennis, Jr. & G. W. Gaffney, J. Biol. Chem. **175**, 217 (1948).

²⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv. **32**, 265 (1949).

³⁾ C. W. Shoppee & G. H. R. Summers, Soc. **1950**, 687.

⁴⁾ A. Butenandt und A. Wolff, B. **68**, 2091 (1935).

⁵⁾ R. Schoenheimer & E. A. Evans Jr., J. Biol. Chem. **114**, 567 (1936).

⁶⁾ E. A. Evans, Jr. & R. Schoenheimer, Am. Soc. **58**, 182 (1936).

⁷⁾ L. Ruzicka & H. Kägi, Helv. **19**, 842 (1936).

⁸⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

60—70%. Es muss angenommen werden, dass auch hier, wie im Falle des Cholestenons, die Reaktion sterisch nicht vollständig einheitlich verläuft, so dass im rohen Hydrierungsprodukt von XI sehr wahrscheinlich auch das epimere Δ^4 -3 α ,17 α -Dioxy-androsten enthalten ist, welches jedoch nicht in kristallisierter Form gefasst werden konnte.

Es liess sich somit zeigen, dass auch in der Androstan- bzw. Oestran-Reihe die Anlagerung von Sauerstoff an die 16,17-Doppelbindung zu α -Oxyden führt. Der Angriff des Reagens' erfolgt somit von der Rückseite der Molekel, wie das inzwischen besonders in den zusammenfassenden Darstellungen von *L. F. Fieser & M. Fieser*¹⁾, *C. W. Shoppee*²⁾ und *T. F. Gallagher & T. H. Kritchewsky*³⁾ hervorgehoben wurde.

Ein solcher sterischer Verlauf wurde schon von *V. Prelog, L. Ruzicka & P. Wieland*⁴⁾ für die Anlagerung von Osmiumtetroxyd an das $\Delta^{1:3;5(10);16}$ -3-Benzoxy-oestratetraen (V) und das analog gebaute Δ^{16} -3 β -Oxy-androsten⁵⁾ angenommen, indem den nach der Verseifung erhaltenen Triolen die 16 α ,17 α -Konfiguration (vgl. I) zugeteilt wurde.

Diese Konfigurationszuteilung an die Oxydationsprodukte von Δ^{16} -ungesättigten Verbindungen der Oestran- und Androstan-Reihe wurde seinerzeit ausschliesslich auf Grund von Modellbetrachtungen vorgenommen. Mit den Indizes 16 α und 17 α wurde lediglich die räumliche Lage der neu eingeführten Oxy-Gruppen in bezug auf das ganze Ringsystem (hinter der Projektionsebene) festgelegt, ohne dass damit eine Übereinstimmung der Konfigurationen an C 17 dieser Verbindungen mit den natürlichen Hormonen Oestriol und Oestradiol ausgedrückt werden sollte, was schon aus den Schlussbetrachtungen über die Zusammenhänge zwischen Konfiguration und physiologischer Wirksamkeit in der erwähnten Arbeit⁴⁾ hervorgeht⁶⁾.

Huffman und Mitarbeiter⁷⁾ schrieben dagegen unseren Verbindungen 16 β ,17 β -Konfiguration (vgl. II) zu. Die amerikanischen Au-

1) *L. F. Fieser & M. Fieser*, Exper. **4**, 285 (1948); *L. F. Fieser & M. Fieser*, „Natural Products Related to Phenanthrene“, 3. Aufl., S. 317, 400 (1949); *L. F. Fieser*, Exper. **6**, 312 (1950).

2) *C. W. Shoppee*, Nature **166**, 107 (1950).

3) *T. F. Gallagher & T. H. Kritchewsky*, Am. Soc. **72**, 822 (1950).

4) *V. Prelog, L. Ruzicka & P. Wieland*, Helv. **28**, 250 (1945).

5) *L. Ruzicka, V. Prelog & P. Wieland*, Helv. **28**, 1609 (1945).

6) Auf Grund von Modellbetrachtungen nahmen wir seinerzeit für die Oxydation Δ^{16} -ungesättigter Steroide mit Osmiumtetroxyd einen anderen sterischen Verlauf an, als er damals üblicherweise für die Anlagerung von Wasserstoff, Blausäure, Acetylen Grignardverbindungen etc. an eine 17-ständige C=O-Doppelbindung wegen unrichtiger Konfiguration der Reaktionsprodukte gefolgert wurde. Durch die Richtigstellung der Konfiguration wurde in neuerer Zeit gezeigt, dass auch diese Anlagerungsreaktionen an 17-Keto-Steroide den gleichen sterischen Verlauf nehmen, wie die Oxydationen mit Osmiumtetroxyd und Persäuren.

7) *M. N. Huffman & M. H. Lott*, Am. Soc. **69**, 1835 (1947); **71**, 719 (1949).

toren gingen dabei von der Annahme aus, dass das biologisch aktivere Oestradiol bzw. das entsprechende Androstan-diol-(3,17) die 17α -Konfiguration besitze. Da aber inzwischen gezeigt werden konnte, dass diese letzteren Verbindungen eine 17β -Konfiguration¹⁾ aufweisen (vgl. IV), so bilden die Untersuchungen von *Huffman* und Mitarbeitern einen Beweis, dass es sich bei den von uns hergestellten Triolen in Wirklichkeit um $16\alpha,17\alpha$ -Dioxy-Derivate (vgl. I) handelt.

Für das natürliche Oestriol und das Δ^5 -3 β ,16,17-Trioxo-androsten aus Harn²⁾³⁾⁴⁾ folgt aus den schönen Versuchen von *Huffman* und Mitarbeitern⁵⁾ die Konfiguration $16\alpha,17\beta$ (vgl. III) und nicht $16\beta,17\alpha$ wie von ihnen ursprünglich auf Grund der unrichtigen Konfiguration von Oestradiol angenommen wurde. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass in den erwähnten Übersichten von *Fieser*, *Shoppee* und *Gallagher* den hier diskutierten 3,16,17-Oestriolen und Androstentriolen sowie den entsprechenden 3,17-Diolen bereits die richtige Konfiguration zugeteilt wurde.

Bemerkenswert sind die Beziehungen zwischen Konfiguration und oestrogener Wirksamkeit bei den isomeren Oestriolen und Oestradiolen. Während Oestradiol (IV) etwa 40mal wirksamer ist als das 17α -Stereoisomere VII (17-Epi-oestradiol)⁶⁾, ist das natürliche Oestriol (III) mit $17\beta,16\alpha$ -Konfiguration ungefähr gleich wirksam wie das $17\alpha,16\alpha$ I⁷⁾- und das $17\beta,16\beta$ -Isomere II (Iso-oestriol A)⁸⁾⁹⁾.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

1) *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **30**, 1441 (1947).

2) *H. Hirschmann*, *J. Biol. Chem.* **150**, 363 (1943).

3) *G. F. Marrian & G. C. Butler*, *Nature* **154**, 19 (1944); *Biochem. J.* **38**, 322 (1944).

4) *H. L. Mason & E. J. Kepler*, *J. Biol. Chem.* **161**, 235 (1945).

5) *M. N. Huffman & M. H. Lott*, *Am. Soc.* **69**, 1835 (1947); **71**, 719 (1949).

6) Vgl. *B. Whitman, O. Wintersteiner & E. Schwenk*, *J. Biol. Chem.* **118**, 789 (1937).

7) *V. Prelog, L. Ruzicka & P. Wieland*, *Helv.* **28**, 250 (1945).

8) *M. N. Huffman & H. H. Darby*, *Am. Soc.* **66**, 150 (1944), erhielten das Iso-oestriol A II durch Reduktion des Ketoles VI mit Wasserstoff und Platin in alkalischer Lösung. Später konnten *M. N. Huffman* und *M. H. Lott*, *Am. Soc.* **69**, 1835 (1947); **71**, 719 (1949), zeigen, dass bei der Reduktion des Ketols VI mit Natriumamalgal in Äthanol-Eisessig ein Gemisch von Iso-oestriol A II und dem natürlichen Hormon III entsteht.

9) Nach *M. N. Huffman & A. Grollman*, *Endocrinology* **41**, 12 (1947), ist das Verhältnis der oestrogenen Wirksamkeit von $17\beta,16\alpha$ (natürliches Oestriol III) $17\alpha,16\alpha$ - (unser Oestriol I, vgl. Fussnote 7)) und $17\beta,16\beta$ -Isomeren (Iso-oestriol A II, vgl. Fussnote 5)) an juvenilen Ratten geprüft wie 1,0:0,9:0,2 und an kastrierten erwachsenen Ratten wie 1:0,5:0,6. Die in der biologischen Abteilung der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel an kastrierten Ratten durchgeführte Prüfung ergab dagegen eine ungefähr gleiche Aktivität für das $17\beta,16\alpha$ -(III) und das $17\alpha,16\alpha$ -(I)-Isomere (vgl. Fussnote 7)).

Experimenteller Teil¹⁾.

$\Delta^{1;3;5(10)}$ -3,17 α -Dioxy-oestratrien (17-Epi-oestradiol VII) durch Reduktion von $\Delta^{1;3;5(10)}$ -3-Benzoxy-16,17 α -oxido-oestratrien (VIII).

