

Pentrit, Hexogen und Hexyl wurden von Hrn. Dr. A. *Stettbacher*, Zürich, die übrigen Substanzen (technische Produkte) von der *Schweiz. Sprengstoff-Fabrik A.-G.*, Dottikon, zur Verfügung gestellt.

Herrn Dr. *Stettbacher*, Zürich, und Herrn Dr. *Trautzl*, Dottikon, sei für die Überlassung der Substanzen auch hiermit bestens gedankt, Herrn *H. Gasser* für experimentelle Mitarbeit.

Die Aufnahmetechnik wurde früher beschrieben¹⁾.

Chemisches Laboratorium der Stadt Zürich.

17. Zur Kenntnis der Triterpene.

(73. Mitteilung²⁾).

Pyrolyse eines Umwandlungsproduktes der Chinovasäure

von L. Ruzicka und G. Anner.

(15. XII. 42.)

Die in der Chinarinde vorkommende pentacyclische, einfach ungesättigte Oxydicarbonsäure Chinovasäure wäre nach der Bruttoformel $C_{30}H_{46}O_5$, sowie nach der Dehydrierung mit Selen oder Palladium³⁾ zu 1,8-Dimethyl-picen⁴⁾ üblicherweise in die Reihe der Triterpene einzuordnen. Eine derartige Klassifizierung, die nur auf der Bruttoformel und dem Dehydrierungsresultat beruht, ist allerdings so lange als eine vorläufige zu betrachten, bis nicht der exakte Nachweis erbracht werden kann, dass das Kohlenstoffgerüst wirklich der Isoprenregel entspricht. Als Stützen einer solchen Beweisführung kommen entweder der systematische Abbau oder die Überführung der fraglichen Verbindung in ein anderes Triterpen in Betracht, für das die Gültigkeit der Isoprenregel schon sichergestellt ist. Es ist aber bisher überhaupt noch nicht gelungen⁵⁾, Chinovasäure in ein anderes natürliches Triterpen umzuwandeln; ebensowenig erlauben die vorliegenden Abbauresultate eine wesentlich weitergehende Entscheidung über die Anordnung der Seitenketten im hydrierten Picengerüst der Chinovasäure, als dies auf Grund der Dehydrierung möglich ist.

Schmitt und *Wieland*⁶⁾ haben vor einigen Jahren für die Chinovasäure eine Formel (I) vorgeschlagen, deren Kohlenstoffgerüst sich von dem der β -Amyringruppe der Triterpene (β -Amyrin, Formel II) nur

¹⁾ *Helv.* **19**, 283 (1936) und **20**, 282 (1937).

²⁾ *72. Mitt. Helv.* **25**, 1665 (1942).

³⁾ *Wieland, Hartmann und Dietrich, A.* **522**, 191 (1936).

⁴⁾ In Wirklichkeit handelt es sich um ein Gemisch von 1,8-Dimethyl- und 1,2,8-Trimethyl-picen. Vgl. *Helv.* **25**, 1564 (1942).

⁵⁾ *Ruzicka und Marxer, Helv.* **25**, 1564 (1942).

⁶⁾ *A.* **542**, 266 (1939).

Formel III zukommen. Es sei betont, dass die in Formel I angenommene, aber nicht streng bewiesene Lage der beim Übergang in die „Brenzsäure“ leicht abspaltbaren Carboxylgruppe an der Brücke zwischen den Ringen C und D, überhaupt kein in Isoprenreste zerlegbares Kohlenstoffgerüst für die Chinovasäure erlaubt, auch wenn man für die Alkylgruppen an den Ringen D und E eine andere, mit dem Dehydrierungsergebnis im Einklang stehende Verteilung annehmen würde. Dabei wird selbstverständlicherweise vorausgesetzt, dass an den Brückenbindungen des Ringes C keine Alkylgruppe enthalten sein kann, da sonst die Aromatisierung des Ringes C entweder verunmöglicht wäre, oder aber die hindernde Alkylgruppe an eine der zwei substituierbaren Stellen des entstandenen aromatischen Ringes wandern müsste. In letzterem Falle hätte aber bei der energischen Oxydation der Brenzchinova-triensäure statt der beobachteten Melophansäure¹⁾ Benzol-pentacarbonsäure entstehen müssen.

Wir sahen uns daher veranlasst, die experimentell noch nicht genügend gestützten Einzelheiten der von *Schmitt* und *Wieland* vorgeschlagenen Konstitutionsformel I der Chinovasäure, *insbesondere die Lage des Carboxyls am Ringe C*, einer eingehenden Prüfung zu unterziehen. Für diesen Zweck haben wir die von uns schon früher²⁾ in der Oleanolsäure-Reihe mit Erfolg angewandte Methode der pyrolytischen Spaltung eines geeigneten Umwandlungsproduktes herangezogen.

Ein für die Pyrolyse verwendbares Umwandlungsprodukt der Chinovasäure wurde von *Schmitt* und *Wieland* beschrieben. Es ist dies das Dilacton-dicarbonensäure-anhydrid³⁾, dem nach der *Schmitt-Wieland*'schen Formel I der Chinovasäure die Formel IV zukommen sollte. Es sei die aus den Formeln III und IV ersichtliche, mit grosser Wahrscheinlichkeit als feststehend zu betrachtende Tatsache hervorgehoben, dass der in der Triensäure aromatisierte Ring mit dem in der Dilacton-dicarbonensäure oxydativ geöffneten Ring identisch ist.

