

## 275. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

52. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Über das polarographische Verhalten der Cyclanon-betainyl-hydrazone und die polarographische Bestimmung von Cyclanonon

von V. Prelog und O. Häfziger.

(3. IX. 49.)

Um die 17-Keto-steroiden im Harn polarographisch zu bestimmen, haben *J. K. Wolfe*, *E. B. Hershberg* und *L. F. Fieser*<sup>2)</sup> daraus durch Umsetzung mit *Girard*-Reagens T<sup>3)</sup> die Betainyl-hydrazone hergestellt, welche im Gegensatz zu den freien Ketonen eine polarographische Reduktionsstufe geben, die sich zur Bestimmung eignet. Eigentümlicherweise gaben die 3-Keto-steroiden nach der Umsetzung mit *Girard*-Reagens T keine oder nur kleine Reduktionsstufen. *Wolfe*, *Hershberg* und *Fieser* konnten zeigen, dass unter den von ihnen gewählten Bedingungen das Cyclohexanon, im Gegensatz zu Cyclopentanon, fast keine Reduktionsstufe gibt, und schrieben die Verschiedenheit im polarographischen Verhalten zwischen den 17-Keto- und den 3-Keto-steroiden dem Umstande zu, dass im ersten Fall Cyclopentanon-, im zweiten Cyclohexanon-Derivate vorliegen.

Da es sich hier um einen unerwarteten Einfluss der Ringgrösse auf die chemischen Eigenschaften handelt, haben wir das polarographische Verhalten der ringhomologen Cyclanon-betainyl-hydrazone mit 5 bis 20 Ringgliedern etwas eingehender untersucht.

Die polarographische Untersuchung der Betainyl-hydrazone ist durch den Umstand kompliziert, dass es sich um schwierig in reinem Zustand isolierbare Verbindungen handelt, welche besonders in Gegenwart von Wasser unbeständig sind. Wir haben sie deshalb nicht isoliert, sondern die aus Cyclanonon mit *Girard*-Reagens T frisch bereiteten Reaktionsgemische untersucht. Da die Halbstufenpotentiale, die Stufenhöhen und die Stabilität der Betainyl-hydrazone stark vom  $p_H$  abhängig sind und der bei der Herstellung früher meistens verwendete Eisessig bei der Bereitung von Grundlösungen von definiertem

<sup>1)</sup> 51. Mitt. Helv. **32**, 1284 (1949).

<sup>2)</sup> J. Biol. Chem. **136**, 653 (1940); **140**, 215 (1941). Die polarographische Methode zur Bestimmung von 17-Keto-steroiden im Harn mit Hilfe von *Girard*-Reagens wurde inzwischen in mehreren Laboratorien geprüft und als Routineverfahren verwendet. Vgl. u. a. *J. Barnett*, *A. A. Henly* und *C. J. O. R. Morris*, Biochem. J. **40**, 445, 450, 778 (1946); **42**, 447 (1948); *N. T. Werthessen* und *C. F. Baker*, Endocrinology **36**, 351 (1945). — Über die Versuche zur polarographischen Bestimmung von Carbonyl-Verbindungen mit anderen Reagentien vgl. *J. M. Lupton* und *C. C. Lynch*, Am. Soc. **66**, 697 (1944).

<sup>3)</sup> *A. Girard* und *G. Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).

$p_H$  störend wirkt, führten wir die Umsetzung von Cyclanonon mit *Girard*-Reagens T in Methanol aus. Die Umsetzung verläuft in Methanol viel langsamer als in Eisessig, und es war notwendig, die Reaktionszeit, welche in Eisessig einige Minuten beträgt, besonders bei langsam reagierenden Cyclanonon mit einer mittleren Ringgliederzahl auf mehrere Stunden zu verlängern. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde der Rückstand, der aus dem Cyclanonon-betainyl-hydranon und dem überschüssigen Reagens besteht, in den Pufferlösungen gelöst und nach dem Entfernen des gelösten Sauerstoffs rasch polarographiert. Wegen der Schwerlöslichkeit der höheren Ringhomologen in Wasser wurden die Pufferlösungen nach *H. T. S. Britton* und *R. A. Robinson*<sup>1)</sup> verwendet, die statt Wasser ein Gemisch von Wasser und Feinsprit 1:1 als Lösungsmittel enthielten. Zur Erhöhung der Leitfähigkeit wurde Kaliumchlorid

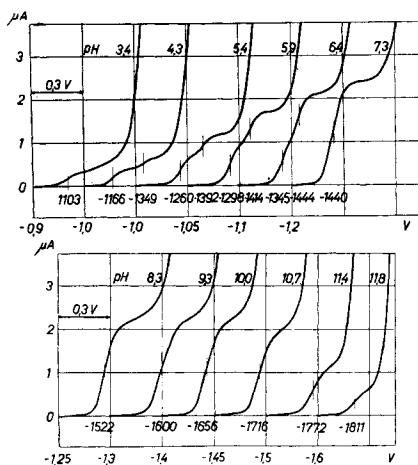


Fig. 1.

