

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-bernsteinsäure-methylester (XIIb) aus (IXb).

86 mg Ester (IXb) (Rohprodukt) im Bombenrohr mit 1 cm³ Pyridin im Vakuum eingeschmolzen u. 20 Std. auf 134° (siedendes Xylol) erhitzt. In Äther gelöst, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 54 mg Neutralprodukt u. 6 mg Säuren, die mit Diazomethan methyliert wurden. Beide Portionen zusammen aus Methanol umkristallisiert. 43 mg (XIIb) vom Smp. 103—105°; Mischprobe ebenso.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

87. Eine Methode zur Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole

von O. Jeger, J. Norymberski, S. Szpilfogel und V. Prelog.

(29. III. 46.)

Für die direkte Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole wird meistens die Reduktion von Estern mit Natrium und Alkohol oder die Hochdruckhydrierung von Estern verwendet. Da die beiden Reaktionen unter energischen Bedingungen verlaufen, ist man oft genötigt, bei alkali- oder temperaturempfindlichen Verbindungen oder bei solchen, welche sonstige leicht reduzierbare Gruppen enthalten, das Carboxyl auf Umwegen zu reduzieren.

Wir konnten vor kurzem am Beispiel der Acetyl-oleanolsäure zeigen, dass man von einer Carbonsäure aus zum entsprechenden Alkohol unter milden Bedingungen gelangen kann, wenn man den Thioisäure-ester mit wasserstoffbeladenem *Raney*-Nickel behandelt¹⁾. Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist, zu zeigen, dass diese Methode sehr allgemein anwendbar ist.

Die reduktive Entschwefelung ist in der letzten Zeit erfolgreich zur Lösung verschiedener Aufgaben verwendet worden²⁾³⁾, doch haben nur *Bougault* u. Mitarb.²⁾ eine Thioisäure, die Monothio-essigsäure, mit *Raney*-Nickel umgesetzt. Sie erhielten im wässrigen Medium als einziges Reaktionsprodukt die Essigsäure, während sich nach ihrer

¹⁾ *V. Prelog, J. Norymberski* und *O. Jeger*, *Helv.* **29**, 360 (1946).

²⁾ *J. Bougault, E. Cattelain* und *P. Chabrier*, *C. r.* **208**, 657 (1939); *Bl.* [5], **5**, 1699 (1938), **6**, 34 (1939), **7**, 781 (1940).

³⁾ *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris* und *K. Folkers*, *Am. Soc.* **65**, 1013 (1943); *du Vigneaud* und Mitarb., *J. Biol. Chem.* **146**, 475 (1942); *N. K. Richtmeyer, C. J. Carr* und *C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **65**, 1477 (1943); *E. Schwenk* und Mitarb., *J. Org. Chem.* **9**, 1 (1944); *M. L. Wolfrom* und *J. V. Karabinos*, *Am. Soc.* **66**, 909 (1944); *H. Hauptmann*, *Brit. Chem. Abstr.* **1945**, II, 245, *R. O. Roblin jr.* und Mitarb., *Am. Soc.* **67**, 290 (1945); *R. Jeanloz, D. A. Prins* und *T. Reichstein*, *Exper.* **1**, 336 (1945), *Helv.* **29**, 371 (1946).

Ansicht in alkoholischer Lösung Acetaldehyd bildet. Wir haben im Gegensatz dazu feststellen können, dass die Monothiosäuren in wasserfreien Lösungsmitteln ebenso wie die Thioisäure-ester durch die reduktive Entschwefelung mit *Raney*-Nickel in die primären Alkohole übergehen. Da die freien Säuren unbeständig sind und auch sonst keine Vorteile besitzen, haben wir hauptsächlich mit Thioisäure-estern gearbeitet.

Die Thioisäure-ester sind aus Carbonsäuren und Mercaptanen auf verschiedenen Wegen zugänglich¹). Sehr bequem lassen sie sich durch Einwirkung von Säurechloriden auf Mercaptane in Gegenwart von Pyridin erhalten, und auf diesem Wege wurden auch die meisten in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Thioisäure-ester gewonnen. Man kann jedoch auch ohne Pyridin-Zusatz verestern, wodurch allerdings die Reaktionszeit verlängert wird. Von den Mercaptanen eignet sich zur Herstellung von Thioisäure-estern wegen ihrer leichten Zugänglichkeit besonders das Methylmercaptan und, wenn man das Arbeiten mit einer höher siedenden Verbindung vorzieht, das Benzylmercaptan.