Die bei der Pyrolyse des Dilacton-dicarbonensäure-anhydrids entstandenen Rohprodukte haben wir in saure und neutrale Bestandteile getrennt. Es wurde noch versucht, die Säuren durch nacheinanderfolgende Verwendung von Sodalösung und Natronlauge weiter zu unterteilen. Die genauere Untersuchung hat aber ergeben, dass die so getrennten sauren Fraktionen in der Hauptsache identisch sind.

Das saure Pyrolyseprodukt besteht aus einem festen und einem öligen Anteil. Der feste Anteil konnte durch fraktioniertes

¹⁾ *Wieland* und *Schlenk*, A. 539, 244 (1939).

²⁾ *Ruzicka*, *van der Sluys-Veer* und *Cohen*, Helv. 22, 350 (1939). Vgl. auch Helv. 26, 280 (1943).

³⁾ Die zugehörige Dicarbonensäure war schon von *Wieland*, *Hartmann* und *Dietrich*, A. 522, 209 (1936), hergestellt worden.

Umkrystallisieren in zwei isomere Dicarbonsäuren¹⁾ der Bruttoformel $C_{14}H_{20}O_4$ vom Smp. 183—184° und 200—202° zerlegt werden. Die beiden Säuren geben beim Erhitzen mit Acetanhydrid das gleiche Anhydrid $C_{14}H_{18}O_3$ vom Smp. 80—80,5°, welches bei der alkalischen Verseifung zur Säure vom Smp. 183—184° aufgespalten wird. Beim Übergang der Dicarbonsäure vom Smp. 200—202° ins Anhydrid findet also eine noch nicht näher aufgeklärte Umlagerung statt, die wohl in der Epimerisierung eines Carboxyls ihre Ursache haben wird.

Das Dicarbonsäure-anhydrid vom Smp. 80—80,5° wurde unter verschiedenen Bedingungen mit Selen oder Palladiumkohle dehydriert. Dabei entstanden in wechselnden Mengenverhältnissen ein flüssiger Naphthalin-Kohlenwasserstoff $C_{12}H_{12}$ und ein krystallisiertes aromatisches Anhydrid der Bruttoformel $C_{14}H_{10}O_3$ vom Smp. 165°. Der Kohlenwasserstoff konnte auf Grund von Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des Pikrats, des Styphnats und des Trinitrobenzols als 1,2-Dimethyl-naphthalin identifiziert werden. Für das aromatische Anhydrid kann danach nur die Formel des 1,2-Dimethyl-naphthalin-5,6-dicarbonsäure-anhydrids (V) in Betracht kommen²⁾, wenn es sich aus den Ringen A und B ableitet. Auf Grund der schon oben erwähnten Bildung des Gemisches von 1,8-Dimethyl- und 1,2,8-Trimethyl-picen bei der Dehydrierung der Chinovasäure, sowie der von uns kürzlich beschriebenen³⁾ Entstehung des reinen 1,2,8-Trimethylpicens bei der Dehydrierung des Nor-chinovenols können das 1,2-Dimethyl-naphthalin und das Anhydrid V tatsächlich nur aus den Ringen A und B des pentacyclischen Gerüsts der Chinovasäure entstanden sein. Dabei wandert — genau so wie bei der Bildung des 1,2,8-Trimethylpicens — das eine Methyl aus der gem-Dimethylgruppe der Stellung 1 unter Retropinakolinumlagerung in die Stellung 2.

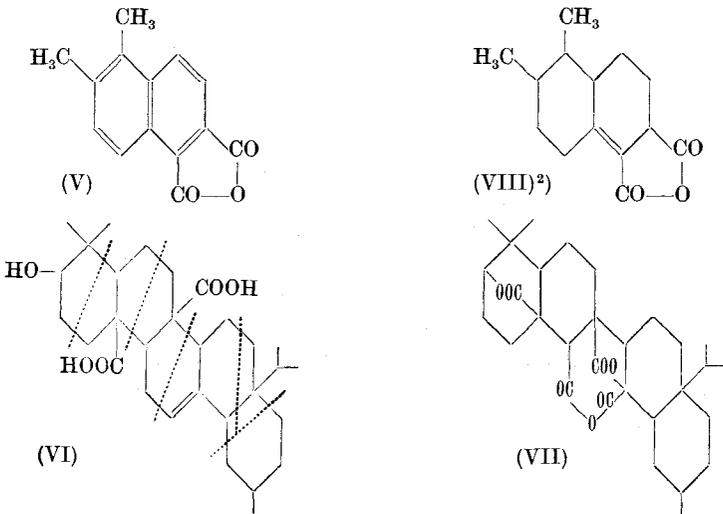
Die Entstehung des Anhydrids V ist aber nur verständlich, wenn man die der Isoprenregel widersprechend am Ring C der *Schmitt-Wieland*'schen Formel I untergebrachte Carboxylgruppe an die benachbarte Brückenstellung zwischen den Ringen B und C verlagert. Im Zusammenhang damit ist auch eine Verschiebung der Doppelbindung im Ringe C der Formel I notwendig. Man kommt so zu einer Formulierung der Ringe A—C, die mit allen bekannten Umsetzungen der Chinovasäure im Einklang steht, und in der Formel VI wiedergegeben ist (wegen der ganz provisorischen Schreibweise der Ringe D und E in dieser Formel vgl. weiter unten). Dem Dilacton-dicarbonsäure-anhydrid käme danach Formel VII zu und dem Anhydrid vom Smp. 80° der Pyrolyse-Säure Formel VIII.