200 mg $\Delta^{1;3;5(10)}$ -3-Benzoxy-16,17 α -oxido-oestratrien (VIII)²⁾ wurden in 5 cm³ absolutem Tetrahydro-furan gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Lösung von 200 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 cm³ absolutem Tetrahydro-furan gegeben. Nach Beendigung der bei 50° durchgeführten Reaktion wurde das Gemisch noch weitere drei Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt, anschliessend mit Äther verdünnt, vorsichtig mit Wasser und dann mit 2-n. Schwefelsäure versetzt bis zur Trennung in eine wässrige und eine ätherische Schicht. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes und Kristallisation der Mittelfractionen aus Chloroform-Benzol konnten 85 mg reines $\Delta^{1;3;5(10)}$ -3,17 α -Dioxy-oestratrien (VII) vom Smp. 220–221° gewonnen werden. Im Gemisch mit authentischem Material³⁾ zeigte die Substanz keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 170° sublimiert. Smp. 220–221°.

$$[\alpha]_D^{18} = +53,5^{\circ} \quad (c = 0,942 \text{ in Feinsprit})$$

$$\begin{array}{l} 2,761 \text{ mg Subst. gaben } 8,022 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,173 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 79,37 \quad \text{H } 8,88\% \quad \text{Gef. C } 79,29 \quad \text{H } 8,81\% \end{array}$$

 Δ^4 -3-Keto-16,17 α -oxido-androsten (XI).

1,24 g $\Delta^4;16$ -3-Keto-androstadien (XII)⁴⁾ wurden in 30 cm³ Chloroform gelöst, mit 26 cm³ einer Lösung von Benzopersäure in Chloroform (enthaltend 95,6 mg [= 1,3 Mol.] aktiven Sauerstoff) versetzt und über Nacht sich selbst überlassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit Ferrosulfat-Lösung, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand ergab nach dem Umlösen aus Aceton 1,02 g gut ausgebildete Platten vom Smp. 202–203°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 60° 12 Stunden getrocknet. Smp. 204–205°.

$$[\alpha]_D = +112^{\circ} \quad (c = 0,775 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{l} 3,730 \text{ mg Subst. gaben } 10,876 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,056 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 79,68 \quad \text{H } 9,15\% \quad \text{Gef. } 79,57 \quad \text{H } 9,17\% \end{array}$$

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 240 m μ (log ϵ = 4,21).

 Δ^4 -3 β ,17 α -Dioxy-androsten (X).

a) Aus Δ^4 -3-Keto-16,17 α -oxido-androsten (XI). 200 mg Δ^4 -3-Keto-16,17 α -oxido-androsten (XI) vom Smp. 202–203° wurden in 10 cm³ absolutem Tetrahydro-furan gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Lösung von 200 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ Tetrahydro-furan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend 1½ Stunden bei 65° unter Feuchtigkeitsausschluss weitergerührt und dann bei Zimmertemperatur vorsichtig mit Wasser zersetzt. Nach der Zugabe von Äther wurde verdünnte Schwefelsäure zugefügt bis zur Trennung in eine wässrige und eine ätherische

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ V. Prelog, L. Ruzicka & P. Wieland, *Helv.* **28**, 250 (1945).

³⁾ E. Schwenk & F. Hildebrandt, *Naturwiss.* **21**, 177 (1933); B. Whitman, O. Wintersteiner & E. Schwenk, *J. Biol. Chem.* **118**, 799 (1937); O. Wintersteiner, *Am. Soc.* **59**, 765 (1937).

⁴⁾ V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister & P. Wieland, *Helv.* **28**, 618 (1945).

Schicht. Die übliche Aufarbeitung der Äther-Lösung ergab 197 mg eines Rohproduktes, das an 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographisch gereinigt wurde. Die Benzol-Fractionen lieferten nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser 147 mg Nadeln, die bei 199—201° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Tage bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = +11,1^\circ \quad (c = 1,105 \text{ in Feinsprit})$$

3,751 mg Subst. gaben 10,780 mg CO₂ und 3,473 mg H₂O
 C₁₉H₃₀O₂ Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,43 H 10,36%

Diacetat (Xa). 140 mg Δ^4 -3 β ,17 α -Dioxy-androsten (X) wurden in einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid gelöst, über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschliessend 30 Minuten auf 80° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab ein Rohprodukt, das nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser 125 mg feine Nadeln lieferte, die bei 152—155° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 85° 48 Stunden getrocknet. Smp. 161—162°. Die Mischprobe mit dem weiter unten aus Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-androsten (IX) bereiteten Präparat zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_D = -7,4^\circ \quad (c = 0,861 \text{ in Chloroform})$$

3,523 mg Subst. gaben 9,497 mg CO₂ und 2,870 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,57 H 9,12%

b) Aus Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-androsten (17-Epi-testosteron) (IX). 2,0 g Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-androsten vom Smp. 213—217° wurden in 40 cm³ trockenem Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Lösung von 800 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm³ Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 Minuten weitergerührt, mit Äther verdünnt und anschliessend vorsichtig mit Wasser, dann mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Trennung in eine wässrige und eine ätherische Schicht versetzt. Die übliche Aufarbeitung der Äther-Lösung lieferte 2,1 g eines kristallisierten Rohproduktes, das zur Acetylierung in einem Gemisch von 12 cm³ Acetanhydrid und 30 cm³ Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschliessend 45 Minuten auf 80° erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt, in Äther aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das rohe Acetat wurde an 80 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol (9:1)-Fractionen lieferten 1,15 g Kristalle, die nach dem Umlösen aus Petroläther bei 156—159° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° 45 Stunden getrocknet. Smp. 163—164°.

$$[\alpha]_D^{21} = -9,0^\circ \quad (c = 1,028 \text{ in Chloroform})$$

3,562 mg Subst. gaben 9,612 mg CO₂ und 2,908 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,65 H 9,14%

Freies Diol X. 220 mg des oben beschriebenen Diacetats Xa vom Smp. 163—164° wurden in 5 cm³ Methylenchlorid und 5 cm³ Methanol gelöst, mit 2 cm³ einer methanologischen Kalilauge, die 81 mg KOH enthielt, versetzt und 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt, in Äther aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Der kristallisierte Rückstand (185 mg) lieferte nach dem Umlösen aus wässrigem Methanol 107 mg Nadeln, die bei 199—200° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal umkristallisiert und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 75° getrocknet. Smp. 202—203°.

3,602 mg Subst. gaben 10,341 mg CO₂ und 3,350 mg H₂O
 C₁₉H₃₀O₂ Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,34 H 10,41%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die durch Oxydation von $\Delta^1; 3; 5^{(10)}; 16$ -Oestratetraen bzw. $\Delta^1; 16$ -3-Keto-androstadien mit Benzopersäure gebildeten 16,17-Oxyde liefern bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid 17 α -Oxy-Derivate. Dadurch wurde gezeigt, dass in Übereinstimmung mit neueren Anschauungen über den sterischen Verlauf der Reaktionen bei Steroiden die Oxydation der 16,17-Doppelbindung mit Persäuren auch in der Oestran- und Androstan-Reihe α -Oxyde liefert.

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

284. Nachtrag zur Kenntnis von Substanz Nr. 761.

Glykoside und Aglykone, 66. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(23. X. 50.)

Das vorläufig als Substanz Nr. 761 bezeichnete Glykosid wurde bisher aus *Strophanthus Gerrardi*²⁾ in 2 Kristallmodifikationen erhalten:

- a) aus trockenem Aceton oder Aceton-Äther vom Smp. 178—180°,
- b) aus feuchtem Methanol-Äther mit Doppel-Smp. 135—145° \rightarrow 198—200°.

Bei der Isolierung aus *Strophanthus Courmontii*³⁾ wurde noch eine dritte Form beobachtet, aus Aceton-Äther, Smp. 200—202°. In dieser Arbeit³⁾ wurde vergessen anzugeben, dass auch die aus *Str. Gerrardi* gewonnenen Präparate von Subst. Nr. 761 durch Impfen mit der hochschmelzenden Form aus *Str. Courmontii* ebenfalls in diese übergeführt werden konnten. Das Acetat und das Benzoat von Substanz 761 wurden bereitet, doch kristallisierten diese Derivate bisher nicht.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ 65. Mitteilung, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 2153 (1950).

²⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 522 (1950).

³⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 1006 (1950).

Zusammenfassung.

Die durch Oxydation von $\Delta^1; 3; 5^{(10)}; 16$ -Oestratetraen bzw. $\Delta^1; 16$ -3-Keto-androstadien mit Benzopersäure gebildeten 16,17-Oxyde liefern bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid 17 α -Oxy-Derivate. Dadurch wurde gezeigt, dass in Übereinstimmung mit neueren Anschauungen über den sterischen Verlauf der Reaktionen bei Steroiden die Oxydation der 16,17-Doppelbindung mit Persäuren auch in der Oestran- und Androstan-Reihe α -Oxyde liefert.

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

284. Nachtrag zur Kenntnis von Substanz Nr. 761.

Glykoside und Aglykone, 66. Mitteilung¹⁾

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(23. X. 50.)

Das vorläufig als Substanz Nr. 761 bezeichnete Glykosid wurde bisher aus *Strophanthus Gerrardi*²⁾ in 2 Kristallmodifikationen erhalten:

- a) aus trockenem Aceton oder Aceton-Äther vom Smp. 178—180°,
- b) aus feuchtem Methanol-Äther mit Doppel-Smp. 135—145° → 198—200°.

Bei der Isolierung aus *Strophanthus Courmontii*³⁾ wurde noch eine dritte Form beobachtet, aus Aceton-Äther, Smp. 200—202°. In dieser Arbeit³⁾ wurde vergessen anzugeben, dass auch die aus *Str. Gerrardi* gewonnenen Präparate von Subst. Nr. 761 durch Impfen mit der hochschmelzenden Form aus *Str. Courmontii* ebenfalls in diese übergeführt werden konnten. Das Acetat und das Benzoat von Substanz 761 wurden bereitet, doch kristallisierten diese Derivate bisher nicht.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ 65. Mitteilung, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 2153 (1950).

²⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 522 (1950).

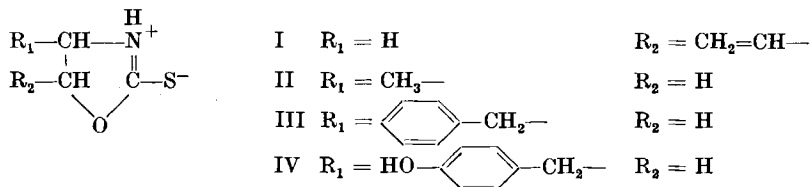
³⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 1006 (1950).

