

5. G. Fester, F. A. Bertuzzi und D. Pucci: Drüsen-Sekret der Alligatoren (Yacarol) (II. Mittel.¹⁾).

[Aus d. Chem. Fakultät d. Litoral-Universität, Santa Fé, Argentinien.]
(Eingegangen am 5. Oktober 1936.)

Wie bereits an anderer Stelle²⁾ mitgeteilt, hatte sich unsere Vermutung nicht bestätigt, daß der von uns Yacarol benannte Alkohol mit dem 2.6-Dimethyl-hepten-(2)-ol-(7) von Doeuivre identisch sei. Vielmehr ist es uns gelungen, durch Fraktionierung in einer Vakuum-Kolonne den von uns als einheitlich angesehenen Körper, von dem etwas größere Mengen zur Verfügung standen, in einen Vorlauf und eine Hauptportion zu zerlegen, deren Identität mit dem *d*-Citronellol jetzt sichergestellt werden konnte. In nachfolgender Tabelle geben wir die Daten für Yacarol im Vergleich zu dem Citronellol Tiemanns (aus Citronellal), dessen Werte denen des Yacarols am nächsten kommen:

Citronellol. d_{20}^{25} 0.8565; n_D^{20} 1.4566; Sdp.₇₆₀ 224.4°; Sdp._{11.5} 111.1°; ber. % C 76.85, H 12.91; $[\alpha]_D^{20}$: +4°.

Yacarol. d_{20}^{25} 0.8543; n_D^{20} 1.4556 (letzte Portion 1.4568); Sdp.₇₆₁ 224.5°; Sdp._{11.5} 110–112°; gef. % C 76.51, % H 12.95; $[\alpha]_D^{20}$: +6° 50'.

Schmelzpp. (Mischschmelzpp. ohne Depression)	Semicarbazon des Brenztraubensäureesters	Silbersalz des Phthalsäureesters	Allophanat
Citronellol	110–111°	120–126°	gef. 107° (Grignard: 105–106°)
Yacarol	109.5°	122°	107°

Ein Erstarren des Yacarols war auch bis –15° nicht zu beobachten; das Festwerden des älteren Präparats war wohl auf einen Gehalt an Fettsäure oder Cetylalkohol zurückzuführen.

Die Rechtsdrehung (im 0.5-dm-Rohr beobachtet, auf 2 dm umgerechnet) ist stärker als bei dem Citronellol Tiemanns, doch fanden wir auch bei einem Handelsprodukt $[\alpha]_D^{20}$: 5° 10'.

Der Geruch des reinen Yacarols ist dem des Citronellols sehr ähnlich, vielleicht noch etwas süßer und an Nerol erinnernd.

Das Ergebnis der Oxydation mit Permanganat in der von uns ausgeführten Form war zusammen mit einer sehr genau auf C₉H₁₇OH stimmenden Elementaranalyse des älteren Präparates unser Hauptargument, dem Yacarol die Konstitution des Dimethyl-heptenols von Doeuivre zuzuschreiben. Es bilden sich nämlich in größeren Mengen Aceton und Lävulinensäure, was mit der Struktur des genannten Körpers vereinbar war, während wir in der Literatur nichts über das Auftreten dieser Säure unter den Abbauprodukten des Citronellols finden konnten. Als wir jedoch die Oxydation auch mit diesem

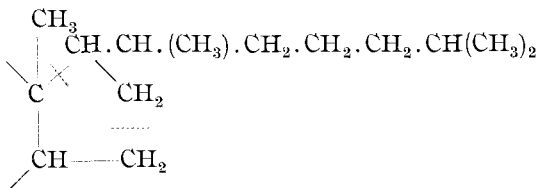
¹⁾ Die Mitteilung schließt sich unmittelbar an die erste an (B. 67, 365 [1934]) ohne Berücksichtigung der überholten Artikel in Revista Fac. Quim. Industrial y Agrícola. Santa Fé 3, 66 [1934] und in Anal. Soc. cient. Argentina 118, 222 [1934]. Den HHrn. Prof. Dr. J. Doeuivre, Lyon, V. Deutfou, Buenos Aires und L. Reti, Rosario, sei für freundliche Privatmitteilungen gedankt.

