

328. Hans A. Weidlich und Margot Meyer-Delius: Über die Darstellung von substituierten Cyclopentanonen (II. Mittel.)*.

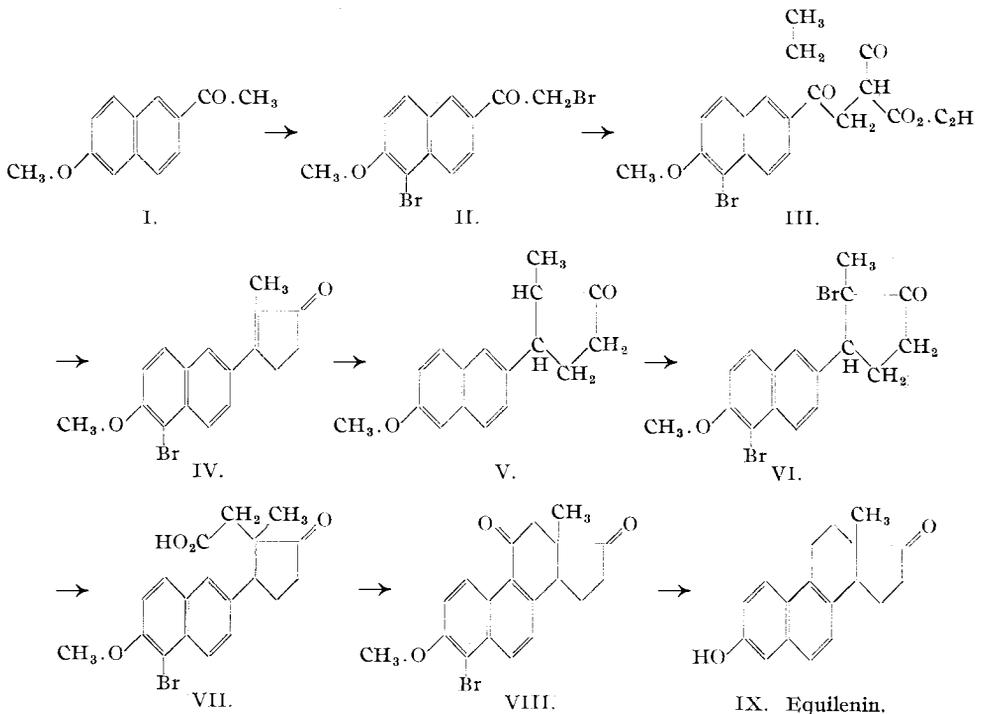
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 12. Oktober 1939.)

Eine sehr große Zahl von synthetischen Arbeiten der letzten Zeit beschäftigt sich mit Versuchen zum Aufbau des Equilenins. Dieser vor allem aus Stutenharn isolierte Vertreter der Follikelhormongruppe besitzt in den ersten zwei Ringen des Sterinskeletts ein Naphthalinringssystem und nur zwei asymmetrische Kohlenstoffatome zwischen dem 3. und 4. Ring. (Das Östradiol besitzt dagegen fünf, das Cholestanol neun asymmetrische Kohlenstoffatome.) Das Equilenin ist deshalb das einfachste natürliche Steroid, weshalb es verständlich ist, daß Versuche zur Totalsynthese gerade bei dieser Substanz so zahlreich einsetzen.

Vor kurzem gelang Bachmann¹⁾ die Durchführung einer Synthese, die über zahlreiche Zwischenstufen zu einem Racemat führte, durch dessen Spaltung Equilenin erhalten wurde. Einen Nor-equilenin-methyläther, bei dem die anguläre Methylgruppe noch fehlt, baute Robinson²⁾ auf. Weitere Versuche von Chuang³⁾ und Haberland⁴⁾ führten bisher noch nicht zum Ziel.

Auch wir sind seit langem mit der Synthese des Equilenins beschäftigt. Die einzelnen Stufen unseres Verfahrens sind folgende: Methyl-neroly-keton I



*) I. Mitteil. B. **72**, 1590 [1939].

1) Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 974 [1939].

2) Journ. chem. Soc. London **1938**, 1390, 1994.

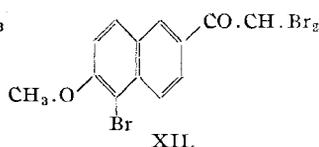
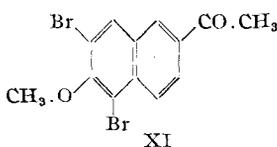
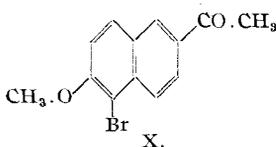
3) B. **72**, 949 [1939].