285. Synthese einiger Thiooxazolidone

von M. Viscontini und K. Adank.

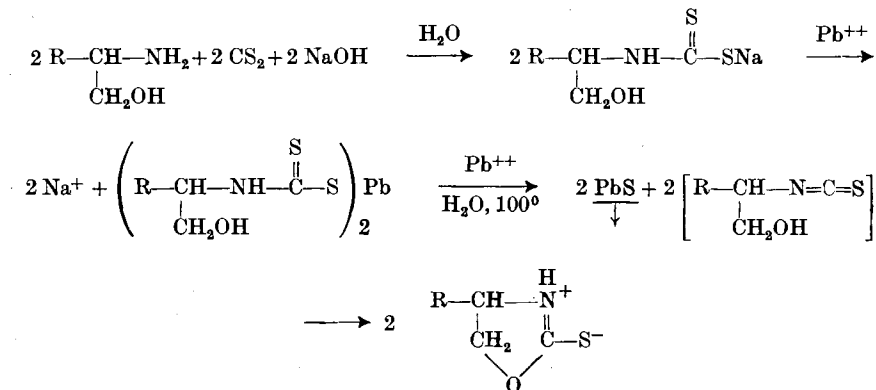
(24. X. 50.)

*E. B. Astwood, A. Greer & G. Ettlinger*¹⁾ haben 1949 die Isolierung des L-5-Vinylthiooxazolidons (I) aus Rutabagawurzeln veröffentlicht. Dieses Produkt (I), dessen Konstitution von *Astwood* und Mitarbeitern²⁾ durch Synthese bestimmt wurde, zeigte starke antithyroide Wirksamkeit.



Die vorliegende Mitteilung betrifft die Synthese einiger anderer Thiooxazolidone, die auf ihre biologische Wirksamkeit geprüft worden sind.

Aus der Arbeit von *M. Delépine*³⁾ geht hervor, dass Senföle durch Behandlung von Thiocarbamiden mit basischem Bleiacetat in einfacher Weise hergestellt werden können. Im Anhang an diese Vorschrift konnten wir auf einfache Weise die Thiooxazolidone II, III und IV herstellen, indem wir folgendermassen vorgehen:



¹) E. B. Astwood, A. Greer & G. Ettlinger, Science **109**, 631 (1949).

²⁾ *E. B. Astwood, M. A. Greer & M. G. Ettlinger, J. Biol. Chem.* **181**, 121 (1949).

³) *M. Delépine*, Bl. [4] **3**, 641 (1908).

Die Ausgangsprodukte sind also Aminoalkohole, welche durch Reduktion von Aminosäureestern mit Lithiumaluminiumhydrid nach der Methode von *P. Karrer* und Mitarbeiter¹⁾ leicht gewonnen werden können.

Bei der Herstellung von Tyrosinol bemerkten wir, dass Tyrosinolsulfat in Wasser und andern gebräuchlichen Solvenzien sehr wenig löslich ist. Dadurch wird seine Isolierung nach Hydrierung des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid sehr vereinfacht.

Die Reaktionen verlaufen ohne besondere Schwierigkeiten. An Stelle von basischem Bleiacetat verwendeten wir zur Fällung und Zersetzung der Thiocarbamide gewöhnliches Bleiacetat und erhielten ebenso gute Resultate.

Alle unsere Verbindungen zeigten keine optische Aktivität. Es ist anzunehmen, dass bei der Herstellung der Thiocarbamide Racemisierung erfolgte.

Die Resultate der biologischen Prüfung werden durch Herrn Prof. *F. Blum* veröffentlicht werden. Unsere Substanzen zeigten nur eine schwache antithyroide Wirksamkeit, was bei schwefelhaltigen Substanzen häufig der Fall ist.

Experimenteller Teil.

d,l-4-Methyl-thiooxazolidon (II). Man löste 2,7 g (0,032 Mol) Alaninol¹⁾ in 50 cm³ Wasser, fügte 5 cm³ Schwefelkohlenstoff und 1,6 g (0,04 Mol) Natriumhydroxyd hinzu und kochte zwei Stunden, wobei die Lösung dunkelrot wurde. Der überschüssige Schwefelkohlenstoff wurde mit Äther entfernt und zur restlichen Lösung 13,5 g (0,035 Mol) Bleiacetat in 50 cm³ Wasser gefügt. Augenblicklich fiel ein brauner Niederschlag aus, der durch Kochen schwarzes Bleisulfid ausschied. Nach Filtration des Niederschlages entfernte man den noch in Lösung verbleibenden Überschuss an Blei mit Schwefelwasserstoff. Die neutralisierte Lösung wurde im Vakuum auf ca. 40 cm³ eingengt. Über Nacht bildeten sich Nadeln von Methylthiooxazolidon, welche man aus kochendem Wasser umkristallisierte. Die Ausbeute betrug 0,320 g farbloser Nadeln vom Smp. 75–76° (= 10% der Theorie).

Methyl-thiooxazolidon ist in Wasser und Äther schlecht, in Alkohol, Aceton, Benzol aber gut löslich.

C_4H_7ONS	Ber. C 41,02	H 6,03	N 11,96%
(117)	Gef. „ 41,32	„ 6,13	„ 11,79%

d,l-4-Benzyl-thiooxazolidon (III). Man suspendierte 2,34 g (0,017 Mol) Phenylalaninol¹⁾ in 50 cm³ Wasser und fügte hierauf 1 g (0,025 Mol) Natriumhydroxyd und 3 cm³ Schwefelkohlenstoff hinzu. Die Mischung wurde 2 Stunden gekocht, wobei die Lösung dunkelrote Farbe annahm. Beim Erkalten der Lösung fiel ein Teil des Thiooxazolidons, welches sich in der Hitze gebildet hatte, aus. Durch Waschen mit Äther und Eindampfen der Ätherschicht wurde ein weiterer Teil des Produktes (ca. 0,6 g) erhalten. Hierauf fügte man zur schwefelkohlenstofffreien wässerigen Lösung 5,0 g (0,013 Mol) Bleiacetat in 50 cm³ Wasser. Man kochte die braune Suspension so lange, bis sich der Bleisulfidniederschlag gebildet hatte. Das überschüssige Blei wurde mit Schwefelwasserstoff entfernt. Hierauf neutralisierte man die Lösung und engte sie im Vakuum ein. Das Thiooxazolidon, das in Wasser unlöslich ist, fiel sofort aus. Die drei Teile wurden vereinigt und aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Man erhielt 2,510 g (84% der Theorie).

¹⁾ *P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, Helv. 31, 1617 (1948).*

Farblose Prismen; Smp. 134—135°. Die Löslichkeitsverhältnisse stimmen mit denjenigen des Methyl-thiooxazolidons überein.

$C_{10}H_{11}ONS$	Ber. C 62,17	H 5,70	N 7,25%
(193)	Gef. „ 62,24	„ 6,07	„ 7,38%

Tyrosinolsulfat. 11 g Tyrosinäthylester wurden nach *P. Karrer, P. Portmann & M. Suter*¹⁾ im Soxhlet während 60 Stunden mit 5 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Hierauf fügte man sehr vorsichtig 5 cm³ Wasser zum Reaktionsprodukt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde die Ätherschicht vom festen Rückstand abgetrennt; hierauf extrahierte man letzteren dreimal mit Wasser von 60°. Man vereinigte die wässrigen Lösungen und säuerte mit Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion an. Nachher engte man auf ein kleines Volumen ein. Über Nacht bildete sich ein Niederschlag, der aus kochendem Wasser umkristallisiert wurde. Es entstanden nadelförmige Kristalle vom Smp. 260°. Ausbeute 5 g (ca. 45% der Theorie).

Das Sulfat ist in sämtlichen organischen Lösungsmitteln fast unlöslich, schwer löslich in kaltem, leichter löslich in heissem Wasser.

$C_9H_{13}O_2N, \frac{1}{2} H_2SO_4$	Ber. C 50,00	H 6,46	N 6,46	S 7,40%
(216)	Gef. „ 50,51	„ 6,78	„ 6,56	„ 7,99%

d,l-4-*p*-Oxybenzyl-thiooxazolidon (IV). Man suspendierte 2,570 g (0,012 Mol) Tyrosinolsulfat in 150 cm³ Wasser und fügte 1,5 g (0,037 Mol) Natriumhydroxyd und die zur Entfernung des Sulfations berechnete Menge Bariumacetat hinzu. Das Bariumsulfat wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und die Lösung mit 5 cm³ Schwefelkohlenstoff gekocht. Nach 4 Stunden entfernte man den überschüssigen Schwefelkohlenstoff mit Äther, hierauf fügte man eine Lösung von 4,5 g (0,012 Mol) Bleiacetat in 150 cm³ Wasser hinzu. Der braune Niederschlag wurde wie vorher durch Kochen in Bleisulfid und Thiooxazolidon zerlegt und das gelöste Blei mit Schwefelwasserstoff entfernt. Nachdem man neutralisiert und gekühlt hatte, fiel das *p*-Oxybenzyl-thiooxazolidon in farblosen, glänzenden Blättchen aus. Durch starkes Einengen der Lösung erhielt man nochmals eine kleine Menge des Oxazolidons. Umkristallisieren aus Wasser. Smp. 160—161°. Ausbeute 1,220 g = 54% der Theorie.

Das Produkt ist löslich in organischen Lösungsmitteln und in Laugen (Bildung eines Phenolates), aber unlöslich in Wasser.

$C_{10}H_{11}O_2NS$	Ber. C 57,43	H 5,26	N 6,69%
(209)	Gef. „ 57,12	„ 5,36	„ 6,35%

Zusammenfassung.

