

man nicht selten beim Erwärmen Veränderungen (ohne daß es sich um polymorphe Umwandlungen handelt), aus denen die geneigte Lage der rhombischen Haupttrichtungen zur Strahlenrichtung des Sphärolithen erkannt werden kann. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange.

Bei Metallen gibt es kein sphärolithisches Wachstum, da bei Metallschmelzen keine erheblichen Unterkühlungen vorkommen<sup>11)</sup>.

Bei Silicaten sind dagegen stärkere Unterkühlungen möglich, wie auch aus der großen Mannigfaltigkeit der in der Natur und aus Silicatschmelzen beobachteten Sphärolithenbildungen der Mineralien hervorgeht<sup>12)</sup>.

Besitzen nun zwei Stoffe im Gemisch die gleiche Krystallisationsgeschwindigkeit, bei Ausbildung streng nadelförmiger Krystalle, so muß Synkrystallisation mit annähernder Parallelstellung beiderlei Krystalle die Folge sein, ohne daß eine gitterstrukturelle Beziehung beider Stoffe vorhanden ist. Bei entsprechend feiner Faserdicke wie dies bei den rasch erstarrten Sphärolithen der Fall ist, wird häufig der Eindruck vollkommener Einheitlichkeit entstehen. In der Regel erkennt man beim Schmelzgebinn solcher Aggregate, daß es sich um zweiphasige Gebilde handelt.

Auch bei Gesteinen sind zweiphasige Sphärolithe bekannt<sup>14)</sup>. Ihre Entstehung ist offenbar unter Bedingungen erfolgt, die denen bei der quasi-eutektischen Synkrystallisation organischer Mischschmelzen im unterkühlten Zustand analog sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Unterstützung der Arbeit.

## 25. Ng. Ph. Buu-Hoi und Paul Cagniant: Studien im Gebiet der kondensierten aromatischen Kerne, XII. Mitteil.\*): Über die Einwirkung von Isatin auf die Ketone der Sterinreihe.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. École Polytechnique, Paris.]

(Eingegangen am 29. Oktober 1943.)

Trotz des vorgeschrittenen Standes der heutigen Entwicklung der Chemie von Sterinverbindungen ist über die stickstoffhaltigen Abkömmlinge dieser Reihe noch recht wenig bekannt. Aus manchen Gründen scheint uns ein eingehendes Studium solcher Stoffe einiges Interesse zu bieten. Zunächst gehören die stickstoffhaltigen Aglykone der Glykoside gewisser Solanumarten, das Solanidin und das Solasonin zu dieser Körperklasse, und es ist deshalb nicht uninteressant, Modellmoleküle von diesen aus bekannten Sterinabkömmlingen aufzubauen. Außerdem wird heute in gewissen Arbeitskreisen<sup>1)</sup> angenommen, daß die Biogenese der Tumoren möglicherweise mit der Umwandlung des Cholesterins oder ähnlicher Naturstoffe in noch hypothetische krebserregende Verbindungen von der Art des „Steranthrens“<sup>2)</sup> eng verknüpft sei. Nun haben die Arbeiten von Haddow und seiner Schule<sup>3)</sup> einen hemmenden Einfluß gewisser hochkondensierter stickstoffhaltiger Verbindungen (von der Art des 1,2,5,6-Dibenz-acridins) auf die Tumorentwicklung bewiesen. Da eigene Versuche<sup>4)</sup> gezeigt hatten, daß dieser

<sup>11)</sup> F. L. Brady, The Structure of Eutectics, Engineering, 13. Okt. 1922.

<sup>\*)</sup> XI. Mitteil., B. 76, 1269 [1943].

<sup>1)</sup> W. Bergmann, Ztschr. Krebsforsch. 48, 546 [1939].

