

wurde kürzlich¹⁾ damit in Zusammenhang gebracht, dass jedes dritte Ca⁺⁺-Ion der Hauptschicht nach dem Strukturvorschlag von *Tilley* und *Megaw*²⁾ fehlt bzw. durch Wasser ersetzt ist.

Die Doppelhydroxyde des Cadmiums stehen denjenigen des Calciums sehr nahe, wie aus dem Röntgendiagramm Fig. 1e und den Gitterdimensionen der Tabelle 2 hervorgeht. Isomorphie scheint unter den verschiedenen Doppelhydroxyden des Cadmiums nicht zu bestehen.

Abschliessend ergibt sich, dass hinsichtlich der Struktur der Doppelhydroxyde eine ausgesprochene Selektion zu beobachten ist, indem die Grosszahl nur in zwei verschiedenen Typen kristallisiert, die restlichen alle in einem besonderen Typ auftreten. Massgebend für den Strukturtyp scheint vor allem der Ionenradius des zweiwertigen Metalles zu sein. Bei kleinem Radius tritt der M₄A₁-, bei grossem der C₂A₁-Typ und bei mittleren treten Übergangstypen auf. Wie weit auch der Ionenradius des dreiwertigen Metalles mitbestimmend ist, lässt sich vorläufig noch nicht ableiten.

Bern, Chem. Institut der Universität,
Anorganische Abteilung.

63. Über den Giftstoff des Crotonöles³⁾.

V. Die Gewinnung von Crotonharz, Dünnem Öl und Phorbol aus dem Crotonöl durch Alkoholylse⁴⁾

von Bonifaz Flaschenträger und Georg Wigner.

(I. IV. 42.)

1. Geschichtliches über die Crotonölforschung: Von den abführend wirkenden pflanzlichen Samen-Ölen⁵⁾ kennt man neben dem Ricinusöl vor allem das Crotonöl, das wegen seiner äusserst stark abführenden, hautreizenden und giftigen Wirkung schon seit längerer Zeit die Chemiker interessiert.

¹⁾ *Feitknecht* und *M. Gerber*, l. c.

²⁾ *Min. Mag.* **23**, 607 (1934).

³⁾ IV. Mitt. *Böhm, R. †, B. Flaschenträger* und *L. Lendle*: *Arch. exptl. Pharmakol. Pathol.* **177**, 212 (1935); III. Mitt. *Flaschenträger, B.*: *Zangger-Festschrift*, S. 857, Zürich (1934); II. Mitt. *Flaschenträger, B.* und *F. Frhr. v. Falkenhausen*: *A.* **514**, 252 (1934); I. Mitt. *Flaschenträger, B.* und *R. v. Wolfersdorff*: *Helv.* **17**, 1444 (1934).

⁴⁾ Vorliegende Arbeit wurde 1928—1932 an den Physiolog.-chem. Instituten in Leipzig und Zürich als Dissertation von *G. Wigner* ausgeführt.

⁵⁾ *Magnus, R.*: *Drastische Abführmittel*. *Handb. exptl. Pharmakol. (Heffter u. a.)* **2/2**, S. 1645—1676. Berlin (1924).

Nach *Pelletier* und *Caventou* (1818), *Buchner*, *Nimmö* (1823) und *Brandes* (1824) hat *Th. Schlippe*¹⁾ als einer der ersten den Giftstoff im Crotonöl aufgesucht und neben Laurin-, Palmitin-, Stearin- und Ölsäure zu 4% einen höchst giftigen harzartigen Stoff gefunden, den er „Crotonol“ nannte. *Schlippe* glaubte auch die „Croton“- und „Angelica“-Säure aus verseiftem Crotonöl isoliert zu haben. *A. Geuther* und *O. Fröhlich*²⁾ erkannten sie als „Tiglinensäure“. Die Crotonsäure ist auch heute noch nicht aus Crotonöl einwandfrei isoliert worden. Besonders eingehend haben sich *R. Buchheim*³⁾, *E. Schmidt* und *J. Berendes*⁴⁾, *R. Kobert*⁵⁾ und *Robert* und *Siegel*⁶⁾ mit der Pharmakologie und Hydrolyse des Crotonöles und seines Giftstoffes beschäftigt. *Buchheim* hielt das „Crotonol“ von *Schlippe* für eine Säure und identisch mit seiner giftig wirkenden „Crotonolsäure“. Die Anwesenheit eines Harzes im Crotonöl leugnet *Buchheim*⁷⁾. Es entsteht nach ihm erst durch Alkali- und Luft-einwirkung aus Crotonolsäure. *Buchheim*'s Harz war in Äther unlöslich und ist nicht mit dem Crotonharz späterer Forscher zu vergleichen. *Kobert* konnte die Versuche von *Buchheim* bestätigen und mit wässriger Bariumhydroxydlösung die Crotonolsäure erhalten. Es zeigte sich aber in der Folge, dass das wirksame Prinzip des Crotonöles keine Säure ist. *W. R. Dunstan* und *L. E. Boole*⁸⁾ beschrieben erstmals das „Crotonharz“, das später von *R. Böhm*⁹⁾ eingehend untersucht und als der Träger der Giftwirkung des Crotonöles angesehen wurde.

