

## 283. F. Adickes, W. Simson und P. P. Peckelhoff: Zur Frage der Existenz der Kohlenoxyd-acetale (I. Mittel.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 13. Juli 1934.)

Wir haben früher<sup>1)</sup> nachgewiesen, daß das Natriumoxy-äthoxy-methylen,  $C^H(OC_2H_5)(ONa)$ , das man als Natriumsalz des Kohlenoxyd-acetals auffassen kann, sich nicht nach den Vorschriften H. Scheiblers<sup>2)</sup> aus Ameisensäure-ester und Natriumäthylat darstellen läßt. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit<sup>3)</sup> schlägt Scheibler zur Herstellung einen andern, schon einmal<sup>4)</sup> angedeuteten Weg ein. Er läßt Kohlenoxyd unter hohem Druck (80 Atm.) auf Natriumäthylat einwirken und beobachtet die Aufnahme von etwa  $\frac{1}{3}$  Mol Kohlenoxyd. Die analytischen Befunde (gravimetr. Na-Bestimmung<sup>5)</sup>, maßanalytische Alkalitäts-Bestimmung, Ameisensäure-, Äthoxyl-, Kohlendioxyd-Bestimmung, Bestimmung der mit Wasserdampf flüchtigen Säuren) deutet er dahin, daß im Reaktionsprodukt ein Gemisch von unverändertem Natriumäthylat, Natriumformiat, Natriumoxy-äthoxy-methylen und Natrium-äthyl-carbonat vorliege.

Die dem Natriumoxy-äthoxy-methylen in dieser Arbeit<sup>3)</sup> und in einem auf dem Internationalen Kongreß in Madrid April 1934 gehaltenen Vortrag<sup>6)</sup> (im Gegensatz zu früher<sup>2)</sup>) beigelegten Eigenschaften: Große Unbeständigkeit, Autoxydation zu Natrium-äthyl-carbonat, Selbstzersetzung in Formiat und Äthylen, Tautomerie mit  $Na.C^{IV}(:O)(OC_2H_5)$ , hydrolytischer Zerfall in Alkohol und ameisensaures Natrium (früher: Beständigkeit nach Mitteilung I, Zersetzung zu einer teer-artigen schwarzen Masse beim Pulverisieren im Mörser nach Mitteilung II, konstante 2-Wertigkeit des Kohlenstoffs, hydrolytische Spaltung in Kohlenoxyd und Alkohol) machen eine analytische Unterscheidung zwischen einem das angenehme Natriumoxy-äthoxy-methylen neben krystallalkohol-haltigem Natriumalkoholat enthaltenden Gemisch und einem solchen von Natriumalkoholat mit der Anlagerungsverbindung von Natrium-äthylat an Ameisensäure-ester<sup>1)</sup>  $H.C(ONa)(OC_2H_5)_2$  unmöglich.

Unser Gedanke war, wenn das Kohlenoxyd nicht in äquivalenter Menge aufgenommen wird, sondern nur bis zu  $\frac{1}{3}$  Mol, kann das Gleichgewicht  $NaOC_2H_5 + CO = NaO.C^H.OC_2H_5$  nicht ganz auf der rechten Seite liegen. Es wird deshalb, wenn man das Reaktionsprodukt unter Druck mit einem andern, mit Natriumäthylat eine beständige Verbindung bildenden Gas zusammenbringt, das Kohlenoxyd wieder in Freiheit gesetzt und das Verhältnis des Natriumgehalts zu der bei der Zersetzung mit Wasser sich

<sup>1)</sup> B. **63**, 3012 [1930].

<sup>2)</sup> I. Mittel.: B. **59**, 1022 [1926]; II. Mittel.: B. **60**, 554 [1927]; Ztschr. angew. Chem. **40**, 1072 [1927].

<sup>3)</sup> VII. Mittel.: B. **67**, 313 [1934].

<sup>4)</sup> 4. Mittel.: Widerruf der zwei ersten Mitteilungen, B. **64**, 2914 [1931].

<sup>5)</sup> Bei der angegebenen Gesamt-natrium-Bestimmung sind entweder die Zahlen für Substanz und  $Na_2SO_4$  vertauscht, wobei außerdem ein kleiner Rechenfehler unterlaufen wäre: 30.93 % Na statt 30.90 oder, wenn die Zahlen richtig eingesetzt sind, ist ein großer Rechenfehler gemacht: 30.93 statt 33.93. Das wäre dann aber der Natriumgehalt von Natriumäthylat und Natriumformiat (33.8) und damit das ganze Natriumoxy-äthoxy-methylen nur ein Rechenfehler.