Polarogramme vom Cyclohexanon-betainyl-hydranon ( $c = 4,46 \cdot 10^{-4}$ ) bei verschiedenem  $p_H$ .

zugegeben, so dass die Grundlösungen in bezug auf dieses Salz 0,2-n. waren. Das  $p_H$  der polarographierten Lösungen wurde mit einer Glaselektrode gemessen. Zur Unterdrückung der an den Reduktionsstufen auftretenden Maxima fügte man den Grundlösungen einige Tropfen 0,5-proz. Gelatine-Lösung<sup>2)</sup> zu. Als Beispiel für die Polarogramme, die man auf diese Weise erhält, sind in Figur 1 die Polarogramme des Cyclohexanon-betainyl-hydravons dargestellt<sup>3)</sup>. Man kann daraus und

<sup>1)</sup> Soc. **133**, 1456 (1931).

<sup>2)</sup> Es ist besonders für die Bestimmung der Stufenhöhen wichtig, dass die Maxima möglichst vollständig unterdrückt werden, da sonst leicht höhere Stufen vorgetäuscht werden können.

<sup>3)</sup> Über die verwendete Apparatur und genauere Versuchsbedingungen vgl. den experimentellen Teil.

aus der Figur 2, in welcher die Stufenhöhen und die Halbstufenpotentiale<sup>1)</sup> als Funktionen vom  $p_H$  eingetragen sind, ersehen, dass die Stufe in stark saurer Lösung zuerst klein ist, mit steigendem  $p_H$  wächst, zwischen  $p_H = 7$  bis 10 einen fast konstanten maximalen

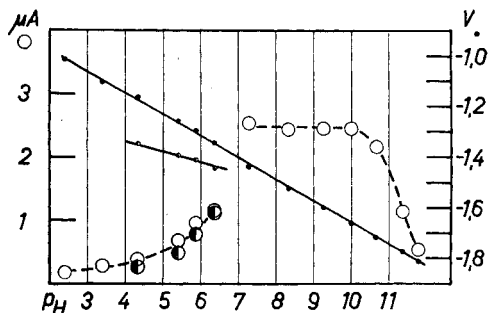


Fig. 2.

Cyclohexanon-betainyl-hydraxon ( $c$  umgerechnet auf  $5 \cdot 10^{-4}$ ): Abhängigkeit der Stufenhöhen und der Halbstufenpotentiale vom  $p_H$  (2. Stufe halbierte Kreise).

Wert erreicht, um dann wieder kleiner zu werden. Die Stufe ist im Gebiet zwischen  $p_H = 3$  bis 7 zweiteilig, wobei beide Teile fast gleich hoch sind. Die Halbstufenpotentiale der ersten (positiveren) Stufe (in Fig. 2 volle Kreise) und der einfachen Stufe in dem Gebiet, in dem keine Stufenspaltung vorhanden ist, sind eine lineare Funktion vom  $p_H$  mit einer Steigung von  $0,085 \text{ V}/p_H$ . Die zweite (negativere) Stufe (in Fig. 2 halbierte Kreise) ist viel weniger vom  $p_H$  abhängig. Einen weiteren Einblick in die Verhältnisse bei der polarographischen Reduktion von Betainyl-hydraxonen liess sich durch das Studium der Abhängigkeit der Stufenhöhe von der Zeit bei verschiedenen  $p_H$  gewinnen. Als Beispiel kann wieder das Cyclohexanon-betainyl-hydra-

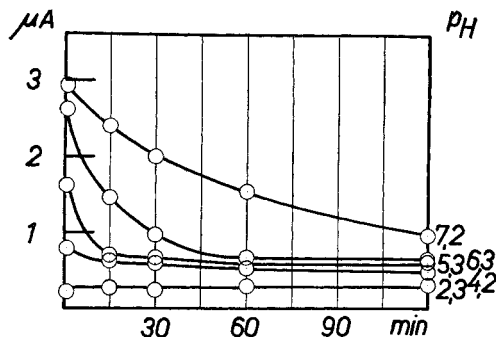


Fig. 3.

Cyclohexanon-betainyl-hydraxon ( $c$  umgerechnet auf  $5 \cdot 10^{-4}$ ): Abhängigkeit der Stufenhöhe von der Zeit im sauren Gebiet.