In den Jahren 1920—1926 konnte *R. Böhm* mit *F. Külz* und *B. Flaschenträger* aus dem Crotonharz zu ca. 20% einen krystallinen ungiftigen Stoff, das „Phorbol“ darstellen, dessen krystallines Acetylprodukt die giftigen Eigenschaften des Crotonharzes zeigt¹⁰⁾. Weil sich das Crotonharz in fetten Ölen und besonders in den freien Fettsäuren des Crotonöles löst, hielt es *Böhm* für wahrscheinlich, dass es im Rohöl und in Methylalkoholextrakten einfach gelöst vorkäme. Aber das Crotonharz ist gar nicht der ursprüngliche Giftstoff des Öles. Gemeinsam mit *O. Benedikt* gelang es *B. Flaschenträger* 1925 bis 1926 aus frisch hergestellten Ölen den genuine Giftstoff („Naturstoff“ genannt) von den Glyceriden zu trennen und zwar allein durch Entmischung mit Lösungsmitteln nach dem von *R. Willstätter* und *A. Stoll* angegebenen Verfahren mit 80-proz. Methanol und Petroläther¹¹⁾¹²⁾.

Der Naturstoff ist stets mit freien Fettsäuren des Crotonöles vermengt, seine Menge beträgt 2—3% des Öles¹³⁾. Ein Rest des

¹⁾ *Schlippe, Th.*: A. **105**, 1 (1858). — Zur Geschichte der Crotonölforschung siehe *R. v. Wolffersdorff*, Diss. phil. Leipzig 1927.

²⁾ *Geuther, A.* und *O. Fröhlich*: Z. Chem., Neue Folge **6**, 26 und 549 (1870). — *Kekulé, A.*: A. **162**, 123 (1872).

³⁾ *Buchheim, R.*: *Wagner's Arch. Heilkde.* **13**, 1 (1872); **14**, 1 (1873).

⁴⁾ *Schmidt, E.* und *J. Berendes*: A. **191**, 94 (1877).

⁵⁾ *Kobert, R.*: Ch. Z. **11**, 416 (1887) und Dorpater Arbeiten 1887—1890.

⁶⁾ *Robert* und *Siegel*: C. **1894**, 224.

⁷⁾ *Buchheim, R.*: *Wagner's Arch. Heilkde.* **14**, 17 (1873).

⁸⁾ *Dunstan, W. R.* und *L. E. Boole*: C. **1895**, II, 799.

⁹⁾ *Böhm, R.*: Arch. exptl. Pharmakol. Pathol. **79**, 138 (1915).

¹⁰⁾ *Böhm, R.* † und *B. Flaschenträger*: Verhandl. Dtsch. Pharmakol. Ges. Königsberg 1930.

¹¹⁾ *Willstätter, R.* und *A. Stoll*: Untersuchungen über das Chlorophyll, S. 159, Berlin 1913.

¹²⁾ ³⁾ S. 569, III. Mitt.

¹³⁾ *Wagner, K.*: Diss. phil., Leipzig 1928.

Naturstoffes könnte an die Glyceride des Crotonöles chemisch gebunden sein. Der Naturstoff lässt sich mit Bariumhydroxyd in methanolischer Lösung zerlegen in Crotonharz, Fettsäuren, Phorbol, ein dünnflüssiges Öl („Dünnes Öl“) und weitere Zersetzungsprodukte¹⁾. Giftig wirken ausser dem Naturstoff, das Crotonharz und das Acetylphorbol²⁾. In neuester Zeit haben sich auch *E. Cherbuliez*, *E. Ehninger* und *K. Bernhard*³⁾ sowie *L. Drake* und *J. R. Spiess*⁴⁾ mit der Giftwirkung und Hydrolyse des Crotonharzes beschäftigt.

In der vorliegenden Arbeit sei zunächst das unveränderte Crotonöl und dann das uns am einfachsten erscheinende Spaltstück des Naturstoffes, das „Dünne Öl“, näher beschrieben.

2. Darstellung und Eigenschaften des Crotonöles: Die Crotonsamens des Handels haben etwa die Grösse einer Kaffeebohne und sind durch eine 0,5 mm dicke Schale vor Luftzutritt geschützt. Neben fast weissen findet man immer eine Reihe von braunen oder fleckigen Kernen, die die Qualität des Öles vermindern. Wir trennten daher die weissen Kerne ab und gewannen daraus das Crotonöl. Als Lösungsmittel hat sich niedrig siedender Petroläther bewährt. Je nach Samen und Lösungsmittel erhielten wir etwa 55 % Crotonöl bezogen auf die geschälten Samen.

Das selbstgewonnene Öl ist hellgelb gegenüber dem dunkel-farbigem des Handels. Es gehört zu den halbtrocknenden Ölen. Je niedriger die spezifische Drehung und die Säurezahl des Öles ist, um so ursprünglicher ist es. Diese Kennzahlen halten wir für die rasche Beurteilung der biologischen Wirksamkeit geeigneter als die übrigen Angaben (s. Tabelle 1) und die der Pharmakopöen. Dort wird nur auf Beimischungen von anderen Ölen geprüft, nicht aber auf die schwankende Giftigkeit des Crotonöles.

Metalle, wie Zink, Aluminium, Zinn, Eisen und Nickel verändern das Crotonöl in der Kälte nicht merklich. Kupfer und Messing werden z. T. mit grüner Farbe gelöst. Blei wird geschwärzt. Eisen, Nickel, Aluminium und Zink bleiben auch bei 130 Stunden langem Erhitzen auf 100—140° im Crotonöl unverändert; das Öl selbst färbt sich hellbraun.