<sup>6)</sup> Ztschr. angew. Chem. **47**, 366 [1934], Referat.

bildenden Ameisensäure zu Ungunsten der Ameisensäure geändert werden müssen. Als solches Gas bietet sich das Kohlendioxyd dar, das schon bei gewöhnlichem Druck mit Natriumäthylat quantitativ Natrium-äthylcarbonat bildet. Auch mit Schwefelkohlenstoff, absol. Alkohol, Chlorwasserstoffgas, wasser-freier Essigsäure wären analoge Umsetzungen zu erwarten gewesen.

Allein die Lösung der Frage war noch viel einfacher. Offenbar waren das Kohlenoxyd und das Natriumäthylat Scheiblers nicht rein. Wir analysierten das auch uns (wie Scheibler) von der I.-G. Farben A.-G., in dankenswerter, freundlichster Weise zur Verfügung gestellte Kohlenoxyd und fanden als besonders störend kleine Mengen Kohlendioxyd, Wasserdampf und organische Substanz. Das von Scheibler verwandte Calciumchlorid ist hier kein brauchbares Trockenmittel, da (nach Versuchen) dem hydrat-haltigen Calciumchlorid durch Natriumäthylat Wasser entzogen wird. Das Äthylat ist also selbst ein schärferes Trockenmittel. Bei der Herstellung des Natriumäthylates aber ist für Luft- und Feuchtigkeits-Ausschluß, sowie für vollkommene Entfernung des bei der Herstellung benötigten kleinen Alkohol-Überschusses zu sorgen, sonst entsteht notwendig Natriumformiat oder Ameisensäure-ester. Eine Kontrolle der Gewichtszunahme direkt nach dem Ablassen des Druckes (unter Abzug der analytisch bestimmten Aufnahme des aus dem Kohlenoxyd nicht entfernten Kohlendioxyds und ergänzt durch die Bestimmung der Ameisensäure im Reaktionsprodukt) zeigte, daß zwischen wirklich reinem, alkohol-freiem Natriumäthylat und reinem Kohlenoxyd bei Zimmer-Temperatur trotz 120–150 Atm. Druck und Reaktionszeiten von 27–86 Stdn. überhaupt keine nennenswerte Reaktion stattfindet. Das Natriumäthylat bleibt farblos, feinpulvrig und enthält nach der Reaktion nur 0.3 (1 %) Ameisensäure. Das entspricht der Aufnahme von 0.003 (0.01) Mol Kohlenoxyd gegenüber den von Scheibler nach 120 Stdn. beobachteten 0.3 Mol. Bei noch längerer Versuchs-Dauer (119 Stdn.) beobachteten wir eine Bräunung der obersten, dennoch pulvrig bleibenden Schicht, die von starker Steigerung des Ameisensäure-Gehaltes begleitet war. Das zeigt deutlich, daß für diese Kohlenoxyd-Aufnahme primär eine Reaktion zwischen Natriumäthylat und einer schon in der Oberfläche festgehaltenen kleinen Menge einer Verunreinigung verantwortlich zu machen ist, da sonst das Kohlenoxyd wie mit alkohol-haltigem Äthylat oder wie das Kohlendioxyd in alkohol-freiem Äthylat (trotz Krustenbildung) schnell weitgehend durchreagieren würde. Nimmt man aber Natriumalkoholat mit mehr oder weniger Krystall-Alkohol, so wird die dem Alkohol äquivalente Menge Kohlenoxyd aufgenommen (wenn nicht Krustenbildung das Durchreagieren verhindert) und die Verbindung  $\text{H.C(ONa)(OC}_2\text{H}_5)_2$  gebildet, die sich unter gewöhnlichem Druck je nach der Temperatur mehr oder weniger schnell zersetzt. Das ist nach der bekannten Ameisensäure-ester-Darstellung aus Alkohol und Kohlenoxyd unter Druck mit etwas Alkohol als Katalysator ja auch zu erwarten. Der gebildete Ester läßt sich demzufolge bei Verwendung von nicht mehr als 1 Mol Krystall-Alkohol mit Äther nicht wieder auswaschen, wird dagegen durch Kohlendioxyd unter Natrium-äthylcarbonat-Bildung quantitativ in Freiheit gesetzt. In gleicher Weise wird natürlich die Anwesenheit von Wasser, also Natriumhydroxyd, zur Formiat-Bildung führen. Natriumoxy-äthoxy-methylen aber wird auf diesem Wege nicht gebildet.