<sup>1)</sup> Alle in dieser Abhandlung erwähnten Halbstufenpotentiale beziehen sich auf die Normal-Kalomelektrode.

zon dienen. Die Figur 3 zeigt, dass die Stufenhöhe bei  $p_H = 2,3$  klein und konstant ist, bei höheren  $p_H$  grösser wird, sich jedoch mit der Zeit stark ändert. Wie Figur 4 zeigt, findet man bei etwa  $p_H = 8$  wieder Werte, die sich mit der Zeit wenig ändern, also im Gebiet, wo die Stufenhöhe ihren maximalen Wert erreicht. Die Zeitabhängigkeit der Stufenhöhen in saurem und alkalischem Gebiet ist leicht zu verstehen,

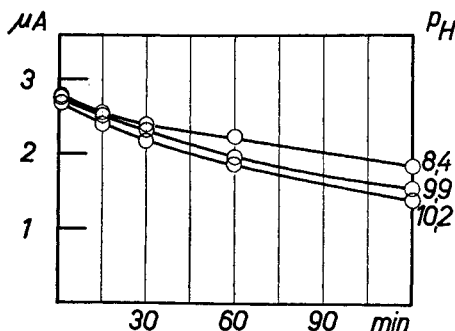


Fig. 4.

Cyclohexanon-betainyl-hydrason (c umgerechnet auf  $5 \cdot 10^{-4}$ ): Abhängigkeit der Stufenhöhe von der Zeit im alkalischen Gebiet.

da man aus den präparativen Versuchen weiss, dass die Betainyl-hydrzone unbeständig sind und leicht hydrolysiert werden. Die Hydrolyse ist eine von Säuren und Basen katalysierte Reaktion, welche in stark saurem Gebiet sehr schnell verläuft, so dass das Gleichgewicht sofort erreicht wird. Die kleine konstante Stufe, welche bei  $p_H = 2$  beobachtet werden kann, entspricht also dem im Gleichgewicht mit dem *Girard*-Reagens T und Cyclanon vorhandenen Cyclanon-betainyl-hydrason. Dies lässt sich leicht durch Zugabe eines grösseren Überschusses von *Girard*-Reagens T beweisen. Die Stufenhöhe wird dabei immer grösser, um bei einem sehr grossen Überschuss eine Höhe zu erreichen, die sich der maximalen Stufenhöhe im neutralen Gebiet nähert (Fig. 5). Durch die Zugabe von grösseren Mengen des *Girard*-Reagens T verschiebt sich das Halbstufenpotential etwas nach negativer Seite. Um die Halbstufenpotentiale genau zu messen, muss man deshalb einen konstanten Überschuss verwenden. Der Überschuss an *Girard*-Reagens T erniedrigt gleichzeitig die Wasserstoffüberspannung, so dass man zur Erhöhung der Stabilität der Betainyl-hydrzone nicht beliebige Mengen verwenden kann, da sonst die Reduktionsstufen mit der Wasserstoffausscheidung zusammenfallen würden<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Der in Figur 5 dargestellte Fall liegt besonders günstig, da das Halbstufenpotential des Cyclohexanon-betainyl-hydrasons das positivste von allen Ringhomologen ist und im stark sauren Gebiet der Unterschied zwischen dem Halbstufenpotential und dem Wasserstoffausscheidungspotential am grössten ist.

Die Ringgrösse des Cyclanons besitzt einen starken Einfluss auf die Hydrolysegeschwindigkeit des entsprechenden Betainyl-hydrazons. So zeigt z. B. das Cyclopentanon-betainyl-hydrazon ein qualitativ ähnliches Verhalten, wie das Cyclohexanon-Derivat, ist aber bedeutend stabiler, als das letztere. Bei  $p_H = 6$  bis 10 erhält man Stufenhöhen, welche sich im Verlaufe von zwei Stunden praktisch nicht ändern.

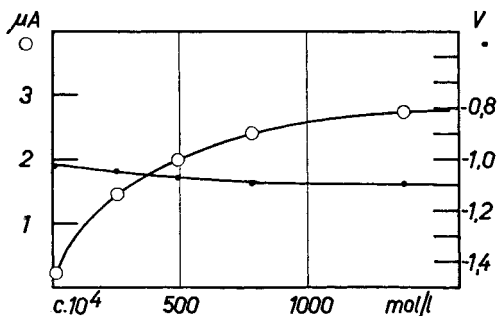


Fig. 5.

Cyclohexanon-betainyl-hydrazon ( $c = 4,74 \cdot 10^{-4}$ ): Abhängigkeit der Stufenhöhe und des Halbstepentials vom Überschuss des Girard-Reagens T bei  $p_H = 2,4$ .

Das von *Wolfe*, *Hershberg* und *Fieser* beobachtete, verschiedenartige Verhalten der 17-Keto- und 3-Keto-steroiden sowie der Cyclopentanon- und Cyclohexanon-Derivate ist also auf einen Unterschied in der Stabilität zurückzuführen. Die Cyclohexanon- und die 3-Keto-steroid-Derivate werden in schwach sauren Grundlösungen, welche man erhält, wenn man nach der Vorschrift der amerikanischen Autoren arbeitet<sup>1)</sup>, hydrolysiert und deshalb nicht erfasst.

Die Stabilität der höheren Ringhomologen war durchwegs grösser als diejenige des Cyclohexanon-betainyl-hydrazons.