3. Die Zerlegung des Crotonöles nach dem Phorbolverfahren⁵⁾.

Bei der Herstellung des zunächst als wirksames Prinzip angesehenen Crotonharzes schüttelten wir das Crotonöl mit Methanol aus.

1) ³⁾ S. 569, III. Mitt. 2) ³⁾ S. 569, IV. Mitt.

³⁾ *Cherbuliez, E., E. Ehninger* und *K. Bernhard*, *Helv.* **15**, 658 (1932).

⁴⁾ *Spiess, J. R.*: *J. Econ. Entomol.* **26**, 285 (1933); *Spiess, J. R.*: *Am. Soc.* **57**, 180 und 182 (1935); *Drake, N. L.* und *J. R. Spiess*: *Am. So.* **57**, 184 (1935).

⁵⁾ D.R.P. 4. April 1933, Nr. 638004, Kl. 12o, Gruppe 2601, F. 75371 IVc/120. Bekanntgabe 22. Oktober 1936.

Tabelle 1.
Ausbeuten und Kennzahlen verschiedener Crotonöle¹⁾.

Extraktions- mittel	Äther		Petroläther			Petroläther und Ather		Benzol	Tetrachlor- kohlenstoff	Essig- ester	Öle des Handels	
	frisch geschält (weiss)	Samen frisch Abfall ²⁾ (braun)	Samen 4 Jahre geschält (weiss)	Samen 3 Jahre geschält (weiss)	Samen 4 Jahre geschält ³⁾ (weiss)	Samen 4 Jahre ungesch. (weiss)	20 Monate geschält gelagert (weiss)				Fa. Witte	Öl Fa. Merck
Ausbeuten	56%	43,5%	57,5%	58,4%	58%	56,3%	51,3%	51,5%	56,2%	—	—	—
Spez. Gew.	0,933 17 ^o	0,933	—	0,941 21 ^o	0,941 14 ^o	0,930	0,941	0,942	0,941	0,944	16 ^o	+
[α] _D ⁴⁾	+6,13 19 ^o	+8,58	+6,9	+6,96 20 ^o	+8,8 21 ^o	+9,2 20 ^o	+8,84 17 ^o	+7,27	7,01	+9,3 15 ^o	+8,84 21 ^o	+
S.Z.	5,8	14,0	17,3	17,2	16,5	18 ^o	11,8	11,9	15,6	17,4	22	22
V.Z.	—	—	—	—	203	210	207	196	197,8	204	206,5	206,5
R.M.Z.	—	—	—	—	17,2	10	—	—	—	40,5	10,6	10,6
J.Z.	—	—	—	—	108	100	—	—	—	—	—	—
Acetyl-Z.	—	—	—	26,3	25	—	—	—	—	—	—	—
Unverseifbares	—	—	—	0,4%	0,5%	—	—	—	—	—	—	—
Gesamtfettsäuren	—	—	—	76	—	—	—	—	—	—	—	—
Glycerin	—	—	—	7,6	—	—	—	—	—	—	—	—

¹⁾ Einheitliche Untersuchungsmethoden für die Fett- und Wachindustrie. Hrg. von der „Wizöff“, 2. Aufl., Stuttgart 1930.
²⁾ in unserem Laboratorium.

³⁾ d. h. die verdorbenen braunen und fleckigen Samenkerne, ohne die Schalen.

⁴⁾ gründlich in Reibschale zerrieben (Lipase-Wirkung?).

Dabei lösten sich beträchtliche Mengen freier Fettsäuren, während die Glyceride sich als Öl wieder absetzten. Die abgehobene, methanolische Lösung, die zu etwa 20% des Öles das sogenannte „saure Extrakt“ enthält, neutralisierten wir mit methanolischer Bariumhydroxydlösung (1-n.), wobei Barytseifen und auch Glyceride ausfielen. Die vereinigten, eingedunsteten, methanolischen Lösungen liessen das „Neutralextrakt“ zurück. Dieses bestand aus wenig Glyceriden und dem natürlichen Giftstoff („Naturstoff“). Um das giftige Crotonharz und seinen ungiftigen Grundstoff, das Phorbol, zu erhalten, war es notwendig, das Extrakt über den Neutralpunkt hinaus mit wenig Bariumhydroxyd zu versetzen. Nach einigem Stehen fielen pulvrige Barytseifen, die Lösung färbte sich rotbraun und nahm einen esterartigen, angenehmen Geruch an. Wir hielten den Vorgang zunächst für eine Hydrolyse. Die weitere Verarbeitung der Spaltstücke zeigte uns aber, dass neben dieser in der Hauptsache eine Alkohololyse stattfand. Die Menge an zugesetzter Lauge ist entscheidend für die Ausbeute an Crotonharz und Phorbol, da beide alkaliempfindlich sind. Wie im Versuchsteil näher ausgeführt, lässt sich das Extrakt in Barium-Seifen, ätherlösliche und wasserlösliche Anteile (Harz und Dünnes Öl, Phorbol und Phenole zerlegen). Nach Entfernung der in Äther noch gelösten Barium-Seifen kann das Harz mit Petroläther gefällt werden. Gelöst bleibt das Dünne Öl, das zunächst genauer untersucht wurde, um Aufschluss über den Mechanismus der Spaltung des Naturstoffes zu bekommen.

