

Die Gewinnung der sauren Produkte aus Geraniol ist z. B. folgendermaßen durchgeführt worden⁹⁷⁾: Der Harn wird zunächst mit gesättigtem Barytwasser versetzt, solange noch ein Niederschlag ausfällt, bis zum beginnenden Sieden erhitzt, abgesaugt und die Fällung mit heißem Wasser gewaschen. Nach dem Versetzen des Filtrats mit Bleiessig (bis nichts mehr ausfällt) wird die Bleifällung kalt filtriert, mit kaltem Wasser gewaschen und in der Kälte mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die Bleisulfidniederschläge werden 3—4 mal mit Wasser ausgekocht und die erhaltenen Lösungen zusammen mit dem ersten Filtrat eingeeengt. Dabei scheidet sich die *Hildebrandt-Säure* zum allergrößten Teil in schneebulumenartigen Nadelchen ab; nur eine kleine Menge findet sich in dem ausfallenden, dunkelbraun gefärbten Öl, aus welchem die *Dihydro-Hildebrandt-Säure* durch Aufnahme in Äther, Verdampfen des Lösungsmittels, Entfärbung ihrer wässrigen Lösung mit Tierkohle isoliert wird (Gesamtausbeute an beiden Säuren 27% d. Th.).

Zur vollständigen Gewinnung der im Harn enthaltenen ätherlöslichen Stoffe⁹⁸⁾ und Unterscheidung von gepaarten und nicht gepaarten Anteilen wird der schwach alkalisch reagierende Harn zunächst unverändert mit Äther ausgezogen, dann nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion 20 min zum Sieden erhitzt und nochmals erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Säuren werden mit verdünnter Natronlauge den beiden Ätherextrakten entzogen, die Neutralteile nach dem Waschen, Trocknen

und Verdampfen gewonnen. Die weitere Reinigung geschieht durch Destillation im Hochvakuum.

Schlüß.

In dem vor hundert Jahren in Liebigs Annalen gedruckten Aufsatz über „Das enträtselte Geheimnis der geistigen Gährung“⁹⁹⁾ beschreibt S. C. H. Windler (F. Wöhler), wie Bierhefe sich zu kleinen Tieren entwickelt, in Gestalt einer *Beindorf-schen* Destillierblase (ohne den Kühlapparat), die durch ihren mit Borsten besetzten Saugrüssel Zucker fressen und aus dem Darmkanal Weingeist, aus den Harnorganen Kohlensäure entleeren. Die Satire galt den mikroskopischen Beobachtungen von Th. Schwann und Cagniard de Latour.

Die „mechanistische“ Auffassung Liebigs ist unterdessen schon längst mit der „vitalistischen“ Theorie zusammengeschmolzen, und heute zweifelt der Chemiker nicht daran, daß Mikroorganismen, wie in diesem „Spaß über die Gährung“¹⁰⁰⁾, als chemische Fabriken, d. h. zur Durchführung spezifischer Umsetzungen angewendet werden können, und er erwartet durch weitere Untersuchung ihres Stoffwechsels und ihrer Fermentsysteme die Auffindung neuer Möglichkeiten.

Einr. 11. Juni 1940. I.A. 691

⁹⁷⁾ R. Kuhn, F. Köhler u. L. Köhler, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **242**, 171 [1936].
⁹⁸⁾ F. G. Fischer u. H. J. Bieling, ebenda im Druck; H. J. Bieling, Diss., Würzburg 1939.

⁹⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. **29**, 100 [1839].

¹⁰⁰⁾ J. Liebigs Brief an F. Wöhler vom 18. Nov. 1838.

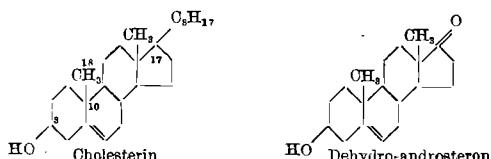
Übergang von Sterinen in aromatische Verbindungen*)

Von Dr. H. H. INHOFFEN

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering A. G., Berlin

Die Sterine sind bekanntlich alicyclische Verbindungen mit dem charakteristischen Vierringsystem des Cyclopentano-polyhydro-phenanthrens. Sie enthalten am Kohlenstoffatom 17 eine paraffinartige Seitenkette, im Ringsystem am Kohlenstoffatom 3 eine sekundäre Alkoholgruppe und können ein- oder mehrfach ungesättigt sein; das bekannteste Sterin des Tierreiches ist das Cholesterin.

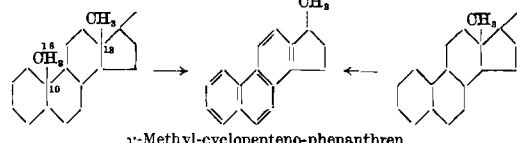
Abb. 1.



Zur Gruppe der Steroide zählt man heute allgemein alle Verbindungen, die ein solches Vierringsystem besitzen, die jedoch am Kohlenstoffatom 17 außer durch einen aliphatischen Rest auch andersartig substituiert sein können, wie z. B. beim Dehydro-androsteron lediglich durch ein Sauerstoffatom.

Für die Kennzeichnung einer Verbindung als Steroid hat man eine besondere Aromatisierungsreaktion mit Erfolg herangezogen, nämlich die Selendehydrierung von *Diels*¹⁾. Sterine bzw. Steroide, wie z. B. Herzgiftgenine, Saponagine, werden hierbei zum γ -Methyl-cyclopenteno-phenanthren abgebaut.

Abb. 2.



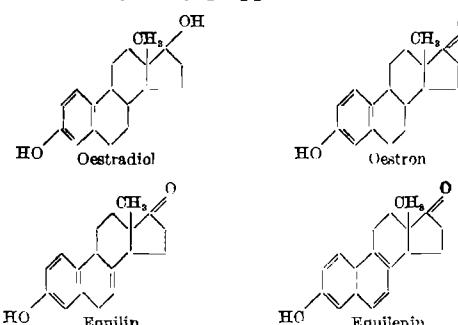
Diese Überführung in die aromatische Verbindung γ -Methyl-cyclopenteno-phenanthren war bereits vielfach für die rasche Konstitutionsaufklärung vieler Verbindungen und Naturstoffe von außerordentlicher Bedeutung²⁾.