Die reduktive Entschwefelung führten wir mit gutem Erfolg in verschiedenen Lösungsmitteln, z. B. in Alkohol, Dioxan und Äther durch. Die Verwendung von Äther ist besonders dort ratsam, wo leicht flüchtige Reaktionsprodukte erwartet werden.

Als Beispiele für die Überführung von einfachen Monothiosäuren und Thioisäure-estern in primäre Alkohole beschreiben wir im experimentellen Teil die Reduktion von Palmitinthioisäure-methylester und -benzylester (Ib) zu Cetylalkohol (Ic) und von Monothio-benzoesäure und Benzoethioisäure-methylester (IIb) zu Benzylalkohol (IIc).

Die Vorteile der Methode treten jedoch erst dort hervor, wo man Carbonsäuren, welche leicht verseifbare oder reduzierbare Gruppen enthalten, reduzieren muss. So bleiben z. B. die Acyloxy-Gruppen unangegriffen, was manchmal, wie wir am Beispiel der Acetyloleanolsäure gezeigt haben, vorteilhaft sein kann. Analog lässt sich die 3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholansäure²) (IIIa) zu 3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholan-yl-(17)-carbinol (IIIc) und Δ^5 3 β -Acetoxy-ätio-cholensäure³) (IVa) zu Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätio-cholan-yl-(17)-carbinol (IVc)⁴) reduzieren. Die Δ^5 -Doppelbindung bei den Steroiden wird demnach bei der reduktiven Entschwefelung nicht reduziert. Auch in der Zucker-Reihe liessen sich die Acetoxy-Gruppen enthaltenden Thioisäure-ester glatt zu den entsprechenden Alkoholen reduzieren. Aus Penta-acetyl-

¹) A. W. Ralston, E. W. Segebrecht und S. T. Bauer, J. Org. Chem. **4**, 502 (1939).

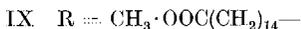
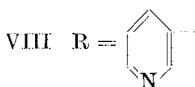
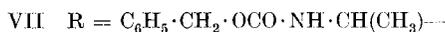
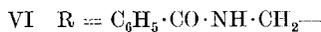
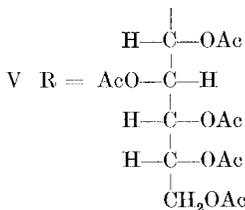
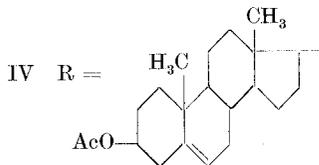
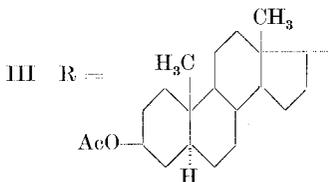
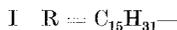
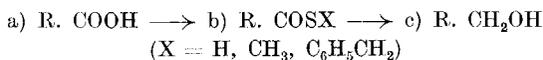
²) M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1049 (1937).

³) M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1046 (1937).

⁴) Das freie Diol und sein Diacetat wurden schon früher von K. Miescher und E. Wettstein, Helv. **22**, 1262 (1939), hergestellt.

gluconthiolsäure-methylester (Vb) wurde ein nichtkrystallisierender Penta-acetyl-sorbit (Vc) erhalten, welcher durch Nachacetylierung in den bekannten Hexa-acetyl-sorbit übergeführt werden konnte.