4. Das Dünne Öl.

a) Reinigung des Dünnen Öles. Das Dünne Öl war je nach Beschaffenheit und Bearbeitung der Crotonöle etwas verschieden. Zur Reinigung des Dünnen Öles mussten vor allem das Crotonharz und unveränderter Naturstoff möglichst entfernt werden. Als Wegleitung diente die Natriumäthylatprobe auf Harz und Naturstoff. Gibt man zu einer alkoholischen Lösung von Crotonöl, unreinem Dünnen Öl oder Harz, Natriumäthylat oder auch metallisches Natrium, so tritt eine intensive Braunfärbung auf¹⁾. Gewöhnliche Fette, wie Triolein, färben sich nur schwach gelb. Es zeigte sich bald, dass die einzelnen Dünnen Öle je nach Behandlung des Extraktes mit Lauge etwas verschieden waren. Bei den meisten Dünnen Ölen liess sich das Harz und die harzähnlichen Stoffe aus petrolätherischer Lösung mit 80-proz. Methanol fast vollständig ausschütteln, so dass die Äthylatprobe dann nahezu negativ ausfiel. Manchmal musste das Dünne Öl noch weiter mit methanolischem Bariumhydroxyd zerlegt werden. In einem Versuch, der im praktischen Teil ausgeführt ist, sank dabei die spezifische Drehung von + 2 auf + 0,2⁰. Das Ab-

¹⁾ Böhm, R.: Arch. exptl. Pathol. und Pharmakol. **79**, 138, bes. S. 140 (1915).

sinken der spezifischen Drehung ist daher ein Gradmesser für die fortschreitende Reinigung des Dünnes Öles.

b) Eigenschaften und mögliche Bildung des Dünnes Öles. Das Dünne Öl ist, wenn es sorgfältig gereinigt ist, frei von Giftstoffen. Es ist ein angenehm riechendes, verhältnismässig leicht bewegliches, hellgelbes Öl, das kein Glycerin, wohl aber Methanol gebunden enthält. Ein grosser Teil des Dünnes Öles ist im Hochvakuum destillierbar. In einem Versuch destillierten 66% des Öles bei 60—187° unter 1 mm Druck. Der Rückstand war nahezu unlöslich in Petroläther, obgleich das Öl sich vor der Destillation ganz darin löste. Auch die letzten Destillate waren nicht mehr völlig im Petroläther löslich. Es musste bei der hohen Destillationstemperatur eine Polymerisation ungesättigter Fettsäuren stattgefunden haben. Wir hielten deshalb das Dünne Öl für ein Methylestergemisch aus höheren Fettsäuren. Die freien Fettsäuren des Crotonöles konnten in methanolischer Lösung bei unserer Arbeitsweise nicht in diesem Umfang in Methylester übergehen. Ölsäure und Triolein mit Methanol einen Tag bei Zimmertemperatur im Modellversuch, analog wie bei der Verarbeitung von Crotonöl auf Extrakt geschüttelt, wird nicht verestert. Auch beim Eindampfen der sauren, alkoholischen Extrakte tritt keine Veresterung ein. Daher kann das Dünne Öl nicht schon bei der Extraktgewinnung entstehen. Es muss vielmehr auf dem Wege einer Alkoholyse von Glyceriden oder anderen Estern beim Phorbolverfahren neu gebildet werden.

Die Alkoholyse oder Umesterung in alkoholischer Lösung ist schon seit langem durch die Arbeiten von *Haller*¹⁾ bekannt. Wir wählen die Bezeichnung Alkoholyse, da unter Umesterung auch die Acidolyse verstanden wird. Die Alkoholyse wird nicht durch Wasserstoffionen, wohl aber durch OH-Ionen rasch erreicht.

Ein Versuch mit Ölsäure und Triolein zeigte, dass bei unserer Arbeitsweise mit Methanol allein keine Veresterung oder Alkoholyse stattfindet. Wohl aber trat Alkoholyse ein, wenn wir zu obigem Ansatz methanolisches Bariumhydroxyd in Mengen wie beim Phorbolverfahren zusetzten.

Die Zusammensetzung des Dünnes Öles musste geprüft werden, da es als ein Methylestergemisch nicht aus den Glyceriden des fetten Öles stammte, sondern von den Estern des Naturstoffes oder des Crotonharzes sich herleitet. Wir fragten uns zunächst: Welche Fettsäuren sind im reinen, Dünnes Öl enthalten?

e) Die Zusammensetzung des Dünnes Öles. In mehreren Versuchen verseiften wir das Dünne Öl mit alkoholischer Lauge. Im Hydrolysat fehlten Unverseifbares und Glycerin, nicht aber Methylalkohol. Mit Wasserdampf destillierten von den Gesamtfettsäuren

¹⁾ *Haller, A.*: C. r. **143**, 657, 803 (1907); **144**, 462 (1907); **146**, 259 (1908).

nur ganz geringe Mengen flüchtiger Säuren ab. Fettsäuren mit einer Kohlenstoff-Atomzahl unter 10 waren also kaum zu erwarten. Die nicht flüchtigen Gesamtfettsäuren betragen 92% des Dünnen Öles.

Tabelle 2.

Die Zusammensetzung des Crotonöles und seiner Spaltstücke.

1. Crotonsamem.

- 55,7% weisse Kerne (weiter verarbeitet)
- 2,5% braune Kerne
- 41,8% Hülsen, Abfall und Verlust.