Weitere Versuche zeigten, dass das Lösungsmittel der Grundlösung ebenfalls einen Einfluss auf die Hydrolysegeschwindigkeit besitzt. Diese war grösser in Wasser, als in wässrigem Alkohol, welcher von uns normal verwendet wurde.

Da zwischen  $p_H = 7$  bis 9 die Betainyl-hydrazone am beständigsten sind, haben wir ihr Verhalten in diesem Gebiet etwas eingehender untersucht. Es wurde insbesondere geprüft, inwiefern für dieses Gebiet die Gleichung von *Ilkovič* Gültigkeit besitzt:  $i_D = 605 \cdot 10^3 \cdot n \cdot c \cdot D^{1/2} \cdot m^{3/2} \cdot t^{1/2}$  ( $i_D$  = Diffusionsstrom, Stufenhöhe in  $\mu A$ ,  $n$  = Elektronenverbrauch der Reaktion,  $c$  = molare Konzentration des Depolarisators,  $D$  = Diffu-

<sup>1)</sup> Wir erhielten nach der Vorschrift von *Wolfe*, *Hershberg* und *Fieser* Grundlösungen mit einem  $p_H$ -Wert von 4,9. Selbstverständlich können bei höheren  $p_H$  auch die 3-Keto-steroiden quantitativ bestimmt werden, wie wir uns am Beispiel vom Cholestanon überzeugt haben.

sionskonstante des Depolarisators in  $\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$ ,  $m$  = Menge des durchfließenden Quecksilbers in  $\text{mg} \cdot \text{sec}^{-1}$  und  $t$  = Zeit, in der ein Tropfen gebildet wird, in sec).

Zuerst liess sich zeigen, dass die Stufenhöhen in diesem  $p_{\text{H}}$ -Gebiet in weiten Grenzen ( $c = 0,5\text{--}28 \cdot 10^{-4}\text{-m}$ ) der Konzentration proportional sind, wie es die Figur 6 für das Cyclohexanon-betaïnyl-hydrazon bei  $p_{\text{H}} = 8,2$  zeigt. Dagegen werden die Halb-stufenpotentiale mit der wachsenden Konzentration negativer. Besonders deutlich wird dieser Einfluss bei  $c > 5 \cdot 10^{-4}\text{-m}$ . Diese Konzentrationsgrenze soll also beim Bestimmen der Halb-stufenpotentiale nicht überschritten werden.

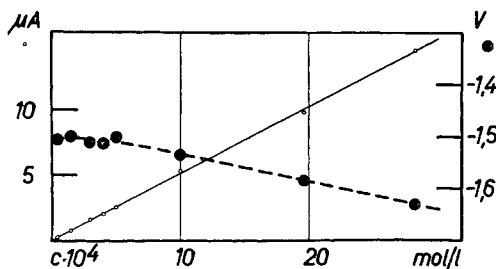


Fig. 6.

Cyclohexanon-betaïnyl-hydrazon: Abhängigkeit der Stufenhöhe und des Halb-stufenpotentials von der Konzentration bei  $p_{\text{H}} = 8,2$ .

Da die Diffusionskonstanten der untersuchten Verbindungen nicht bekannt waren und übrigens in der Gleichung von *Ilkovič* nur als Quadratwurzel vorkommen, wurde der Elektronenverbrauch der Reaktionen durch den Vergleich der Stufenhöhen mit den unter gleichen Bedingungen gemessenen Stufenhöhen von Depolarisatoren mit einem bekannten Elektronenverbrauch approximativ bestimmt. Man kann voraussehen, dass sich die Stufenhöhen bei den Ringhomologen nicht sehr stark unterscheiden werden, da das Molekulargewicht einen verhältnismässig kleinen Einfluss auf die Diffusionskonstante besitzt ( $D \sim \text{kM}^{-1/2}$ ). Eine sorgfältige Messung der Stufenhöhen unter möglichst gleichen Bedingungen führte zu einem  $i_{\text{D}} = 2,84 \mu\text{A}$  für das Cyclohexanon-betaïnyl-Derivat (Mol.-Gew. 212) und  $i_{\text{D}} = 2,44 \mu\text{A}$  für das Cycloheptadecanon-Derivat (Mol.-Gew. 366) für eine  $5 \cdot 10^{-4}\text{-m}$  Lösung. Unter analogen Bedingungen verbrauchte das 2,6-Dimethyl-chinon  $2,46 \mu\text{A}$ . Die im erwähnten  $p_{\text{H}}$ -Gebiet beobachtete maximale Stufenhöhe bei Cyclanon-betaïnyl-hydrazon entspricht danach einem Elektronenverbrauch von 2 Elektronen.