¹⁾ Die in wesentlich kleinerer Menge vorkommende Säure vom Smp. 200—202° wurde bisher nur aus dem Natronlauge-Auszug isoliert.

²⁾ Die Synthese dieser Verbindung ist im Gange.

³⁾ Helv. **25**, 1561 (1942).

Nach der Bruttoformel $C_{14}H_{18}O_3$ muss im hydrierten Naphthalin-gerüst des Pyrolyse-Anhydrids eine¹⁾ Doppelbindung vorhanden sein, die entweder der Abspaltung der Lactongruppe aus dem Ringe A oder der Sprengung der Bindung zwischen den beiden Hälften der pyrolysierten Molekel ihre Entstehung verdanken könnte. Ob bei diesem Anhydrid bzw. den beiden Dicarbonsäuren $C_{14}H_{20}O_4$ eine Doppelbindung den Carboxylgruppen benachbart ist, war am einfachsten durch Aufnahme des U.V.-Absorptionsspektrums zu entscheiden. Sowohl die Dicarbonsäure vom Smp. 200—202°, wie jene vom Smp. 183° bis 184° zeigen eine von etwa 260 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,0$) steil aufsteigende Absorptionsbande, die bei ungefähr 220 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,5$) das Maximum bzw. die Endabsorption zeigt. Da reine α, β -ungesättigte Säuren ein Absorptionsmaximum von 220 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,0$) aufweisen, so könnten die beiden untersuchten Präparate $C_{14}H_{20}O_4$ in geringer Menge eine Komponente enthalten, die eine α, β -ungesättigte Säure vorstellt, und die Hauptmenge müsste die Doppelbindung in einer vom Carboxyl entfernten Stellung aufweisen.



Es erhebt sich nun die Frage nach der Formulierung der Ringe D und E der Chinovasäure, zu deren Beantwortung als einziger experimentell gestützter Anhaltspunkt die Bildung des 1,8-Dimethyl- und des 1,2,8-Trimethyl-picens bei der Dehydrierung herangezogen werden kann. Würde man in der Formel I nur das Carboxyl in die ihm nach den obigen Feststellungen zukommende Stelle verschieben, so käme man wieder zu einem Gerüst, das wie I nicht in Isoprenreste zerlegbar ist. Wir haben dagegen probeweise in den Formeln VI und VII —

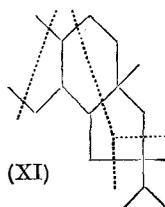
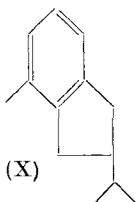
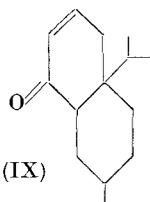
1) Eine Mikro-Hydrierung der Dicarbonsäure vom Smp. 183—184° zeigte einen genau einer Doppelbindung entsprechenden Wasserstoffverbrauch.

2) oder andere Lage der Doppelbindung.

unter der an sich naheliegenden (weiter unten aber aufgegebenen) Voraussetzung, dass auch Ring E sechsgliedrig sei — die einzige mögliche Anordnung der Seitenketten an diesem Ringe angeben, die der Isoprenregel gerecht wird.

Von der Untersuchung des neutralen Anteils der Pyrolyse-Produkte konnte eine Auskunft über den Bau der Ringe D und E erwartet werden. Die im Hochvakuum bei 85–90° siedende neutrale Hauptfraktion wurde durch Behandlung mit dem *Girard*-Reagens T in zwei Anteile zerlegt, die in den ungefähr auf die Formel $C_{14}H_{22}O$ stimmenden Analysenwerten, in der spezifischen Drehung und in der Molekular-Refraktion weitgehend übereinstimmen. Ein Unterschied besteht nur in der Wellenlänge der Absorptionsbande im U. V. Der mit dem *Girard*-Reagens in Umsetzung getretene Anteil zeigt eine Absorptionsbande mit λ_{\max} bei 247 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,65$) und die Absorptionsbande des nicht umgesetzten Anteils weist ein λ_{\max} bei 227 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,75$) auf. Auf Grund der Absorptionsspektren lässt sich vermuten, dass die mit dem *Girard*-Reagens in Umsetzung getretene Fraktion aus einem Gemisch von Ketonen bestehe, von denen — analog wie bei den sauren kristallisierten Pyrolyseprodukten — nur ein Teil α, β -ungesättigt ist. Wir müssen es vorläufig dahingestellt sein lassen, worauf die Absorptionsbande des mit dem *Girard*-Reagens nicht reagierenden Anteils beruht. Aus dem mit dem *Girard*-Reagens reagierenden Anteil liess sich, wenn auch in schlechter Ausbeute, ein kristallisiertes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon erhalten, dessen Analysenwerte der Formel $C_{14}H_{22}O$ für das Keton entsprechen.