Von besonderem Interesse ist ferner die Reduktion der Acyl-amino-thiolsäure-ester, welche die Acylamino-alkohole liefern, da die Reduktion von Amino-säuren zu Amino-alkoholen im allgemeinen nicht glatt verläuft¹⁾. Der N-Benzoyl-glykokoll-thiolsäure-methylester (VIb) gab das N-Benzoyl-colamin (VIc), welches in Form seines Phenylurethans erfasst wurde. Man kann zur Herstellung von Thiolsäure-estern auch die Carbobenzoxy-aminosäuren verwenden. Bei der reduktiven Entschwefelung wird gleichzeitig der Carbobenzoxy-Rest abgespalten, und man erhält sofort den Amino-alkohol. Wenn man von optisch aktiven α -Aminosäuren ausgeht, kann man auf diese Weise optisch aktive α -Amino-alkohole herstellen. So wurde aus dem Carbobenzoxy-*d*-alanin-thiolsäure-methylester (VIIb) das *d*-Alaninol erhalten, welches in Form seines N,O-Di-(*p*-brom-benzoyl)-Derivates²⁾ erfasst wurde. Bisher war es nicht gelungen, die Reduktion der α -Aminosäuren zu α -Amino-alkoholen ohne weitgehende Racemisierung durchzuführen. Man war also genötigt, auch dort, wo optisch aktive α -Aminosäuren leicht zugänglich waren, die entsprechenden optisch aktiven Amino-alkohole durch Spaltung der Racemate herzustellen.



Ein weiteres Gebiet, auf welchem die Methode besondere Vorteile zeigt, ist die Reduktion der Pyridin-carbonsäuren. Diese lassen sich sonst nur auf Umwegen in die primären Alkohole überführen, da sowohl die Reduktion mit Natrium und Alkohol als auch die Hochdruckhydrierung zu Piperidin-Derivaten führt. Die reduktive Ent-

¹⁾ Vgl. A. Stoll, J. Peyer und A. Hofmann, Helv. **26**, 929 (1943).

²⁾ W. A. Jacobs und L. C. Craig, Sci. **82**, 16 (1935).

schwefelung von Nicotinthiolsäure-methylester (VIII b) mit *Raney-Nickel* gab dagegen glatt das Pyridyl-(3)-carbinol (VIII c)¹⁾.

Schliesslich kann man auch bei Poly-carbonsäuren einzelne Carboxyl-Gruppen reduzieren, indem man sie selektiv mit Mercaptan verestert. Aus dem 1,16-Hexadecan-disäure-monomethylester (Thapsiasäure-monomethylester, IX a)²⁾ wurde z. B. über das Methylesterchlorid der Methylester-thiolsäure-methylester (IX b) hergestellt, welcher durch Behandlung mit *Raney-Nickel* den 16-Oxy-hexadecan-säure-methylester (Juniperinsäure-methylester, IX c) gab.

Die wenigen hier angeführten Beispiele zeigen, dass die reduktive Entschwefelung der Monothio-carbonsäuren und der Thiolsäure-ester mit wasserstoffbeladenem *Raney-Nickel* in gewissen Fällen den bisher angewandten Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole überlegen ist und eine Bereicherung der organisch-chemischen Arbeitsmethodik darstellt.

¹⁾ Wir danken der *Ciba* Aktiengesellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil ³⁾.

Herstellung von Thiolsäure-estern.

Aus Säurechloriden lassen sich die Thiolsäure-ester nach folgender allgemeinen Vorschrift gewinnen. 1 Mol Säurechlorid wird in absolutem Benzol gelöst und mit 2—3 Mol⁴⁾ Mercaptan und 1,5 Mol Pyridin versetzt. Wenn man mit Methylmercaptan arbeitet, wird die Lösung des Säurechlorids auf -10° abgekühlt und das Reaktionsgemisch eingeschmolzen. Nach einigem Stehen (1—2 Tage) bei Zimmertemperatur wird mit Wasser und Äther versetzt, mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert.

Die reduktive Entschwefelung.

Es wurde im allgemeinen die zehnfache Gewichtsmenge eines nach *R. Mozingo* und Mitarbeitern⁵⁾ bereiteten *Raney-Nickels*⁶⁾ verwendet. Der Katalysator wurde vor dem Gebrauch mit dem verwendeten Lösungsmittel zwei- bis dreimal gewaschen und darauf mit der 1—10-proz. Lösung der Schwefelverbindung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei Zimmertemperatur geschüttelt oder gerührt. Die reduktive Entschwefelung verläuft meistens unter Wärmeentwicklung und ist gewöhnlich in einer Stunde beendet. Das Nickel wurde nach der beendeten Reaktion abfiltriert oder besser abzentrifugiert und gründlich nachgewaschen, da die gebildeten Alkohole vom Niederschlag oft hartnäckig zurückgehalten werden.