Ein charakteristisches Konstitutionsmerkmal der Sterine und der überwiegenden Zahl der Steroide sind die beiden angulären Methylgruppen an den Kohlenstoffatomen 10 und 13. Im Methyl-cyclopenteno-phenanthren ist nur das quartäre Methyl von C₁₀ durch Wanderung an das nicht ringverknüpfende Kohlenstoffatom 17 erhalten geblieben; das

von C₁₀ ist bei der Selenbehandlung abgespalten worden. Man kann hieraus ersehen, daß auch Steroide, die von vornherein kein Methyl am Kohlenstoffatom 10 tragen, bei der Selenbehandlung γ -Methyl-cyclopenteno-phenanthren liefern können.

Es gibt eine Gruppe von Steroiden, denen diese Methylgruppe am Kohlenstoffatom 10 fehlt; das sind die Verbindungen der Östranreihe. Hierzu gehören die Vertreter der Follikelhormongruppe, das Östradiol und das Östron, die im Ovarium wichtige Funktionen auszuüben haben, und ferner auch das im Harn trächtiger Stuten vorkommende Equilin und Equilenin. Das in der Placenta vorkommende Östriol besitzt noch eine Hydroxylgruppe an C₁₆.

Abb. 3.



Das Fehlen dieser Methylgruppe steht in Zusammenhang mit einem anderen besonderen Merkmal dieser Stoffe, sie enthalten einen bzw. zwei Benzolringe, stellen also einen ersten Übergang des voll alicyclischen Ringsystems in ein partiell aromatisches System dar. Denn eine Dehydrierung, z. B. der Ringe A und/oder B zu einem Benzol- oder Naphthalin-System kann erst erfolgen, wenn die anguläre Methylgruppe von dem ringverknüpfenden Kohlenstoffatom 10 entfernt ist.

Aus diesem Grunde führte auch die Dehydrierungsmethode von Zelinsky³⁾, nämlich Erhitzen mit Platin, bei Sterinen zu keinem positiven Ergebnis. Nach dieser Methode werden nur Hexamethylenderivate ohne quartäres Kohlenstoffatom zu Benzolderivaten dehydriert, dagegen nicht Cyclopentan- und Cyclohexanderivate mit quartärem Kohlenstoff, wie z. B. das 1,1-Dimethyl-cyclohexan.

In der Stabilisierung der hydroaromatischen Natur der überwiegenden Zahl der Steroide kommt die wesentlichste Bedeutung der beiden quartären Methylgruppen zum Ausdruck: sie sollen die Aromatisierung des alicyclischen Ringsystems verhindern.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3121 [1911]; **45**, 3677 [1912]; **56**, 787, 1716 [1923] usw.

²⁾ Vorgetragen am 12. Juli 1940 in Jena in der Sitzung des Bezirksvereins Thüringen des VDCh und am 18. Juli 1940 in der Münchener Chemischen Gesellschaft.

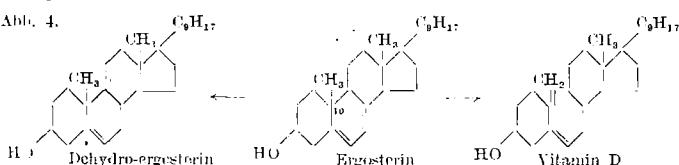
³⁾ Diels, Gädke u. Körding, Liebigs Ann. Chem. **459**, 1 [1927].

⁴⁾ Vgl. hierzu auch Dane, „Synthesen in der Reihe der Steroide“, diese Ztschr. **52**, 655 [1939].

Ist ein Ring erst einmal aromatisch, so wird eine weitere Dehydrierung des benachbarten Ringses leicht möglich. Eine Bestätigung hierfür bildet die Ausscheidung des Equilins und vor allem des Naphtholderivats Equilenin im Stutenharn; beide Stoffe werden als biochemische Dehydrierungsprodukte des Östradiols bzw. Östrons aufgefaßt. Auch *in vitro* ist eine solche Umwandlung gelungen. Dirscherl u. Hanusch⁴⁾ haben das Equilin durch Kochen mit Palladiummohr in alkoholischer Lösung glatt in Equilenin übergeführt. Eine rein chemische Umwandlung des Östrons zu Equilenin ist bisher noch nicht durchgeführt worden.

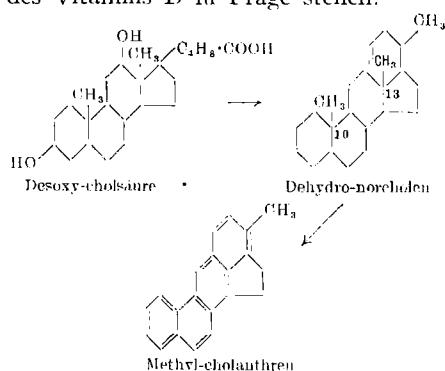
Welche Bedeutung eine Stabilisierung des alicyclischen Ringsystems besitzt bzw. besitzen kann, sei an folgenden Beispielen erläutert.

Abb. 4.



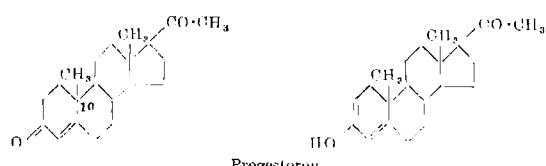
Das Ergosterin besitzt im Ring B zwei Doppelbindungen; seine wichtigste Eigenschaft ist, wie Windaus⁵⁾ entdeckt hat, die Fähigkeit, unter dem Einfluß ultravioletten Lichtes in das antirachitische Vitamin D überzugehen (Abb. 4). Andererseits ist das Ergosterin leicht dehydrierbar zu stärker ungesättigten Verbindungen; es wird z. B. durch Mercuri-acetat glatt in Dehydro-ergosterin⁶⁾ übergeführt. Wäre die Methylgruppe am Kohlenstoffatom 10 nicht vorhanden, so würde das Ergosterin als ein Derivat des Benzols übergehen und so die Bildungsmöglichkeit des Vitamins D in Frage stellen.

Abb. 5.