Man hatte von vornherein im neutralen Pyrolyseprodukt nicht die Anwesenheit einer Ketogruppe vermuten können. Formel VII des Dilacton-dicarbonsäure-anhydrids gibt aber eine plausible Erklärung für die Entstehung eines Ketons, wenn man bei der Pyrolyse neben der Bildung des Anhydrids VIII eine Kohlenoxydabspaltung annimmt. Bei den Ringen D und E bleibt dann noch ein Sauerstoffatom, das als Ketogruppe in Erscheinung tritt. Durch Sprengung der Bindung zwischen den beiden Hälften der Molekel des Dilacton-dicarbonsäure-anhydrids sollte nur eine Kohlenstoffdoppelbindung entstehen, die entweder im Ringe B oder im Ringe D auftreten könnte. Danach käme für das Pyrolyseketon $C_{14}H_{22}O$ z. B. Formel IX¹⁾ in Betracht. Daneben könnte noch das entsprechende gesättigte Keton vorliegen.



¹⁾ Bzw. eine solche mit anderer Lage der Doppelbindung.

des Ringes E kann erst auf Grund neuer experimenteller Unterlagen entschieden werden. Einen ersten Beitrag in dieser Richtung lieferten gewisse Dehydrierungsergebnisse, worüber in einer folgenden Abhandlung berichtet wird¹⁾. Den Bau der Ringe A—D der Chinovasäure nach Formel XIII (abgesehen von der Lage der Seitenketten an der Brücke zwischen D und E) möchten wir mit grosser Wahrscheinlichkeit als sicherstehend betrachten, da auf Grund der eben angeführten Dehydrierungsergebnisse¹⁾ für den Ring D Fünfgliedrigkeit nicht möglich ist.

Als besondere Verschiedenheit zwischen Chinovasäure einerseits und den Triterpenen der Lupeol-Reihe andererseits ist das Verhalten bei der Dehydrierung hervorzuheben, da im letztern Falle kein oder nur Spuren eines homologen Picenkohlenwasserstoffs zu fassen waren, während sich das 1,8-Dimethyl- und das 1,2,8-Trimethylpicen aus Chinovasäure in wesentlich höherer Ausbeute bilden als bei den andern bisher dehydrierten Triterpenen. Im Einklang damit steht das Fehlen von homologen Naphtalinkohlenwasserstoffen bei der Dehydrierung der Chinovasäure, wofür das Vorhandensein zweier Carboxylgruppen am Ringe B der Chinovasäure, sowie insbesondere die Abwesenheit von Alkylgruppen an allen Brückenstellungen des Ringes C eine genügende Erklärung bietet.

Experimenteller Teil²⁾.

Zur Herstellung des Dilacton-dicarbonsäure-anhydrids.

Die Vorschrift von *Schmitt* und *Wieland*³⁾ wurde etwas abgeändert. Statt eine alkoholische Lösung anzuwenden, worin das Novachinon schlecht löslich ist, weshalb in stark verdünnter Lösung gearbeitet werden muss, wurde ein Gemisch von Chloroform-Methanol verwendet. Es konnte so ohne Schwierigkeiten die angegebene Ausbeute von 80—90% erreicht werden. 4 g Novachinon wurden in 80 cm³ Chloroform-Methanol (1 : 1) gelöst, auf 0° abgekühlt und rasch hintereinander mit 16 cm³ Perhydrol (*Merck*, Tropenpackung) und einer Lösung von 1,6 g Kaliumhydroxyd in 48 cm³ Methanol versetzt. Nach 3 Minuten dauerndem, heftigem Schütteln war die Lösung entfärbt. Der Überschuss von Perhydrol wurde mit schwefliger Säure zerstört und die Hauptmenge der Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Beim Trennen in saure und neutrale Bestandteile wurde als Neutralteil 100—200 mg Dihydro-novachinon⁴⁾ isoliert. Die ätherische Lösung des sauren Anteils wurde zur Trockne verdampft und mit 10 cm³ Acetanhydrid 14 Stunden stehen gelassen, worauf die derben Prismen des Dilacton-dicarbonsäure-anhydrids in reiner Form ausfielen. Die Substanz schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester entsprechend den Angaben von *Schmitt* und *Wieland* bei 260° und wurde zur Kontrolle analysiert.

C ₃₀ H ₄₀ O ₇	Ber. C 70,29	H 7,87%
	Gef. „ 70,19	„ 7,91%

Ausführung der Pyrolyse.

Es wurden 20 g des im Hochvakuum getrockneten Dilacton-dicarbonsäure-anhydrids in Ansätzen zu 2 g pyrolysiert. 2 g Substanz

¹⁾ *Helv.* **26**, 254 (1943).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ *A.* **542**, 267 (1939).