Die schwerflüchtigen Reaktionsprodukte liessen sich dann oft nach dem Verdampfen des Lösungsmittels in Ausbeuten, die an die theoretisch erwarteten grenzten, gewinnen. Bei Endprodukten, welche, wie z. B. der Benzylalkohol, leicht flüchtig sind, musste das Lösungsmittel vorsichtig durch eine Kolonne abdestilliert werden und die Ausbeuten waren etwas niedriger.

¹⁾ Vgl. *L. Panizzon*, *Helv.* **24**, 24 E (1941).

²⁾ *L. Ruzicka*, *M. Stoll* und *H. Schinz*, *Helv.* **11**, 1179 (1928).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ Beim Arbeiten mit kleineren Mengen von Säurechlorid wurde oft ein grösserer Überschuss verwendet.

⁵⁾ *Am. Soc.* **65**, 1015 (1943).

⁶⁾ Zur Bereitung des Katalysators diente die *Raney-Nickel-Legierung* „*Ciba*“.

Cetyl-alkohol aus Palmitinsäure¹⁾.

Palmitinthiolsäure-methylester (Ib). Das aus Palmitinsäurechlorid, Methylmercaptan und Pyridin hergestellte Produkt schmolz nach Umlösen aus Aceton-Alkohol in Übereinstimmung mit den Literaturangaben²⁾ bei 40—41° und wurde zur Analyse im Hochvakuum geschmolzen.

3,730 mg Subst. gaben 9,714 mg CO₂ und 3,924 mg H₂O
 2,590 mg Subst. verbr. 0,905 cm³ 0,02-n. KJO₃
 C₁₇H₃₄OS Ber. C 71,26 H 11,96 S 11,19%
 Gef. „ 71,07 „ 11,77 „ 11,20%

Palmitinthiolsäure-benzylester (Ib). Dieser wurde auf analoge Weise hergestellt. Nach Umkrystallisation aus Aceton bildete die Verbindung farblose Blättchen vom Smp. 50—51°, die zur Analyse im Hochvakuum geschmolzen wurden.

3,750 mg Subst. gaben 10,444 mg CO₂ und 3,506 mg H₂O
 C₂₃H₃₈OS Ber. C 76,18 H 10,56%
 Gef. „ 76,00 „ 10,46%

Cetyl-alkohol (Ic). Die reduktive Entschwefelung des Thiolsäure-methylesters wurde mit fast gleichem Erfolg in Feinsprit, Dioxan und absolutem Äther durchgeführt.

Die Lösungen der Reaktionsprodukte wurden nach dem Abzentrifugieren vom Katalysator zur Trockne eingedampft, in Petroläther-Benzol 1:1 gelöst, an Aluminiumoxyd (Aktivität I) adsorbiert und mit Benzol, Äther und Äther-Methanol 1:1 eluiert. In ersten Eluaten erhielt man Spuren des Ausgangsmaterials, während mit Äther bzw. Äther-Methanol reiner Cetylalkohol eluiert wurde. Die Ausbeuten betragen 80—98% der Theorie.

Der erhaltene Cetylalkohol schmolz nach Umlösen aus Aceton bei 46—47,5°, gab mit einem authentischen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung und wurde zur Analyse im Hochvakuum geschmolzen.

3,820 mg Subst. gaben 11,091 mg CO₂ und 4,808 mg H₂O
 C₁₆H₃₄O Ber. C 79,26 H 14,14%
 Gef. „ 79,24 „ 14,08%

Ebensogut wie mit dem Thiolsäure-methylester verlief auch die Reaktion mit Thiolsäure-benzylester.

Benzylalkohol aus Benzoesäure³⁾.

Aus 1,1 g Thiobenzoesäure (Smp. 22—23°) erhielt man durch Behandlung mit Raney-Nickel in absoluter ätherischer Lösung 0,54 g Benzylalkohol vom Sdp. 204°. Dieser wurde zur Identifizierung in das Phenyl-urethan vom Smp. 75—76° übergeführt, welches mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Auf analoge Weise wurde aus 4,5 g Benzoethiolsäure-methylester (Sdp. 20 mm 123—124°) in Feinsprit nach zweimaliger Destillation der äthylalkoholischen Lösung durch eine Widmer-Kolonnen 1,98 g Benzylalkohol gewonnen.