Auch für die Entstehung und die Eigenschaften des in Scheiblers VIII. Mittel.<sup>7)</sup> als natriumoxy-äthoxy-methylen-haltig beschriebenen Niederschlags aus Triphenylmethyl-natrium und Ameisensäure-ester bietet sich eine einfache Erklärung: Aus dem nach Scheibler durch dabei zunächst eintretende Ester-Spaltung entstehenden Natriumäthylat bildet sich mit noch unzersetztem Ester die Anlagerungsverbindung von Natriumäthylat und Ameisensäure-ester<sup>1)</sup>. Über den experimentellen Beweis unserer Ansicht und über die Resultate unserer Arbeiten, die sich mit der Existenz des Kohlenoxyd-diäthylacetals beschäftigen, hoffen wir bald berichten zu können. Vor Probleme wie das folgende gestellt, resignieren wir allerdings schon jetzt: B. 67, S. 314, 2. Zeile von unten „Außer Natriumhydroxyd und Natriumformiat enthielt die Lösung noch Natrium-bicarbonat“. — S. 316: Genaue Beschreibung der Methode, die 3 Stoffe quantitativ nebeneinander zu bestimmen (ohne direkte CO<sub>2</sub>-Bestimmung!). — S. 317: gef. 16.08 % des Gesamtnatriums als Natriumhydroxyd, 57.90 % als Natriumformiat. — S. 316: „Es ergibt sich, daß beide zusammen nicht der Gesamtmenge des Natriums gleichkommen. Der Rest ist wahrscheinlich als Bicarbonat in der Lösung enthalten.“

Wir haben der I.-G. Farben A.-G., für die Überlassung einer Kohlenoxyd-Bombe zu danken. Für die Erlaubnis zur Benutzung der Hochdruck-Apparatur sind wir Hrn. Prof. Reihlen hier zu Dank verpflichtet. Die Arbeit des einen Mitarbeiters (Simson) ermöglichte die J.-Liebig-Gesellschaft zur Förderung des chemischen Unterrichts, die des anderen die Wissenschaftliche Akademiker-Hilfe bei der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft. Beiden sei herzlich Dank gesagt.

### Beschreibung der Versuche.

Reines Natriumäthylat: Unter Benzol geschnittenes Natrium wurde in Xylol pulverisiert, das Xylol durch absol. Äther ersetzt und nach der früher gegebenen Vorschrift<sup>8)</sup> wasser-frei gemachter Alkohol im Überschuß von 3 % zugegeben. Nach dem Stehen über Nacht wurde 1 Stde. auf dem Wasserbade am Rückflußkühler gekocht und der Äther im Vakuum abdestilliert. Durch 4-stdg. Erhitzen des Äthylates auf 200° im Hochvakuum wurde der als Krystall-Alkohol gebundene Alkohol-Überschuß verjagt.

Kohlenoxyd: Das Gas aus der Bombe enthielt 97.2 % CO, 1.2 % CO<sub>2</sub>, 0.25 % H<sub>2</sub>O, 0.3 % O<sub>2</sub> und 0.6 % in rauchender Schwefelsäure lösliche organische Substanz. Das ungereinigte Gas verursachte eine grau-braune Färbung und Krustenbildung auf dem Äthylat. Wir leiteten es durch ein Druckrohr mit Aktivkohle (Carboraffin gekörnt) und Phosphorpentoxyd und hatten auch in dem Druckbehälter Aktivkohle unter und Phosphorpentoxyd über dem Wägegläschen. Das Kohlendioxyd ließ sich nicht mit einfachen Mitteln entfernen. Als Druckapparat benutzten wir eine Hochdruck-ultrafiltrations-Einrichtung über deren Siebscheibe eine Messing-, dann eine Blei- und darauf eine Gummischeibe gelegt wurde.

Vorversuche mit ungereinigtem Kohlenoxyd und etwa 3 % Alkohol-Überschuß enthaltendem Natriumäthylat aus gewöhnlichem absol.