4) B. **72**, 1215 [1939].

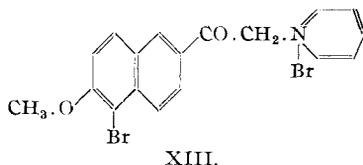
wird in das Dibromid II verwandelt und dieses mit der Natriumverbindung des Propionyl-essigesters umgesetzt zum Diketo-ester III. Behandlung mit Alkali in der Hitze führt analog den in der letzten Arbeit beschriebenen Umsetzungen (a. a. O.) zum Bromnerolyl-methyl-cyclopentenon IV, das bei der Hydrierung unter gleichzeitiger Entbromung die beiden stereoisomeren Cyclopentanone V liefert. Über das Bromid VI und dessen Umsetzung mit Natrium-malonester, Verseifung und Decarboxylierung entsteht die Säure VII. Die weiteren Stufen der Synthese bestehen in der Cyclisierung zum Diketon VIII und dessen partieller Hydrierung und Verseifung zum Equilenin (IX) bzw. seinen Stereoisomeren.

Im folgenden berichten wir über die Bereitung der beiden isomeren Cyclopentanone V und die dabei gemachten Erfahrungen.

Die Darstellung des als Ausgangsmaterial dienenden Nerolyl-methylketons I wurde von Haworth und Sheldrick⁵⁾ beschrieben. Versuche, durch Umsetzung mit einem Mol. Brom die ω -Monobromverbindung daraus zu erhalten, schlugen fehl. Es entstanden dabei Gemische, aus denen der gesuchte Stoff nicht isoliert werden konnte. Auch bei Umsetzung mit zwei Mol. Brom zum Dibromid II wurden zunächst Gemische erhalten. Aus den verschiedenen Ansätzen wurden die folgenden Substanzen rein dargestellt und charakterisiert, die einen Einblick in den Ablauf der Bromierungsreaktion gewähren. Als erstes Umsetzungsprodukt entsteht das Monobromid X mit aromatisch gebundenem Brom, Schmp. 126—127°; bei weiterer Einwirkung von Brom bilden sich daraus die beiden Dibromide II, Schmp. 132—135° und XI, Schmp. 143—146°, von denen das erste ein Brom in der Seitenkette, das zweite beide Bromatome am aromatischen Ring gebunden enthält. Endlich entsteht noch das Tribromid XII, Schmp. 164—165°, das zwei Bromatome in der Seitenkette trägt.



Der Beweis für die Stellung des Broms im aromatischen Ring bzw. in der Seitenkette wurde durch Umsetzung mit Pyridin nach der Vorschrift von Kröhnke⁶⁾ geführt. Während das aromatisch gebundene Brom in X und XI keine Reaktion dabei zeigte, lieferte das Dibromid II die Pyridiniumverbindung XIII, Schmp. 243° (Zers.).



Das Tribromid XII endlich ergab unter energischen Bedingungen Methylenebipyridiniumbromid⁷⁾, wodurch seine Formel feststand.

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 865.

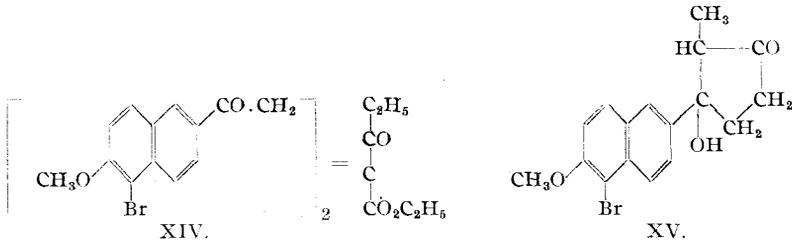
⁶⁾ B. 66, 604 [1933]. ⁷⁾ F. Kröhnke, B.66, 1391 [1933].

Bei Einhaltung einer besonderen Arbeitsweise konnte das Dibromid (II) in guter Ausbeute dargestellt werden, so daß wir es zur Fortführung unserer Synthese benützten. Die Umsetzung erfolgte dabei in 2 Stufen. Zunächst wurde in Tetrachlorkohlenstofflösung beim Versetzen des Ketons mit etwas mehr als zwei Mol. Brom ein unlösliches Additionsprodukt erhalten, das abgetrennt und unter Zusatz von Bicarbonat in Chloroform in das Dibromid II übergeführt wurde.