Für den qualitativen polarographischen Nachweis der Carbonyl-Gruppe in Cyclanonen kann man demnach die zu erwartende Stufenhöhe abschätzen<sup>1)</sup>. Für quantitative Messungen ist es

<sup>1)</sup> Die Stufenhöhen bei aliphatischen Ketonen sind etwas kleiner.

dagegen notwendig, für die betreffenden Verbindungen die genaue Stufenhöhe unter den gegebenen Versuchsbedingungen zu bestimmen.

Um zu beweisen, dass es sich bei den maximalen Stufenhöhen um einen Diffusionsstrom handelt, untersuchten wir sorgfältig die nach der Gleichung von *Ilkovič* zu erwartende lineare Beziehung  $i_D = k m^{2/3} t^{1/6} = k' \sqrt{h}$  ( $h$  = Höhe der Quecksilbersäule von der Oberfläche im Reservoir bis zum Ausfluss).

Es konnte gezeigt werden, dass im Gebiet um  $p_H = 8$  tatsächlich eine solche Beziehung besteht. Bei höheren  $p_H$ -Werten (um 13 herum) war dagegen die Stufenhöhe vom Quecksilberdruck praktisch unabhängig (vgl. Fig. 7). Daraus lässt sich schliessen, dass im alkalischen Gebiet nicht mehr die Diffusion die Stufenhöhe bestimmt, sondern die Geschwindigkeit einer Reaktion, welche sich wahrscheinlich nicht an der Elektrode abspielt und verhältnismässig langsam ist. Das erklärt zugleich die Verkleinerung der Stufenhöhe im alkalischen Gebiet.

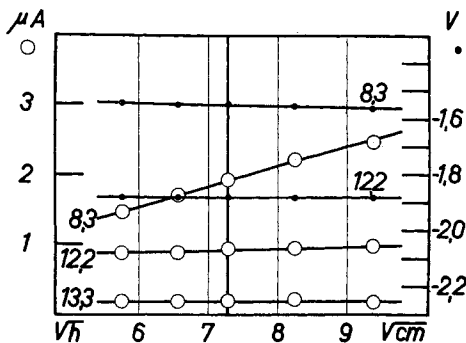


Fig. 7.

Cyclohexanon-betainyl-hydrazone ( $c = 5,0 \cdot 10^{-4}$ ): Abhängigkeit der Stufenhöhe und des Halbstufenpotentials von  $\sqrt{h}$  bei verschiedenen  $p_H$ .

Schliesslich haben wir noch die Form der Stromspannungskurven untersucht, um aus der bekannten Gleichung

$$E = E_2 + \frac{0,059}{n} \log \frac{i}{i_D - i}$$

(bei 20°) den Elektronenverbrauch der potentialbestimmenden Reaktion zu bestimmen. In Figur 8 sind die  $\log(i/i_D - i)$ -Werte als Funktion der Spannung dargestellt. Bei einem reversiblen potentialbestimmenden Vorgang, bei welchem ein Elektron verbraucht wird, sollte diese Funktion eine Gerade mit der Steigung 0,059 V darstellen, bei einem zwei Elektronen verbrauchenden Vorgang würde sie die Steigung 0,029 V besitzen. Für die Reduktion von Cyclohexanon-betainyl-hydrazone bei  $p_H = 8,2$  und  $10,7$  wurden Werte von 0,046 bzw. 0,054 gemessen (vgl. Fig. 8), woraus folgt, dass der potentialbestimmende Vorgang wahrscheinlich ein Elektron verbraucht. Zum

Vergleich haben wir unter gleichen Versuchsbedingungen die Werte für ein einwertiges ( $Tl^+$ ) und ein zweiwertiges Ion ( $Cd^{++}$ ) gemessen und graphisch dargestellt.

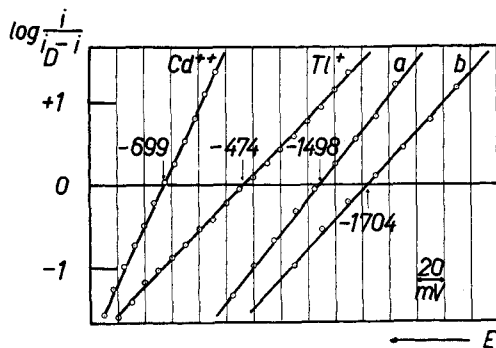


Fig. 8.

$E = f[\log(i/i_D - i)]$  für  $Tl^+$ ,  $Cd^{++}$  und Cyclohexanon-betainyl-hydranon, a) bei  $p_H = 8,2$  in 50-proz. Feinsprit und b) bei  $p_H = 10,7$  in Wasser.

Von besonderem Interesse war für uns der Zusammenhang zwischen den Halbstufenpotentialen bei konstantem  $p_H$  und der Ringgröße, da es sich hier um ein weiteres Beispiel des Einflusses der Ringgröße auf die chemischen Eigenschaften handelt, mit welchem wir uns in der letzten Zeit beschäftigen.