²⁾ B. 69, 2017 [1936].

ausführten, fanden wir ebenfalls Äävulinsäure neben β -Methyl-adipin-säure, die uns bei der Oxydation des Yacarols anfangs entgangen war.

Hinsichtlich der sonstigen Begleiter des Yacarols ist zu bemerken, daß der Vorlauf der Fraktionierung vielleicht einen gesättigten Alkohol $C_8H_{17}OH$ enthält, den wir noch nicht identifizieren konnten. Ferner haben wir aus dem Rohöl, das schwache Carotinoïd-Reaktion zeigt, abgesehen von den früher aufgeführten Substanzen, ein saures Natriumpalmitat und den Palmitinsäure-ester eines Sterins isoliert. Letzteres zeigt Krystallform und Reaktionen des Cholesterins, aber einen niedrigeren Schmelzpunkt, ebenso das über das Digitonid hergestellte Acetat, so daß wir annehmen, daß es sich um dieses Sterin mit einem schwierig abtrennbaren Begleiter handelt.

Was die Herkunft des Yacarols anbetrifft, dessen Benennung (für *d*-Citronellol tierischen Ursprungs) wir beibehalten möchten, so scheint uns die Seitenkette des Cholesterins von Bedeutung³⁾ zu sein, deren Abspaltung man sich folgendermaßen vorstellen könnte (wobei die doppelte Bruchstelle im 5-Ring vielleicht das Auftreten der Doppelbindung im Yacarol erklärt):



Naturgemäß kann man sich als Muttersubstanz auch ein Sterin mit längerer Seitenkette vorstellen. In diesem Falle könnte das hinterbleibende Bruchstück ein normales Sexualhormon sein, während man bei der Ableitung vom Cholesterin annehmen müßte, daß auch Hormone ohne 5-Ring lediglich mit Hydrophenanthren-Gerüst existieren. Man könnte so zu einer hypothetischen biochemischen Gleichung gelangen, die wir mit allem Vorbehalt aufstellen: Sterin = (inneres) Sexualhormon + Riechstoff, den man gewissermaßen als äußeres Sexualhormon auffassen könnte, sei es, um wie im Falle der Alligatoren durch den Duft von Citronellol den Geschlechtspartner anzulocken oder sei es, wie im Pflanzenreich, die die Befruchtung vollziehenden Insekten⁴⁾.

Beschreibung der Versuche.

A) Rohöl.

Das durch Auspressen der Drüsen gewonnene flüssige Öl zeigt d_4^{18} 0.9031, $n_D^{15.5}$ 1.4641, Säurezahl 66.4, Verseifungszahl 190 und Esterzahl 123.6. Seine Farbe ist tiefgelb, die des Unverseifbaren aber nur schwach, und dementsprechend sind auch nur wenig Carotinoide vorhanden⁵⁾.

³⁾ vergl. Windaus u. Resau, B. **46**, 1246 [1913].

⁴⁾ Wir vermuten, daß sich auch sonst im Tier- und Pflanzenreiche, z. B. in der Ambra, Zusammenhänge zwischen Sterin und Riechstoff auffinden lassen werden.

⁵⁾ Die HHrn. Prof. Dr. V. Deulofeu, Rietti und Torino, Buenos Aires, hatten die Freundlichkeit, abgesehen von der Bestätigung einer sehr flüchtigen Antimonchlorid-Reaktion, auch die Probe auf weibliches und männliches Sexualhormon auszuführen. Ersteres war nicht nachzuweisen, während ein Hahnenkamm-Wachstum von 34 bzw. 43% bei 6 Injektionen von je 0.25 ccm Öl erzielt wurde.