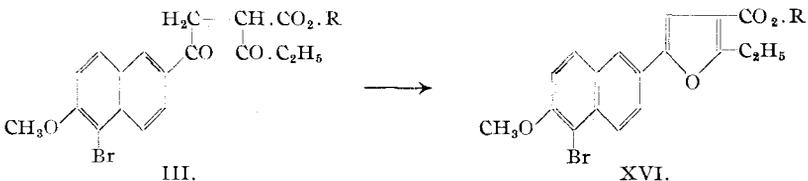
In der gleichen Weise, wie es bei den entsprechenden Phenyl- und Naphthylverbindungen in unserer letzten Mitteilung (a. a. O.) beschrieben wurde, stellten wir durch Umsetzung mit Propionyl-essigester und Natrium den Ester III, Schmp. 100—101°, und daraus durch Erhitzen mit Alkali das Cyclopentenon (IV), Schmp. 175—177°, dar. Im Gegensatz zu früheren Erfahrungen war es dabei nötig, statt weniger Minuten bei der Cyclisierung die Reaktion durch 1-stdg. Kochen zu bewirken.

Bei den Versuchen, die geeignetsten Bedingungen hierfür aufzufinden, wurde eine Anzahl Nebenprodukte isoliert und untersucht. So wurde bei der Aufarbeitung des Umsetzungsproduktes von Dibromid II mit Propionyl-essigester ein in Äther unlöslicher Stoff vom Schmp. 208—210° erhalten. Seine Konstitution wurde nicht ermittelt; die Analyse weist auf $C_{46}H_{37}O_9Br_3$ oder $C_{46}H_{39}O_9Br_3$ hin; die letztere Formel würde dem Zusammentreten von drei Dibromid-Resten auf einen Propionylessigester entsprechen.

Beim Umkrystallisieren des Esters III fiel eine Fraktion an, die den Ester XIV, Schmp. 187—188°, darstellte. Es haben sich hier also zwei Dibromid-Reste mit einem Estermolekül verbunden:



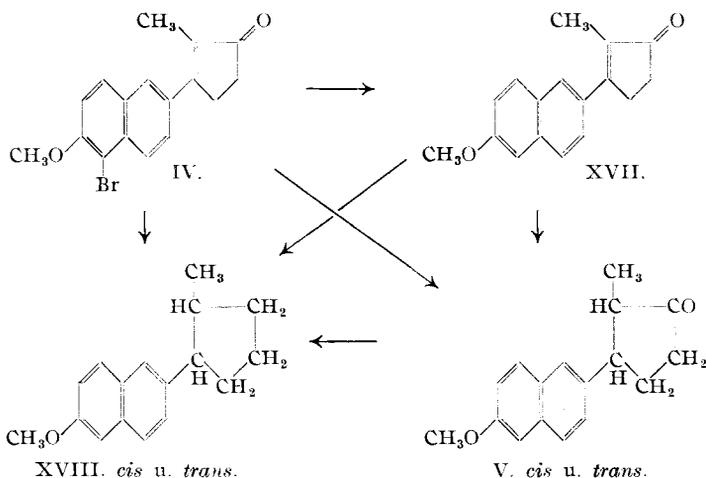
Bei der Destillation eines Ansatzes zur Cyclisierung zum ungesättigten Keton IV trat in geringer Menge das Carbinol XV, Schmp. 150—151°, auf; bei einem anderen Ansatz entstand bei der Destillation aus unverändertem Ketoester III der Furancarbonsäureester XVI (R = C_2H_5), Schmp. 108—110°, der bei der Verseifung die dazugehörige Säure (XVI, R = H), Schmp. 249°, ergab.



Bei Einhaltung der im Versuchsteil gegebenen Vorschriften tritt die Bildung aller beschriebenen Nebenprodukte völlig zurück.

Die Hydrierung ergibt je nach den angewandten Bedingungen verschiedene Resultate. Mit Palladium auf Calciumcarbonat in Alkohol unter Zusatz von wenig Ätzkali wird nur das Brom eliminiert unter Bildung des ungesättigten Ketons XVII, Schmp. 113—116°; dieses geht bei der weiteren Hydrierung

mit Palladiumoxyd in alkohol. Lösung in ein Gemisch des *cis*- und *trans*-Ketons V über; bei Zusatz von Alkali entsteht jedoch ausschließlich die *trans*-Form, Schmp. 81–83°.



