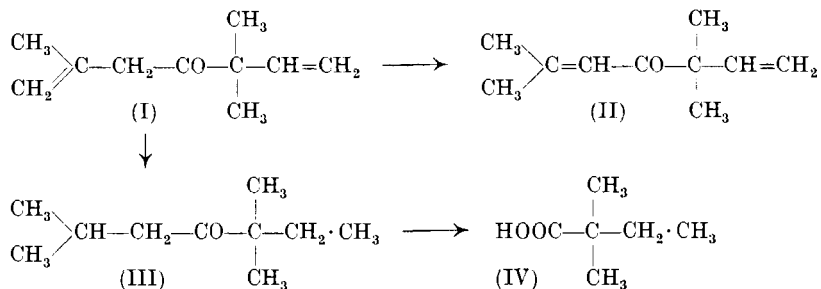


87. Synthese des Tetrahydro-artemisiaketons

von L. Ruzicka, T. Reichstein und R. Pulver.

(4. IV. 35.)

Asahina und *Takagi*¹⁾ haben für das von *Imada*²⁾ aus dem ätherischen Öl von *Artemisia annua* L. isolierte Artemisiaketon die Formel I vorgeschlagen. Dem daraus durch Isomerisierung mit alkoholischer Schwefelsäure bereiteten Iso-artemisiaketon sollte die Formel II zukommen, falls Formel I richtig ist. Letztere stützt sich auf das Resultat der Oxydation mit Kaliumpermanganat, wobei Dimethyl-malonsäure entstand; ferner liefert das durch katalytische Hydrierung bereitete Tetrahydro-artemisiaketon (III) beim Oxydieren mit Chromsäure α, α -Dimethyl-buttersäure (IV). Da bei den durchgeführten Abbaureaktionen das zu erwartende zweite Spaltstück nicht mit Sicherheit identifiziert werden konnte³⁾, so fehlt die Stütze für die Struktur der linken Hälfte der Molekel in den Formeln I—III. Diesen Formeln kommt aber eine besondere Bedeutung zu, da danach Artemisiaketon die einzige in der Natur vorkommende bisher bekannt gewordene Verbindung der aliphatischen Terpenreihe wäre, die aus einer unregelmässig zusammengesetzten Isoprenkette aufgebaut ist. Wir haben daher die Richtigkeit des



Kohlenstoffgerüsts durch eine Synthese des Ketons III geprüft. Zu diesem Zwecke wurde α, α -Dimethyl-buttersäurechlorid mit Isobutyl-zink-jodid umgesetzt. Das Semicarbazon des so erhaltenen Ketons war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit dem Semicarbazon des uns von *Asahina* zur Verfügung gestellten⁴⁾ Semicarbazons des Tetrahydro-artemisiaketons. Beide Semicarbazone zeigen

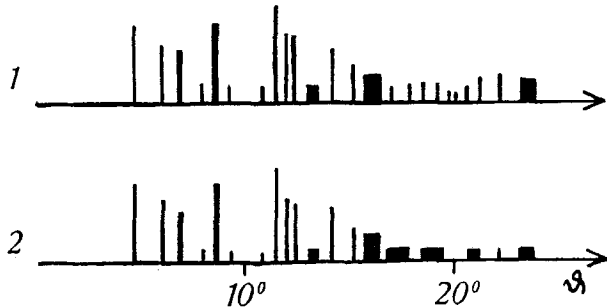
¹⁾ J. Pharm. Soc. Japan 1920, Nr. 464, S. 873; zitiert nach *Schimmel*, Ber. 1921, 9, sowie *J. L. Simonsen*, The Terpenes, I. 90.

²⁾ J. Pharm. Soc. Japan 1917, Nr. 420, S. 119.

³⁾ Nach dem in Anm. 1 angegebenen Referat in *Schimmel*, Ber. ist in der Originalabhandlung noch der Nachweis von Aceton (mit Fragezeichen!) erwähnt.