Methyl-cholanthren, ein aromatischer Kohlenwasserstoff, den Wieland u. Dane⁷⁾, ausgehend von Desoxy-cholsäure, aus Dehydro-norcholesterol durch Dehydrierung dargestellt haben (Abb. 5), ist eine der am stärksten krebserregenden Substanzen, die wir kennen. Seine Bildung wird hier durch die sehr energische Selenreaktion herbeigeführt; seine Entstehung im menschlichen und tierischen Organismus ist durch die beiden Methyle sicherlich außerordentlich erschwert, wenn nicht sogar unmöglich gemacht. Allerdings ist ein eindeutiger Beweis noch nicht dafür erbracht, daß unter besonderen pathologischen Bedingungen in der Zelle aus Sterinen Methylcholanthren oder ein verwandter Kohlenwasserstoff gebildet wird und dieser die Zelle krebsig entarten läßt.

Abb. 6.

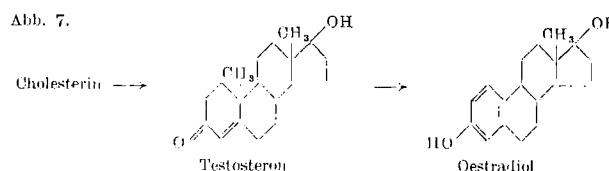


Nelinen wir schließlich noch das Progesteron, das Hormon des Corpus luteum, das ebenfalls als ein Dihydrobenzolderivat aufgefaßt werden kann (Abb. 6). Die Methylgruppe am Kohlenstoffatom 10 verhindert bzw. erschwert die Dehydrierung zu einem Phenol und erhält somit die kostbare Eigenschaft des Progesterons als schwangerschaftserhaltender Faktor.

⁴⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **233**, 13 [1935]; **236**, 131 [1935].
⁵⁾ Windaus u. Heß, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1927**, 175.
⁶⁾ Windaus u. Linsert, Liebigs Ann. Chem. **465**, 157 [1928].
⁷⁾ Wieland u. Dane, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **210**, 243 [1938].

Es gibt nun einen Fall, wo es der Chemiker gerade erreichen möchte, die Methylgruppe vom Kohlenstoffatom 10 des Viertringsystems zu entfernen und somit den Weg für die Aromatisierung des Ringes A frei zu machen: Die Umwandlung des männlichen Hormons Testosteron in das weibliche Hormon Östradiol.

Abb. 7.

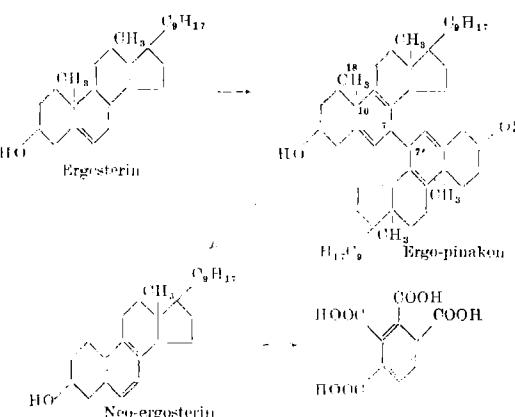


Während die natürlichen Sexualhormone Testosteron und Progesteron schon seit einiger Zeit durch Abbau und Umwandlung des Cholesterins gut erhältlich sind, ist es bisher noch nicht gelungen, Cholesterin bzw. Testosteron in Östradiol überzuführen.

Es handelt sich bei diesem Problem im wesentlichen darum, aus dem großen und kompliziert aufgebauten Kohlenstoffverband des Sterinvierlingsystems die normalerweise sehr fest haftende und oxydativ kaum angreifbare Methylgruppe am Kohlenstoffatom 10 herauszunehmen.

Bei Inangriffnahme dieses Problems waren zwei Aromatisierungsreaktionen bekannt, deren besondere Natur zu der Hoffnung ermutigte, daß eine Lösung möglich sein müsse. Die eine, die Windaus u. Borgeaud⁸⁾ vom Ergosterin über das sog. „Ergo-pinakon“ zum Neo-ergosterin geführt hatte, sieht folgendermaßen aus: Bestrahlt man Ergosterin in alkoholischer Lösung mit Sonnenlicht in Abwesenheit von Sauerstoff und Anwesenheit von Sensibilisatoren, wie Eosin, so findet eine Dehydrierung des Ergosterins statt, und es scheidet sich das schwer lösliche dimolekulare „Ergopinakon“ ab; das Eosin

Abb. 8.



wird hierbei zu Leuko-eosin reduziert (Abb. 8). Wird dieses „Ergopinakon“, das man auch als Di-ergosterin bezeichnen kann, erhitzt, so zerfällt es unter Bildung von Neo-ergosterin, wobei nahezu 50% Methan abgespalten werden⁹⁾. Bei dieser Reaktion, die bereits in siedendem Essigsäureanhydrid vor sich geht, wird also die Dimolverbindung wieder zerlegt, wobei eine Molekülhälfte unter Methanabspaltung in Neo-ergosterin übergeht; die Reaktionsprodukte aus der anderen Hälfte sind noch nicht ausreichend charakterisiert¹⁰⁾. Die aromatische Natur des Neo-ergosterins geht aus seinem Spektrum sowie aus dem Abbau zu Benzoltetracarbonsäure mittels konz. Salpetersäure hervor^{8,11)}.

Es schien nicht zweifelhaft, daß diese außergewöhnliche Reaktion mit der Anzahl und der Lage der Doppelbindungen im Ringsystem in Zusammenhang stehen müsse. Versucht man nämlich, die gleiche Aromatisierung beim Ergosterin selbst durchzuführen, so setzt die Methanabspaltung erst bei 250°, also sehr viel höherer Temperatur ein. Neo-ergosterin konnte aus dem hierbei entstandenen Reaktionsgemisch bisher nicht isoliert werden, wohl infolge der zahlreichen Reaktions- und Zersetzungssprodukte. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß eine gewisse Menge Neo-ergosterin entstanden ist. Geht man noch einen Schritt weiter und erhitzt ein im Ringsystem nur einfach

⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. **460**, 235 [1928].

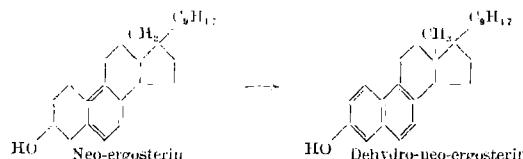
⁹⁾ H. H. Inhoffen, ebenda **497**, 130 [1932]; Naturwiss. **25**, 125 [1937].