Es werden die Synthesen von *d,l*-4-Methyl-, *d,l*-4-Benzyl- und *d,l*-*p*-Oxybenzyl-thiooxazolidon aus den entsprechenden Aminoalkoholen beschrieben.

An Stelle von Tyrosinol wurde das kristalline Tyrosinolsulfat verwendet.

Die erhaltenen Thiooxazolidone zeigten schwache antithyroide Wirksamkeit.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ *P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, Helv. 32, 1156 (1949).*

286. Über die Reduktion von Naphtostyrylen mit LiAlH_4 .

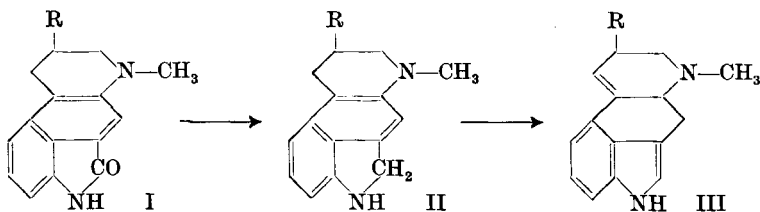
21. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, Th. Petrzilka und J. Rutschmann.

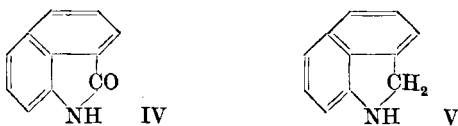
(27. X. 50.)

Die soeben erschienene Arbeit von C. A. Grob & H. J. U. Schmid²⁾ über die Darstellung von Benz(cd)indolinen durch Reduktion von Naphtostyrylderivaten mit LiAlH_4 veranlasst uns, über ähnliche Versuche, die wir im Sommer 1949 durchgeführt haben, zu berichten.

Wir beabsichtigten, durch Reduktion von geeigneten tetracyclischen Derivaten des Naphtostyryls I zu den entsprechenden Benz(cd)-indolinen II und durch nachfolgende Isomerisierung derselben zu Verbindungen mit dem Ringsystem der Lysergsäure III zu gelangen.



Um die Eigenschaften der damals noch unbekannten Benz(cd)-indoline kennenzulernen, reduzierten wir zunächst das Naphtostyryl (IV) selbst und erhielten in glatter Reaktion den Stammkörper der Reihe, das Benz(cd)indolin (V).



Als Lösungsmittel für die Reduktion verwendeten wir Äthylmorpholin³⁾, das sich zufolge seines guten Lösungsvermögens sowohl für Naphtostyryle, als auch für LiAlH_4 als besonders geeignet erwies.

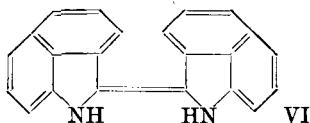
Das Benz(cd)indolin ist eine gut kristallisierende, im Vakuum destillierbare Verbindung, die aber vom Luftsauerstoff sehr leicht oxydativ verändert wird. Dies ist vor allem in saurem Medium der Fall. Wird z. B. eine Lösung der Base in Eisessig mit Luft geschüttelt, so entsteht im Verlaufe weniger Sekunden eine tiefblaue Färbung.

¹⁾ 20. Mitt., Helv. **33**, 1705 (1950).

²⁾ Helv. **33**, 1955 (1950).

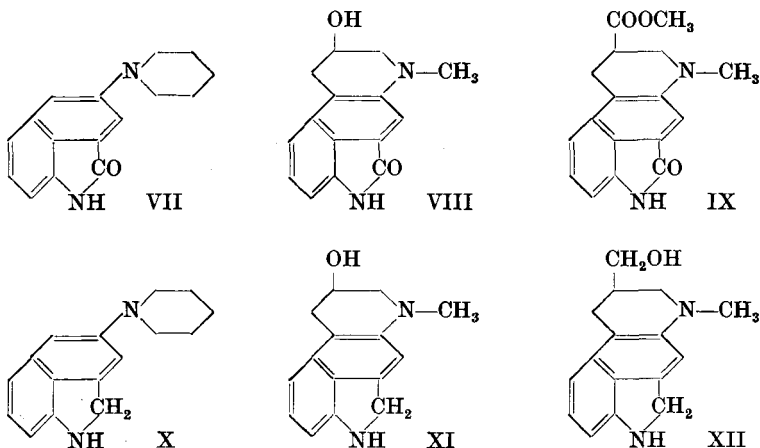
³⁾ F. A. Hochstein, Am. Soc. **71**, 305 (1949).

Diese Reaktion ist zum qualitativen Nachweis auch sehr kleiner Mengen von Benz(cd)indolinen geeignet. Wir haben den blauen Farbstoff, dem möglicherweise die indigoide Struktur VI zukommt, zu isolieren versucht, erhielten jedoch nur ein offenbar nicht einheitliches blauschwarzes Pulver.



Im Gegensatz zur freien Base ist das N-Acetylderivat des Benz(cd)indolins beständig.

Unter denselben Bedingungen wie das Naphtostyryl reduzierten wir die Verbindungen VII¹⁾, VIII¹⁾ und IX²⁾ und erhielten die entsprechenden Benzindoline X, XI und XII in guter Ausbeute. Auch diese Verbindungen sind äusserst unbeständige Basen, die keine Indolreaktionen (*Keller, van Urk*), dagegen an der Luft in Eisessig die oben erwähnte charakteristische Blaufärbung zeigen. Sie wurden durch Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin in die stabilen, wohlkristallisierten Acetylderivate übergeführt.



Die Verbindung XII ist isomer mit Lysergol³⁾, von dem sie sich nur durch die verschiedene Lage zweier Doppelbindungen unterscheidet. Über Versuche zur Umlagerung von Benz(cd)indolinen wie XI und XII in die entsprechenden, der Lysergsäure nahestehenden Verbindungen hoffen wir bald berichten zu können.

¹⁾ Auf die Darstellung dieser Verbindungen werden wir in einem andern Zusammenhang zurückkommen.

²⁾ F. C. Uhle & W. A. Jacobs, J. Org. Chem. **10**, 176 (1945).

³⁾ 15. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **32**, 1947 (1949).

Experimenteller Teil.

1. Benz(cd)indolin (V). Eine unter Ausschluss der Luftfeuchtigkeit gerührte Lösung von 1 g Naphtostyryl in 20 cm³ Äthylmorpholin wurde bei 50—60° mit 0,5 g LiAlH₄ versetzt, worauf sich die Lösung zuerst grün und dann fluoreszierend blau färbte. Nach 15 Minuten hydrolysierte man vorsichtig mit Wasser, schüttelte die mit Natronlauge versetzte Lösung mit Äther aus und verdampfte die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung zur Trockne. Das Benz(cd)indolin kristallisierte beim Anreiben des Rückstandes mit Petroläther in nahezu quantitativer Ausbeute. Für die Analyse wurde es im Hochvakuum bei 80° sublimiert.

C ₁₁ H ₉ N	Ber. C 85,13	H 5,85	N 9,03%
(115,19)	Gef. „ 85,18	„ 6,03	„ 8,96%

Das Acetylderivat kristallisierte aus Äther, F. 105—106°.

C ₁₃ H ₁₁ ON	Ber. C 79,16	H 5,62	N 7,10%
(197,23)	Gef. „ 79,12	„ 5,23	„ 7,21%

2. 1-Acetyl-4-piperidino-benz(cd)indolin (X). 1 g 4-Piperidino-naphtostyryl (VII) wurde wie unter 1. reduziert. Die Aufarbeitung ergab ein gelbliches, viskoses Öl, das im Hochvakuum bei 140—150° destilliert wurde. Das Acetylderivat kristallisierte aus Äther in Blättchen vom Smp. 131—132°.

C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O	Ber. C 77,11	H 7,19	N 9,99%
(280,36)	Gef. „ 76,98	„ 6,90	„ 9,95%

3. Acetylderivat von XI. 1 g VIII und 0,5 g LiAlH₄ wurden in 30 cm³ Äthylmorpholin bei 60° eine Stunde gerührt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 0,63 g eines Produktes, das aus Essigester kristallisierte. Die Base wurde sofort in das Acetylderivat übergeführt, das aus Alkohol umkristallisiert wurde. Smp. 153—154°.

C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	Ber. C 70,35	H 6,22	N 8,64%
(324,37)	Gef. „ 70,32	„ 6,42	„ 8,52%

4. Acetylderivat von XII. 0,2 g IX wurden in 20 cm³ Äthylmorpholin gelöst und mit 1 g LiAlH₄ bei 60° 2 Stunden gerührt. Die durch Acetylierung des Reaktionsproduktes dargestellte Diacetylverbindung kristallisierte aus einer Mischung von Methylenchlorid und Alkohol und bildete blassgelbe Blättchen vom Smp. 204—205°.

C ₂₀ H ₂₂ NO ₃	Ber. C 70,98	H 6,55	N 8,28%
(324,38)	Gef. „ 70,97	„ 6,74	„ 8,43%

Zusammenfassung.

Es wird die Reduktion des Naphtostyryls und einiger seiner Derivate mit LiAlH₄ zu den entsprechenden Benz(cd)indolinen beschrieben.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

287. Über Derivate des 1,3,4,5-Tetrahydro-benz(cd)indols.22. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾von **A. Stoll, J. Rutschmann und Th. Petrzilka.**

(28. X. 50.)

Im Verlauf der von uns schon seit Jahren unternommenen Versuche zur Synthese der Lysergsäure erschien es uns wünschenswert, das wegen seiner formalen Beziehung zum Tryptophan interessante 4-Amino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (I) darzustellen. Während wir mit Versuchen zum Aufbau dieser Verbindung beschäftigt waren, erschien die Arbeit von *F. C. Uhle*²⁾, durch welche das 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (II) verhältnismässig gut zugänglich wurde. Damit stand für die Synthese des Aminoketons I ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Verfügung.

