

370. Walter Hückel und Karl Kumetat: Zur Reinigung von Alkoholen über ihren *p*-Nitro-benzoësäure-ester. Über das *cis*- β -Dekalol, Schmp. 18⁰.

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

(Eingegangen am 17. Oktober 1934.)

Die zur Charakterisierung von Alkoholen häufig benutzten *p*-Nitro-benzoësäure-ester sind öfters auch zur Reindarstellung der Alkohole verwendet worden. Bei Versuchen, dies Verfahren zu verallgemeinern, stellten sich in einer Reihe von Fällen bei der Verseifung Schwierigkeiten heraus; sie verlief oft unerwartet langsam, die geringen Mengen regenerierter Alkohole waren durch Keton verunreinigt, die alkalische Reaktionsflüssigkeit erschien gelb bis rot gefärbt, wohl infolge Bildung von Azoxy- oder Azo-verbindungen. Die Schwierigkeiten werden umgangen, wenn die *p*-Nitro-benzoësäure-ester in Alkohol Lösung unter Zugabe von Chlorwasserstoffsäure nach Adams und Shriner katalytisch hydriert und die gebildeten *p*-Amino-benzoësäure-ester — die unter Umständen als ein weiteres, zur Reinigung des Alkohols geeignetes Derivat dienen können — der alkalischen Verseifung unterworfen werden.

Die Ausarbeitung dieser Methode war für die Reinigung des *cis*- β -Dekalols, Schmp. 17⁰, erforderlich, das bei der Verarbeitung größerer Mengen perhydrierten β -Naphthols vom isomeren *trans*- β -Dekalol, Schmp. 75⁰, nur über das *p*-Nitro-benzoat zu trennen war. Das der Reihe nach über den sauren Phthalsäure-ester, *p*-Nitro- und *p*-Amino-benzoësäure-ester, schließlich noch über den sauren Bernsteinsäure-ester gereinigte *cis*- β -Dekalol, das zweifellos ganz einheitlich war, zeigte auffallende Schmelzpunkts-Anomalien. Durch Aufnahme von Auftau- und Erstarrungs-Kurven mittels eines Thermo-elements wurden mit Sicherheit zwei Formen vom Schmp. 18⁰ und 31⁰ festgestellt, die sich außerordentlich langsam umwandeln; um gewöhnliche Polymorphie kann es sich nicht handeln, da die Krystalle der beiden Formen nicht als Keime wirken. Möglicherweise gehören die beobachteten Schmelzpunkte dem racemischen Gemisch und der racemischen Verbindung zu, welche letztere sich dann allerdings mit recht geringer Geschwindigkeit aus der *d*- und der *l*-Form bilden müßte. Ob diese Deutung das Richtige trifft, wird sich erst durch Herstellung der optischen Antipoden entscheiden lassen.

Für das *cis*- β -Dekalol, Schmp. 18⁰, wurde inzwischen noch ein Herstellungs-Verfahren gefunden, bei dem das so schwer abzutrennende *trans*- β -Dekalol, Schmp. 75⁰, nicht in nennenswerter Menge mit entsteht. Durch Umlagerung des *cis*- β -Dekalols, Schmp. 105⁰, mit Kupferchromit-Katalysator¹⁾ bei 105–110⁰ im Autoklaven bei 30 Atm. H₂-Druck während einer Stunde entsteht nämlich ein Gemisch, welches praktisch nur die beiden *cis*- β -Dekalole enthält, die über die sauren Phthalsäure-ester leicht voneinander zu trennen sind. Bei höheren Temperaturen (160⁰) bildet sich unter Konfigurations-Änderung des Kohlenstoffgerüsts auch das *trans*- β -Dekalol, Schmp. 75⁰²⁾.

1) Adkins u. Connor, Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 1092 [1930].

2) Diese Versuche hat Hr. Artur Bettin durchgeführt; entsprechende Versuche mit Nickel-Katalysator Hr. Dr. E. Gäckel.

Beschreibung der Versuche.

Trennung des *cis*- β -Dekalols, Schmp. 18⁰, vom *trans*- β -Dekalol, Schmp. 75⁰.