Figur 9 zeigt, dass die Geraden, welche die Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale der positiveren Stufe im sauren Gebiet und der Gesamtstufe im neutralen und alkalischen Gebiet vom  $p_H$  darstellen,

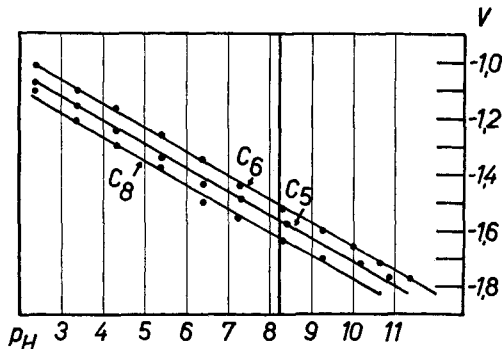


Fig. 9.

Cyclopentanon-, Cyclohexanon- und Cyclooctanon-betainyl-hydranon: Abhängigkeit des Halbstufenpotentials vom  $p_H$ .

bei verschiedenen Ringhomologen die gleiche Steigung  $0,085 V/p_H$  besitzen. Es genügt deshalb, um den Einfluss der Ringgröße auf die Halbstufenpotentiale darzustellen, diese bei einem bestimmten  $p_H$  zu



vergleichen. Wir haben  $p_H = 8,2$  gewählt, weil bei diesem Wert die Stabilität der Betainyl-hydrzone eine genaue Messung erlaubt. Die Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale von der Ringgrösse bei  $p_H = 8,2$ , die in Figur 10 dargestellt ist, zeigt einen ähnlichen Gang, wie die früher gemessene Abhängigkeit der Dissoziationskonstanten der ring-homologen Cyclanon-cyanhydrine von der Ringgrösse<sup>1</sup>).

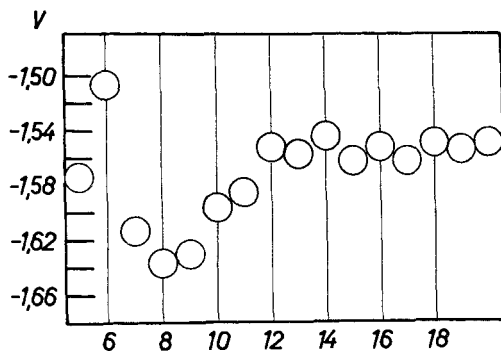


Fig. 10.

Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale von der Ringgrösse bei  $p_H = 8,2$ .

Das positivste Halbstufenpotential zeigt das Cyclohexanonbetainyl-hydrzon, während die Ringhomologen mit einer mittleren Ringgliederzahl, das Cyclooctanon- und das Cyclononanonbetainyl-

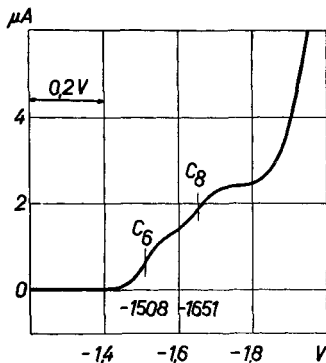


Fig. 11.

Polarogramm eines Gemisches von Cyclohexanon- ( $c = 2,55 \cdot 10^{-4}$ ) und Cyclooctanonbetainyl-hydrzon ( $c = 2,50 \cdot 10^{-4}$ ) bei  $p_H = 8,2$ .

hydrzon, am schwierigsten reduzierbar sind. Der Unterschied in den Halbstufenpotentialen ist so gross, dass man z. B. Cyclohexanon und Cyclooctanon polarographisch nebeneinander bestimmen kann, wie

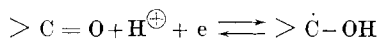
<sup>1</sup>) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Wild, Helv. **28**, 613 (1945); V. Prelog und Margrit Kobelt, Helv. **32**, 1187 (1949).

aus der Figur 11 ersichtlich ist. Die höheren Ringhomologen besitzen ein Halbstufenpotential, welches zwischen den beiden extremen Werten liegt. Ein gleiches Halbstufenpotential (etwa  $-1,56$  V bei  $p_H = 8,2$ ) zeigen die Betainyl-hydrazone der aliphatischen Ketone: des Acetons, Methyl-äthyl-ketons, Diäthyl-ketons, Methyl-n-undecyl-ketons und Di-n-octyl-ketons.

### Diskussion der Ergebnisse.

Wenn man von der Unbeständigkeit absieht, so erinnert das polarographische Verhalten der Cyclanon-betainyl-hydrazone in gewisser Hinsicht an das Verhalten gewisser polarographisch reduzierbarer, aromatischer Carbonyl-Verbindungen, Aldehyde und Ketone, welches bereits mehrmals eingehend untersucht und diskutiert worden war<sup>1)</sup>.