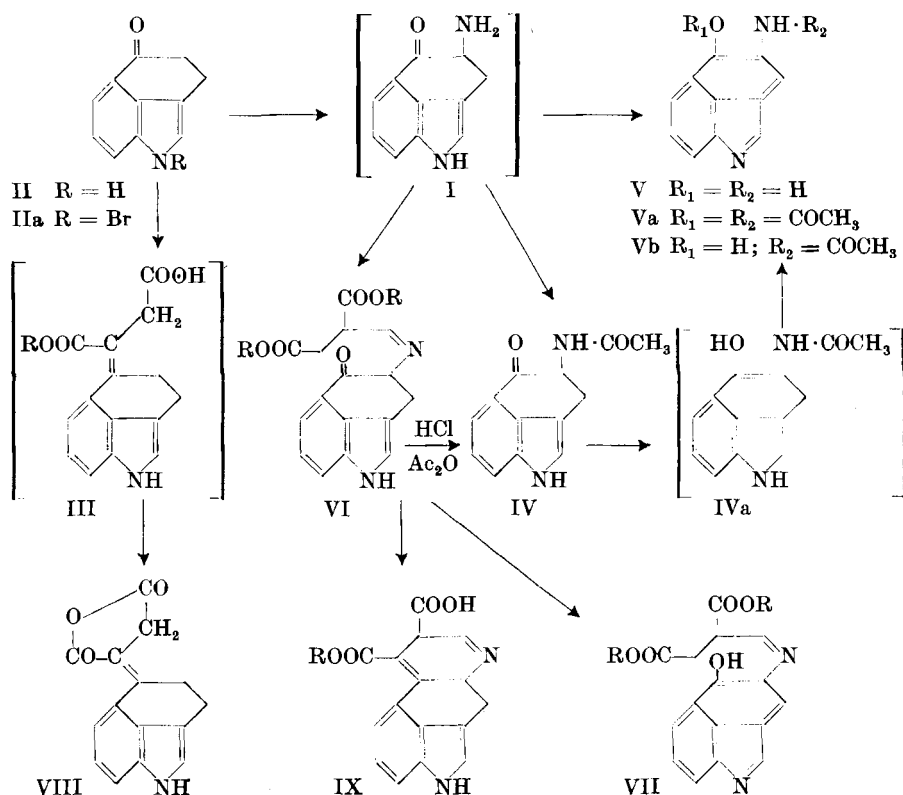
Für die Einführung der 4-Aminogruppe in das Keton II kamen grundsätzlich die Wege über die 4-Brom- oder über die 4-Isonitroso-Verbindung in Betracht. Versuche zur Bromierung von II führten zum N-Monobromderivat IIa, wobei sich die Stellung des Bromatoms u. a. aus der Unfähigkeit der Verbindung, ein N-Nitrosoderivat zu bilden, ergab.

Die Nitrosierung des Ketons in α -Stellung gelang mit Amylnitrit und Kalium-tert.-butylat. Da Versuche zur Isolierung des Nitrosoketons misslangen, reduzierten wir es direkt zum Aminoketon I, welches, da es in freiem Zustand nicht beständig ist, als Hydrochlorid oder Acetylderivat IV isoliert wurde.

Versucht man nämlich aus einer Lösung des Hydrochlorids das Aminoketon durch Alkalien freizusetzen, so entsteht fast momentan eine tief rote Färbung, während die für I charakteristische Blaufärbung mit *Keller's* Reagens nicht mehr auftritt. Die neue Verbindung ist in Lauge mit roter, in Säure mit gelber Farbe löslich und liefert ein Diacetylderivat, $C_{15}H_{12}O_5N_2$ (Va), in dem sowohl die saure als auch die basische Funktion verschwunden ist. Auf Grund dieser Eigenschaften und wegen des Fehlens des für Benz(cd)indoline charakteristischen Verhaltens³⁾ schreiben wir der roten Verbindung die Struktur des Aminophenols V zu, das wir uns durch Enolisierung der Ketogruppe in I und nachfolgende Dehydrierung durch den Luft-sauerstoff entstanden denken. Die Verbindung enthält das bisher un-

¹⁾ 21. Mitt., *Helv.* **33**, 2254 (1950).²⁾ *Am. Soc.* **71**, 761 (1949).³⁾ *A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann*, *Helv.* **33**, 2254 (1950).

bekannte Ringsystem des unhydrierten Benz(cd)indols¹⁾, eines Stickstoffanalogen des Acenaphtylens.



Das 4-Acetylmino-5-oxy-benz(cd)indol (Vb) erhielten wir bei einem erfolglosen Versuch, das Acetylaminoketon IV unter der Wirkung von Kalium-tert. butylat mit Oxalessigester zu kondensieren. Es ist anzunehmen, dass im Verlauf dieser Reaktion das intermediär entstandene IVa durch Luftsauerstoff zu Vb dehydriert wurde.

Anschliessend versuchten wir, ausgehend vom Aminoketon I, den Ring D der Lysergsäure aufzubauen. Nachdem Versuche, die Keto-Gruppe des Acetylmino-ketons IV zu Kondensationsreaktionen zu benutzen, negativ verlaufen waren, kondensierten wir I in schwach saurer Lösung mit Formylbernsteinsäureester und erhielten ein Produkt, dessen Analysenzahlen auf die *Schiff'sche* Base VI hinwiesen. Die Verbindung lieferte bei der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure das Aminoketon-hydrochlorid zurück. Auch VI kann durch Luftsauerstoff, z. B. beim Chromatographieren, zum roten Benz(cd)indol VII dehydriert werden.

¹⁾ Ring Index 1681.

In Modellversuchen hatten wir festgestellt, dass das Keton II in normaler Weise die *Stobbe*-Kondensation mit Bernsteinsäureester eingeht, wobei das Reaktionsprodukt nach Verseifung und Sublimation im Hochvakuum als 1,3,4,5-Tetrahydro-benz(cd)indolyliden(5)-bernsteinsäure-anhydrid (VIII) charakterisiert wurde.

Analog behandelten wir die *Schiff*'sche Base VI und erhielten in guter Ausbeute eine Verbindung der Bruttoformel $C_{18}H_{16}O_4N_2$, die keine Ketonfunktion mehr aufweist und nur noch eine Äthoxylgruppe enthält, sauer reagiert und eine ziemlich beständige *Keller*-Reaktion gibt. Wir schreiben der Verbindung die Konstitution des Ergoldien-(6,9)-8,9-dicarbonsäure-halbesters (IX) zu, der als normales Produkt einer intramolekularen *Stobbe*-Kondensation zu erwarten war. Über weitere interessante Eigenschaften und Reaktionen dieser Verbindung IX werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Experimenteller Teil.

1. 1-Brom-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (IIa). Auf 0,25 g Keton II liess man in Chloroformlösung unter Eiskühlung die molare Menge Brom einwirken, wobei sich ein dunkler Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Chloroform-Methanol in blassgelben Blättchen vom Smp. 160° (Zers.).

$C_{11}H_8ONBr$	Ber. C 52,82	H 3,22	N 5,60%
(250,09)	Gef. „ 53,01	„ 3,51	„ 6,18%

Die Verbindung gibt im Gegensatz zum Ausgangsmaterial schon mit Schwefelsäure allein eine purpurrote Färbung. *Keller*-Reaktion rot.

Das p-Nitro-phenylhydrazon des Ketons kristallisiert aus verdünntem Pyridin in orangefarbenen Kristallen vom Smp. 232° (Zers.).

2. Aminoketon I. Eine Lösung von 1,92 g Kalium in 160 cm³ absolutem tert. Butanol versetzte man mit 8,0 g Keton II und erwärmte 15 Minuten auf 60°. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 10 cm³ Amylnitrit zugetropft. Beim Rühren während 30 Minuten schied sich ein gelbbrauner Niederschlag aus. Man setzte nun 150 cm³ Eiswasser und 80 cm³ Eisessig zu und reduzierte bei einer Temperatur von 0–5° mit 15 g Zinkstaub, indem man 15 Minuten weiterührte. Die so erhaltene Lösung des Aminoketons wurde direkt für die im folgenden beschriebenen Umsetzungen verwendet.

3. Hydrochlorid des Aminoketons I. Die essigsäure Lösung wurde vom unverbrauchten Zinkstaub abfiltriert, mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt und zur Entfernung von Neutralsubstanzen ausgeäthert. Nach dem Einengen der mit Kohle geklärten Lösung auf ein kleines Volumen und längerem Stehen im Eisschrank kristallisierten ca. 5 g rohes Hydrochlorid, aus dem durch Umkristallisieren aus Äthanol 3,5 g praktisch reines Produkt erhalten wurden. Smp. 146° (Zers.).

Durch kurzes Schütteln des Hydrochlorids mit Acetanhydrid und etwas Natriumacetat kann das unter 4. beschriebene Acetylaminoketon IV erhalten werden.

4. Acetylaminoketon IV. Auf noch einfachere Weise gelangte man zu dieser Verbindung, indem man ohne vom Zinkstaub abzutrennen mit einer Mischung von 25 cm³ Acetanhydrid und 250 cm³ Chloroform und dann mit 150 g kristallisiertem Natriumacetat in Portionen versetzte. Nach 2stündigem Rühren unter Eiskühlung trennte man

die Chloroformlösung ab, schüttelte die wässrige Schicht noch zweimal mit Chloroform aus, wusch die Chloroformauszüge mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung und verdampfte sie im Vakuum zur Trockne. Beim Umkristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid schied sich 3,3 g hellgelbe Nadeln vom Smp. 207—209° aus.

$C_{13}H_{12}O_2N_2$	Ber. C 68,40	H 5,30	N 12,27%
(228,24)	Gef. „ 68,16	„ 5,27	„ 12,22%

Keller-Reaktion blau, langsam nach grün umschlagend.

Das p-Nitro-phenylhydrazon des Acetylaminoketons kristallisiert aus verdünntem Alkohol in orangen Nadeln vom Smp. 263—264°.