Bei kühlerer Witterung setzen sich Krystalle ab, die scharf abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurden körnig-prismatische, teils zu kugeligen Gebilden vereinte Krystalle erhalten, die unscharf von etwa 80—90° ab schmolzen. Durch Ansäuern wurde Palmitinsäure erhalten.

$C_{16}H_{32}O_2$, $C_{16}H_{31}O_2Na$. Ber. Na 4.30. Gef. Na 4.31 (als Sulfat bestimmt).

Auch die durch weiteres Auspressen der Drüsen nach Zusatz von Alkohol und dann von Äther erhaltenen Extrakte schieden feste Substanz aus, die durch Umkrystallisieren aus Alkohol in Form glänzender Blättchen (Schmp. etwa 80°) erhalten wurde. Durch Verseifen mit alkohol. Kalilauge wurde daraus einerseits Palmitinsäure und andererseits ein Sterin gewonnen, das die üblichen Cholesterin-Reaktionen (Liebermann, Denigès, Salkowski) gab und auch die einspringenden Ecken der Krystalle zeigt, dessen Schmelzpt. aber nicht über 135—138° zu bringen war; auch das über das Digitonid hergestellte Acetat zeigte einen Schmp. von 101—102° statt 114.3°. Vermutlich liegt kein neuartiges Sterin, sondern Cholesterin in Mischung mit einem Begleiter vor.

Durch Ausschütteln mit Salzsäure haben wir dem Rohöl eine kleine Menge Aminobasen entzogen, dann durch Natronlauge übergetrieben und wieder in Chlorhydrate verwandelt. Der Chlorgehalt stimmt annähernd auf Dimethylamin (gef. 40.6% Cl), doch zeigt die braune Abscheidung mit Jodquecksilber-Jodkalium, daß eine Mischung der Methylamine bzw. dieser mit Ammoniak vorliegt.

B) *Yacarov* (*d*-Citronellol).

Die Verarbeitung des Rohöls erfolgte, wie in der I. Mitteil. angegeben (Verseifung, Dampfdestillation, Vakuumdestillation, Veresterung mit Phthalsäure-anhydrid in Benzol), mit dem Unterschied, daß bei letzterer Operation nur 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann nach Entfernen des Kühlers etwa $\frac{1}{2}$ Stde. zur Beseitigung des Benzols auf 120° (Temperatur des Ölbad) erhitzt wurde; auf diese Weise wird eine spätere Emulsionsbildung verhindert. Beim Ausschütteln mit Äther und 10-proz. Sodalösung bildeten sich (bei Phthalsäure-Überschuß) meist 3 Schichten im Scheidetrichter, von denen die untere, fast nur Natriumphthalat enthaltende, entfernt wurde. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser erhält man dann die Lösung des Natriumsalzes des *Yacarov*-esters und aus diesem durch Verseifen usw. das Roh-*Yacarov*, das bei 10 mm bis etwa 110° überging.

Zur weiteren Reinigung wurde einige Tage über Kalkpulver stehen gelassen, wodurch noch kleine Mengen Fettsäuren abgeschieden wurden. Dann wurde aufs neue im Vakuum destilliert, und zwar in einem Claisen-Kolben, dessen Thermometerrohr durch eine angeschmolzene, mit gläsernen Raschig-Ringen gefüllte Kolonne ersetzt war. Die erste Fraktion ging zum größten Teil bei 9 mm und etwa 65° über, worauf die Temperatur rasch bis 109° anstieg. Dann wurde fast konstant bei 110—112° und 11.5 mm die zweite Fraktion, Citronellol, abgenommen, die den Hauptanteil des rohen *Yacarovs* ausmacht. Der Anteil der ersten Fraktion dürfte etwa 5—10% ausmachen. Sie zeigte nach wiederholter Fraktionierung n_D^{20} 1.4235, enthielt aber noch etwas *Yacarov*. Vermutlich handelt es sich um einen gesättigten Alkohol $C_8H_{17}.OH$.

C) Krystallisierte Derivate.