Die Ergebnisse der polarographischen Untersuchungen an diesen letzteren Verbindungen lassen sich befriedigend durch die Annahme interpretieren, dass ihre kathodische Reduktion in zwei Stufen verläuft, von welchen die erste dem reversiblen Vorgang



entspricht, die zweite Stufe ist dagegen irreversibel:

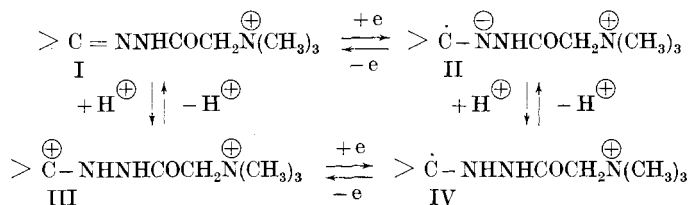


Mit einem solchen Reaktionsmechanismus stehen folgende Tatsachen im Einklang: a) die Reduktionsstufe zerfällt im sauren Gebiet in zwei ungefähr gleiche Teilstufen mit verschiedenen Halbstufenpotentialen; b) die Gesamtstufenhöhe entspricht in einem breiten  $p_H$ -Bereich einem Verbrauch von 2 Elektronen; c) die Form sowohl der Teilstufen in saurem Gebiet, als auch der Gesamtstufe in neutralem und in alkalischem Gebiet entspricht einem potentialbestimmenden Vorgang, bei welchem ein Elektron verbraucht wird. Die Steigung der Geraden, welche  $E = f[\log(i/i_D - 1)]$  darstellt, beträgt etwa  $0,059$  V; d) die Steigung der Geraden, welche die Halbstufenpotentiale der positiveren Stufe und der Gesamtstufe als Funktion von  $p_H$  darstellt, beträgt ebenfalls in gewissen  $p_H$ -Gebieten  $0,059$  V/ $p_H$ ; e) bei Versuchen in grösserem Masstab, bei welchen die polarographischen Verhältnisse nachgeahmt wurden, liessen sich Produkte isolieren, welche durch Dimerisierung der als Zwischenstufen angenommenen Radikale entstanden sind; f) der Einfluss der Substituenten lässt sich auf Grund des erwähnten Reaktionsmechanismus befriedigend erklären.

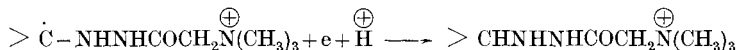
Man kann sich nun in Analogie dazu vorstellen, dass die erste, potentialbestimmende Stufe der polarographischen Reduktion der

<sup>1)</sup> Vgl. *I. M. Kolthoff* und *J. J. Lingane*, *Polarography* New York 1946, S. 343 ff., und besonders *J. W. Baker*, *W. Cule Davies* und *M. L. Hemming*, *Soc.* **1940**, 692 sowie *R. Pasternak*, *Helv.* **31**, 753 (1948).

Cyclanon-betainyl-hydrazone der reversiblen Bildung eines Radikals nach folgendem Schema entspricht:



Das Radikal wird bei höheren Spannungen irreversibel zu dem entsprechenden Hydrazin-Derivat reduziert:



Im Einklang mit einem solchen Reaktionsmechanismus stehen folgende Tatsachen: a) die Spaltung der Reduktionsstufe im sauren Gebiet in zwei gleiche Teilstufen; b) die maximale Gesamtstufenhöhe, welche auf einen zwei Elektronen verbrauchenden Vorgang hinweist; c) die Form der Stromspannungskurven, welche einem ein Elektron verbrauchenden reversiblen potentialbestimmenden Vorgang entspricht; d) der Einfluss der Ringgrösse auf die Halbstufenpotentiale bei Ringhomologen. Dieser lässt sich auf Grund derselben Vorstellungen interpretieren, die wir zur Deutung des eigentümlichen Einflusses der Ringgrösse auf die Dissoziationskonstanten der ringhomologen Cyclanon-cyanhydrine entwickelt haben. Wir nahmen dort an, dass bei einer mittleren Ringgrösse gewisse Konstellationen bei vielgliedrigen Ringverbindungen energetisch bevorzugt sind, bei welchen eine starke Wechselwirkung zwischen dem nucleophilen Heteroatom und den Wasserstoffatomen der Polymethylenkette vorhanden ist. Diese Wechselwirkung stabilisiert das Keton gegenüber dem Cyanhydrin und vergrössert die Dissoziationskonstante. In Analogie dazu kann man erwarten, dass bei einer mittleren Ringgrösse die Cyclanon-betainyl-hydrazone gegenüber den entsprechenden Radikalen stabilisiert werden und somit ihre Halbstufenpotentiale nach negativer Seite verschoben werden.

Wenn man annimmt, dass das Carbenium-Ion III als Zwischenprodukt bei der polarographischen Reduktion der Betainyl-hydrazone eine Rolle spielt, so kann man die geringe Bildungsgeschwindigkeit dieses Ions<sup>1)</sup> im alkalischen Gebiet als denjenigen Vorgang betrachten, welcher die Stufenhöhe in diesem Gebiet bestimmt.