<sup>7)</sup> B. 67, 314 [1934].

<sup>8)</sup> B. 63, 2753 [1930].

Alkohol bei Drucken von 90–150 Atm. und Reaktions-Zeiten von 40 bis 90 Stdn.: Die Gewichtszunahme betrug 3–7% bei einem Ameisensäure-Gehalt, der der Aufnahme von 4–9% eines Moles Kohlenoxyd entsprach, während Scheibler bei nur 80 Atm. Druck und 120 Stdn.  $\frac{1}{3}$  Mol fand. Bei Einwirkung von Kohlendioxyd auf das Reaktionsprodukt unter 50 Atm. wurde das Verhältnis Natrium zu Ameisensäure nicht größer, also kein Kohlenoxyd in Freiheit gesetzt. Im Reaktionsprodukt war das aufgenommene Kohlenoxyd somit zweifellos schon als Natriumformiat oder Ameisensäure-ester (als  $\text{HC(ONa)(OC}_2\text{H}_5)_2$ ) enthalten, nicht aber als Natriumoxy-äthoxymethylen.

Calciumchlorid ist kein geeignetes Trockenmittel: 0.046 Mol trocknes Chlorcalcium, im Wägegläschen mit 0.027 Mol  $\text{H}_2\text{O}$  betropft, nahm neben 0.027 Mol alkohol-freiem Natriumäthylat im Wägegläschen im Vakuum in 24 Stdn. um 0.013 Mol Wasser ab, von dem 91% als Gewichtszunahme des Natriumäthylats gefunden wurden.

Natriumhydroxyd-Gehalt muß zu Natriumformiat führen: 14 g gepulvertes, wasser-freies Natriumhydroxyd nahmen in 5 Stdn. bei 120 Atm. Kohlenoxyd 0.15% Kohlenoxyd auf und fast genau so viel Kohlendioxyd.

Bei Anwesenheit von Krystall-Alkohol wird die äquivalente Menge Kohlenoxyd aufgenommen: Alkohol-freies Natriumäthylat wurde mit 1.24 Mol Alkohol versetzt. Es zeigte die für 1.24 Mol aufgenommenes Kohlenoxyd berechnete Gewichtszunahme. Trotz der langsamen Zersetzung der Anlagerungsverbindung während der Wägung wurden noch 1.18 Mol als Ameisensäure gefunden. — Natriumäthylat, das aus 1 Mol Na und 2 Mol Alkohol hergestellt war und nach der Natrium-Bestimmung 1 Mol Krystall-Alkohol enthielt, zeigte nach 16 Stdn. 29.2%  $\text{H.COOH}$  (ber. 32.4), also eine Aufnahme von 0.9 Mol  $\text{CO}$ .

Der Ester ist, solange nicht mehr als 1 Mol Krystall-Alkohol verwendet wird, als Anlagerungsverbindung enthalten: Ein Reaktionsprodukt aus Kohlenoxyd und alkohol-haltigem Äthylat vom Gesamt-ameisensäure-Gehalt 8.48% wurde zum Teil in eis-gekühltem Äther suspendiert und mit Kohlendioxyd zersetzt. Man fand 95% der Ameisensäure als Ester im Äther. Ein anderer Teil des Reaktionsproduktes wurde mit gekühltem Äther ausgezogen. Nun gingen nur 23% in den Äther, nicht mehr als der früher bestimmten Äther-Löslichkeit der Anlagerungsverbindung entspricht.

Versuche mit gereinigtem Kohlenoxyd und reinstem Natriumäthylat: 1) 27 Stdn., 110–160 Atm. Aussehen unverändert, Gewichtszunahme 1%, Ameisensäure-Gehalt des Reaktionsproduktes 0.3%, was einer Aufnahme von 0.0045 Mol Kohlenoxyd entspricht. 2) 86 Stdn., 145–155 Atm. Kohlenoxyd (Äthylat war nur 2 Stdn. im Hochvakuum): Zunahme 2.6%. Durch Analyse gefunden 0.97% Ameisensäure (das ist eine Aufnahme von 0.014 Mol Kohlenoxyd) und 1.03% Kohlendioxyd. 3) 114 Stdn., 90–150 Atm., wegen Nachlassens des Druckes einmalige neue  $\text{CO}$ -Gabe. Zunahme 5.6%. Das Äthylat zeigt eine dünne, bräunliche, aber noch pulvrige Oberflächen-Schicht, die ameisen-säure-reich ist (15.8%) gegenüber dem Durchschnitt von 6.4%. Das zeigt, daß die Kohlenoxyd-Aufnahme hier keine direkte Reaktion zwischen reinem Kohlenoxyd und reinem Äthylat sein kann, die auch bei langsamem Verlauf durch die ganze Masse annähernd gleichmäßig ginge, wie die Kohlenoxyd-