1) Silbersalz des Phthalsäure-esters: Die wie oben erhaltene Lösung des Phthalesters wird mit Schwefelsäure annähernd neutralisiert und mit Silbernitrat gefällt. Der Niederschlag wird nach dem Trocknen heiß mit Benzol ausgezogen und die Lösung nach dem Filtrieren noch warm mit Petroläther versetzt, wodurch mehr oder weniger krystalline Abscheidung erhalten wird. Am zweckmäßigsten ist es, dann noch einmal aus Aceton umzukrystallisieren, wodurch gut ausgebildete Krystalle erhalten werden. Zu bemerken ist, daß man rasch arbeiten muß, da sich die Aceton-Lösung bald dunkel färbt. Das so erhaltene Salz schmilzt bei 122°, ebenso das Vergleichspräparat aus Citronellol und die Mischung. Silber-Bestimmung: Ber. 26.24% Ag, gef. 26.17%.

2) Semicarbazon des Brenztraubensäure-esters: Die Darstellung erfolgte wie für Dimethyl-heptenol angegeben²⁾. Da wir als Ausgangsprodukt unreines Yacarol verwendet hatten, war häufiges Umkrystallisieren aus Methylalkohol, einmal auch aus Äther, notwendig, um den Schmelzp. auf 109.5° zu bringen.

$C_{11}H_{25}O_3N_3$. Ber. C 59.33, H 8.89, N 14.84.

Gef. „ 58.98, „ 8.90, „ 14.42.

3) Allophanat: Das Allophanat wurde nach üblicher Methode durch Einwirkung von Cyansäure (aus Cyanursäure im Kohlensäure-Strom) dargestellt; das Verbrennungsrohr war zu einer absteigenden, nicht zu engen Spitze ausgezogen, die direkt in das in Kältemischung befindliche Yacarol einmündete. Der Ester wie auch das Vergleichspräparat aus Citronellol zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin einen Schmelzp. von 107°, also etwas höher, als von Grignard angegeben.

D) Bromierung.

Bei der Bromierung des Yacarols nach McIlhiney⁶⁾ fanden wir Unregelmäßigkeiten, die uns veranlaßten, die Frage zunächst mit Handels-Citronellol zu studieren. Vorläufig sei mitgeteilt, daß, wenn man die Brom-Addition als Funktion der Zeit aufträgt, die steil ansteigende Kurve nach wenigen Min. einen scharfen Knick aufweist, um dann im Verlauf von vielen Tagen fast als Gerade gegen den theoretischen Wert anzusteigen. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß zunächst nur die sogenannte β -Form des Citronellols bromiert wird, doch ist ein abschließendes Urteil noch verfrüht, da die Lage des Knicks dem auf Grund der Ozonisierung angenommenen Prozentgehalt an β -Form nicht immer entspricht.

E) Oxydation.

Die Oxydation haben wir zunächst in einer von der beim Citronellol üblichen abweichenden Form ausgeführt. 5 g Yacarol bzw. Handels-Citronellol wurden mit 25 g Kaliumpermanganat in 1200 ccm Wasser 1 Stde. geschüttelt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde mit Natriumsulfit entfärbt und abgesaugt. Dann wurde etwa die Hälfte abdestilliert und im Destillat das Aceton jodometrisch bestimmt; es wurden 22 bis 28% d. Th. gefunden.

Nach dem Ansäuern mit HCl wurde weiter destilliert und aus dem Destillat durch alkalisches Eindampfen, Ansäuern und Ausäthern ein Gemisch flüchtiger Säuren erhalten, das durch wenig Wasser in einen öligen

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 21, 1087 [1899].

Rückstand von Butter- oder Valeriansäure-Geruch und eine Lösung zerlegt wurde, in der wir Essigsäure als *p*-Brom-phenacylester nachwiesen (tropfenweiser Zusatz von *n*-Natronlauge bis Rötung von Phenolphthalein, dann von *n*/₁₀-HCl bis eben sauer; Zugabe des doppelten Volumens 95-proz. Alkohols und etwas weniger als der auf NaOH berechneten Menge an *p*-Brom-phenacylbromid, 1-stdg. Kochen unter Rückfluß, Umkrystallisieren aus Alkohol, Schmp. 85°).