⁴⁾ Entstanden durch die reduzierende Wirkung der schwefligen Säure.

wurden in einem *Claisen*-Kolben von 2 cm³ Inhalt in einer Stickstoffatmosphäre bei Normaldruck innert 5 Minuten mit freier Flamme zum Schmelzen gebracht, wobei nur geringe Gasentwicklung einsetzte. Sobald man die wasserklare Schmelze höher erhitzte, nahm die Gasentwicklung zu und nach 10 Minuten war das flüchtige Produkt überdestilliert, wobei sich die Schmelze immer tiefer färbte. Der erste Anteil des Destillates (Sdp. ca. 180°) bildete ein hellgelbes, brenzlich riechendes Öl, der letzte Anteil (Sdp. ca. 300°) eine braune, zähflüssige Masse. Aus 20 g Anhydrid wurden 14 g Destillat erhalten. Die vereinigten, glasig erstarrten schwarzen Kolbenrückstände stellen 1,5 g einer dunkeln harzigen Masse vor, die nicht weiter untersucht wurde.

Das Destillat wurde in Äther aufgenommen und nacheinander mit verdünnter Sodalösung und Natronlauge ausgeschüttelt. Die Natriumsalze sind schwer löslich und scheiden sich als braunes Öl ab, das auf Hinzufügen von Wasser in Lösung geht.

Soda-Auszug: 2,1 g, z. T. krystallin.
 Natronlauge-Auszug: 3,3 g, z. T. krystallin.
 Neutralteil: 8,2 g braunes Öl.

Die Säuren aus dem Soda-Auszug.

Der Soda-Auszug, in Äther-Petroläther gelöst, gab beim Stehen in der Kälte 0,45 g Krystalle, die bei 175—179° schmolzen. Durch Umkrystallisieren aus Petroläther konnte der Schmelzpunkt bis auf 183—184° erhöht werden. Mit Tetranitromethan zeigte das Präparat keine Färbung.

3,996 mg Subst. gaben 9,76 mg CO₂ und 2,86 mg H₂O.

7,908 mg Subst. wurden in 5 cm³ Alkohol gelöst und mit 0,01-n. Kalilauge heiss titriert. Verbrauch 6,415 cm³ 0,01-n. KOH.

C ₁₄ H ₂₀ O ₄	Ber. C 66,64	H 7,99%	Äqu.-Gew. 126,1
	Gef. „ 66,65	„ 8,01%	„ 123,2
	[α] _D = -155° (c = 0,89 in Alkohol)		

Dimethylester. 30 mg Säure wurden mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan übergossen und über Nacht stehen gelassen. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung zur Trockne verdampft und das Öl 14 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Mit Tetranitromethan gibt dieser Ester eine deutliche Gelbfärbung.

2,777 mg Subst.	verbrauchten 5,747 cm ³	0,02-n. Na ₂ S ₂ O ₃
C ₁₆ H ₂₄ O ₄	Ber. 2 OCH ₃	22,08 Gef. 2 OCH ₃ 21,40%

Anhydrid. 50 mg Dicarbonsäure wurden mit 5 cm³ Acetanhydrid 4 Stunden gekocht. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Acetanhydrids im Vakuum wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther charakteristische lange Nadeln erhalten. Smp. 80—80,5°.

3,740 mg Subst.	gaben 9,851 mg CO ₂	und 2,545 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₈ O ₃	Ber. C 71,77	H 7,74%
	Gef. „ 71,88	„ 7,61%

Die Säuren aus dem Natronlauge-Auszug.

Beim Stehen der Säuren des Natronlauge-Auszugs in Äther-Petroläther-Lösung in der Kälte fielen 1,55 g krystallisierte Säure aus. Smp. 180—183°. Aus der Mutterlauge konnten 100 mg Substanz vom Smp. 200—202° gewonnen werden, die mit Tetranitromethan und konz. Schwefelsäure keine Farbreaktionen zeigte.

Analyse der Säure vom Smp. 200—202°

3,750 mg Subst. gaben 9,170 mg CO₂ und 2,714 mg H₂O.

10,348 mg Subst. wurden in 5 cm³ Alkohol mit 0,01-n. Kalilauge heiss titriert und dabei 8.479 cm³ 0,01-n. KOH verbraucht.

C ₁₄ H ₂₀ O ₄	Ber. C 66,64	H 7,99%	Äqui.-Gew. 126,1
	Gef. „ 66,73	„ 8,10%	„ 122,0
[α] _D = -170° (c = 0,97 in Alkohol)			

Anhydrid. 30 mg Dicarbonsäure vom Smp. 200—202° wurden 4 Stunden mit 3 cm³ Acetanhydrid gekocht. Nach dem Aufarbeiten und einmaligem Umkrystallisieren aus Petroläther schmolz das Produkt bei 80—80,5° und gab mit dem oben beschriebenen Anhydrid aus der Säure vom Smp. 183—184° keine Schmelzpunktserniedrigung.

Der Hauptanteil des Natronlauge-Auszugs, dessen Schmelzpunkt auch durch oftmaliges Umlösen aus Äther-Petroläther nicht über 180—183° zu bringen war, gab dasselbe scharfschmelzende Anhydrid vom Smp. 80—80,5°.