Aufnahme im alkohol-haltigen Äthylat und die Kohlendioxyd-Aufnahme bei alkohol-freiem Natriumäthylat. Vielmehr muß sie sekundär nach der Reaktion des Äthylates mit kleinen, in der Oberflächen-Schicht abgefangenen Mengen von Verunreinigungen ( $H_2O$ ,  $O_2$ ) des Gases eintreten. Auch hier wurde durch Behandeln der petrolätherischen Suspension mit Kohlendioxyd nachgewiesen, daß das Kohlenoxyd größtenteils (mindestens 86 %) als  $H.C(OC_2H_5)_2(ONa)$  vorliegt. Dies wird mit Kohlendioxyd zu Ester und Natrium-äthyl-carbonat zersetzt, mit Petroläther allein ist der Ester dagegen nicht auswaschbar. Ein 2. Versuch zeigte dasselbe Bild.

## 284. Adolf Butenandt und Ulrich Westphal: Zur Isolierung und Charakterisierung des Corpus-luteum-Hormons.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 24. Juli 1934.)

Im letzten Heft dieser Zeitschrift<sup>1)</sup> ist eine vorläufige Mitteilung von K. H. Slotta, H. Ruschig und E. Fels über die „Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus luteum“ erschienen, und gleichzeitig berichten M. Hartmann und A. Wettstein an anderer Stelle<sup>2)</sup> über „Ein krystallisiertes Hormon aus Corpus luteum“. In beiden Arbeiten wird Bezug genommen auf die durch den einen von uns am 11. April 1934 vor der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden erfolgte Bekanntgabe unserer auf gleichem Gebiet erzielten Arbeits-Ergebnisse; der Hinweis der Autoren gründet sich jedoch in beiden Fällen auf lücken- und fehlerhafte Vortrags-Referate, die eine falsche Meinung aufkommen lassen über das, was vor der Drucklegung der beiden oben genannten Arbeiten auf diesem Forschungs-Gebiet bereits bekannt war. Um Mißverständnisse zu vermeiden, stellen wir im folgenden nochmals zusammen, welche Ergebnisse unserer Arbeiten wir bereits am 11. April 1934 in Wiesbaden und nochmals am 25. Mai 1934 in Wien ausführlich vorgetragen und gleichzeitig zum Druck gegeben haben<sup>3)</sup>:

In Fortsetzung unserer vergleichenden Untersuchung der Sexualhormone haben wir uns seit dem Herbst des letzten Jahres in Zusammenarbeit mit dem Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin (Prof. Schoeller und Dr. Hohlweg) mit der Charakterisierung des Corpus-luteum-Hormons beschäftigt. Im Verlauf dieser Arbeiten stellten wir fest, daß das Corpus-luteum-Hormon — gleich den übrigen Keimdrüsen-Hormonen — ein Keton darstellt, denn aus hochwirksamen, gereinigten Gelbkörper-Extrakten läßt sich praktisch die Gesamtwirksamkeit durch Umsatz mit Semicarbazid fällen. Durch vorsichtige Spaltung des schwer löslichen Roh-semicarbazons mit verd. Säure und durch anschließende Sublimation der Spaltprodukte im Hochvakuum ließ sich eine ausgezeichnet krystallisierte Substanz gewinnen, die nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauer-

<sup>1)</sup> B. 67, 1270 [1934].

<sup>2)</sup> Helv. chim. Acta 17, 878 [1934].

<sup>3)</sup> Verhandl. Dtsch. Gesellschaft für Innere Medizin, eingegangen am 11. 4. 1934 (Verl. C. Ritter, Wiesbaden); Wiener Klin. Wochenschr. 1934, Nr. 29/30, eingegangen am 25. 5. 34. Vortrags-Referate: Forsch. u. Fortschr. 1934, Nr. 20/22; Medizin. Klinik 30, 854 [1934].