Der Destillations-Rückstand wurde auf dem Wasserbade weiter stark konzentriert und öfters ausgeäthert. Der ätherische Extrakt wurde geteilt:

1) Nach dem Verdampfen des Äthers wurde mit Wasser aufgenommen und filtriert. Nach erneutem Konzentrieren der wäßr. Lösung wurde mit Semicarbazid-Chlorhydrat und Kaliumacetat in wäßrig-alkohol. Lösung versetzt und nach längerem Stehenlassen das Semicarbazon der Lävulinsäure durch Wasser gefällt. Schmp. 188°, nach Umkrystallisieren aus Alkohol. Nachweis der Säure durch die Jodoform- und Nitroprussid-Reaktion.

2) Unter Benutzung eines Kolbens mit niedrig angesetzttem Destillationsrohr wurde bei 10 mm bis etwa 250° (Temperatur des Ölbad) erhitzt. Der nach dem Erkalten halb feste braune Rückstand verwandelte sich auf Ton in schneeweiße Krystalle von fast reiner β -Methyl-adipinsäure.

Der Rückstand von der Ätherextraktion wurde völlig eingetrocknet und nochmals mit Äther extrahiert. Im Extrakt wurden mit Resorcin und Schwefelsäure noch kleine Mengen Oxalsäure nachgewiesen.

Wir möchten noch darauf hinweisen, daß nach unserer Erfahrung die Oxydation zum Citronellal am besten mit etwas mehr als der theoretischen Menge Chromsäure in Eisessig durchgeführt wird. Nach dem Ausäthern und Neutralisieren wird sofort der charakteristische Geruch des Aldehyds wahrnehmbar.

6. Th. Gassmann: Bemerkungen zu der Arbeit von R. Klement: „Der Carbonatgehalt der anorganischen Knochensubstanz und ihre Synthese“¹⁾.

[Aus Oberrieden/Zürich eingegangen am 21. November 1936.]

Bereits 1929 habe ich nachgewiesen²⁾, daß die Analysen von Knochen, auf die sich Klement in obiger Arbeit beruft, unrichtig, ja bedenklich sind, was Klement nicht widerlegen konnte. In dieser Arbeit stellt Klement auf Grund neuer Analysen fest, daß im Knochen Kalk, Phosphorsäure und Kohlensäure im Verhältnis von 1:0.576:0.099, 1:0.559:0.108 bzw. 10:6:1 vorkommen. Ein gleiches Verhältnis³⁾ habe ich bereits 1910 analytisch im gesunden und rhachitischen Knochen und in den Zähnen

festgestellt und das einer Verbindung $\text{Ca} \left(\begin{array}{c} \text{OPO}_3\text{Ca} \\ >\text{Ca} \\ \text{OPO}_3\text{Ca} \end{array} \right)_3 \text{CO}_3$, dem Carbonat-apatit,

gleichkommt. Diese Verbindung habe ich auch synthetisch dargestellt. Das Verhältnis von $\text{Ca}:\text{PO}_4:\text{CO}_3$ ist im gesunden Menschenknochen 1:574:0.82, im rhachitischen 1:58:0.88 bzw. 10:6:1. Für Menschenzähne gilt dasselbe Verhältnis⁴⁾. Klement behauptet nunmehr, daß im Knochen und Zähne eine apatitartige Verbindung (Hydroxyl-

¹⁾ B. 69, 2232 [1936].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. 185, 234 [1929]; 201 284 [1931].

³⁾ Ztschr. physiol. Chem. 70, 161 [1910] u. Th. Gassmann: Leitfaden für d. qualit. u. quantit. Analyse von Knochen u. Zähnen (Verlag K. J. Wyss Erben, Bern).

⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. 55, 455 [1908].