¹⁰⁾ T. Ando, Bull. chem. Soc. Japan **14**, 169 [1939]; s. a. O. Kaufmann, Diss., Göttingen 1939.
¹¹⁾ K. Bonstedt, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **185**, 165 [1929].

ungesättigtes Sterin, z. B. α -Dihydro-ergosterin oder Cholesterin, so findet sogar bis etwa 350° noch keinerlei Methanabspaltung statt. Hieraus läßt sich zunächst einmal entnehmen, daß zur Methanabspaltung bei einigermaßen annehmbaren Temperaturen zwei Doppelbindungen in dem zu aromatisierenden Ring notwendig sind. Der spezielle Fall des „Ergopinakons“ hat dann zu der Anschauung geführt, daß die Doppelbindungen sich in solcher Lage zur Methylgruppe am C₁₀ befinden müssen, wie sie von der Schmidtschen Doppelbindungsregel zur Auflockerung von Kohlenstoffbindungen gefordert wird. Diese Regel besagt ja, daß eine Kohlenstoffdoppelbindung die benachbarte C—C-Bindung festigt und die übernächste auflockert. Diese Voraussetzungen sind anscheinend beim „Ergopinakon“ erfüllt. Bei Anwendung der Schmidtschen Doppelbindungsregel erkennt man nämlich, daß sich der auflockernde Einfluß der beiden Kerndoppelbindungen, wie sie im „Ergo-pinakon“ angenommen werden, sowohl auf die Kohlenstoffbindungen C₁₀—C₁₈ als auch C₇—C₇ auswirkt, u. zw. jeweils additiv. Hierdurch ist das Auseinanderbrechen des Di-ergosterin-moleküls an den Kohlenstoffatomen 7 und 10 zu erklären. Die außergewöhnliche Auflockerung der Methylgruppe beim „Ergopinakon“ liegt allerdings noch weiterhin begründet in der dimolekularen Natur dieses Stoffes, wodurch zweifelsohne beim Erhitzen eine erhebliche Spannung im Ring B hervorgerufen wird. Diese Reaktion zeigt eindeutig, daß eine Loslösung der Methylgruppe praktisch möglich ist.

Wird das Neo-ergosterin mit Platin auf 300° erhitzt, so findet glatt eine Dehydrierung des Ringes A statt, und man erhält das Dehydro-neo-ergosterin, ein Naphtholderivat¹²⁾.

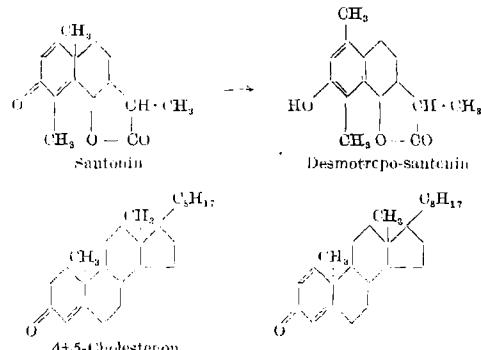
Abb. 9.



Dieser Befund ist ein weiteres Beispiel für die leichte Aromatisierbarkeit des Ringsystems nach der Entmethylierung. Es handelt sich hier um eine analoge Reaktion wie die schon eingangs besprochene Umwandlung des Equilins zum Equilenin.

Die zweite der erwählten Aromatisierungsreaktionen ist eine sehr interessante Umlagerung aus der hydroaromatischen Chemie, nämlich die Umwandlung des Santonins in das Desmotroposantonin durch Einwirkung von starker Salzsäure¹³⁾.

Abb. 10.



Unter dem Einfluß der Mineralsäure wird also die anguläre Methylgruppe zur Wanderung gezwungen und damit der Übergang des Dienons zum Benzolderivat freigesetzt. Das Santonin ähnelt in seinem Bau insofern den ersten beiden Ringen des Sterinvierringssystems, als es an der Verknüpfungsstelle der beiden Ringe ebenfalls eine anguläre Methylgruppe und in p-Stellung hierzu Sauerstoff trägt. Man kann es daher z. B. mit dem Cholestenon vergleichen, nur hat dieses als wesentlichen Unterschied im Ring A eine Doppelbindung weniger.

Diese Reaktion bringt uns auch noch in anderer Hinsicht einen Schritt weiter: Es wird aus einem ungesättigten Keton ein Phenol erhalten, gerade das, was wir brauchen, denn die Follikelhormone sind ja Phenole.

Somit würde das Problem der Überführung eines Sterins bzw. Steroids in ein Phenol bzw. in Follikelhormon programmatisch so aussehen:

¹²⁾ H. Honigmann, Liebigs Ann. Chem. 511, 292 [1934].

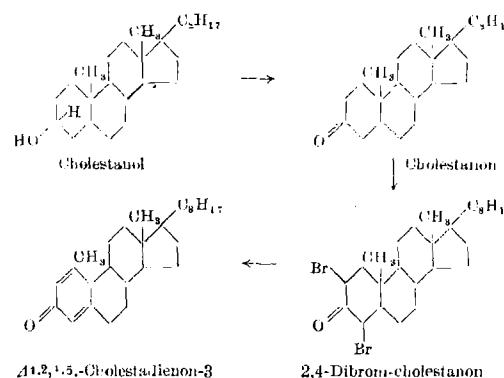
¹³⁾ A. Andreotti, Gazz. chim. ital. 23, 496 [1893]; Clemo, Laworth u. Walton, J. chem. Soc. London 1930, 1110, 2579.

Man stelle ein im Ring A zweifach ungesättigtes Keton der Sterin- oder Androstanreihe dar und erhitze dieses bis zur Methanabspaltung.

Das Vorbild eines solchen zweifach ungesättigten Ketons ist ja das Santonin, das tatsächlich bei etwa 300° beinahe eruptionsartig Methangas abspaltet und hiernach alkalösliche Anteile liefert, die nicht näher untersucht wurden. Mit diesem Ergebnis schien endgültig die Berechtigung erbracht, das Ziel in der dargelegten Richtung zu verfolgen.