Verseifung des Anhydrids. 50 mg Anhydrid wurden in 10 cm³ Alkohol gelöst, mit 0,1-n. Kalilauge versetzt bis zur Rotfärbung von Phenolphthalein und über Nacht stehen gelassen. Nach dem Aufarbeiten und dreimaligem Umkrystallisieren lag der Schmelzpunkt der erhaltenen Säure bei 183—184°. Mit der Säure aus dem Soda-Auszug vom gleichen Schmelzpunkt gemischt trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

Dehydrierung des Anhydrids vom Smp. 80—80,5°.

a) Mit Palladium bei 300°. 170 mg Anhydrid und 50 mg Palladiumkohle (20-proz.) wurden in einem Rundkölbchen mit angeschmolzenem Steigrohr in ein auf 200° erhitztes Metallbad gebracht. Bei 275° trat eine regelmässige Gasentwicklung ein, worauf man die Temperatur auf 300° steigen liess. Nach ca. 2 Stunden war die Gasentwicklung beendet (59 cm³). Aufgearbeitet wurde durch direktes Destillieren aus dem Dehydrierungskölbchen. Unter 0,02 mm Druck ging bei ungefähr 120° Aussentemperatur (Blechkasten) ein farbloses Öl über.

4,047 mg Subst. gaben 13,678 mg CO ₂ und 2,827 mg H ₂ O			
C ₁₂ H ₁₂	Ber. C 92,26	H 7,74%	
	Gef. „ 92,23	„ 7,82%	

Das Pikrat bestand nach dem Umkrystallisieren aus Methanol aus orangebraunen Nadeln vom Smp. 128—129°, die mit dem bei der

gleichen Temperatur schmelzenden Pikrat des 1,2-Dimethyl-naphthalins¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

3,848 mg Subst. gaben 7,929 mg CO₂ und 1,405 mg H₂O

C₁₈H₁₅O₇N₃ Ber. C 56,10 H 3,92%

Gef. „ 56,23 „ 4,09%

Das aus dem Dehydrierungs-Kohlenwasserstoff bereitete Trinitrobenzolat schmolz bei 147—148° und war nach der Mischprobe mit dem synthetischen Vergleichspräparat vom gleichen Schmelzpunkt identisch. Auch die Styphnate schmelzen unter gleichen Bedingungen übereinstimmend bei 140—141°.

Der Rückstand nach dem Abdestillieren des Dimethyl-naphthalins erstarrte zu einer hellgelben Masse, die aus Äther in hellgelben Nadeln krystallisierte. Nach der Sublimation im Hochvakuum bei 150° schmolz die farblose Substanz bei 164,5—165,5°. Es liegt das Anhydrid der 1,2-Dimethyl-naphthalin-5,6-dicarbonensäure vor.

4,013 mg Subst. gaben 10,921 mg CO₂ und 1,666 mg H₂O

C₁₄H₁₀O₃ Ber. C 74,33 H 4,46%

Gef. „ 74,27 „ 4,64%

b) Mit Palladium bei 320°. 110 mg Anhydrid und 40 mg Palladium-Katalysator wurden 14 Stunden in einem evakuierten Rohr auf 320° erhitzt. Durch Destillation des Dehydrierungsproduktes wurde fast ausschliesslich der Kohlenwasserstoff C₁₂H₁₂ erhalten, der als Pikrat identifiziert wurde. Aus dem Destillationsrückstande konnte das Anhydrid C₁₄H₁₀O₃ nur in geringer Menge erhalten werden.

c) Mit Selen bei 350°. 130 mg Anhydrid wurden im evakuierten Rohr mit 260 mg Selen 14 Stunden auf 350° erhitzt. Aus dem stark verharzten Dehydrierungsprodukt konnte nur der Kohlenwasserstoff C₁₂H₁₂ isoliert werden.

Dehydrierung des Anhydrids vom Smp. 80 — 80,5 unter Cholesterin-Zusatz.

Der Zusatz von Cholesterin als Wasserstoffspender sollte eine Reduktion der Anhydridgruppe zu 2 Methylgruppen während der Dehydrierung bewirken, was aber nicht gelang. 170 mg Anhydrid, 170 mg Cholesterin und 500 mg Selen wurden im evakuierten Einschmelzrohr 14 Stunden auf 340° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Äther herausgespült und die Lösung zur Entfernung der Hauptmenge des Selens durch eine 1 cm hohe Schicht aus einem Gemisch von Aluminiumoxyd und Tierkohle filtriert. Das Filtrat wurde verdampft und mit einer Lösung von 200 mg Pikrinsäure in wenig Alkohol versetzt. Das ausgefallene Pikrat schmolz bei 125—127° und gab mit dem 1,2-Dimethyl-naphthalin-Pikrat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Der neutrale Anteil von der Pyrolyse.

Bei der Destillation des neutralen Anteils im Hochvakuum (0,1 mm) wurden folgende Fraktionen erhalten:

	Ölbad	Sdp.	Menge
1)	130—135°	83—86°	2,85 g
2)	140—150°	87—91°	1,15 g
3)	150—180°	90—96°	0,35 g
4)	183—186°	100—120°	0,15 g

¹⁾ G. Schroeter, L. Lichtenstadt, D. Irineu, B. 51, 1601 (1918).