2. Crotonöl.

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------------|
| 56% Crotonöl, mit Äther gewonnen | 57% Crotonöl, mit Petroläther gewonnen |
| 41% Samenrückstände und Verlust. | 43% Samenrückstände und Verlust. |

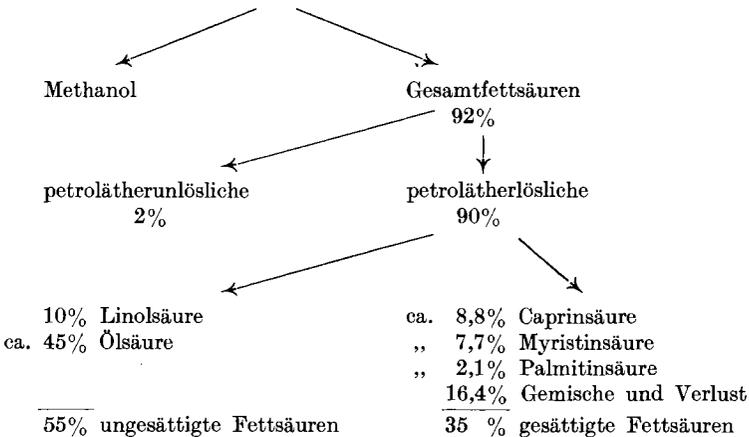
3. Extrakte des Crotonöles¹⁾.

- 37,6% saures Methanol-Extrakt
- 62,4% „Restöl“ (Glyceride, schwerlöslich in Methanol, und Verlust)
- 16,2% Neutralextrakt
- 21,4% Fettsäuren (Glyceride und Verlust).

4. Zerlegung des Neutralextraktes (16,2%) durch Alkoholyse¹⁾.

- 0,5% Säuren aus Barium-Seifen
- 6,3% „Dünnes Öl“
- 2,9% Crotonharz
- 1,0% Phorbol
- 5,5% Säuren und Verlust

5. Zusammensetzung des Dünnen Öles²⁾.



(Ölsäure-methylester fordert 92%.) Von den Gesamtfettsäuren waren 2% im Petroläther unlöslich. Da diese mit Petroläther nicht völlig abgetrennt werden konnten, wurden die Säuren mit 80-proz. Methanol ausgeschüttelt. Jetzt erhielten wir eine klare, petrolätherische

¹⁾ Ausbeuten bezogen auf Crotonöl.
²⁾ Ausbeuten bezogen auf Dünnes Öl.

Lösung mit 90 % des Dünnen Öles an löslichen Fettsäuren. Die nicht flüchtigen Fettsäuren bromierten wir nach *Grün* und *Janko*¹⁾. Dabei konnten 10—12 % Linolsäure als Tetrabrom-stearinsäure abgetrennt werden. Der petrolätherlösliche Rest wurde verestert und fraktioniert destilliert. Der Hauptanteil bestand aus Dibrom-stearinsäure, entsprechend 45 % Ölsäure, sowie aus schwer flüchtigen, gesättigten Fettsäuren, nämlich 2,1 % Palmitinsäure und 7,7 % Myristinsäure. Aus den Gesamtfettsäuren trennten wir durch Destillation mit Wasserdampf 8,8 % Caprinsäure ab. Die Tabelle 2, Seite 575, gibt einen Überblick über die Zusammensetzung des Crotonöles und des Dünnen Öles.

5. Gesamtergebnis.

Mit der Aufklärung des Dünnen Öles als ein Methylestergemisch von höheren Fettsäuren ist die Aufspaltung des Naturstoffes als eine Alkoholyse bewiesen. Unter dem Einfluss der methanolischen Bariumhydroxydlösung werden das Glycerin in den Glyceriden und wohl auch andere Alkoholgruppen im Giftstoff durch Methanol ausgetauscht. Deshalb ist das hydroxylreiche Phorbol als Grundalkohol des Giftstoffes und das Crotonharz als ein noch teilweise fettsäuretragendes Abbauprodukt des Naturstoffes anzusprechen. Die im Dünnen Öl aufgefundenen Fettsäuren kommen nur zum Teil in den giftfreien Glyceriden²⁾ des Crotonöles vor. Caprinsäure fehlt dort ganz, auch die Palmitinsäure tritt an Menge, 0,9 % gegenüber 2,1 %, zurück. Da auch bei der Alkoholyse des Crotonharzes stets ein Dünnes Öl entsteht, sind die hier aufgefundenen Säuren als Bausteine des Giftstoffes in Betracht zu ziehen, neben der Tiglinsäure, Buttersäure, Essigsäure und Ameisensäure.

Versuchsteil.

1. Gewinnung des „sauren Extraktes“.

6 kg Crotonöl schüttelten wir mit 12 Liter absolutem Methanol 9 Stunden auf der Maschine und liessen zum Absetzen des ungelösten Öles ca. 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach Abhebern der methanolischen Lösung zogen wir das restliche Öl nochmals wie oben aus. Dabei gingen noch etwa 9 % des ursprünglichen Öles in Methanol. Ausbeute in saurem Extrakt: 2259 g = 37,6 % des Öles.

2. Darstellung von „Neutral-Extrakt“.

1,9 kg des obigen sauren Extraktes (S. Z. = 52,5) lösten wir in 5700 cm³ absolutem Methanol mit hellgelber Farbe und neutralisierten mit methanolischem Bariumhydroxyd gegen Phenolphthalein.

¹⁾ *Grün*, A.: Analyse der Fette und Wachse, S. 223, Berlin 1925.

²⁾ *Flaschenträger*, B. und W. v. *Wolffersdorff*: Helv. 17, 1444 (1934).