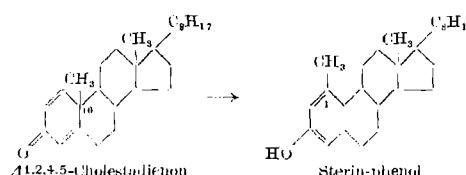
Zur Darstellung der gewünschten, im Ring A zweifach ungesättigten Steroidketone geht man folgendermaßen vor: Man führt z. B. Cholestanon, das aus Cholesterin durch Hydrierung der Doppelbindung und Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe erhältlich ist, durch Behandeln mit 2 Mol Brom in das 2,4-Dibromid über; hierans spaltet man mittels Pyridin oder besser nach der Butenandschen Methode mittels Kollidin 2 Mol Bromwasserstoff ab und gelangt so zum $\Delta^{1,2,4,5}$ -Cholestadienon¹⁴⁾.

Abb. 11.



Mit dem Cholestadienon wurde zunächst die Reaktion durchgeführt, die beim Santonin so glatt geht, nämlich die Methylwanderung. Läßt man auf das Dienon in Essigsäure-anhydridlösung konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur einwirken, so erhält man nach alkalischer Aufarbeitung eine isomere Verbindung, die sich eindeutig als Phenol charakterisieren ließ¹⁵⁾. Das neue Phenol liefert ein Dinitrobenzoat,

Abb. 12.



mittels Dimethylsulfat und Alkali einen Methyläther und kuppelt mit Benzoldiazoniumchlorid zu einem roten Azofarbstoff. Während sich das Ausgangsmaterial leicht hydrieren läßt, nimmt das erhaltene Phenol nur unter energischeren Bedingungen Wasserstoff auf. Das Absorptionsspektrum ist unter Berücksichtigung des Molekulargewichts im wesentlichen gleich dem des Östradiols. Interessant ist das Verhalten des Sterinphenols gegen Alkali; es läßt sich aus seiner ätherischen Lösung mittels Alkali nicht in die wässrige Phase überführen und verhält sich somit wie ein Krypto- bzw. Pseudophenol. Daß die Methylgruppe, wie beim Santonin, an das benachbarte Kohlenstoffatom 1 wandert, ist zwar nicht streng bewiesen, jedoch sehr wahrscheinlich. Das freie Phenol läßt sich nämlich bromieren und das Monobromid ebenfalls noch mit Benzoldiazoniumchlorid kuppeln, so daß also die beiden o-Stellungen zur Hydroxylgruppe frei sein müssen¹⁶⁾. Mit dieser Reaktion ist also grundsätzlich die erwartete Aromatisierbarkeit des Cholestadienons erwiesen.

Welche Bedeutung den beiden Doppelbindungen im Cholestadienon für die Aromatisierbarkeit des Ringes A zu kommt, geht daraus hervor, daß bei der Schwefelsäure-Essigsäureanhydrid-Behandlung des nur einfach ungesättigten Cholestenons lediglich eine Sulfurierung zu einer Sulfosäure stattfindet¹⁷⁾.

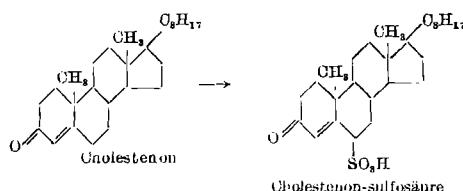
¹⁴⁾ H. H. Inhoffen u. Huang-Minlon, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 1720 [1938]; 72, 1686 [1939]; Butenandt u. Mitarb., ebenda 72, 1617 [1939].

¹⁵⁾ H. H. Inhoffen u. Huang-Minlon, Naturwiss. 28, 756 [1938].

¹⁶⁾ Diese Beweisführung gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, daß die OH-Gruppe noch am C-Atom 3 steht.

¹⁷⁾ Windaus u. Kuhr, Liebigs Ann. Chem. 582, 52 [1937].

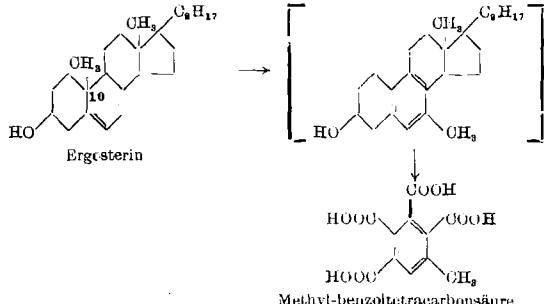
Abb. 13.



Daß die CH_3 -Gruppe am Kohlenstoffatom 10 wandern kann, sei auch noch an folgendem Beispiel gezeigt:

Ergosterin wird durch Kochen mit konz. Salpetersäure zur Methyl-benzol-tetracarbonsäure abgebaut, wie durch Konstitutionsaufklärung der Abbausäure eindeutig bewiesen werden konnte¹⁸⁾. Hier wandert also die Methylgruppe in die p-Stellung des Rings B, wobei man als Zwischenprodukt folgende Verbindung annehmen kann:

Abb. 14.

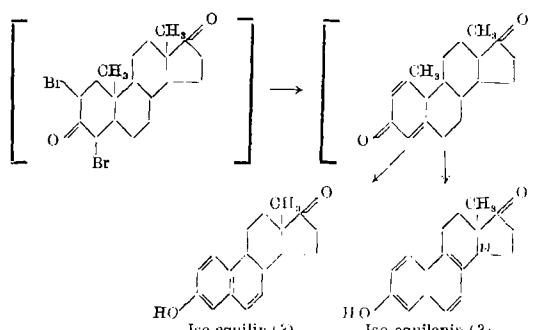


Erhitzt man nun Cholestadienon, so spaltet sich bei 300° tatsächlich Methan ab, jedoch nicht so rasch und so viel, wie erwartet. Eine entsprechende Menge des entmethylierten Phenols ist sicherlich entstanden, bisher jedoch nur in Form eines Öles, das man nicht als einheitlich betrachten kann. Dagegen ließ sich aus dem Gemisch der Erhitzungsprodukte das eben besprochene Sterin-phenol mit der gewanderten Methylgruppe isolieren. Beim Erhitzen des Cholestadienons findet also zu einem Teil Methylabspaltung, zum anderen Teil Methylwanderung statt.

Diese Reaktionen wurden daraufhin in die Androstanreihe übertragen.