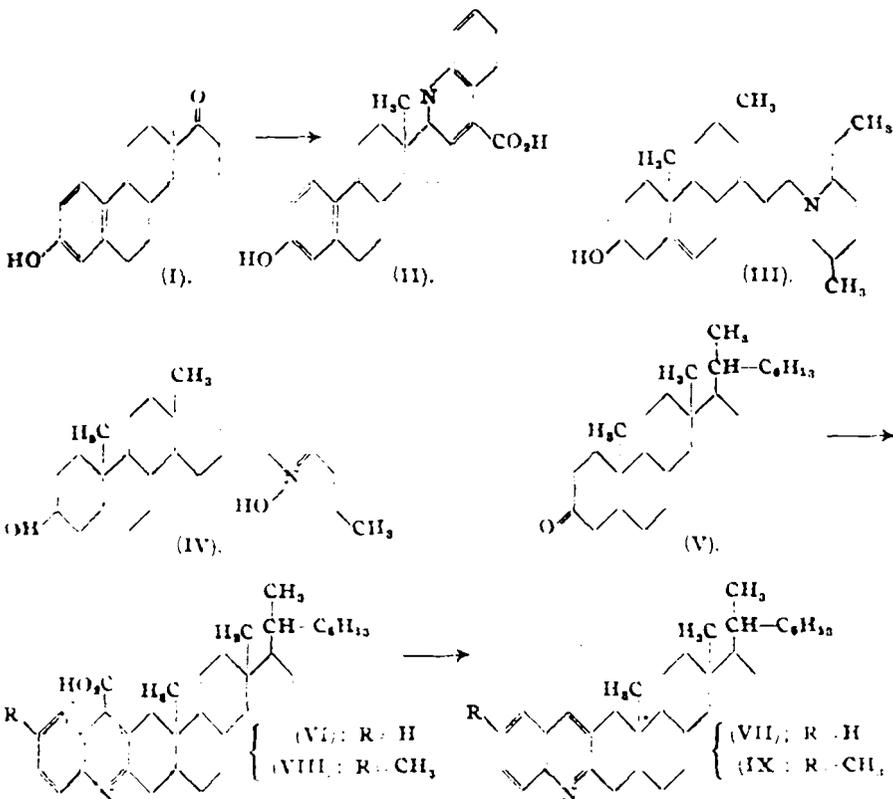
<sup>2)</sup> S. a. A. Butenandt, Angew. Chem. 53, 345 [1940].

<sup>3)</sup> Proc. Roy. Soc. [London] B 122, 442, 447 [1937]; 127, 277 [1939].

<sup>4)</sup> Noch unveröffentlichte Versuche.

hemmende Einfluß nicht ohne Ähnlichkeit mit der Verdrängung von *p*-Aminobenzoessäure (Vitamin H') durch das gleichgebauete *p*-Amino-benzolsulfonamid<sup>6)</sup> ist, scheint es uns aus chemotherapeutischen Gründen wünschenswert, stickstoffhaltige kondensierte Kerne darzustellen, deren Moleküle einen Teil des Steringerüsts enthalten.

Seit den Arbeiten von Borsche<sup>7)</sup> und von J. von Braun<sup>7)</sup> ist es bekannt, daß Ringketone sich mit Isatin in alkalischem Medium leicht zu polycyclischen Cinchoninsäuren umsetzen. Bei der Übertragung dieser Reaktion auf das Oestron (I) erhielten wir auch die entsprechende Cinchoninsäure II. Die dieser Verbindung zukommende Formel ist nicht ohne Analogie mit den von Prelog<sup>8)</sup> für das Solanidin (III) und von englischen Autoren<sup>9)</sup> für das Solasonin (IV) vorgeschlagenen Konstitutionsformeln. Die Säure II wirkt physiologisch wie ein Saponin, da ihre wasserlöslichen Alkalisalze hämolytisch sind. Die Menge an Kondensationsprodukten genügte nicht zu Decarboxylierungsversuchen. Das sehr alkaliempfindliche Testosteron reagiert unter denselben Bedingungen mit Isatin überhaupt nicht. Auch das ebenfalls ungesättigte Cholestenon setzt sich mit Isatin nicht um.



<sup>6)</sup> S. R. Kuhn, *Angew. Chem.* **55**, 1 [1942].