Unter Rühren und Kühlen des Stutzens mit Eiswasser tropften wir 1782 cm³ n. Bariumhydroxyd langsam zu, zuerst bei 11—13° in 80 Minuten 1000 cm³ 1/1 n. und die restlichen 782 cm³ nach Verdünnen mit Methanol auf 0,5-n. Die Barium-Seifen fielen zunächst als Schmierer sofort, später als Pulver langsam aus.

Am nächsten Tag hebten wir 7600 cm³ der nun rotgelben klaren Lösung von den ausgeschiedenen Seifen und neu abgesetzten „Glyceriden“, die zusammen 895 cm³ ausmachten, ab. Das zurückbleibende Seifengemisch wuschen wir 4mal mit je 250 cm³ absolutem Methanol und vereinten die Waschflüssigkeiten schliesslich mit den Extraktlösungen. Gesamtmenge 9160 cm³. 100 cm³ dieser Lösung liessen nach Eindampfen 10,7 g zurück, mit S. Z. = 12,7 und 2,1 % Ba. 9160 cm³ enthielten demnach 980 g Neutral-Extrakt. Die öligen Glyceride machten 705 g aus mit S. Z. = 6,7 und Ba = 3,45%. Da die Neutralisation des Extraktes noch unvollständig war, wurden auf Grund der S. Z. noch weitere 306 cm³ n. Bariumhydroxyd zugesetzt. Die Glyceride vereinigten wir mit dem in Methanol gelösten Extrakt und gaben die Lauge in Anteilen von je 50 cm³ im Laufe von 5 Stunden zu. Am Schlusse verdünnten wir die n. Lauge wieder auf 0,5-n. Im ganzen neutralisierten wir mit 2088 cm³ n. Ba(OH)₂. Nach Stehen über Nacht hebten wir die klare, rotgelbe, esterartig-riechende, methanolische Lösung ab und wuschen die pulvrigen Seifen mit 500 cm³ Methanol. Aus dem Rückstand von 100 cm³ eingedampfter Lösung errechnen sich 820 g „Neutral-Extrakt“ (mit S. Z. = 1,4 und 2,1 % Ba), das sind 43 % des sauren Extraktes oder 16 % des Crotonöles.

Das Extrakt war also trotz Zugabe berechneter Laugenmenge noch schwach sauer und enthielt geringe Mengen an Barium-Seifen gelöst, die 0,7 % freier Ölsäure und 10,2 % Barium-Oleat entsprachen.

3. „Alkoholyse“ des Neutral-Extraktes.

Im Anschluss an frühere Versuche verwendeten wir zur „Alkoholyse“ von 1 g Neutral-Extrakt 0,5 cm³ n. Bariumhydroxyd. 768 g Neutral-Extrakt lösten wir in Methanol 1:12 und versetzten im Laufe von 4 Wochen mit 3840 cm³ 0,1-n. Bariumhydroxydlösung in kleinen Anteilen bei Zimmertemperatur. Dabei schieden sich ganz allmählich 66,0 g feste Barium-Seifen ab. Die Lösung färbte sich intensiv weinrot und nahm einen obstartigen, angenehmen Geruch an. Wenn sich eine Probe der Lösung nach Eindunsten mit Äther und Petroläther nicht mehr ganz löste, war die Umsetzung beendet. Dann wurde die ganze Lösung von den Barium-Seifen abgetrennt und im Vakuum und Kohlendioxyd-Strom bei 50° C zur Konstanz eingedunstet: 816 g Rückstand.

4. Aufarbeitung des Rückstandes nach dem Phorbolverfahren.

Die 816 g Rückstand schüttelten wir in einer 10-Literflasche mit 3,75 Liter Äther und 3 Liter Wasser bis zur völligen Lösung und wuschen die ätherische Phase so lange mit Wasser, bis schliesslich der letzte wässrige Auszug farblos blieb. Die rotbraune, wässrige Phase (8 Liter) zogen wir nochmals zweimal mit je einem Liter Äther aus und vereinten die Ätherlösungen als „ätherische Phase“. Die wässrige Phase lieferte bei weiterem Aufarbeiten 47,8 g Wasser-Phorbol¹⁾, was etwa 1% des eingesetzten Crotonöles entspricht.

5. Darstellung von „Dünnem Öl“ und Crotonharz.

Die gelösten Barium-Seifen in der ätherischen Phase zerlegten wir mit verdünnter Salzsäure vorsichtig unter kräftigem Schütteln. Erst wenn die Ätherlösung deutlich lackmussauer reagierte, waren die letzten Reste von Barium-Seifen zerlegt und alle Bariumionen auswaschbar. Die Entfernung von höheren Fettsäuren mit verdünnter Sodalösung unterliessen wir hier absichtlich, um nicht weiter zu hydrolysieren. Nach Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat und Eindunsten zur Konstanz blieben 881 g öliges Rückstand. Ein Teil des Rückstandes wurde mit der 2,2-fachen Menge Petroläther übergossen und dadurch die Hauptmenge des Crotonharzes in hellbraunen Flocken ausgefällt. Das petrolätherische Filtrat schüttelten wir 4 mal mit je 80-proz. wässrigen Methanol aus, wobei noch weitere 9,4% Harz in die methanolische Phase übergingen. Der Rückstand der Petrolätherlösung enthielt 66% Dünnes Öl. Aus einer zweiten Probe fällten wir das Harz allein mit Petroläther, kochten es mit frischem Petroläther aus und bekamen schliesslich 24% Harz und 76% Dünnes Öl.