Schon vor längerer Zeit wurde Androstandion bromiert, das erhaltene Bromidgemisch mit Pyridin behandelt und das ungereinigte Dienon erhitzt; dabei wurde bei $\sim 300^\circ$ glatt und rasch Methan abgespalten, und es entstand ein kristallisiertes alkalilösliches Phenol, dem seinerzeit die Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$ eines Iso-equilins als wahrscheinlich zuerteilt wurde. Aber auch eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ liegt noch im Bereich des Möglichen. Die bisher verfügbaren Daten sprechen dafür, daß das erhaltene Phenol weder mit Equilin noch Equilenin identisch ist. Seine Eigenschaften kommen denen des Iso-equilenins von Hirschmann u. Wintersteiner²⁰⁾ nahe. Das Iso-equilenin unterscheidet sich vom Equilenin lediglich durch die sterische Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom 14. Zu dieser Reaktion muß noch folgendes bemerkt werden: Die Vorstufe des Androstadienons wurde seinerzeit nicht kristallisiert erhalten. Bei der Bromierung des Androstandions tritt nämlich neben beiden Ketogruppen Brom ein. Hierbei entsteht ein Gemisch von Bromiden, das schwierig zu trennen ist und bei der Pyridinbehandlung naturgemäß ein Gemisch von ungesättigten Ketonen liefert. Die Reaktion muß daher noch mit reinem Androstadienon wiederholt werden.

Abb. 15.



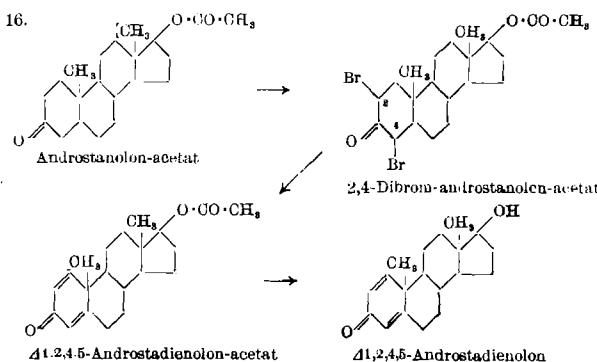
baren Daten sprechen dafür, daß das erhaltene Phenol weder mit Equilin noch Equilenin identisch ist. Seine Eigenschaften kommen denen des Iso-equilenins von Hirschmann u. Wintersteiner²⁰⁾ nahe. Das Iso-equilenin unterscheidet sich vom Equilenin lediglich durch die sterische Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom 14. Zu dieser Reaktion muß noch folgendes bemerkt werden: Die Vorstufe des Androstadienons wurde seinerzeit nicht kristallisiert erhalten. Bei der Bromierung des Androstandions tritt nämlich neben beiden Ketogruppen Brom ein. Hierbei entsteht ein Gemisch von Bromiden, das schwierig zu trennen ist und bei der Pyridinbehandlung naturgemäß ein Gemisch von ungesättigten Ketonen liefert. Die Reaktion muß daher noch mit reinem Androstadienon wiederholt werden.

¹⁸⁾ F. Reindl u. K. Niederländer, ebenda **482**, 264 [1930]; Guiteras, Nakamija u. Inhoffen, ebenda **494**, 124 [1934].

¹⁹⁾ J. biol. Chemistry **128**, 737 [1938].

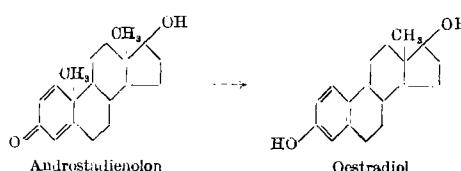
Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde Androstanolon bzw. dessen Acetat benutzt. Hier liefert die Bromierung glatt ein einheitliches 2,4-Dibromid, das bei der Bromwasserstoffabspaltung mit Pyridin bzw. Kollidin leicht in das gut kristallisierende $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadienolon-acetat übergeht. Aus diesem erhält man nach alkalischer Verseifung das freie Androstadienolon²¹⁾.

Abb. 16.



Durch kurzes Erhitzen des Androstadienolons auf etwa 325° kommt man dann zum Ziel: Aus den zu etwa 50 % gebildeten phenolischen Anteilen läßt sich glatt reines Östradiol isolieren, das nach seinen physikalischen, chemischen sowie physiologischen Eigenschaften mit natürlichem Östradiol vollkommen identisch ist (Abb. 17). Zur weiteren Identifi-

Abb. 17.

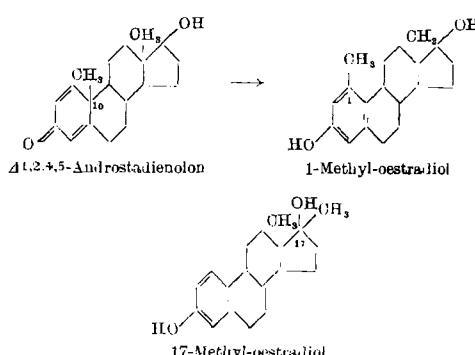


cationierung wurden noch das Diacetat sowie das 3-Monobenzoat dargestellt, die ebenfalls mit den entsprechenden Derivaten des natürlichen Östradiols identisch sind.

Die Bildung von Östradiol ist überraschend, denn man sollte eigentlich eine wasserstoffärmere Verbindung erwarten. Man muß sich daher vorstellen, daß bei dieser Aromatisierung z. T. ein intermolekularer Austausch von Methyl und Wasserstoff stattgefunden hat, dergestalt, daß nach Lösung des Methyls von einem Molekül die frei gewordene Valenz durch ein Wasserstoffatom eines anderen Moleküls unter Bildung von Östradiol abgesättigt wird. Hiermit ist jedoch nur der Teil des Reaktionsgeschehens erläutert.

Mit der Überführung von Cholesterin in Östradiol wird schließlich noch die bereits sehr wahrscheinliche Annahme erhärtet, daß die Folikelhormone bezüglich der asymmetrischen Kohlenstoffatome 8, 9, 13 und 14 stereisch denselben Bau besitzen wie das Cholesterin.

Abb. 18.