Um die Abspaltung des Broms und die Absättigung der Doppelbindung in einer Stufe zu erreichen, wurde das Bromid IV in Alkohol unter Zusatz von Essigester in Lösung gebracht und mit Palladiumoxyd hydriert. Die Lösung wird dabei durch entstehenden Bromwasserstoff und Eisessig sauer. Die Aufarbeitung ergibt neben dem *cis*-Keton V, Schmp. 119–121°, das *cis*-Cyclopentan XVIII, Schmp. 70°, jedoch kein *trans*-Keton.

Bei keinem Versuch trat ein Carbinol auf; wenn die Ketogruppe angegriffen wurde, so ging sie gleich in die Methylengruppe über, und zwar stets unter Ausbildung der *cis*-Form. Das *trans*-Cyclopentan XVIII, Schmp. 52–54°, das bei keiner katalytischen Hydrierung erhalten wurde, konnte durch Clemmensen-Reduktion des *trans*-Ketons erhalten und durch sein Pikrat, Schmp. 112°, charakterisiert werden.

Über die Gründe, die zur Zuordnung der Hydrierungsprodukte zur *cis*- bzw. *trans*-Reihe führten, werden wir in der nächsten Mitteilung berichten. Sie geschah durch die Überführung des analog gebauten 1.2-Diphenyl-cyclopenten-(1)-ons-(3) in die bezüglich ihrer sterischen Anordnung gesicherten Diphenyl-cyclopentane⁸⁾.

Diese Arbeit wurde durchgeführt mit der Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering A.-G., denen wir zu großem Dank verpflichtet sind.

Beschreibung der Versuche.

5-Brom-6-methoxy-2-bromacetyl-naphthalin (II).

20 g 6-Methoxy-2-acetyl-naphthalin werden in 500 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit einer Eis-Kochsalzmischung gekühlt. Aus einem Tropftrichter werden 40 g Brom in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter gutem Umschütteln im Laufe 1 Stde. zugetropft. Die quantitativ ausfallende, orange-

⁸⁾ H. A. Weidlich, B. 71, 1601 [1938].

farbene Bromadditionsverbindung wird möglichst rasch abgesaugt und in 200 ccm Chloroform gelöst, wobei 20 g Natriumbicarbonat zugesetzt werden, um den jetzt auftretenden Bromwasserstoff abzufangen. Hat sich alles gelöst und ist die CO₂-Entwicklung beendet, so werden die anorganischen Salze abfiltriert und die Chloroformlösung eingedampft, wobei die Bromverbindung auskrystallisiert. 5-Brom-6-methoxy-2-bromacetyl-naphthalin krystallisiert aus Chloroform/Petroläther (60—80°) in farblosen Nadeln vom Schmp. 132—135°.

8.714 mg Sbst.: 13.97 mg CO₂, 2.16 mg H₂O.

C₁₈H₁₀O₂Br₂. Ber. C 43.59, H 2.82. Gef. C 43.73, H 2.77.

Durch Umsetzung mit Pyridin in alkohol. Lösung wurde die Pyridiniumverbindung (XIII) erhalten, die in schwach gelblichen Nadelchen vom Zersetzungspunkt 243° krystallisierte.

8.365 mg Sbst.: 15.19 mg CO₂, 2.61 mg H₂O.

C₁₈H₁₅O₂NBr₂. Ber. C 49.44, H 3.46. Gef. C 49.53, H 3.49.

Da bei der Anwendung der theoretischen Menge Brom die Tetrachlorkohlenstoffmutterlauge immer noch unverbrauchtes Brom enthielt, wurde dieses quantitativ bestimmt.

Eine längere Einwirkungsdauer des Broms war wegen der allmählich einsetzenden Bromwasserstoff-Entwicklung, wodurch ein Teil des Äthers gespalten wird, nicht ratsam. So wurden Versuche mit steigendem Bromüberschuß ausgeführt.

Sbst. in g	Brom in g	unverbrauchtes Brom	Dibromid %
5	8 (Theorie)	1.14	70
5	9	1.70	82.5
5	10	2.1	97.5
5	10	2.16	96

Diese Versuche zeigen, daß man einen Überschuß von 25% an Brom anwenden muß, um das Methyl-nerolyl-ke-ton quantitativ in das Dibromid überzuführen.

Bei Bromierungen in Chloroform, in welchem keine Bromadditionsverbindung ausfällt, sondern durch Halochromie dunkelgrüne Lösungen zustande kommen, wurden aus dem Reaktionsprodukt folgende Substanzen isoliert:

5-Brom-6-methoxy-2-acetyl-naphthalin (X).