3β-Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)-carbinol
aus 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure.

3β-Acetoxy-ätio-allo-cholanthiolsäure-methylester (IIIb). Die aus 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-chlorid, Methylmercaptan und Pyridin hergestellte Verbindung bildete aus Feinsprit farblose Nadeln vom Smp. 158—159°. Ausbeute über 90% der Theorie. Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

[α]_D = +77° (± 2°) (c = 1,29 in Chloroform)
 3,690 mg Subst. gaben 9,504 mg CO₂ und 3,041 mg H₂O
 C₂₃H₃₆O₃S Ber. C 70,36 H 9,24%
 Gef. „ 70,29 „ 9,22%

¹⁾ Mitbearbeitet von den HH. R. Ursprung und R. Knüßli.

²⁾ A. W. Ralston, E. W. Segebrecht und S. T. Bauer, J. Org. Chem. 4, 502 (1939).

³⁾ Mitbearbeitet von Hrn. R. Ursprung.

3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)-carbinol (IIIc). Das Produkt, welches durch die reduktive Entschwefelung von 1,2 g Thioisäure-ester in Feinsprit entstand, wurde in Benzol gelöst an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert. Die Äther-Eluate (1,0 g, d. i. 93% der Theorie) schmolzen bei 141—142° und krystallisierten aus Äther-Petroläther in flachen Nadeln vom Smp. 142—143°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurden.

$$[\alpha]_D = 0^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,98 \text{ in Chloroform})$$

3,722 mg Subst. gaben 10,335 mg CO₂ und 3,456 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 75,81 \quad \text{H } 10,41\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 75,78 \quad \quad \text{„ } 10,39\% \end{array}$$

Durch halbstündiges Kochen mit 2,5-proz. alkoholischer Kalilauge wurde die Acetyl-Gruppe verseift. Das erhaltene 3 β -Oxy-ätio-allo-cholanyl-(17)-carbinol bildete aus Feinsprit farblose Nadeln vom Smp. 193—194°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +11^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,92 \text{ in Chloroform})$$

3,738 mg Subst. gaben 10,730 mg CO₂ und 3,717 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 78,38 \quad \text{H } 11,18\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 78,34 \quad \quad \text{„ } 11,13\% \end{array}$$

Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätio-cholanyl-(17)-carbinol
aus Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätio-cholensäure.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätio-cholenthioisäure-methylester (IVb) wurde aus Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätio-cholensäure-chlorid auf übliche Weise erhalten und schmolz nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol bei 183—184°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

$$[\alpha]_D = +3,5^\circ (\pm 1,5^\circ) \quad (c = 1,44 \text{ in Chloroform})$$

3,804 mg Subst. gaben 9,829 mg CO₂ und 2,955 mg H₂O

5,060 mg Subst. verbr. 1,291 cm³ 0,02-n. KJO₃

$$\begin{array}{l} \text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S} \quad \text{Ber. C } 70,72 \quad \text{H } 8,76 \quad \text{S } 8,21\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 70,51 \quad \quad \text{„ } 8,69 \quad \quad \text{„ } 8,18\% \end{array}$$

Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätio-cholanyl-(17)-carbinol (IVc). Das rohe Reduktionsprodukt, welches nach dem Eindampfen der von Katalysator abfiltrierten alkoholischen Lösung zurückblieb, wurde ebenso wie die analoge gesättigte Verbindung chromatographiert. Das aus den Äther-Eluaten erhaltene Produkt krystallisierte aus Äther-Petroläther in Nadeln vom Smp. 157—158°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D = -64,5^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,70 \text{ in Chloroform})$$

3,670 mg Subst. gaben 10,246 mg CO₂ und 3,264 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,26 \quad \text{H } 9,89\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 76,19 \quad \quad \text{„ } 9,95\% \end{array}$$

Sorbit aus Gluconsäure¹⁾ 2).