Die Fraktionen 1—3 gaben mit Tetranitromethan eine dunkelgelbe bis braune und mit konz. Schwefelsäure eine dunkelbraune Färbung. Der Destillationsrückstand (3,6 g) bildete ein dunkles Harz, aus dem in der Kälte 1 g derbe Krystalle vom Smp. 199—202° ausfielen, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist. Nach dreimaliger Destillation wurde Fraktion 1 (Sdp. 85°, 0,1 mm) analysiert.

3,377; 4,174 mg Subst. gaben 10,069; 12,41 mg CO₂ und 3,463; 4,13 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₂ O	Ber. C 81,50	H 10,75%
	Gef. „ 81,37; 81,14	„ 11,47; 11,07%

[α]_D = + 31,6° (c = 0,9 in Chloroform)

n_D²⁵ = 1,4917; d₄²⁵ = 0,9595; M_D ber. für C₁₄H₂₂O \bar{M} = 61,99, gef. 62,35

Behandlung der neutralen Fraktion 1 mit dem *Girard*-Reagens T.

1,35 g Substanz in 20 cm³ Methanol wurden mit 1 cm³ Eisessig und 1,5 g *Girard*-Reagens T eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht und dann über Nacht bei 0° stehen gelassen. 90% des Eisessigs wurden mit Sodalösung neutralisiert, es wurde eiskalter Äther zugegeben und die ätherische Lösung 5mal mit Eis-Wasser ausgezogen. Im Äther blieben 660 mg Substanz, die also mit dem *Girard*-Reagens nicht in Umsetzung getreten sind. Die wässrigen Auszüge wurden sofort kongosauer gemacht und 2 Stunden stehen gelassen, worauf der mit dem *Girard*-Reagens in Reaktion getretene Anteil mit Äther extrahiert (= 560 mg) und hierauf zur Analyse destilliert wurde. Der Sdp. lag bei ca. 130° (12 mm). Mit Tetranitromethan färbt sich die Substanz hellgelb, mit konz. Schwefelsäure braun.

2,665 mg Subst. gaben 7,91 mg CO₂ und 2,58 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₂ O	Ber. C 81,50	H 10,75%
C ₁₄ H ₂₄ O	Ber. „ 80,71	„ 11,61%
	Gef. „ 81,00	„ 10,83%

[α]_D = + 35° (c = 1,12 in Chloroform)

n_D¹⁹ = 1,497; d₄¹⁹ = 0,968; M_D ber. für C₁₄H₂₂O \bar{M} = 61,99, für C₁₄H₂₄O = 62,47;
gef. (C₁₄H₂₂O) = 62,42, gef. (C₁₄H₂₄O) = 63,01

Der mit dem *Girard*-Reagens nicht umgesetzte Anteil siedet bei ungefähr 130° (12 mm), färbt sich mit Tetranitromethan hellgelb und mit konz. Schwefelsäure braun.

3,582 mg Subst. gaben 10,650 mg CO₂ und 3,661 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₂ O	Ber. C 81,50	H 10,75%
C ₁₄ H ₂₄ O	Ber. „ 80,71	„ 11,61%
	Gef. „ 81,14	„ 11,44%

[α]_D = + 33° (c = 0,93 in Chloroform)

n_D¹⁹ = 1,500; d₄¹⁹ = 0,969; M_D ber. für C₁₄H₂₂O \bar{M} = 61,99;
gef. (C₁₄H₂₂O) = 62,65, gef. (C₁₄H₂₄O) = 63,24

Bei nochmaliger Behandlung der letzteren Substanz mit dem *Girard*-Reagens setzten sich weitere 260 mg um.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. 100 mg der mit dem *Girard*-Reagens umgesetzten Substanz wurden mit 100 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-hydrochlorid in wenig Methanol versetzt. Nach einigen Minuten fiel ein orangebraunes Öl aus, von dem ein Teil krystallin erhalten werden konnte. Nach 3-maligem Umlösen aus Petroläther (Sdp. 40—70°) schmolzen die derben orangebraunen Krystalle unscharf bei 125—130°.

3,827 mg Subst. gaben 8,734 mg CO₂ und 2,353 mg H₂O

3,027 mg Subst. gaben 0,386 cm³ N₂ (16°, 724 mm)

C₂₀H₂₆O₄N₄ Ber. C 62,16 H 6,78 N 14,50%

C₂₀H₂₈O₄N₄ Ber. „ 61,83 „ 7,27 „ 14,42%

Gef. „ 62,28 „ 6,88 „ 14,35%

Dehydrierung des mit dem *Girard*-Reagens reagierenden Anteils. 510 mg Substanz und 50 mg Palladium-Kohle 6 Stunden bei 320—330° in der Dampfphase (Kreislaufapparat) dehydriert. Das Reaktionsprodukt war dunkel gefärbt und wurde durch Destillation im Vakuum gereinigt.

C₁₄H₂₂O Ber. C 81,50 H 10,75%

Gef. „ 81,07 „ 11,22%

Das Produkt wurde durch diese Behandlung also kaum angegriffen.

300 mg des mit Palladium behandelten Produktes wurden mit 1 g Selen 24 Stunden im Einschlussrohr auf 420° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Äther herausgespült und die Hauptmenge Selen durch Filtration über eine kurze Schicht Aluminiumoxyd-Aktivkohle entfernt. Die erhaltenen 150 mg Öl färben sich sowohl mit Tetranitromethan, wie auch mit konz. Schwefelsäure braun. Mit Eisen(III)-chlorid zeigte die Substanz keine Färbung.