$C_{19}H_{17}O_3N_5$	Ber. C 62,80	H 4,72	N 19,28%
(363,37)	Gef. „ 63,14	„ 5,41	„ 19,02%

5. 4-Acetyl-amino-5-acetoxy-benz(cd)indol (Va). 0,2 g Aminoketon-hydrochlorid löste man in 10 cm³ 2-n. Natronlauge unter Zusatz von etwas Alkohol. Nach einigen Minuten wurde mit Essigsäure auf pH 5 gestellt, mit Essigester ausgeschüttelt und der nach dem Verjagen des Essigesters verbleibende rote, teilweise kristallisierte Rückstand in Acetanhydrid aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Acetanhydrids kristallisierte man den Rückstand aus Alkohol und erhielt gelbe Nadeln, die sich beim Erhitzen im Kapillarrohr von 190° an zersetzten.

$C_{15}H_{12}O_3N_2$	Ber. C 67,15	H 4,51	N 10,44%
(268,26)	Gef. „ 66,72	„ 5,06	„ 10,94%

6. 4-Acetyl-amino-5-oxy-benz(cd)indol (Vb). 40 mg Kalium löste man in 10 cm³ tert. Butanol und versetzte diese Lösung mit 230 mg Acetylaminoketon IV. Nach Zusatz von 0,2 cm³ Oxalessigester liess man die violettrote Reaktionslösung 8 Stunden stehen. Anschliessend versetzte man mit 2 cm³ 2-n. Natronlauge, verdünnte mit Wasser und Äthanol und liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf schüttelte man mit Äther aus, verwarf diese ätherische Lösung, säuerte an und extrahierte wiederum mit Äther. Nach Eindampfen der ätherischen Lösung verblieb ein roter, amorpher Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert wurde. Orangerote Nadeln vom Smp. 252—254°.

$C_{13}H_{10}O_2N_2$ (226,22)	Ber. C 69,01	H 4,45%	Gef. C 68,37; 69,73	H 4,86; 4,35%
-------------------------------	--------------	---------	---------------------	---------------

7. *Schiff*'sche Base VI. Die nach 2. erhaltene Lösung des Aminoketons versetzte man ohne vom Zink abzutrennen mit 150 g kristallisiertem Natriumacetat und 15 cm³ Formylbernsteinsäure-diäthylester und rührte die Mischung unter Eiskühlung 2 Stunden. Die Lösung wurde dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Der Eindampfrückstand lieferte beim Anreiben mit wenig Äthanol und nach längerem Stehen im Eisschrank 5 g rohes VI, das, in Chloroform gelöst, durch Filtration über eine kurze Aluminiumoxyd-Säule und Kristallisation aus Alkohol gereinigt wurde. Die Verbindung kristallisierte in blassorange gefärbten Kristalldrusen vom Smp. 135—137°.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$	Ber. C 64,85	H 6,00	N 7,57	OC_2H_5 24,32%
(370,39)	Gef. „ 65,02	„ 6,46	„ 8,03	„ 21,43%

Keller-Reaktion blau, sehr schnell nach grün ausbleichend.

Durch kurzes Erwärmen einer Lösung von VI in 2-n. Salzsäure und Alkohol erhielt man das Hydrochlorid des Aminoketons zurück, das sowohl als Acetylderivat als auch als dessen p-Nitrophenyl-hydrazon charakterisiert wurde.

8. Benz(cd)indol-Derivat VII. Bei der Elution der für die Reinigung der *Schiff*'schen Base VI benützten Aluminiumoxyd-Säule mit Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, wurde die rote Verbindung VII gewonnen; sie kristallisierte aus Alkohol in prachtvollen Rhomboedern vom Smp. 202—203°.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$	Ber. C 65,20	H 5,47	N 7,60	OC_2H_5 24,46%
(368,38)	Gef. „ 65,22	„ 5,84	„ 7,78	„ 24,13%

9. 1,3,4,5-Tetrahydro-benz(cd)indolylden(5)-bernsteinsäure-anhydrid (VIII). In einer Rührapparatur wurde unter Stickstoff eine Lösung von 1,2 g Kalium in 100 cm³ abs. tert. Butanol bereitet, in der Kälte mit 1,71 g Keton II und 5,0 g Bernsteinsäure-diäthylester versetzt und nun während 90 Minuten zum Kochen erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit Wasser, säuerte mit Phosphorsäure an und schüttelte mit Äther aus. Der Ätherlösung wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung die sauren Anteile entzogen und diese nach Ansäuern erneut in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Lösung erhielt man 3,3 g rohen, öligen Halbester III, der im Gegensatz zum Ausgangsmaterial eine tiefblaue *Keller*-Reaktion zeigte.

Der Halbester wurde durch einstündiges Kochen mit 100 cm³ 2-n. Natronlauge verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 2,05 g rohe Dicarbonsäure als gelbliches Harz, das an der Luft sehr schnell oxydativ verändert wurde.

1 g der rohen Dicarbonsäure wurde im Kugelrohr bei 10⁻⁴ mm und 200° Luftbadtemperatur während 8 Stunden sublimiert. Man erhielt 0,35 g eines hellgelben Sublimates, das aus Aceton in schönen Polyedern vom Smp. 268–270° kristallisierte.

$C_{18}H_{11}O_3N$	Ber. C 71,14	H 4,30	N 5,55%
(253,25)	Gef. „ 71,52	„ 4,56	„ 5,70%

Keller-Reaktion tiefblau.

10. Ergoldien-(6,9)-8,9-dicarbonsäure-halbester (IX). 1,0 g der *Schiff*-schen Base VI wurde in einer Lösung von 0,20 g Kalium in 50 cm³ abs. tert. Butanol unter Stickstoff 40 Minuten gekocht. Dann verdünnte man mit Wasser, säuerte mit Phosphorsäure an und zog mit Chloroform aus. Der Eindampfrückstand der Chloroformlösung lieferte aus Essigester 0,80 g rohes Kristallinat, das aus Alkohol umkristallisiert wurde. Smp. 238–240°.

$C_{18}H_{16}O_4N_2$	Ber. C 66,66	H 4,94	N 8,64	OC_2H_5 13,89%
(324,33)	Gef. „ 66,65	„ 4,99	„ 8,77	„ 14,70%

Keller-Reaktion tiefblau, langsam nach grün umschlagend.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung des Ergoldien-(6,9)-8,9-dicarbonsäure-halbesters ausgehend von 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol über das 4-Amino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol und dessen Kondensationsprodukt mit Formylbernsteinsäureester beschrieben.

Das 4-Amino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol und seine Derivate werden leicht zu den entsprechend substituierten Benz(cd)-indolen dehydriert, womit dieses Ringsystem zum erstenmal synthetisiert wurde.

Die *Stobbe*-Kondensation des 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indols mit Bernsteinsäureester wurde untersucht.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium „Sandoz“, Basel.

288. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

20. Mitteilung¹⁾.

Über das Vorkommen von Vetivazulen im Harn von trächtigen Stuten

von V. Prelog und B. Vaterlaus.

(28. X. 50.)

Bei der Verarbeitung der neutralen Lipide aus dem Harn von trächtigen Stuten fielen immer violett gefärbte Fraktionen auf. Das Absorptionsspektrum dieser Fraktionen im Sichtbaren wies auf die Anwesenheit eines Azulens hin. Bei der in neuerer Zeit durchgeführten Aufarbeitung von Lipiden aus einer grösseren Menge Harn konnten wir schliesslich auf übliche Weise, durch Ausschütteln mit Schwefelsäure und Überführung in das 1,3,5-Trinitro-benzolat, das Azulen aus dem Stutenharn in reinem Zustande isolieren und durch sein Absorptionsspektrum im UV.²⁾ und IR.³⁾ als Vetivazulen identifizieren. Aus 160 000 Liter Harn wurden 20 mg Vetivazulen, also ungefähr 10^{-10} erhalten, was nur dank der sehr typischen Eigenschaften der Azulene möglich war.

Neben Vetivazulen wurden in dem von uns untersuchten Ausgangsmaterial keine anderen Azulene gefunden, was um so auffällender ist, als das Vetivazulen und die Vetivazulen liefernden Sesquiterpene bisher in der Natur nicht oft aufgefunden worden sind.

Wir danken Hrn. Prof. Pl. A. Plattner für ein Vergleichspräparat des Vetivazulens.

Experimenteller Teil.

Wir werden über die Bearbeitung der neutralen Lipide aus 160 000 Liter Stutenharn ausführlich in einer späteren Mitteilung berichten. Die Herstellung der azulenhaltigen Fraktionen soll deshalb in der vorliegenden Abhandlung nur in groben Zügen beschrieben werden: 6,08 kg der neutralen Lipide gaben bei der Destillation im Hochvakuum 1,429 kg eines fluoreszierenden, grünlichen Öls. Dieses wurde durch nochmalige Destillation im Hochvakuum in zwei Fraktionen getrennt: Fraktion I, Sdp. 0,01 mm 93—99,5° (Hickman-Kolben) wog 786 g, Fraktion II, Sdp. 0,01 mm 100—111° (Hickman-Kolben) 648 g.

712 g der Fraktion I destillierte man sorgfältig durch eine hochwirksame *Podbielniak*-Kolonne, wobei 28 Fraktionen von etwa 20 g Gewicht getrennt aufgefangen wurden. Durch chromatographische Analyse der Fraktionen 21, 22, und 23 an Aluminiumoxyd-

¹⁾ 19. Mitt., Helv. **33**, 1276 (1950).

²⁾ Vgl. N. A. Sörensen & F. Hongen, Acta Chem. Scand. **2**, 448 (1948).

³⁾ Für ein unveröffentlichtes Vergleichsspektrum, aufgenommen mit dem *Perkin-Elmer*-Spektrographen, danken wir Herrn W. Meier.