⁴⁾ Wir danken auch an dieser Stelle Herrn Prof. *Asahina* für seine Liebenswürdigkeit.

auch eine charakteristische Umwandlung der Krystallform ungefähr 20° unterhalb des Schmelzpunktes. Da wir kein anderes krystallisiertes Derivat erhalten konnten, wurden zur besseren Sicherstellung der Identität von beiden Semicarbazonen Röntgendiagramme nach dem *Debye-Scherrer*-Verfahren aufgenommen¹⁾. Diese Arbeit verdanken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. *E. Brandenberger*, Mineralogisches Institut der E. T. H., der uns zum Vergleich der Interferenzen beider Präparate die hier reproduzierten Figuren 1 (Tetrahydro-artemisiaketon-semicarbazon) und 2 (synthetisches Semicarbazon) sowie folgenden Kommentar zur Verfügung stellte.

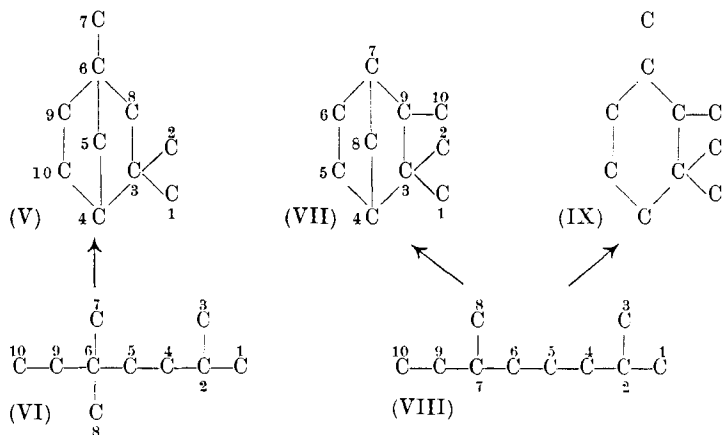


Figg. 1 und 2.

„Alle beim Präparat 2 vermessbaren Interferenzen sind mit derselben relativen Intensität im Diagramm der Probe 1 enthalten (Abweichungen im Mittel nur $\pm 0,2$ mm). Das Naturprodukt weist einige schwache Linien mehr auf als die synthetische Substanz; ferner sind an gewissen Stellen, wo man im Diagramm des natürlichen Stoffes scharfe Linien noch erkennen kann, im Röntgenogramm der künstlichen Substanz nur Andeutungen verwaschener Linienbänder vorhanden. Diese geringen Differenzen könnten darauf zurückzuführen sein, dass die Krystalle des Naturprodukts besser ausgebildet waren als die des synthetischen Präparats. Vielleicht enthielt das um 1° tiefer schmelzende natürliche Semicarbazon noch Spuren von Verunreinigungen. An der Identität beider Präparate kann aber auf Grund der Diagramme kein Zweifel bestehen.“

Dadurch ist das Kohlenstoffgerüst, die Lage der Ketogruppe und wahrscheinlich auch die der Doppelbindungen in den Formeln I und II sichergestellt. Das Artemisiaketon ist nach seinem Kohlenstoffgerüst in die Gruppe der wenigen in der Natur aufgefundenen Verbindungen der Monoterpenreihe einzuordnen, die sich nicht vom p-Cymol ableiten lassen und deren andere bekannte Vertreter Fenchon (Gerüst V) und Camphen (Gerüst VII) sind. Zwischen Fenchon und Artemisiaketon besteht noch ein engerer Zusammenhang, da man das Gerüst des Fenchons aus dem des Artemisiaketons (VI) ableiten kann. Im Gegensatz dazu lässt sich Camphen in eine regelmässige Isoprenkette (VIII) zerlegen und kann als bicyclisches Derivat des Cyclo-geranioltypus (IX) aufgefasst werden.

¹⁾ Mit Cu-K $_{\alpha}$ -Strahlung, Kameraradius 57,2 mm.



Fenchon und *Artemisiaketone* sind die einzigen zwei Verbindungen der Monoterpenreihe, für die *Aufbau des Gerüsts durch unregelmässige Aneinanderlagerung von Isoprenresten* mit Sicherheit festgestellt ist¹⁾. Es wurde kürzlich darauf hingewiesen²⁾, dass in der Sesquiterpenreihe wohl *Caryophyllen* und vielleicht auch *Cedren* zu den „unregelmässig“ gebauten Vertretern gehören. *Abietinsäure* und *Dextro-pimarsäure* bilden die „unregelmässige“ Gruppe der Diterpene und schliesslich sind die pentacyclischen Triterpene aller Voraussicht nach ebenfalls nicht ganz regelmässig zusammengesetzt.