Penta-acetyl-gluconthioisäure-methylester (Vb). Aus 4,2 g Penta-acetyl-gluconsäure-chlorid erhielten wir mit Methylmercaptan unter Zusatz von Pyridin 3,7 g eines krystallinen Produktes vom Smp. 85—86,5°, welches nach zweimaligem Umlösen aus Methanol oder Aceton-Petroläther konstant bei 92—93° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +45,5^\circ (\pm 1,5^\circ) \quad (c = 1,348 \text{ in Chloroform})$$

3,768 mg Subst. gaben 6,430 mg CO₂ und 1,822 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{11}\text{S} \quad \text{Ber. C } 46,78 \quad \text{H } 5,54\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 46,57 \quad \quad \text{„ } 5,41\% \end{array}$$

¹⁾ Für die Überlassung von Penta-acetyl-gluconsäure-chlorid danken wir Hrn. Dr. E. Hardegger. ²⁾ Mitbearbeitet von Hrn. H. Heubergger.

Hexa-acetyl-sorbit (Vc). 1 g des Thioisäure-esters gab nach der Reduktion, welche in Feinsprit ausgeführt wurde, 800 mg eines syrupartigen Penta-acetyl-sorbit. 500 mg des Reduktionsproduktes wurden mit 1 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen und dann kurz erwärmt. Der nach der Aufarbeitung erhaltene rohe Hexa-acetyl-sorbit wog 580 mg. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther schmolzen die farblosen Prismen bei 98°¹⁾ und gaben mit einem authentischen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +12,5^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,884 \text{ in Chloroform})$$

3,890 mg Subst. gaben 7,081 mg CO₂ und 2,110 mg H₂O
 C₁₈H₂₆O₁₂ Ber. C 49,77 H 6,03%
 Gef. ,, 49,68 ,, 6,06%

N-Benzoylamino-äthylalkohol aus Hippursäure.

Benzoylamino-acetylchlorid. 10 g fein pulverisierte Benzoylamino-essigsäure (Hippursäure) wurden in 50 cm³ absolutem Äther suspendiert und mit 9,7 g Phosphor-pentachlorid bei Zimmertemperatur über Nacht geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petroläther gründlich gewaschen und über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Ausbeute 10 g (91% der Theorie); Smp. 125—130° (Zers.)²⁾.

Benzoylamino-essighthioisäure-methylester (VIb). Aus 10 g des Chlorids wurden mit Methylmercaptan und Pyridin nach üblicher Aufarbeitung (es wurde mit Chloroform ausgezogen) 8,9 g des rohen, gelblichen Thioisäure-methylesters erhalten, welcher nach Umlösen aus Benzol in farblosen Nadeln vom Smp. 119,5—121,5° krystallisierte. Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,708 mg Subst. gaben 7,793 mg CO₂ und 1,753 mg H₂O
 C₁₀H₁₁O₂NS Ber. C 57,39 H 5,30%
 Gef. ,, 57,36 ,, 5,29%

N-Benzoylamino-äthylalkohol (VIc). 2,4 g des Thioisäure-methylesters wurden in Feinsprit reduziert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein zähes gelbliches Öl zurück, welches im Hochvakuum bei 180° Badtemperatur destillierte. Das Destillat (1,2 g) wurde in 15 cm³ Benzol gelöst und mit 2 g Phenyl-isocyanat $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückfluss gekocht. Das nach einigen Stunden ausgeschiedene krystalline Phenyl-urethan wurde abfiltriert und gut mit Petroläther gewaschen; Ausbeute 2,01 g. Zur Analyse wurde aus Chloroform-Benzol umkrystallisiert und bei 80° im Hochvakuum getrocknet, Smp. 197°.

3,782 mg Subst. gaben 9,354 mg CO₂ und 1,941 mg H₂O
 C₁₆H₁₆O₃N₂ Ber. C 67,59 H 5,67%
 Gef. ,, 67,50 ,, 5,74%

d-(-)-Alaninol aus d-(-)-Alanin.