Säulen (Akt. II oder III) erhielt man 1,49 g Petroläther-Eluate, welche intensiv violett gefärbt waren. 1,0 g eines solchen Eluates in 25 cm³ Äther wurden dreimal mit je 25 cm³ 38-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die sauren Auszüge verdünnte man mit der 10-fachen Menge Eiswasser und schüttelte das ausgeschiedene Azulen mit Äther aus. Der Rückstand nach dem Eindampfen der mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen ätherischen Auszüge wurde mit 1,3,5-Trinitrobenzol in alkoholischer Lösung versetzt und der Niederschlag an einer Aluminiumoxyd-Säule (Akt. I–II) zerlegt. Aus den Petroläther-Eluaten erhielt man nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation 12 mg eines tief violetten Öls. Das so gewonnene rohe Azulen wurde in 0,5 cm³ Feinsprit mit 13 mg 1,3,5-Trinitrobenzol versetzt, wobei 14 mg des in langen, kupferroten Nadeln kristallisierenden Vetivazulen-1,3,5-trinitrobenzولاتes ausfielen. Zur Analyse wurde dreimal aus Feinsprit umgelöst. Smp. 151–152°.

$C_{21}H_{21}O_6N_3$ Ber. C 61,30 H 5,15% Gef. C 61,17 H 5,04%¹⁾

Das freie Vetivazulen wurde durch Zersetzen von 6 mg des 1,3,5-Trinitrobenzولاتes an 1 g Aluminiumoxyd (Akt. II) erhalten und durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Das Absorptionsspektrum im sichtbaren Licht wurde in Petroläther mit dem *Loewe-Schumm*-Spektroskop beobachtet und zeigte Absorptionsbanden bei 641 m μ (schw.), 587 m μ (mst.) und 545 m μ (st.). Das mit einem *Beckman*-Spektrophotometer in Petroläther gemessene Absorptionsspektrum im UV. zeigte Absorptionsbanden bei 246 m μ , log ϵ 4,35; 282 m μ , log ϵ 4,62; 290 m μ , log ϵ 4,66; 310 m μ , log ϵ 3,56; 334 m μ , log ϵ 3,46; 350 m μ , log ϵ 3,59 und war mit den früheren gemessenen Absorptionsspektren des Vetivazulens praktisch identisch.

Das mit dem *Perkin-Elmer*-Spektrographen aufgenommene Absorptionsspektrum im IR. war ebenfalls mit dem Absorptionsspektrum eines authentischen Vergleichspräparats identisch.

Zusammenfassung.

Aus Harn von trächtigen Stuten wurde in sehr kleinen Mengen das Vetivazulen isoliert.

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

¹⁾ Die Analyse wurde in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

289. De la volatilité de l'acide orthophosphorique

par Emile Cherbuliez et Jean-Pierre Leber.

(10 IX 50)

On a observé, il y a fort longtemps déjà, que l'acide phosphorique est volatil aux températures élevées. En 1849, *Rose*¹⁾ constate que par calcination prolongée dans un creuset de platine *ouvert*, cet acide se laisse volatiliser complètement. Mais dans ces conditions, ce n'est guère le corps PO_4H_3 comme tel qui se dégage: calciné, l'acide orthophosphorique est déshydraté progressivement par condensation intermoléculaire en acides polyphosphoriques, puis en acide métaphosphorique $(\text{PO}_3\text{H})_n$ qui abandonne encore de l'eau pour fournir des produits ayant la composition centésimale d'un mélange d'acide métaphosphorique et d'anhydride phosphorique²⁾. Ces acides polyphosphoriques hautement condensés dissocient probablement à haute température partiellement en eau et en anhydride phosphorique, dont la forme moléculaire la plus simple, P_4O_{10} , a une tension de vapeur relativement élevée (5 mm à 216°)³⁾. La «volatilité» de l'acide orthophosphorique aux températures élevées est donc très certainement un phénomène complexe, les vapeurs dégagées par la masse en fusion se composant de molécules P_4O_{10} et de molécules d'eau, la présence de molécules PO_4H_3 n'étant pas probable.

Or, nous avons pu constater que déjà à des températures peu supérieures à 100°, l'acide orthophosphorique possède une volatilité décelable. A ces températures, on ne peut guère invoquer une déshydratation allant jusqu'au stade de l'anhydride phosphorique. Les molécules qui quittent la surface de la masse fondue (F. de l'acide orthophosphorique: 42°) doivent ici être de la forme PO_4H_3 .

Lorsqu'on chauffe de l'acide orthophosphorique en vase ouvert à l'air à des températures de 100—150° par exemple, on observe bien une variation de poids, mais cette variation n'est pas un critère de la volatilisation éventuelle de l'acide. En effet, déjà à ces températures PO_4H_3 donne naissance progressivement à des acides polyphosphoriques avec mise en liberté d'eau; lors de chauffes aussi modérées, cette eau ne se dégage pas entièrement à cause de l'hygroscopicité de la masse, qui va croissant avec le degré de condensation des acides polyphosphoriques, et selon les variations du degré hygrométrique de l'air, on constate parfois même des augmentations de poids. Nous avons vérifié la volatilité de l'acide orthophosphorique soit par titrage du résidu, soit par détermination titrimétrique ou colorimétrique de l'acide phosphorique sublimé. Le titrage a été effectué soit après hydrolyse du produit, repris dans de l'eau et porté quelques heures à l'ébullition,

¹⁾ *H. Rose*, Pogg. Ann. Phys. **76**, 1 (1849).

²⁾ *Berzelius*, Lehrbuch II, 64; cité d'après *Gmelin-Kraut's Hdb. d. anorg. Ch.* (7e éd.), I₃, 149.

³⁾ *J. C. Southard & R. A. Nelson*, Am. Soc. **59**, 911 (1937).

soit directement. Dans ce dernier cas, on peut déterminer par titrage différentiel le degré de condensation de l'acide phosphorique¹⁾: dans un acide n-polyphosphorique, chaque atome de P porte encore une fonction fortement acide titrable au méthylorange ou au rouge de méthyle; les atomes de P terminaux de la chaîne en possèdent une deuxième, titrable à la thymolphthaléine, et la troisième fonction acide de l'acide ortho encore présent est dosée par ex. par titrage de l'acidité apparaissant dans la solution neutralisée à la thymolphthaléine, par suite d'une addition de nitrate d'argent²⁾.

Exemple: 1,4738 g PO_4H_3 (15,04 millimoles) chauffés dans un flacon à peser ouvert 168 heures à 100—110° ont perdu 0,0123 g, dont 0,0108 g après 72 heures et 0,0015 g durant les dernières 72 heures. Résultats du titrage du résidu:

<i>Composition du résidu</i>	<i>Bilan du PO_4H_3</i>
PO_4H_3 : 13,7 millimoles = 1,345 g	PO_4H_3 retrouvé comme tel = 1,345 g
$\text{P}_2\text{O}_7\text{H}_4$: 0,45 millimoles = 0,080 g	PO_4H_3 retrouvé comme $\text{P}_2\text{O}_7\text{H}_4$ = 0,088 g
Eau (par différence) = 0,036 g	1,433 g
1,461 g	PO_4H_3 volatilisé = 0,041 g
	Poids initial = 1,474 g

La surface du flacon utilisé était de 4,9 cm², de sorte que la volatilité de l'acide orthophosphorique s'établit dans ces conditions à 0,05 mg/cm²·h.

La production de 0,45 millimoles de $\text{P}_2\text{O}_7\text{H}_4$ correspond à la formation de 0,008 g d'eau; or, le résidu en contenait 0,036 g; il y a donc eu fixation de l'humidité atmosphérique pendant la chauffe, et ceci d'une manière irrégulière comme le montre la marche de la variation de poids.

Dans le tableau suivant sont réunis les résultats de quelques expériences effectuées à 130° et dans lesquelles de l'acide phosphorique (une vingtaine de grammes) fut chauffé dans un récipient placé dans une étuve cylindrique de 20 cm de diamètre et de 17 cm de hauteur intérieurs, le récipient étant placé sur une grille à 5 cm au-dessus du fond de l'étuve constituée par un corps de chauffe électrique. Le contact avec l'atmosphère se faisait par un trou de 8 mm de diamètre, percé dans le couvercle et laissant passer le thermomètre dont la boule se trouvait à côté du récipient. Un essai a montré que ce thermomètre indiquait bien la température du liquide contenu dans le récipient. Dans les conditions de l'expérience, des courants de convection très appréciables, sur le rôle desquels nous reviendrons, s'établissaient dans l'étuve.

Tableau I.

La volatilité est de nouveau exprimée en mg par cm² de surface du liquide et par heure.

Récipient	Durée h.	Perte de PO_4H_3 en mg/cm ² ·h.	Teneur du résidu en PO_4H_3 non condensé
Cristallisoir	89	0,15	91%
Cristallisoir	280	0,03	55%
Capsule de Pt	64	0,13	87%
Capsule de Pt	100	0,09	81%
Capsule de Pt	190	0,15	81%

Perte moyenne à 130°: 0,11 mg/cm²·h.

¹⁾ Pour les calculs voir E. Cherbuliez & H. Weniger, *Helv.* **28**, 2007 (1946).

²⁾ Selon G. Brünisholz, *Helv.* **30**, 2028 (1947).

Le dernier essai du tableau I a été exécuté, non pas avec PO_4H_3 pur, mais avec un produit contenant déjà de l'acide pyrophosphorique et obtenu par déshydratation d'acide phosphorique à une température supérieure à 150° ; cet échantillon titrait 90,5% PO_4H_3 + 9,5% $\text{P}_2\text{O}_5\text{H}_4$; après la chauffe, le résidu contenait 80,7% PO_4H_3 , 16,9% $\text{P}_2\text{O}_5\text{H}_4$ et 2,4% d'eau. La présence d'une certaine proportion d'acide pyro n'entrave donc pas la volatilisation de l'acide ortho; mais lorsqu'on arrive à n'avoir plus qu'environ la moitié de PO_4H_3 (2e ligne du tableau I), la vitesse de volatilisation tend évidemment à baisser.