<sup>7)</sup> A. **359**, 64 [1908].

<sup>8)</sup> B. **55**, 3675 [1922].

<sup>9)</sup> *Helv. chim. Acta* **25**, 1306 [1942].

<sup>10)</sup> Briggs, Newbold u. Stace, *Journ. chem. Soc. London* **1942**, 3.

Durch Einwirkung von Isatin auf das Cholestanon (V) in Gegenwart von Kalilauge erhielten wir glatt die entsprechende Cinchoninsäure VI. Diese Verbindung gibt auch stark schäumende alkalische Lösungen, die hämolytisch sind. Die Decarboxylierung ergab das Chinolinderivat VII, das nicht ohne Analogie mit dem von Dorée<sup>10)</sup> und später von Roßner<sup>11)</sup> studierten Ringschließungsprodukte des Cholestanon- bzw. Coprostanon-phenylhydrazons ist. Aus 5-Methyl-isatin und Cholestanon stellten wir auch die Cinchoninsäure VIII und das entsprechende Decarboxylierungsprodukt IX dar. Für die Verbindungen VI bis IX schlagen wir in A lehnung an die Arbeiten von Butenandt und Mitarbeitern<sup>12)</sup> über die durch Bromierungsversuche bewiesene Beweglichkeit des Wasserstoffatoms an der 2-Stellung bei den 3-Oxo-Derivaten der Sterine, deren Ringe I und II in *trans*-Stellung untereinander verknüpft sind, die oben angegebenen linearen Formeln vor, während Dorée und Petrow<sup>13)</sup> für das Ringschließungsprodukt des Cholestanon-phenylhydrazons die gewinkelte Formel gewählt haben. Während Roßner bei der Dehydrierung der letztgenannten Verbindung Methyl-cholanthren gewonnen hatte, lieferte uns die Selendehydrirung der Körper VI bis IX keine Spuren hiervon. Die große Beständigkeit der Chinolinderivate VII und IX zeigt sich auch darin, daß sie im Hochvakuum gut destillierbar sind.

Wir sind der Firma Roussel in Paris für die Überlassung wertvoller Proben von Oestron und Testosteron zu großem Danke verpflichtet.

#### Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Isatin auf Oestron: 0.20 g Oestron wurden mit 0.11 g Isatin und einer Lösung von 0.12 g Kaliumhydroxyd in 5 ccm verd. Alkohol 12 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten und Hinzufügen von 20 ccm Wasser filtriert man die erhaltene klare Lösung ab und säuert mit einem kleinen Überschuß von Essigsäure an. Es schied sich dabei ein ganz blaßgelbliches Produkt ab, das zur völligen Reinigung abgesaugt, in wäßr. Natriumcarbonat gelöst und durch Essigsäure wieder gefällt wurde. Blaßgelbliches, mikrokristallinisches Pulver, das sich beim Erhitzen leicht zersetzt und in wäßr. Alkalien zu stark schäumenden Lösungen spielend löslich ist. Durch starkes Erhitzen gab das Produkt Kohlenstoffdioxyd unter Zersetzung ab.

$C_{26}H_{25}O_3N$  (399). Ber. N 3.50. Gef. N 3.27 (nach Kjeldahl).

Einwirkung von Isatin auf Testosteron: 0.20 g Testosteron wurden wie zuvor mit 0.10 g Isatin und 0.10 g Kaliumhydroxyd erhitzt. Bei der Aufarbeitung bekam man nur Testosteron und dessen Zersetzungsprodukte.

Einwirkung von Isatin auf Cholestanon: 4.10 g Cholestanon, 1.60 g Isatin und 1.70 g Kaliumhydroxyd werden 24 Stdn. mit 3 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol auf dem Wasserbad erhitzt; nach dem Erkalten gießt man in viel Wasser ab, wäscht die erhaltene Lösung mehrmals mit Äther und säuert sie schwach mit Essigsäure an; es fällt ein gelblicher Körper

<sup>10)</sup> Journ. chem. Soc. London **95**, 653 [1909].