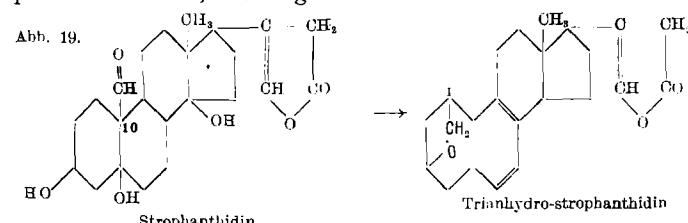
Läßt man auf das Androstadienolon Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure einwirken, so kann man wiederum die Methylgruppe zur Wanderung bringen und erhält das 1-Methyl-östradiol (Abb. 18). Das 1-Methyl-östradiol besitzt praktisch das gleiche Spektrum wie das Östradiol und liefert ebenso wie dieses einen Azofarbstoff, ein Diacetat und mittels Dimethylsulfat und Alkali einen Methyläther. Es besitzt darüber hinaus zwei interessante Eigenschaften: Es läßt sich, wie das Sterinphenol, aus seiner ätherischen Lösung mittels Alkali nicht in

²¹⁾ H. H. Inhoffen, G. Zühlstorff u. Huang-Minlon, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 451 [1940]

die wässrige Phase überführen und ist östrogen unwirksam. Noch mit 1 mg, also der zehntausendfachen Dosis, die beim Östradiol wirksam ist, läßt sich keine Andeutung einer östrogenen Wirksamkeit feststellen. Die physiologische Unwirksamkeit hängt ohne Zweifel mit der verminderten Alkalilöslichkeit zusammen, und diese ist augenscheinlich eine Folgeerscheinung der 1-ständigen Methylgruppe. Wenn man bedenkt, daß das 17-Methyl-östradiol physiologisch ungefähr so wirksam ist wie das Östradiol, so unterstreicht diese Tatsache nochmals den bemerkenswerten Einfluß der 1-ständigen Methylgruppe auf die Eigenschaften des Grundmoleküls.

Zum Schluß seien noch zwei andersartige Aromatisierungsreaktionen aus der Steroidchemie angeführt. Mit Strophanthidin, einem Steroid, das am Kohlenstoffatom 10 an Stelle des Methyls eine Aldehydgruppe trägt, haben Jacobs u. Collins²³⁾ eine interessante Aromatisierung durchgeführt.

Durch Säurebehandlung geht das Strophanthidin über eine Mono- und Dianhydroverbindung in ein Trianhydro-strophantidin über, das folgende Struktur besitzt:



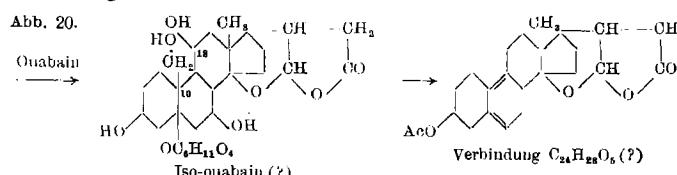
²³⁾ J. biol. Chemistry 63, 123 [1925].

Hier ist die Aldehydgruppe wieder an das Kohlenstoffatom 1 gewandert, dagegen ist diesmal Ring B aromatisch geworden, eine Annahme, die durch das Spektrum und durch Salpetersäureabbau zu Benzoltetracarbonsäure erhärtet werden konnte.

Das Ouabain, ebenfalls ein pflanzliches Herzgift, das am quartären Kohlenstoffatom 18 eine primäre Alkoholgruppe besitzt, kann nach Jacobs u. Bigelow, z. B. über die Isoverbindung, das Iso-ouabain, anscheinend ebenfalls aromatisiert werden²⁴⁾.

Im Verlauf einer noch nicht ganz zu übersehenden Reaktion wird durch Säurebehandlung unter Abspaltung von Zuckerrest und Wasser auch das anguläre Kohlenstoffatom mit der primären Alkoholgruppe abgespalten, u. zw. in Gestalt von Formaldehyd. Fieser hat für diese Reaktion folgende Formulierung vorgeschlagen²⁴⁾; sie bedarf allerdings noch der Sicherung.

Abb. 20.



Die vorstehenden Ausführungen mögen gezeigt haben, welche Fülle von Reaktionen und Problemen mit diesem einen Kohlenstoffatom verknüpft ist.

Eingeg. 8. August 1940. [A. 91.]

²³⁾ J. biol. Chemistry 101, 15 [1933].

²⁴⁾ Chemistry of Natural Products related to Phenanthrenes, S. 294 [1936].

Über die Gewinnung von technischer Cellulose aus der Maisstauda

Von Prof. Dr.-Ing. M. Krajčinović, Ing. J. Zalesow und cand. ing. F. Szücs

Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie an der technischen Fakultät der Universität in Zagreb

Angesichts des von Jahr zu Jahr steigenden Verbrauchs an Cellulose, mit dem der natürliche Nachwuchs an Holz nicht mehr Schritt halten kann, ist man auf der Suche nach anderen, billigen, zur Zellstofffabrikation geeigneten Rohstoffen. So bilden seit Jahrzehnten einige Grasarten ein brauchbares Material. Die ersten Versuche, zu diesem Zwecke auch die Stengel der alljährlich in großen Mengen auftretenden Maispflanze heranzuziehen, wurden in den Jahren nach dem Weltkrieg in Angriff genommen¹⁾.