Les quantités d'acide phosphorique volatilisées ont été dans ces essais de l'ordre de 1% ou moins de la substance mise en œuvre, et leur détermination par différence de deux titrages n'est donc pas très précise.

Pour confirmer nos résultats, nous avons dosé directement (voir tableau II) l'acide orthophosphorique condensé à partir des vapeurs, en utilisant un dispositif comportant deux éprouvettes à filtrer emboîtées l'une dans l'autre, l'éprouvette extérieure servant de récipient et étant plongée dans un bain chauffé, l'éprouvette intérieure servant de condensateur (à l'aide d'une circulation d'eau froide) et étant placée de manière que son extrémité inférieure se trouvât à 1—2 mm de la surface du PO_4H_3 fondu. L'éprouvette extérieure pouvait être évacuée.

Tableau II.

Température	Durée de chauffe	Pression	Volatilité en $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h.}$
130—140°	8 h. 30	0,01 mm Hg	0,14
110—120°	8 h.	0,05 mm Hg	0,22
130—140°	53 h. 30	720 mm Hg	0,03

L'acide recueilli dans le 2e essai de cette série a été identifié avec de l'acide orthophosphorique par titrage des trois fonctions acides.

Les résultats acquis sous vide confirment l'ordre de grandeur de la volatilité découlant des essais du tableau I. Le résultat beaucoup plus faible du dernier essai fait à la pression ordinaire (et confirmé par une répétition) est intéressant; à notre avis, il met en évidence le rôle de la diffusion et de la convection des gaz dans la volatilisation constatée de l'acide phosphorique. Lorsqu'on chauffe de l'acide phosphorique, la couche gazeuse adjacente à la surface du liquide se sature de vapeurs de PO_4H_3 , et une évaporation ultérieure ne peut se faire que dans la mesure où il y aura diffusion des molécules de PO_4H_3 de cette couche dans les couches supérieures, ou balayage de la couche inférieure, saturée, par des courants de convection. Dans une enceinte relativement grande (première série d'essais), ces courants sont très marqués. Dans l'appareil utilisée pour la deuxième série, la convection est d'autant plus marquée que la pression du travail est plus élevée. Mais ici, le tube condensateur, refroidi, produit un courant descendant le long de ses parois pour s'élever le long des parois du tube extérieur, chauffé, ce qui souffle positivement les vapeurs de PO_4H_3 loin des parois du tube condensateur, intérieur. En travaillant à la pression ordinaire, les molécules de PO_4H_3 rencontrent donc à la fois l'obstacle des molécules de l'air et celui d'une convection défavorable.

Nous avons encore tenté une estimation de la tension de vapeur de l'acide orthophosphorique à 130° , par comparaison avec d'autres corps. Comme tels, nous avons choisi le glycérol, et le phosphate de phényle.

Déterminées dans des conditions identiques, les volatilités à 130° s'établissent à:

PO_4H_3 (p. m. 98)	0,11 $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h.}$
$\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$ (p. m. 92)	4,4 $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h.}$
$\text{PO}_4(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ (p. m. 326)	0,19 $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h.}$

Les poids moléculaires du glycérol et de l'acide orthophosphorique sont si voisins que les vitesses de diffusion de ces deux corps peuvent être considérées comme identiques, en première approximation. La volatilité 40 fois moindre de l'acide orthophosphorique doit donc correspondre à une tension de vapeur moindre dans la même proportion. D'après les données de *A. Richardson*¹⁾, la tension du glycérol est d'environ 1,2 mm à 130°, ce qui donnerait pour PO_4H_3 à cette même température 0,03 mm. Dans un travail plus récent, *Zilbermann & Granovskaya*²⁾ indiquent pour le glycérol des tensions nettement inférieures entre 15–80°, de sorte que cette valeur de 1,2 mm, et partant la tension estimée de l'acide orthophosphorique de 0,03 mm, peut être considérée comme une limite supérieure d'estimation.

Pour le phosphate de phényle, nous ne possédons que les données suivantes: $E_{11} = 245^\circ$; $E_{0,015} = 164^\circ$. Par extrapolation, on obtient pour $\text{PO}_4(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ à 130° une tension de vapeur estimée à 0,003 mm. Toutefois, la pression mesurée lors de la détermination est celle qui règne après condensation des vapeurs; à l'endroit où la température a été prise; dans la vapeur fluente, la pression était certainement plus élevée. Le chiffre de 0,015 mm, et celui extrapolé de 0,003 mm, est certainement trop faible. Considérant que la vitesse de diffusion des molécules de $\text{PO}_4(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ à l'état gazeux, doit être $\sqrt{326/98} = 1,8$ fois plus petite que celle des molécules de PO_4H_3 , et admettant que l'effet de la diffusion (plus lente) se superpose entièrement à celui de la tension de vapeur dans la volatilisation, on en arrive à la conclusion qu'à tensions égales, $\text{PO}_4(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ doit se volatiliser, dans nos conditions expérimentales, au maximum 1,8 fois plus lentement que PO_4H_3 . Or à 130°, la volatilisation du phosphate de phényle est $0,19/0,11 = 1,7$ fois plus rapide que celle de l'acide orthophosphorique; la tension du premier corps doit donc être au maximum $1,7 \times 1,8 = 3$ fois plus grande que celle du second. Cette estimation, qui fournit une limite inférieure, conduit pour PO_4H_3 à une tension de 0,001 mm à 130°.

On peut donc dire que la tension de l'acide orthophosphorique à 130° doit être de l'ordre de quelques millièmes de mm.

Une comparaison entre l'acide orthophosphorique et quelques autres acides minéraux polyhydroxylés offre un certain intérêt. $\text{B}(\text{OH})_3$ possède une tension de vapeur perceptible déjà à 100° puisque ce corps est entraîné par la vapeur d'eau. L'acide silicique ($\text{Si}(\text{OH})_4$) — ou peut-être sa forme méta $\text{SiO}(\text{OH})_2$ — monomoléculaire est également volatil à la vapeur d'eau³⁾. Vue sous cet angle, la volatilité de PO_4H_3 , telle que nous l'avons constatée, n'a rien d'improbable.

RÉSUMÉ.

L'acide orthophosphorique possède à 130° une tension de vapeur de l'ordre de quelques millièmes de millimètre, ce qui explique sa volatilité perceptible à cette température.

Laboratoire de chimie pharmaceutique
de l'Université de Genève.

¹⁾ Soc. **49**, 761 (1886) (interpolation graphique des chiffres, p. 764).

²⁾ J. Phys. Chem. (URSS.) **14**, 759 (1940); cité d'après Chem. Abstr. **35**, 3867⁴ (1941).

³⁾ *R. Willstätter, H. Kraut & L. Lobiger*, B. **62**, 2027 (1929) et travaux antérieurs de *Willstätter* et coll., cités dans ce mémoire.

Errata.

Helv. **33**, 942 (1950), Abhandlung Nr. 126 von *H. Deuel*, *R. Leuenberger* und *G. Huber*, Formel des Carubins: Die O-Brücken der glykosidischen Bindungen in der Polymannose-Hauptkette sind gerade in umgekehrter Richtung zu schreiben.

Helv. **33**, 1466 (1950), Abhandlung Nr. 190 von *E. Schlittler* und *H. Schwarz*, 6. Zeile von oben, lies: $C_{20}H_{20}O_3N_2 + CH_3CH_2OH$, anstatt: $C_{20}H_{20}O_3N + CH_3CH_2OH$. Ibid. S. 1476, unterste Analysenresultate, lies: $C_{21}H_{26}O_3N_2$ und $C_{21}H_{26}O_4N_2$, anstatt: $C_{21}H_{22}O_3N_2$ und $C_{21}H_{22}O_4N_2$.

Helv. **33**, 1520 (1950), mémoire N° 198 de *M. Stoll*, *P. Bolle* et *L. Ruzicka*, 5e ligne, lire: iodure d'éthyle, au lieu de: iodure de méthyle.

Helv. **33**, 1690 (1950), mémoire N° 218 de *R. Jeanloz* et *E. Forchielli*, 14e ligne du texte, lire: 1-glucosaminido-4-glucosamine, au lieu de: L-glucosaminido-4-glucosamine; p. 1692, 7e ligne, lire: ..., n étant ..., au lieu de: ..., n'étant ...

In der Arbeit von *G. Anner* und *K. Miescher* „Über Steroide“, 98. Mitteilung in Helv. **33** (1950), ist auf Seite 1382, Zeile 6 von unten, und auf Seite 1385, Zeile 3 von unten, „Ketobande“ durch „Phenolbande“ zu ersetzen.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

DDT and newer persistent insecticides. By *T. F. West*, D. Sc., Ph. D. (Lond.), F. R. I. C., and *G. A. Campbell*, M. Sc. (Leeds), F. R. I. C. Second edition revised. XVI + 632 pages, 15 × 22 cm. *Chapman & Hall Ltd.*, 37 Essex Street, London W. C. 2, 1950. Price bd. sh. 50/— net.

Die Welt der chemischen Körper bei hohen und tiefen Temperaturen und Drucken. Von *Ernst Jänecke*, Prof. Dr. Phil., Dr.-Ing. h. c. Heidelberg. 122 Seiten, 16 × 23,5 cm. 82 Diagramme und 18 Tafeln. *Verlag Chemie G. m. b. H.*, Weinheim/Bergstr., 1950. Preis Ganzleinen DM 12.20.

E. CHERBULIEZ, Président
Laboratoire de Chimie pharmac. de
l'Université, Genève.

W. D. TREADWELL, Vize-Präsident
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

E. BRINER, Lab. de Chim. techn., théor. et
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de l'Uni-
versité, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1950 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.