Aus Aceton/Petroläther sechseckige Platten vom Schmp. 126—127°.

8.517 mg Sbst.: 17.45 mg CO₂, 3.05 mg H₂O.

C₁₃H₁₁O₂Br. Ber. C 55.91, H 3.98. Gef. C 55.88, H 4.01.

15.21 mg Sbst.: 10.24 mg AgBr.

Ber. Br 28.64. Gef. Br 28.65.

0.668 mg Sbst.: 10.582 mg Campher. Δt: 8.7. K 39.62.

Ber. Mol.-Gew. 279. Gef. Mol.-Gew. 287.

5.7-Dibrom-6-methoxy-2-acetyl-naphthalin (XI).

Aus Alkohol derbe Rhomben vom Schmp. 143—146°.

11.96 mg Sbst.: 19.12 mg CO₂, 3.03 mg H₂O.

C₁₂H₁₀O₂Br₂. Ber. C 43.59, H 2.82. Gef. C 43.60, H 2.83.

22.71 mg Sbst.: 23.86 mg AgBr. Ber. Br 44.65. Gef. Br 44.71.

Um die Stellung der beiden Bromatome zu klären, wurde versucht, in alkohol. Lösung mit Pyridin aus XI eine Pyridinverbindung zu erhalten, oder durch längeres Erhitzen in reinem Pyridin das Methylenbispyridiniumbromid, welches für Dibromketone charakteristisch ist. Es wurde jedoch in beiden Fällen nur Ausgangssubstanz (XI) zurückerhalten. Die beiden Bromatome müssen somit aromatisch gebunden sein.

5-Brom-6-methoxy-2-dibromacetyl-naphthalin (XII).

Aus Chloroform/Petroläther blaßgrünliche, derbe Nadeln vom Schmp. 164—165°.

8.260 mg Sbst.: 10.90 mg CO₂, 1.59 mg H₂O.

C₁₃H₉O₂Br₃. Ber. C 35.71, H 2.08. Gef. C 35.99, H 2.15.

Beim Kochen mit Pyridin in alkohol. Lösung wurde keine Umsetzung erzielt, dagegen bildete sich bei längerem Erhitzen in Pyridin das Methylenbispyridiniumbromid vom Schmp. 255—258°. 2 Bromatome sind also aliphatisch, eines aromatisch gebunden.

α -Propionyl- β -[5-brom-6-methoxy-naphthoyl-(2)]-propion-säureäthylester (III).

Zu 1.3 g fein verteiltem Natrium unter 200 ccm absol. Äther läßt man langsam 8 g Propionylessigester in 50 ccm absol. Äther zutropfen. Es wird auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich alles Natrium umgesetzt hat. Zu der abgekühlten Natriumverbindung werden 20 g Dibromid II hinzugefügt und mehrere Stdn. erhitzt. Nach beendigter Umsetzung wird die Ätherlösung mit Wasser versetzt, gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, und der Äther abdestilliert. Der Rückstand krystallisiert durch. Der Ester III ist schwerlöslich in Äther. Aus Alkohol umkrystallisiert schmilzt er in Plättchen vom Schmp. 100—101°.

9.621 mg Sbst.: 20.12 mg CO₂, 4.33 mg H₂O. — 23.16 mg Sbst.: 10.31 mg AgBr. C₂₀H₂₁O₅Br. Ber. C 56.99, H 5.03, Br 18.97. Gef. C 57.04, H 5.04, Br 18.94.

Beim Umkrystallisieren des Esters III wurde bei einem Ansatz eine Substanz isoliert, die, aus Chloroform/Petroläther umkrystallisiert, bei 187—188° schmilzt. Die Analyse zeigte, daß der α -Propionyl- β , β' -bis[5-brom-6-methoxynaphthoyl-(2)]-isobuttersäureäthylester vorlag (XIV).

7.590 mg Sbst.: 15.74 mg CO₂, 2.91 mg H₂O. — 24.26 mg Sbst.: 13.05 mg AgBr. 0.249 mg Sbst.: 3.831 mg Campher. Δt : 3.7°. K 39.62.

C₃₃H₃₀O₇Br₂. Ber. C 56.72, H 4.34, Br 22.89, Mol.-Gew. 698.1.

Gef. „ 56.56, „ 4.29, „ 22.90, „ 696.