So schützt das amerikanische Patent von F. C. Atkinson²⁾ ein Verfahren zur Gewinnung von Cellulose aus Maiskolbenhülsen. Das zerkleinerte Rohmaterial wird mit verd. Säure gekocht, ausgewaschen, mit verd. Lauge gekocht, zentrifugiert und mit siedendem Wasser nachgewaschen. Man wiederholt diese Bearbeitungsfolge einige Male, bis man Zellstoff guter Qualität erhält. — J. J. Gähler³⁾ schiedet zur Herstellung von Cellulose aus den Cypraceen, Gramineen und Thypaceen die parenchymatischen Markzellen der Rohfaser durch Reiben und Drücken bei Gegenwart von Wasser ab. — Nach F. Spirandelli⁴⁾ bilden die in großen Mengen anfallenden Maisstengel ein ausgezeichnetes Rohmaterial zur Gewinnung von Cellulose. — B. Dornér⁵⁾ hat ein Verfahren zur Gewinnung von Cellulose aus Stroh, Pflanzenstengeln usw. ausgearbeitet. Das fein zerschnittene, mit Wasser ausgelaupte Material wird im Holländer gemahlen, gewaschen und abgesiebt. Hierauf wird mit einer unter 1%igen Natronlauge behandelt und gewaschen, wodurch SiO₂ und Silicate entfernt werden, und schließlich zur Entfernung der nichtcelluloseartigen Stoffe mit einer etwas stärkeren Lauge — unter 2% — gekocht. Die so erhaltenen Lauge soll wegen des Gehaltes an Pentosanen und dgl. als Viehfutter oder zur Vergärung auf Alkohol tauglich sein. E. F. Huber⁶⁾ hat nach der Überprüfung des Dornerschen Verfahrens in einer in Danville, Illinois, errichteten Versuchsfabrik folgendes festgestellt: Maisstengel können in hinreichender Menge gesammelt und an die Verbrauchsstelle geschafft werden, zu einem Preise, der die betriebsmäßige Verwendung an Stelle des immer knapper werdenden Holzes aussichtsvoll erscheinen läßt. Bei einer Ausbeute von 35—45% des Trockengewichtes liefern die Maisstengel ohne Anwendung von Mahlarbeit ein rein weißes Ganzzeug, das sich für alle Arten Papier eignet und billiger zu stehen kommt als jeder andere Zellstoff. E. R. Darling⁷⁾ (Cornstalk Products Co.) gewinnt Faserstoffmaterial aus Maisstengeln durch Entfernung des Marks. Die

auf 3 Zoll geschnittenen und gereinigten Stengel werden unter Zuführung von Wasser zerkleinert, wobei das Mark fortgeschwemmt wird, während das Fasermaterial zurückbleibt. Der gleiche Erfinder hat⁸⁾ bleichfähigen Papierstoff aus dem zerkleinerten Rohstoff mit 1%iger Natronlauge, die 0.1% Na₂SO₃ enthält, durch zweistündiges Kochen unter Druck und ständiges Umpumpen der Kochflüssigkeit gewonnen. Nach den Erfahrungen von W. Sembritski⁹⁾ bei der Gewinnung von Zellstoff aus Maiskolben und -stengeln bilden die Kolbenblätter das beste Material. Gleichzeitiges Verarbeiten von Kolben und Stengeln mit den Blättern dürfte einen geringeren Stoff ergeben.

Peterson, Fang u. Hixon¹⁰⁾ trennen die Bestandteile des Maisstengels nach der Einwirkung von Alkalien, indem sie vorher den Maisstengel in das 26% betragende Markgewebe und die 63% bildende Faser zerlegen. E. I. du Pont de Nemours¹¹⁾ gewinnt Zellstoff mit einem hohen Gehalt an α -Cellulose (mindestens 95%) aus Maisstengeln, indem nach Entfernung des Marks mit NaOH-Lösung bei steigender Konzentration (6—12%) bei 130—160° im Gegenstrom gekocht wird, wobei die Lauge mindestens 3 Kocher durchströmt.

Die Direzione Superiore del Servizio Tecnico di Artigliera, Roma¹²⁾, besitzt ein Patent zur Herstellung von Cellulose aus Maisstengeln und Blättern. Danach wird das Material mit 6%iger NaOH durch 8—10ständiges Kochen im Autoklaven bei 3—4 at aufgeschlossen. Sodann befreit man die Masse durch Wäsche vom Alkali und erhält ein Produkt mit 85% α -Cellulose. Anschließende weitere Behandlung mit ~ 12%iger NaOH kommt unter ständigem Rühren zur Ausführung. Nach der folgenden Waschung werden die letzten Reste Alkali durch Neutralisation mit Salz- oder Schwefelsäure entfernt. Die Ablauge kann in den Prozeß zurückgeführt werden. Das so erhaltene Produkt zeigt einen Gehalt von 95% α -Cellulose und kann zur Nitrierung oder zur Herstellung von Kunstseide Verwendung finden. A. Contardi u. B. Ciocco¹³⁾ gewinnen ein α -cellulosreiches und aschenarmes Produkt, indem sie 100 kg gewaschenes Maisstroh ~ 10 h mit 500—600 l 1.5%iger Natriumbisulfatlösung im Autoklaven bei 4 at kochen. Die Nachbehandlung erfolgt bei 2—3 at mit einer 3 kg NaOH enthaltenden Lösung. — S. Marconi u. J. Ruspi¹⁴⁾ stellen Cellulose aus Reis-, Mais- und Haferstroh her, indem der durch Waschen, Schneiden und Quetschen in Brei verwandelte Rohstoff in eine Lösung von Ca(OH)₂, Soda oder dgl. eingetragen, kräftig durchgemischt und auf 100° erhitzt wird.

¹⁾ Vgl. hierzu a. H. Rüsch, „Über die Möglichkeiten der Zellstoffgewinnung aus Sonnenblumen“, erscheint demnächst in diese Zeitschr.

²⁾ Amer. Pat. 1472318 [1919]; Chem. Ztbl. 1924, I, 455.

³⁾ Franz. Pat. 540665 [1921]; Chem. Ztbl. 1922 IV, 1148.

⁴⁾ Notiziario Chimico Industriale 1, 412 [1927]; Chem. Ztbl. 1927 I, 1717.

⁵⁾ Brit. Pat. 283851 [1927]; Chem. Ztbl. 1928 I, 2554.

⁶⁾ Paper Trade J. 87, 51 [1928].

⁷⁾ Amer. Pat. 1790001 [1928]; Chem. Ztbl. 1931 I, 2702.

⁸⁾ Amer. Pat. 1828243 [1929]; Chem. Ztbl. 1932 I, 1462.

⁹⁾ Zellstoff u. Papier 8, 664 [1928].

¹⁰⁾ Iowa State College J. 7, 18 [1932]; Chem. Ztbl. 1933 I, 2355.

¹¹⁾ Amer. Pat. 1931933 [1933]; Chem. Ztbl. 1934 I, 1420 (W. D. Nicoll).

¹²⁾ Ital. Pat. 314750 [1933]; Chem. Ztbl. 1935 II, 3866.

¹³⁾ Ital. Pat. 344075 [1936]; Chem. Ztbl. 1937 I, 9261.

¹⁴⁾ Ital. Pat. 344589; Chem. Ztbl. 1938 I, 2656.