Wenn wir hier zusammenfassend nochmals betonen, dass das Bauprinzip der Terpene oder Polyprene zwar überwiegend ein regelmässiges ist, in manchen Fällen aber doch ein unregelmässiges sein kann, so geschieht dies im Hinblick auf die in den letzten Jahren sich häufenden Fälle, wo bei der Aufstellung hypothetischer Formeln bzw. bei genetischen Betrachtungen der regelmässige Bau eines Terpens oder Terpenoids als a priori gegeben angenommen wird, manchmal sogar im Widerspruche zu experimentellen Befunden.

Experimenteller Teil.

Kondensation von α, α -Dimethyl-buttersäure-chlorid mit Isobutyl-zink-jodid.

Die α, α -Dimethyl-buttersäure wurde nach *Reichstein, Rosenberg* und *Eberhard*³⁾ bereitet und durch Kochen mit überschüssigem Thionylchlorid am Wasserbade ins Chlorid umgewandelt, das bei

¹⁾ Auch die Konstitution des *Fenchons* wurde erst durch Synthese sichergestellt, vgl. *Ruzicka*, B. 50, 1362 (1917).

²⁾ *Helv.* 19, 348 (1936); wir bezeichneten dort auch *Camphen* als „unregelmässig“ gebaut, was aber nur im Sinne der Verschiedenheit vom *p-Cymol*-Typus zu verstehen ist (vgl. oben).

³⁾ *Helv.* 18, 721 (1936).

23° (12 mm) siedete. Die in üblicher Weise aus 15 g Isobutyljodid bereitete Lösung von Isobutyl-zink-jodid in Toluol wurde unter Eiskühlung mit einer Lösung von 6 g des Säurechlorids in 6 g Toluol versetzt. Nach einigen Stunden brachte man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und liess über Nacht stehen. Aufgearbeitet wurde durch Schütteln mit Eiswasser, Ammoniak und Waschen mit Wasser. Bei der Destillation der neutralen Anteile erhielt man über 1 g des bei 65—68° (12 mm) siedenden Ketons. Das daraus bereitete Semicarbazon wurde einigemal aus einem Gemische von Benzol und Petroläther umkrystallisiert, wonach es konstant bei 139—140° (korr.) schmolz.

3,767 mg Subst. gaben 8,540 mg CO₂ und 3,636 mg H₂O

C₁₁H₂₃ON₃ Ber. C 61,91 H 10,88%

Gef. „ 61,83 „ 10,80%

Das uns von Herrn Prof. *Asahina* zur Verfügung gestellte Semicarbazon des Artemisiaketons wurde in der gleichen Weise umkrystallisiert, wonach es konstant bei 138—139° (korr.) schmolz. Die Mischprobe beider Präparate schmolz bei 138—139°. Bei der Beobachtung des Schmelzpunktes unter dem Mikroskop wurde in beiden Fällen bei ungefähr 120—122° Umwandlung der ursprünglich vorliegenden kurzen Nadelchen in lange Spiesse festgestellt.

Es wurde versucht, aus dem synthetischen Keton ein Oxim, Phenylsemicarbazon, p-Nitro-phenyl-hydrizon und Pikrat des Umsetzungsproduktes mit Amino-guanidin herzustellen; die erhaltenen Derivate waren aber amorph.

Zürich, Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule.

88. La perméabilité des membranes I.

Théorie de la perméabilité ionique

par Kurt H. Meyer et J.-F. Sievers.

(4. V. 36.)

I. Introduction.

On sait qu'un grand nombre de membranes animales et végétales présente la propriété de laisser passer, avec une facilité très différente, les ions de charge opposée. Rappelons particulièrement les travaux classiques de *Loeb* et *Beutner*¹⁾ sur l'écorce de la pomme, qui représente l'exemple le plus fréquemment cité d'une membrane sélectivement perméable aux cations. D'autre part, nous savons que l'enveloppe des corpuscules rouges du sang laisse passer exclusivement

¹⁾ Bioch. Z. 41, 1 (1912); 44, 303 (1912); 51, 300 (1913).