Bei der Aufarbeitung des Esters III findet sich jedes Mal in ganz geringer Menge eine in Äther und Aceton unlösliche Substanz der Formel C₄₆H₃₉O₉Br₃ oder C₄₅H₃₇O₉Br₃, die, aus Chloroform/Alkohol umkrystallisiert, bei 208—210° schmilzt.

7.097, 5.172 mg Sbst.: 14.57, 10.615 mg CO₂, 2.45, 1.760 mg H₂O. — 30.03 mg Sbst.: 17.40 mg AgBr. — 6.166 mg Sbst.: 8.27 ccm n₁₀₀-Na₂S₂O₃. — 0.741 mg Sbst.: 8.467 mg Campher. Δt : 3.30. K 39.62.

C₄₆H₃₉O₉Br₃. Ber. C 56.62, H 4.03, Br 24.58, 3 OCH₃ + 1 OC₂H₅ 14.16, Mol.-Gew. 975.0.

C₄₅H₃₇O₉Br₃. Ber. C 56.19, H 3.88, Br 24.94, 3 OCH₃ + 1 OC₂H₅ 14.37, Mol.-Gew. 961.0.

Gef. C 55.99, 55.97, H 3.86, 3.81, Br 24.66, 3 OCH₃ + 1 OC₂H₅ 15.44, Mol.-Gew. 1051.

1-Methyl-2-[5-brom-6-methoxy-naphthyl-(2)]-cyclopenten-
(1)-on-(5) (IV).

In einem 1.5 l Langhalskolben werden 10 g Ester III mit 1 l 2% wäbr. Natronlauge auf dem Wasserbad 2 Stdn. auf 60° erwärmt und anschließend 1 Stde. über freier Flamme zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abfiltriert und die Mutterlauge angesäuert. Der Säureniederschlag wird mit Soda behandelt und der Neutralteil mit dem ersten Niederschlag vereinigt und getrocknet. Man löst in Aceton, filtriert und engt die Lösung zur Trockne ein. Der Rückstand krystallisiert durch. Das Keton IV ist in allen Lösungsmitteln schwer löslich. Aus Essigester krystallisiert es in leicht gelblich gefärbten Plättchen vom Schmp. 175—177°.

6.903 mg Sbst.: 15.59 mg CO₂, 2.80 mg H₂O.

C₁₇H₁₅O₂Br. Ber. C 61.63, H 4.56. Gef. C 61.60, H 4.54.

25.18 mg Sbst.: 14.28 mg AgBr. Ber. Br 24.14. Gef. Br 24.14.

Bei einem Ansatz wurde in geringer Ausbeute das Carbinol XV gefaßt vom Schmp. 150—151°, das aus Alkohol in dünnen Plättchen krystallisiert.

9.790 mg Sbst.: 20.97 mg CO₂, 4.35 mg H₂O.

C₁₇H₁₇O₃Br. Ber. C 58.45, H 4.90. Gef. C 58.42, H 4.97.

15.87 mg Sbst.: 8.53 mg AgBr. Ber. Br 22.89. Gef. Br 22.87.

Enthält das Cyclisierungsrohprodukt durch zu kurze Alkalibehandlung noch unveränderten Ester (III), so bildet sich bei der Destillation aus diesem der Furancarbonsäureester XVI. Er krystallisiert aus Alkohol in langen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 108—110°.

7.002 mg Sbst.: 15.20 mg CO₂, 2.96 mg H₂O.

C₂₀H₁₉O₄Br. Ber. C 59.54, H 4.76. Gef. C 59.21, H 4.73.

Der Furancarbonsäureester XVI wurde verseift und die Säure vom Schmp. 249° in langen Nadeln aus Aceton/Alkohol erhalten.

7.140 mg Sbst.: 15.06 mg CO₂, 2.67 mg H₂O.

C₁₈H₁₅O₄Br. Ber. C 57.60, H 4.03. Gef. C 57.53, H 4.18.

Hydrierung des Bromnerolyl-methyl-cyclopentenons IV
(1-Methyl-2-[5-brom-6-methoxy-naphthyl-(2)]-cyclopenten-
(1)-ons-(5)⁹⁾.