Durch Hydrieren des β -Naphthols mit frischem Nickel-Katalysator wird ein Dekalol-Gemisch erhalten, aus welchem viel *cis*- β -Dekalol, Schmp. 105⁰, auskristallisiert. Die flüssig bleibenden Anteile werden mit Phthalsäure-anhydrid umgesetzt³⁾. Das beim Umlösen der kristallisierbaren sauren Phthalsäure-ester aus Aceton und wäßrigem Aceton aus den Mutterlaugen herauskommende Phthalat des *cis*- β -Dekalols, Schmp. 18⁰, hat unscharfe Schmelzpunkte zwischen 145⁰ und 154⁰. Diese Fraktionen werden verseift und, wie üblich, mit *p*-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin verestert. Nach 1-maligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. des Esters 75–76⁰, eine Spur noch ungeschmolzen. Aufnehmen in eiskaltem Aceton läßt geringe Mengen des dem Dekalol, Schmp. 75⁰, zugehörigen Esters ungelöst. Der im Aceton gelöste Ester des Dekalols, Schmp. 18⁰, wird mit Wasser ausgefällt und durch Umkristallisieren aus Alkohol, Petroläther, Isopropylalkohol und Essigester vollends gereinigt: Schmp. 77⁰.

20 g dieses Esters werden in 60 ccm Alkohol mit 1.5 g Platinoxid unter Zugabe von etwas mehr als der äquivalenten Menge konz. HCl in 40 Min. reduziert (Wasserstoff-Aufnahme 4.4 l). Der anfangs größtenteils ungelöste Ester löst sich im Laufe der Hydrierung unter schwacher Erwärmung. Der Alkohol wird abdestilliert, wobei das Hydrochlorid des Amino-benzoesäure-esters hydrolysiert wird. Der zurückbleibende Ester wird in Chloroform aufgenommen und mit gasförmigen Chlorwasserstoff als Hydrochlorid vom Schmp. 216⁰ (unt. Zers.), am besten unter Zugabe von Äther, gefällt. Das Hydrochlorid läßt sich aus Alkohol umkristallisieren. Durch Kochen mit Wasser entsteht der Amino-benzoesäure-ester, Schmp. 155⁰ (aus Alkohol).

5.686 mg Hydrochlorid: 0.215 ccm N (12.5⁰, 766 mm).

C₁₇H₂₄O₂NCl. Ber. N 4.52. Gef. N 4.56.

Die Verseifung des Amino-benzoesäure-esters gelang durch mehrstündiges Kochen mit alkohol. Lauge.

Saurer Bernsteinsäure-ester des *cis*- β -Dekalols, Schmp. 18⁰, aus Dekalol und Bernsteinsäure-anhydrid: Schmp. 59⁰ (aus Petroläther).

3.374 mg Sbst.: 8.18 mg CO₂, 2.72 mg H₂O.

C₁₄H₂₂O₄. Ber. C 66.12, H 8.72. Gef. C 66.12, H 9.02.

Trennung des *trans*- β -Dekalols, Schmp. 53⁰, vom *trans*- β -Dekalol, Schmp. 75⁰.

Die nach dem Auskristallisieren größerer Mengen *trans*- β -Dekalols, Schmp. 75⁰, verbleibenden flüssigen Anteile eines technischen Dekalol-Gemisches⁴⁾ werden mehrmals im Vakuum aus Birektifikator fraktioniert. Dabei reichert sich das *trans*- β -Dekalol, Schmp. 53⁰, in den ersten Fraktionen an. Diese werden mit *p*-Nitro-benzoylchlorid umgesetzt. Die entstehenden Ester werden mit einer unzureichenden Menge Alkohol erwärmt; der Ester des Alkohols vom Schmp. 75⁰, bleibt zurück, der des Dekalols vom Schmp. 53⁰

³⁾ A. 451, 124 [1926].