C₁₃H₁₆O Ber. C 83,0 H 8,5%

C₁₄H₁₆O Ber. „ 84,0 „ 8,0%

Gef. „ 84,6 „ 8,6%

30 mg Substanz wurden mit einer Lösung von 50 mg Pikrinsäure in wenig Alkohol versetzt. Beim Einengen und Abkühlen der Lösung fiel nur Pikrinsäure aus.

Umsetzung mit Methyl-magnesiumjodid des mit dem *Girard*-Reagens reagierenden Anteils.

1,2 g Substanz wurden mit einer ätherischen Lösung von Methyl-magnesiumjodid, bereitet aus 20 g Methyljodid und 3,8 g Magnesium, 14 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit Eis und Salzsäure versetzt, mit Äther ausgezogen und die ätherische Lösung mit Salzsäure und Sodalösung gewaschen. Bei der Destillation im Vakuum wurden 0,8 g einer bei 130—140° (12 mm) siedenden Hauptfraktion erhalten, die sich mit Tetranitromethan dunkelbraun und mit konz. Schwefelsäure gelb färbt.

C₁₅H₂₆O Ber. C 81,02 H 11,79%

Gef. „ 82,46 „ 12,69%

Wasserabspaltung. 110 mg Substanz wurden mit 110 mg Kaliumhydrogensulfat eine Viertelstunde auf 185—190° erhitzt und direkt aus dem Kölbchen zur Analyse destilliert. Sdp. ca. 130° (12 mm).

C₁₅H₂₄ Ber. C 88,16 H 11,84%

Gef. „ 86,55 „ 12,36%

Dehydrierung mit Palladium. 550 mg dieser Substanz wurden mit 150 mg Palladium-Kohle 24 Stunden im evakuierten

Rohr auf 330° erhitzt. Die ätherische Lösung des Dehydrierungsproduktes fluoresziert grün. Die erhaltenen 260 mg rohes Öl wurden zweimal über Natrium destilliert. Sdp. ca. 110° (12 mm).

3,730 mg Subst. gaben 12,229 mg CO₂ und 3,417 mg H₂O

C₁₃H₁₈ Ber. C 89,59 H 10,41%
Gef. „ 89,47 „ 10,25%

Beim Versetzen der alkoholischen Lösung des Kohlenwasserstoffs mit alkoholischer Pikrinsäure- oder Trinitro-benzol-Lösung konnte eine geringfügige Farbvertiefung festgestellt werden. Beim vorsichtigen Einengen der alkoholischen Lösungen wurden reine Pikrinsäure und Trinitro-benzol isoliert.

Oxydation des mit Palladium dehydrierten Kohlenwasserstoffs. Nach der Vorschrift von *Ruzicka* und *Seidel*¹⁾ wurden 320 mg Substanz mit 3,2 g Kaliumpermanganat und 2 cm³ 10-proz. Natronlauge in 300 cm³ Wasser 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde der ausgeschiedene Braunstein mit schwefeliger Säure gelöst, die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther ausgezogen. Beim Eindampfen der Ätherlösung wurden 140 mg braunes Öl erhalten, das auf Zusatz von Sodalösung nicht gelöst wurde. Die schwefelsaure Lösung wurde 14 Stunden mit Äther extrahiert. Es wurden Spuren eines amorphen Produktes erhalten, das unscharf bei 180—200° schmolz.

Dehydrierung mit Selen bei 410°. 500 mg des Umsetzungsproduktes mit Methyl-magnesiumjodid wurden im evakuierten Rohr mit 1 g Selen 16 Stunden auf 410° erhitzt. Der dunkel gefärbte Rohrinhalt wurde mit Äther herausgespült und durch eine kurze Schicht Aluminiumoxyd-Aktivkohle filtriert. Die erhaltenen 210 mg Öl wurden destilliert und gaben dann mit alkoholischer Trinitro-benzol-Lösung nur eine schwache Farbvertiefung. Beim Einengen der Lösung fiel Trinitro-benzol aus.

Die Mikroanalysen wurden von den Herren *H. Gubser* und *W. Manser* ausgeführt.

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

18. Über die Spezifität der Cholin-esterase-Hemmung durch Tri-o-kresyl-phosphat

von *A. Hottinger* und *Hubert Bloch*.

(17. XII. 42.)

In früheren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass Tri-o-kresyl-phosphat (o-Tr) die Fähigkeit besitzt, in vitro die Aktivität der Cholin-esterase (ChE) zu hemmen²⁾. Da noch sehr geringe Mengen von o-Tr diese Fermenthemmung auszuüben vermögen, wurde die Vermutung ausgesprochen, dass diese Eigenschaft von o-Tr im Zusammenhang stehe mit dessen pharmakodynamischer Wirkung. Zur weiteren Abklärung der Frage musste daher zunächst geprüft werden, ob der beschriebene in vitro-Effekt auch am vergifteten Ganztier zu beobachten sei, denn nur wenn dies der Fall

¹⁾ Helv. 19, 424 (1936).

²⁾ *H. Bloch*, Helv. Med. Acta 8, Suppl. VII, 15 (1941).