A. Mit Palladiumoxyd auf Calciumcarbonat.

2 g Bromid IV in 200 ccm Alkohol nehmen mit PdO auf CaCO₃¹⁰⁾ als Katalysator unter Zusatz von 0.5 g Ätzkali in wenigen Min. 1 Mol H₂ auf, wonach die Hydrierung praktisch zum Stillstand kommt. Die Lösung, die eine starke blaue Fluorescenz zeigt, wird abfiltriert, mit Eisessig neutralisiert und eingedampft. Dann wird mit Essigester und Wasser aufgenommen, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels krystallisiert der Rückstand durch. 1-Methyl-2-[6-methoxy-naphthyl-(2)]-cyclopenten-(1)-on-(5) (XVII) krystallisiert aus Methanol oder Aceton/Petroläther in Nadeln oder sechseckigen Platten vom Schmp. 113—116°.

7.002 mg Sbst.: 20.78 mg CO₂, 4.02 mg H₂O.

C₁₇H₁₆O₂. Ber. C 80.92, H 6.39. Gef. C 80.94, H 6.42.

⁹⁾ Sämtliche Hydrierungen wurden bei 35° ausgeführt.

¹⁰⁾ M. Busch u. H. Stöve, B. **49**, 1063 [1916].

Das Semicarbazon färbt sich am Licht intensiv gelb und ist so schwer löslich, daß es nicht umkrystallisiert werden konnte, Schmp. 269° (Zers.).

7.557 mg Sbst.: 19.27 mg CO₂, 4.27 mg H₂O.

C₁₈H₁₉O₂N₃. Ber. C 69.86, H 6.21. Gef. C 69.55, H 6.32.

Bei Aufnahme von mehr als 1 Mol. H₂ läßt sich neben dem ungesättigten Keton XVII das *trans*-Nerolyl-methyl-cyclopentanon V (1-Methyl-2-[6-methoxy-naphthyl-(2)]-cyclopentanon-(5)) isolieren. Es krystallisiert aus Methanol in langen derben Nadeln vom Schmp. 81—83°.

5.580 mg Sbst.: 16.43 mg CO₂, 3.58 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₂. Ber. C 80.28, H 7.12. Gef. C 80.31, H 7.18.

Das Semicarbazon schmilzt bei 236—237° (Zers.).

5.130 mg Sbst.: 13.050 mg CO₂, 3.140 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₂N₃. Ber. C 69.41, H 6.81. Gef. C 69.38, H 6.85.

B. Mit Palladiumoxyd.

2 g Bromid IV wurden in 200 ccm Alkohol und wegen seiner Schwerlöslichkeit mit einem Zusatz von 70 ccm Essigester gelöst und mit PdO¹¹⁾ als Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme von 2 Mol H₂ wurde abgebrochen. Die durch Bromwasserstoff und Essigsäure entstandene saure Lösung wurde mit Bicarbonat neutralisiert und in gleicher Weise aufgearbeitet. Dabei wurde neben wenig Ausgangsmaterial das *cis*-Nerolyl-methyl-cyclopentanon V zu etwa $\frac{2}{3}$ der Ausbeute und *cis*-Nerolyl-methyl-cyclopentanon XVIII zu etwa $\frac{1}{3}$ der Ausbeute erhalten. Das *cis*-Keton V krystallisiert aus Aceton/Methanol in Rhomben vom Schmp. 119—121°.

7.117 mg Sbst.: 20.96 mg CO₂, 4.57 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₂. Ber. C 80.28, H 7.12. Gef. C 80.32, H 7.18.

Sein Semicarbazon schmilzt bei 239—240° (Zers.).

4.668 mg Sbst.: 11.825 mg CO₂, 2.880 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₂N₃. Ber. C 69.41, H 6.81. Gef. C 69.09, H 6.90.

Das *cis*-Cyclopentan XVIII wird aus Methanol in kleinen Nadelchen vom Schmp. 70° erhalten.

6.588 mg Sbst.: 20.50 mg CO₂, 4.97 mg H₂O.

C₁₇H₂₀O. Ber. C 84.93, H 8.41. Gef. C 84.87, H 8.44.

Es wurde ein Pikrat hergestellt, welches in langen, roten Nadeln vom Schmp. 89° krystallisiert.

5.867 mg Sbst.: 0.469 ccm N₂ (22°, 757 mm Druck).

C₂₃H₂₃O₃N₃. Ber. N 8.95. Gef. N 9.21.

Hydrierung des Nerolyl-methyl-cyclopentenons XVII (1-Methyl-2-[6-methoxy-naphthyl-(2)]-cyclopenten-(1)-ons-(5)).