⁴⁾ Dieses enthält die isomeren Dekalole in wesentlich anderen Mengen-Verhältnissen als das oben erwähnte, mit frischem Katalysator hergestellte Isomeren-Gemisch.

geht in Lösung. Aus dieser mit Wasser ausgefällt, wird er noch mehrmals auf die gleiche Weise behandelt und schließlich auf den Schmp. 100–110° gebracht. Dieser nicht ganz reine Ester wird reduziert und das Produkt, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Hydrochlorid: Schmp. 167–168° (unt. Zers.); sehr voluminös, sehr leicht löslich, zur weiteren Reinigung nicht geeignet. Daraus mit verd. Sodalösung der Amino-benzoesäure-ester, mehrmals aus hochsiedendem Petroläther umkrystallisiert, Schmp. 118°.

4.689 mg Hydrochlorid des *p*-Amino-benzoesäure-esters: 0.190 ccm N (26°, 740 mm).

$C_{17}H_{24}O_2NCl$. Ber. N 4.52. Gef. N 4.50.

4.778 mg *p*-Amino-benzoesäure-ester: 0.228 ccm N (24°, 739 mm).

$C_{17}H_{23}O_2N$. Ber. N 5.13. Gef. N 5.33.

Die Verseifung mit alkohol. Lauge muß im Stickstoffstrom ausgeführt werden, da sich das *trans*- β -Dekalol, Schmp. 53°, leicht oxydiert.

p-Nitro-benzoat des reinen Dekalols vom Schmp. 53°: gelbe Blättchen aus Alkohol, Schmp. 112°.

4.128 mg Sbst.: 0.166 ccm N (19°, 736 mm).

$C_{17}H_{21}O_4N$. Ber. N 4.62. Gef. N 4.55.

Saurer Bernsteinsäure-ester des *trans*- β -Dekalols, Schmp. 53°: Aus Petroläther (Sdp. 40°), Schmp. 64°.

3.603 mg Sbst.: 8.75 mg CO₂, 2.83 mg H₂O.

$C_{14}H_{22}O_4$. Ber. C 66.12, H 8.72. Gef. C 66.23, H 8.79.

trans- β -Dekalol, Schmp. 75°: *p*-Nitro-benzoesäure-ester, Schmp. 141°.

Hydrochlorid des *p*-Amino-benzoesäure-esters: Feine Nadeln aus Alkohol, Schmp. 211–213° (unt. Zers.).

4.758 mg Sbst.: 0.191 ccm N (20°, 745 mm).

$C_{17}H_{24}O_2NCl$. Ber. N 4.52. Gef. N 4.58.

p-Amino-benzoesäure-ester, Schmp. 103–104° (aus verd. Alkohol, dann aus hochsiedendem Petroläther).

4.610 mg Sbst.: 0.215 ccm N (21°, 736 mm).

$C_{17}H_{23}O_2N$. Ber. N 5.13. Gef. N 5.24.

trans- α -Dekalol, Schmp. 49°: Hydrochlorid des *p*-Amino-benzoesäure-esters, Schmp. 180–182° (unt. Zers.).

4.500 mg Sbst.: 0.179 ccm N (23.5°, 745 mm). Gef. N 4.49.

p-Amino-benzoesäure-ester, Schmp. 143°, aus verd. Alkohol.

4.280 mg Sbst.: 0.201 ccm N (19.5°, 736 mm). Gef. N 5.31.

Schmelzpunkt des *cis*- β -Dekalols.

Die Schmelzpunkte wurden an einer Menge von etwa 10 g mit einem Thermo-element bestimmt; die Erstarrungs-Kurven wurden unter Rühren der Flüssigkeit aufgenommen.

a) Das frisch destillierte Dekalol wurde in Kältemischung krystallisieren gelassen. Diese erste Krystallisation dauerte etwa 2 Stdn. Die Schmelzkurve ergab einen ziemlich guten Haltepunkt bei 18–19°. — b) Dann wurde auf +15° unterkühlt. Die Erstarrungs-Kurve zeigte einen sehr guten Haltepunkt bei genau +18°. — c) Die etwa 1 Stde. später gemessene Auftau-Kurve war bedeutend schlechter. Es blieb auch oberhalb 19° noch eine geringe Trübung