N-Carbobenzyoxy-d-alanin-thiol-methylester (VIIb). Das nach *M. Bergmann* und *L. Zervas*³⁾ aus 18,5 g Carbobenzyoxy-d-(-)-alanin⁴⁾ hergestellte Chlorid, welches nach dreimaligem Digerieren mit Petroläther zu einer farblosen, krystallinen Masse erstarrte, gab nach Umsetzung mit Methylmercaptan und Pyridin 20,0 g des rohen Thioesters vom Smp. 37—42°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei -10° stieg der Schmelzpunkt auf 49—50°. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -4^\circ (\pm 1^\circ) \quad (c = 1,755 \text{ in Chloroform})$$

3,774 mg Subst. gaben 7,851 mg CO₂ und 1,994 mg H₂O
 3,642 mg Subst. verbr. 1,424 cm³ 0,02-n. KJO₃
 C₁₂H₁₅O₃NS Ber. C 56,90 H 5,97 S 12,66%
 Gef. ,, 56,77 ,, 5,91 ,, 12,54%

¹⁾ *F. Tutin*, *Bioch. J.* **19**, 416 (1925), gibt den Smp. 99° an.

²⁾ Vgl. *E. Fischer*, *B.* **38**, 612 (1905). ³⁾ *B.* **65**, 1192 (1932).

⁴⁾ $[\alpha]_D = -12,7^\circ (\pm 0,5^\circ)$ ($c = 4,3$ in Eisessig).

Nach der in Äther durchgeführten reduktiven Entschwefelung wurde die ätherische Lösung und der Alkohol, mit welchem der Niederschlag gewaschen wurde, mit Salzsäure angesäuert und die saure Lösung zur Trockne im Vakuum eingedampft. Aus 500 mg Thiolsäure-ester erhielt man 170 mg des rohen *d*-(-)-Alaninol-hydrochlorids.

d-(-)-Alaninol. Aus 100 mg des Hydrochlorids wurde durch Stehenlassen über Nacht mit 600 mg *p*-Brom-benzoyl-chlorid in 4 cm³ Pyridin das O,N-Di-(*p*-brom-benzoyl)-Derivat hergestellt. Das rohe Benzoylierungsprodukt wurde in Benzol über 12 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) chromatographiert. Aus Benzol-Eluaten (330 mg) liess sich durch Umlösen aus Benzol-Petroläther leicht das reine Produkt vom Smp. 155° gewinnen. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +44^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,79 \text{ in Pyridin})$$

3,867 mg Subst. gaben 6,560 mg CO₂ und 1,194 mg H₂O

C₁₇H₁₅O₃NBr₂ Ber. C 46,28 H 3,43%

Gef. ,, 46,29 ,, 3,45%

Pyridyl-(3)-carbinol aus Nicotinsäure.

Nicotinthiolsäure-methylester (VIIIb) wurde ohne Pyridin-Zusatz aus Nicotinsäure-chlorid und Methylmercaptan hergestellt. Farbloses Öl vom Sdp. 17 mm 124°, welches bei Zimmertemperatur erstarrte, Ausbeute 77% der Theorie.

3,647 mg Subst. gaben 7,298 mg CO₂ und 1,496 mg H₂O

3,437 mg Subst. gaben 0,284 cm³ N₂ (16°, 730 mm)

C₇H₇ONS Ber. C 54,88 H 4,61 N 9,14%

Gef. ,, 54,61 ,, 4,59 ,, 9,38%

Pyridyl-(3)-carbinol (VIIIc). Nach der reduktiven Entschwefelung von 500 mg Thiolsäure-ester in Alkohol wurde der Katalysator mehrmals mit wässrigem Alkohol gründlich gewaschen, da das Reaktionsprodukt stark zurückgehalten wird. Die alkoholische Lösung wurde darauf mit 700 mg Pikrinsäure versetzt und auf etwa 30 cm³ eingedampft. Beim Erkalten schieden sich 460 mg eines Pikrates vom Smp. 159—160° aus, und aus der Mutterlauge konnten weitere 125 mg des gleichen Produktes erhalten werden. Nach Umlösen aus Alkohol schmolzen die gelben Nadeln bei 162—163° und wurden zur Analyse bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,832 mg Subst. gaben 5,952 mg CO₂ und 0,981 mg H₂O

2,223 mg Subst. gaben 0,332 cm³ N₂ (18°, 718 mm)

C₁₂H₁₀O₈N₄ Ber. C 42,61 H 2,98 N 16,57%

Gef. ,, 42,39 ,, 2,86 ,, 16,55%

16-Oxy-hexadecansäure-methylester (Juniperinsäure-methylester)

aus 1,16-Hexadecan-disäure-monomethylester

(Thapsiasäure-monomethylester).