A. Mit Palladiumoxyd in Alkohol.

2 g Keton XVII in 100 ccm Alkohol nehmen in 1½ Stdn. 1 Mol H₂ auf mit PdO als Katalysator. Die Lösung wird abfiltriert, eingedampft und der Rückstand umkrystallisiert. Dabei wurden etwa gleiche Mengen an *cis*- und *trans*-Nerolyl-methyl-cyclopentanon V (1-Methyl-2-[6-methoxy-naphthyl-(2)]-cyclopentanon-(5)) isoliert.

¹¹⁾ D. Starr u. M. Hixon, Org. Syntheses **16**, 77 [1936].

B. Mit Palladiumoxyd in Alkohol mit Alkalizusatz.

2 g Keton XVII in 100 ccm Alkohol unter Zusatz von 0.2 g Ätzkali nehmen in 5 Stdn. 1 Mol H_2 auf mit PdO als Katalysator, worauf die Hydrierung zum Stillstand kommt. Die Lösung wird abfiltriert, mit Eisessig neutralisiert und in gleicher Weise aufgearbeitet. Es wurde als einziges Hydrierungsprodukt quantitativ das *trans*-Nerolyl-methyl-cyclopentanon V, Schmp. 81—83°, gefaßt.

trans-Nerolyl-methyl-cyclopentan XVIII (1-Methyl-2-[6-methoxy-naphthyl-(2)]-cyclopentan).

0.25 g *trans*-Keton V wurden nach Clemmensen reduziert durch 23-stdg. Kochen mit Salzsäure 1:1 und amalgamiertem Zink unter Zusatz von wenigen ccm Toluol. Das Reaktionsprodukt wurde bei 110° und 0.2 mm Druck destilliert und aus Methanol in großen, flachen Platten vom Schmp. 52—54° erhalten.

4.565 mg Sbst.: 14.200 mg CO_2 , 3.450 mg H_2O .

$C_{17}H_{20}O$. Ber. C 84.93, H 8.41. Gef. C 85.02, H 8.48.

Das Pikrat bildet derbe, rote Nadeln vom Schmp. 112°.

2.197 mg Sbst.: 0.176 ccm N_2 (27°, 744 mm Druck).

$C_{23}H_{28}O_8N_8$. Ber. N 8.95. Gef. N 9.10.

329. C. N. Ionescu, N. Stanciu und V. Rădulescu: Untersuchungen über das p_H -Optimum der Fumarase.

[Aus d. Biolog.-chem. Laborat. d. Pharmazeut. Fakultät, Bukarest.]

(Eingegangen am 18. September 1939.)

Die Fumarase, das Enzym, welches den reversiblen Umwandlungsprozeß der Fumarsäure in *l*-Äpfelsäure katalysiert, verhält sich, was die Kinetik anbetrifft, ziemlich eigenartig, eine Tatsache, auf welche wir in einer anderen Arbeit zurückkommen werden.

In unserer heutigen Arbeit werden wir unsere Beobachtungen über die Reaktionsgeschwindigkeit bei verschiedener H-Ionen-Konzentration darlegen. Nach der Literatur liegt das p_H -Optimum für die Aktivität von aus verschiedenen Organen extrahierter Fumarase und in Gegenwart verschiedener Puffer innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Mann und Woolf¹⁾ fanden bei „ruhenden“ Colibakterien eine optimale Reaktionsgeschwindigkeit bei einem p_H 6.4 und bei Zuführung von Salzen eine Verschiebung dieses Optimums — je nach der Natur des Salzes — zwischen p_H 6.2—7.7. Mit Lebersaft fand K. P. Jacobsohn²⁾ eine optimale Reaktionsgeschwindigkeit zwischen p_H 6.5—7.7. Die Bestimmungen des p_H -Optimums wurden nur entweder mit Fumarsäure oder mit Äpfelsäure allein gemacht. Parallele Untersuchungen mit demselben enzymatischen Präparat bei beiden Säuren wurden unseres Wissens nicht angestellt. Das p_H -Optimum sollte, ob man von der einen oder der anderen Seite der Reaktion gegen den Gleichgewichtszustand vorgeht, derselbe sein. Um festzustellen, ob dies der Fall ist, machten wir an beiden Säuren Versuche mit demselben Enzym-Präparat und unter denselben Bedingungen. Um alle Fehler, welche sich durch die Inaktivierung der Enzyme

¹⁾ Biochem. Journ. **24**, 427 [1930] (nach v. Euler, Chemie der Enzyme II, 531 [1934]).

²⁾ K. P. Jacobsohn u. Mitarbb., Biochem. Ztschr. **254**, 112 [1932].