ungeschmolzen. — d) Der bei c) erhaltene Schmelzfluß wurde im Thermostaten bei $+24^{\circ}$ aufbewahrt. Es setzte eine sehr langsame Krystallisation ein. Diese war nach etwa 5 Tagen beendet. Die Schmelzkurve zeigte einen guten Haltepunkt bei $30-31^{\circ}$. — e) Der Schmelzfluß aus Versuch d) wurde bei etwa 5° eine Nacht aufbewahrt. Es trat dabei zunächst rasche Krystallisation (Modifikat. $+18^{\circ}$) ein, die Schmelzkurve zeigte einen sehr unscharfen Haltepunkt bei $27-31^{\circ}$. — f) Das Dekalol wurde nun zunächst 2 Tage bei etwa 0° aufbewahrt und dann 9 Tage im Thermostaten bei $+29^{\circ}$. Die Schmelzkurve zeigte wieder einen scharfen Haltepunkt bei $30-31^{\circ}$. — g) Das Dekalol wurde 3 Tage bei $+36^{\circ}$ im Thermostaten aufbewahrt. Es trat keine Krystallisation ein. — h) Dekalol, das über 1 Jahr sich selbst überlassen worden war, ergab eine Auftau-Kurve mit einem deutlichen Haltepunkt bei 33° . Nach dem völligen Auftauen wieder zur Krystallisation gebracht, ergab das Dekalol beim Erstarren einen Haltepunkt bei 17.2° .

371. Adolf Butenandt und Josef Schmidt: Über Pregnanol-(20)-on-(3).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]
(Eingegangen am 23. Oktober 1934.)

Im Rahmen unserer Versuche¹⁾ über die Verknüpfung der Keimdrüsen-Hormone mit den Sterinen und ihren Abkömmlingen haben wir uns bemüht, die dem Pregnandiol (I)²⁾ entsprechenden Oxy-ketone $C_{21}H_{34}O_2$, das Pregnanolon-(3) (VIII) und das Pregnanolon-(20) (IX), darzustellen. Diese beiden Stoffe interessieren uns als Zwischenprodukte für eine Reihe von bestimmt gerichteten Abbau-Versuchen; außerdem beanspruchen sie ein gewisses Interesse durch die Feststellung, daß die Inhaltsstoffe des Corpus luteum³⁾ ihrem Formel-Typus nahestehen.

In zahlreichen Serien-Versuchen haben wir die Darstellung der beiden Oxy-ketone unter Verwendung folgender Methoden angestrebt: 1) Partielle Oxydation von Pregnandiol (I), 2) Partielle Reduktion von Pregnandion²⁾, 3) Partielle Veresterung von Pregnandiol, 4) Partielle Verseifung von Pregnandiol-diacetat (II)²⁾. Von unseren Versuchs-Ergebnissen beschreiben wir in der vorliegenden Mitteilung die Darstellung des Pregnanolons-(3) (VIII) auf dem Weg über die partielle Verseifung des Pregnandiol-diacetates (II).

Versetzt man eine verdünnte methylalkoholische Lösung von Pregnandiol-diacetat mit Alkali, so tritt bei $15-20^{\circ}$ eine allmähliche Verseifung des Acetates ein. In einer Reihe von Ansätzen mit verschiedener Alkali-Konzentration untersuchten wir die nach bestimmten Zeiträumen entstandenen Reaktionsprodukte und stellten fest, daß das Pregnandiol-diacetat unter den gewählten Bedingungen über ein Mono-acetat zum Pregnandiol verseift wird. Die Reaktion verläuft stufenweise und kann praktisch nach der Abspaltung einer Acetylgruppe unterbrochen werden. Nach unseren Erfahrungen erzielt man die größte Ausbeute (bis zu 70%) an Pregnandiol-monoacetat,

¹⁾ B. **67**, 1612 [1934].

²⁾ B. **63**, 659 [1930], **64**, 2529 [1931].

³⁾ Butenandt, Westphal, Cobler, Hohlweg, B. **67**, 1440, 1611 [1934]; Ztschr. physiol. Chem. **227**, 84 [1934]; K. H. Slotta, H. Ruschig, E. Fels, B. **67**, 1270, 1624 [1934]; Hartmann u. Wettstein, Helv. chim. Acta **17**, 878, 1365 [1934]; W. M. Allen u. O. Wintersteiner, Science **80**, 190 [1934].