<sup>11)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **249**, 271 [1937].

<sup>12)</sup> B. **68**, 1850, 1854 [1935]; **69**, 1158 [1936].

<sup>13)</sup> Journ. chem. Soc. London **1935**, 1391.

aus, der wie bei dem Versuche mit Oestron gereinigt wird. Die erhaltene fast farblose Verbindung VI stellt ein mikrokristallinisches Pulver dar, das bei 310° noch nicht schmilzt; beim starken Erhitzen zersetzt es sich unter Kohlenstoffdioxid-Abgabe. Die alkalischen Lösungen schäumen und hämolysieren stark. Ausb. fast theoretisch.

$C_{22}H_{18}O_2N$  (515). Ber. N 2.72. Gef. N 2.61 (nach Kjeldahl).

Darstellung von VII: Die Cinchoninsäure VI wurde im Hochvak. bis zum Aufhören von Kohlenstoffdioxid-Entwicklung vorsichtig erhitzt und der Rückstand rasch überdestilliert; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man feine, farblose Blättchen vom Schmp. 193°. Die alkohol. Lösungen fluorescieren nicht; konz. Schwefelsäure löst ohne Farbe.

$C_{24}H_{18}N$  (471). Ber. N 2.97. Gef. N 3.18 (nach Kjeldahl).

Das Hydrochlorid stellt feine gelbliche Blättchen (aus Alkohol + Benzol) vom Schmp. 191° dar. Das Pikrat scheidet sich aus absol. Alkohol in feinen hellgelben Nadeln, Schmp. 201—202° (unter Zers.), ab.

Bei der Selendehydrirung erhielten wir nur stickstoffhaltige Körper.

Darstellung von VIII und IX: 4 g Cholestanon, 1.60 g 5-Methylisatin und 1.70 g Kaliumhydroxyd gaben fast quantitative Ausbeute an VIII. Mikrokristallinisches, blaßgelbliches Pulver, das bei 310° noch nicht geschmolzen ist. Die wäßr., alkalischen Lösungen schäumen und hämolysieren stark.

$C_{26}H_{31}O_2N$  (529). Ber. N 2.64. Gef. N 2.35.

Decarboxylierung zu IX: Es entstanden dabei kleine Mengen von farblosen Blättchen (aus absol. Alkohol) vom Schmp. 176°; konz. Schwefelsäure löst ohne Farbe.

$C_{27}H_{31}N$  (485). Ber. N 2.88. Gef. N 3.10.

Das entsprechende Pikrat stellt feine, hellgelbe Nadelchen (aus absol. Alkohol) dar; zersetzt sich oberhalb 230°.

Einwirkung von Isatin auf Cholestenon: Es wurden keine wägbaren Mengen an Kondensationsprodukt erhalten. Wie im Falle des Testosterons enthielt der neutrale Anteil neben unverändertem Cholestenon beträchtliche Mengen von dessen Umwandlungsprodukten.

## 26. Ng. Ph. Buu-Hoi und Paul Cagniant: Studien im Gebiet der aromatischen kondensierten Kerne, XIII. Mittell.\*): *tert*-Butylierung mehrkerniger aromatischer Kohlenwasserstoffe.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. École Polytechnique, Paris.]

(Eingang am 8. November 1943.)

Während das Verhalten einer großen Anzahl von mehrkernigen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei der Friedel-Craftschen Reaktion mit Säurechloriden oder inneren Säureanhydriden (Phthal- bzw. Bernsteinsäureanhydrid) durch zahlreiche Arbeiten im wesentlichen schon geklärt ist, bleibt die Einwirkung von Alkylhalogeniden auf solche Kohlenwasserstoffe nach Friedel-Crafts noch ganz unerforscht.

Um die Reaktivität bzw. die Frage nach den Substitutionsstellen in diesem Gebiet zu klären, haben wir das Verhalten mehrkerniger Kohlenwasserstoffe

\*) XII. Mittell. s. d. vorangehende Abhandlung.