6. Untersuchung des Dünnes Öles.

a) Reinigung des Dünnes Öles. Das in Petroläther lösliche Dünne Öl enthält noch etwas Giftstoff, erkennbar an der biologischen Wirkung und an der Braunfärbung nach Zusatz von Natriumäthylat. Auch die spezifische Drehung gibt einen Hinweis. Ein Dünnes Öl mit $[\alpha]_D^{20} = + 2,1^\circ$ wurde in Methanol gelöst und mit Bariumhydroxyd wie unter 3. behandelt. Wir erhielten mit 45% Ausbeute ein gereinigtes, ungiftiges, kaum mehr drehendes Öl: $[\alpha]_D^{20} = + 0,2^\circ$, daneben 40% höhere Fettsäuren, die zu 33% in Petroläther löslich, zu 67% unlöslich waren. — Die Reinigung kann auch durch wiederholtes Ausschütteln mit 80-proz. Methanol erzielt werden.

b) Prüfung des Dünnes Öles auf Glyceringehalt. 8,35 g Dünnes Öl verseiften wir 10 Minuten lang mit 60 cm³ n. methano-

¹⁾ Zangger-Festschrift, S. 857, Zürich (1934).

lischem Bariumhydroxyd, dampften dann zur Trockene und kochten den Rückstand mit 25 und 20 cm³ absolutem Methanol aus. Unge- löst blieben 8,5 g Barium-Seifen. Die Auszüge zerlegten wir mit ver- dünnter Schwefelsäure und ätherten die freien Fettsäuren aus. Die wässrigen Endlaugen liessen, zur Trockene eingedampft, nur 0,018 % einer amorphen, spröden, etwas bariumhaltigen, wasserlöslichen Masse zurück, die keine Glycerinreaktionen gab. — Triolein gab analog bearbeitet 10,4 % Glycerin als Rückstand, d. h. 100 % der Theorie.

c) Prüfung des Dünnen Öles auf Methanolgehalt. 1 g ge- reinigtes, auch mit Natrium-äthylat farblos bleibendes, Dünnes Öl wird mit konz. Kalilauge verseift, das eisgekühlte Destillat nach *Denigès*¹⁾ mit 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung und 2-n. H₂SO₄ 5 Minuten oxydiert und hierauf mit 8-proz. Ölsäurelösung wieder entfärbt. Die saure, farblose Lösung gibt mit fuchsinschweflicher Säure intensive violette Färbung. Kontrollen mit Methanol, Ölsäure- methylester sicherten die Brauchbarkeit der Probe.

d) Bestimmung des Glycerins im Crotonöl nach *Shukoff*²⁾. 21 g Crotonöl wurden mit alkoholischer Kalilauge verseift, das Hydro- lysat angesäuert und ausgeäthert. Die wässrige Phase dunsteten wir im Vakuum zur Syrupdicke ein, vermischten mit 40 g trockenem Natriumsulfat und zogen das trockene Pulver im *Soxhlet* mit Aceton aus. Nach Eindampfen des Acetons und nach dem Trocknen bis zur Gewichts-Konstanz bei 90° blieben 1,6 g = 7,6 % Glycerin zurück.

e) Modellversuche über Alkoholyse beim Phorbolver- fahren. 20 g Triolein wurden mit 140 cm³ Methanol unter Zugabe von 3 mal je 5 cm³ 0,33-n. methanolischem Bariumhydroxyd je eine Stunde bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das Triolein geht dabei in Lösung. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Phorbolverfahren: Eindunsten zur Trockene, Neutralisation mit verdünnter Salzsäure, Trennung in wässrige und ätherische Phase, Zerlegung der ätherlös- lichen Bariumsalze mit verdünnter Salzsäure, Auswaschen und Trock- nen der ätherischen Phase. Sie enthielt 18,7 g dünnflüssiges Öl, das im Vakuum unter 0,03 mm Druck bei 119—126° zu 93 % destillier- bar ist. (Ölsäure-methylester siedet unter 0,1 mm Druck bei 121 bis 125° und 5 cm Steighöhe.) — Schüttelt man Triolein und Ölsäure in Methanol ohne Zugabe von Alkalihydroxyd, so tritt keine Alkho- lyse ein.

7. Die Fettsäuren des Dünnen Öles.

a) Verseifung: 253 g durch Ausschütteln mit 80-proz. Metha- nol gereinigtes Dünnes Öl verseiften wir mit 350 cm³ 33-proz. Natron- lauge und 300 cm³ Methanol am Rückfluss. Nach Ansäuern mit

¹⁾ *Rosenthaler, L.*: Nachweis organ. Verbindungen, S. 65, Stuttgart 1923.

²⁾ *Shukoff, A. M.*: Z. angew. Ch. **18**, 294 (1905).

380 cm³ 50-proz. Schwefelsäure destillierten wir 4 Liter mit Wasserdampf ab, die nach Filtration 10 cm³ 2-n. Lauge (entsprechend ca. 1,3% Caprinsäure) zur Neutralisation verbrauchten. Nicht mit Wasserdämpfen flüchtig waren 233 g = 92% des Dünnes Öles. Von diesen waren 227 g in Petroläther löslich oder 90% des Dünnes Öles.