1,16-Hexadecan-disäure-methylester-chlorid. 5 g 1,16-Hexadecan-disäure-monomethylester¹⁾ wurden in 15 cm³ absolutem Benzol mit 20 g Thionylchlorid 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes im Vakuum erhielten wir 3,95 g eines farblosen Öls vom Sdp._{0,8 mm} = 180°, welches sofort erstarrte. Zur Analyse wurde aus absolutem Äther-Petroläther bei -10° umkristallisiert und bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet; Smp. 43—44°.

3,710 mg Subst. gaben 8,684 mg CO₂ und 3,301 mg H₂O

C₁₇H₃₁O₃Cl Ber. C 64,03 H 9,80%

Gef. ,, 63,88 ,, 9,96%

1,16-Hexadecansäure-methylester-thiolsäure-methylester (IXb). Das rohe Produkt, welches auf übliche Weise aus 3,7 g Methylester-chlorid hergestellt worden

¹⁾ Für die Überlassung von Thapsiasäure-monomethylester danken wir Hrn. Dr. M. Stoll von der Firma *Firmenich & Cie.* in Genf.

war und 3,65 g wog, wurde chromatographisch über Aluminiumoxyd (Akt. II—III) gereinigt. Die kristallinen Petroläther- und Benzol-Eluate (2,4 g), welche bei 49 bis 53° schmolzen, gaben nach Umlösen aus Petroläther 1,84 g farblose fettige Schuppen vom konstanten Smp. 52—53°.

3,782 mg Subst. gaben 9,068 mg CO₂ und 3,532 mg H₂O

C ₁₈ H ₃₄ O ₃ S	Ber. C 65,41	H 10,37%
	Gef. „ 65,43	„ 10,45%

16-Oxy-hexadecansäure-methylester (IXc). 800 mg Methylester-thiolsäure-methylester wurden in ätherischer Lösung mit *Raney*-Nickel behandelt. Nach dem Eindampfen der vom Katalysator abfiltrierten ätherischen Lösung blieben 650 mg eines schwefelfreien kristallinen Rückstandes zurück, aus welchem durch Umlösen aus Petroläther 450 mg des in farblosen Nadeln kristallisierenden Oxysäure-esters erhalten wurden. Zur Analyse wurde die Verbindung noch zweimal aus Petroläther umkristallisiert und im Hochvakuum geschmolzen; Smp. 54—55°¹⁾.

3,762 mg Subst. gaben 9,823 mg CO₂ und 4,011 mg H₂O

C ₁₇ H ₃₄ O ₃	Ber. C 71,28	H 11,97%
	Gef. „ 71,26	„ 11,93%

Bei der experimentellen Durchführung der Arbeit hat Hr. *G. Cornali* mitgeholfen.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

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

88. Zeitlicher Verlauf der Zusammensetzung von Destillat und Rückstand bei der Destillation eines Gemisches mit beliebig vielen Komponenten

von *Werner Kuhn* und *P. Baertschi*.

(29. III. 46.)

1. Problemstellung und Voraussetzungen.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde von *W. Kuhn* für die Destillation eines aus 2 Komponenten bestehenden Gemisches die Frage behandelt, wie sich die Zusammensetzung von Destillat und Rückstand im Verlaufe der Destillation verschiebt²⁾. Für den „normalen“ Fall eines Gemisches, dessen Komponenten sich nicht spezifisch beeinflussen (welche z. B. keine azeotropen Gemische geben), konnte für eine beliebige Zusammensetzung des Ausgangsgemisches und für eine beliebige Zwischenphase des Destillationsvorganges die Zusammensetzung des verbliebenen Blaseninhaltes und die des gerade übergehenden Destillates angegeben werden. Am Schlusse jener Arbeit wurde darauf hingewiesen, dass sich die Überlegungen auf Gemische mit belie-

¹⁾ *P. Chuit* und *J. Hausser*, *Helv.* **12**, 486 (1929) geben den Smp. 55—55,5° an.

²⁾ *W. Kuhn*, *Helv.* **29**, 26 (1946), im folgenden als l. c. I bezeichnet.