b) Bromierung und Abtrennung der Tetrabrom-stearinsäure: Zur Trennung in gesättigte und ungesättigte Fettsäuren bromierten wir 225 g der petrolätherlöslichen Säuren in 500 cm³ Chloroform bei 0° tropfenweise mit 100 g Brom (ber. nach J. Z. = 70,0 sind 99,3 g Br). Es fiel keine Hexabrom-stearinsäure aus. Nach Stehen über Nacht dunsteten wir die Lösung im Kohlendioxid-Strom und im Vakuum ein. Zurückblieben 321 g bromierter Säure. Diese erwärmten wir mit 1 Liter niedrig siedendem Petroläther und konnten nach Stehen über Nacht bei 0° 55,8 g Tetrabrom-stearinsäure entsprechend 26 g Linolsäure (= 10,4% des Dünnes Öles) abtrennen. Aus Petroläther umkrystallisiert: Smp. 113°; Mischschmelzpunkt gab keine Erniedrigung mit reiner Tetrabrom-stearinsäure (Smp. 114°). — Weitere Versuche ergaben 10 und 12% Linolsäure berechnet auf Dünnes Öl.

c) Trennung der Fettsäuren: Das Filtrat der Tetrabrom-stearinsäure liess 266 g zum Teil bromierte Säuren zurück, die mit 2 Liter Methanol und 20 cm³ konz. Schwefelsäure in die Methylester übergeführt wurden. Ausbeute 255 g. Durch fraktionierte Destillation im Vakuum bei 0,3 mm trennten wir in mehreren Versuchen die gesättigten Ester von den bromierten ungesättigten Estern nach *Grün* und *Janko* ab. Aus dem Estergemisch gingen bei 125—195° und unter 0,3 mm Druck die gesättigten Ester über. Im Rückstand verblieben die bromierten Ester, die nach Entbromung mit Zink und Salzsäure zu etwa 56% Ölsäure-methylester gegenüber 44% der gesättigten ausmachten.

Das Gemisch der gesättigten Ester wurde zur Trennung wiederholt fraktioniert destilliert. Aus der bei 50—87° und unter 0,02 mm Druck übergehenden Fraktion konnte nach Verseifen und Umkrystallisieren aus Petroläther reine Caprinsäure isoliert werden. Smp. 31°, Misch-Smp. mit Caprinsäure (30,5°) 30°, Äquivalentgewicht Ber. 172, Gef. 178,2. Das mit Thionylchlorid hergestellte Amid gab mit reinem Caprinsäure-amid (Smp. 99—100°) keine Schmelzpunktserniedrigung. Etwa 25% der gesättigten Säuren bestanden aus Caprinsäure.

Fractionen der gesättigten Methylester, die bei 175—200° und unter 0,04 mm übergingen, ergaben nach der Hydrolyse und Reinigung durch Umkrystallisieren aus Petroläther reine Myristinsäure, mit Smp. 52,5° und Misch-Smp. 52,5°, in einer Menge von ca. 22% der gesättigten Säuren.

C ₁₄ H ₂₈ O ₂	Ber. C 73,61	H 12,37%	Äq.-Gew. 228,3
(228,3)	Gef. „ 73,54	„ 12,57%	„ 230

Aus den über 160° unter 0,05 mm Druck siedenden Anteilen isolierten wir nach Verseifung und Umkrystallisation aus Petroläther und Methanol etwa 6% der gesättigten Säuren als Palmitinsäure mit Smp. 62,5°, keine Schmelzpunktserniedrigung mit reiner Palmitinsäure, wohl aber mit Stearinsäure.

$C_{16}H_{32}O_2$	Ber. C 74,92	H 12,59%
(256,26)	Gef. „ 74,92	„ 12,73%

Die übrigen gesättigten Anteile waren Gemische von Caprin-, Myristin- und Palmitinsäure.

Physiol.-chem. Institut der Universität Zürich.

64. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

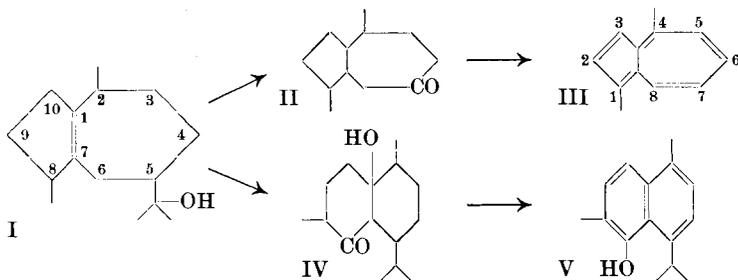
(52. Mitteilung¹⁾).

Abbau des Dihydro-guajols mit Chromsäure. Bereitung des 1,4,7-Trimethyl-azulens

von Pl. A. Plattner und G. Magyar.

(2. IV. 42.)

Die Konstitution des Sesquiterpenalkohols Guajol (I) ist durch Untersuchungen, über die wir in letzter Zeit berichtet haben, weitgehend geklärt worden. Es gelang, Dihydro-guajol in 2,8-Dimethylbicyclo-[0,3,5]-decanon-(5) (II) überzuführen und dieses in 1,4-Dimethyl-azulen (III) zu verwandeln²⁾. Damit war die gegenseitige Lage von zwölf Kohlenstoffatomen des Guajols festgelegt. Später konnte dann aus Guajol (I) selbst durch Aufspaltung der Brückendoppelbindung 1—7 mit Ozon und anschließende intramolekulare Kondensation ein Cadalin-Derivat (IV) und daraus durch Wasserabspaltung und Dehydrierung 5-Oxy-cadalin (V) erhalten werden³⁾.



¹⁾ 51. Mitt. Helv. **25**, 85 (1942).

²⁾ Plattner und Lemaý, Helv. **23**, 897 (1940).

³⁾ Plattner und Magyar, Helv. **24**, 191, 1163 (1941).