Dass das angenommene Reaktionsschema den Tatsachen nicht vollständig entspricht, zeigt die in Figur 2 und 9 dargestellte Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale vom  $p_{\text{H}}$ . Unabhängig von der

<sup>1)</sup> Vgl. R. Brdička und K. Wiesner, Collection trav. chim. Tchécosl. **12**, 138 (1947); R. Brdička, ibid. **12**, 212 (1947); J. Koučeký und R. Brdička, ibid. **12**, 337 (1947).

Ringgrösse beträgt die Steigung der Geraden, welche diese Abhängigkeit darstellen, ungefähr  $0,085 \text{ V/p}_H$ , während der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus  $0,059 \text{ V/p}_H$  erwarten lässt. Es scheint darnach, dass die Wasserstoffionen stärker am Reduktionsvorgang beteiligt sind, als angenommen wird.

Es sei hervorgehoben, dass die Vorstellungen über die Vorgänge bei den irreversiblen oder teilweise irreversiblen polarographischen Reaktionen Arbeitshypothesen sind, welche wahrscheinlich mit der Vervollkommnung unserer Kenntnisse der Elektrodenvorgänge im allgemeinen korrekturbedürftig sein werden. Dies vermindert jedoch nicht, wie schon *Wolfe*, *Hershberg* und *Fieser* betont haben, den praktischen Wert der Polarographie der Betainyl-hydrazone. Sie bildet eine einfache Mikromethode zum qualitativen Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Carbonyl-Gruppe. Gewisse Carbonyl-Verbindungen, deren Halbstufenpotentiale oder Stabilitäten sich genügend unterscheiden, können sogar in Gemischen nebeneinander bestimmt werden. Die Bestimmung des Halbstufenpotentials ermöglicht manchmal Aussagen über die Konstitution. Die polarographische Kontrolle eignet sich unter anderem besonders auch zur Ausarbeitung der optimalen Bedingungen für die präparative Isolierung und Trennung von Carbonyl-Verbindungen mit Hilfe von *Girard*-Reagens T, z. B. für die Verfolgung der fraktionierten Hydrolyse von Betainyl-hydrazonen, wie sie zur Trennung von komplizierten Gemischen von Naturstoffen, z. B. von *T. Reichstein* bei seinen Arbeiten über die Bestandteile der Nebenierenrinde verwendet worden waren<sup>1</sup>). Wir werden auf solche Verwendungszwecke noch in späteren Mitteilungen zurückkommen.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

Apparatur. Für die polarographische Untersuchung wurde die Apparatur verwendet, welche wir schon in früheren Arbeiten beschrieben haben<sup>2</sup>) (*Sargent* Polarograph Model XX, Polarographiergefäss nach *Kalousek* mit 1-n. Kalomelektrode). Das Polarographiergefäss war in einem Wasserbad eingetaucht, welches in Ultrathermostaten bei  $20^\circ \pm 0,2^\circ$  gehalten wurde. Die meisten Untersuchungen führten wir mit der stumpfen Kapillare aus, die folgende Konstanten besitzt: Länge 85 mm,  $\kappa = 30,2 \pm 0,4$ ;  $q = 27,7 \pm 0,1$ . Nur für die Bestimmung der Abhängigkeit der Stufenhöhe von der Quecksilberhöhe (vgl. Fig. 7) im alkalischen Gebiet wurde eine „langsamere“ Kapillare verwendet: Länge 105,3 mm,  $\kappa = 29,9 \pm 0,1$ ,  $q = 116,8 \pm 0,1$ .

Herstellung der Betainyl-hydrazone. Um bei der polarographischen Untersuchung der Betainyl-hydrazone reproduzierbare Halbstufenpotentiale und Stufenhöhen zu erhalten, musste besonders folgendes berücksichtigt werden: a) die Konzentration des Betainyl-hydrazons darf nicht zu hoch sein, damit die Halbstufenpotentiale konzentrationsunabhängig bleiben (vgl. S. 2093 und Fig. 6). Es wurden deshalb die meisten Untersuchungen mit  $4\text{--}5 \cdot 10^{-4}$  m Lösungen durchgeführt, welche bei einer mittleren Empfind-

<sup>1</sup>) *Helv.* **19**, 1107 (1936).

<sup>2</sup>) Vgl. *V. Prelog*, *O. Häfliger* und *K. Wiesner*, *Helv.* **31**, 881 (1948).

lichkeit unseres Polarographen ( $0,018 \mu/\text{mm}$ ) gut messbare Stufen gibt; b) der Überschuss an *Girard*-Reagens T darf nicht zu gross sein, da sonst die Auswertung der Polarogramme wegen der Näherung der Reduktionsstufe an das Ausscheidungspotential der Katione der Grundlösung erschwert wird (vgl. S. 2091 und Fig. 5). Ein etwa dreifacher Überschuss an *Girard*-Reagens T hat sich gut bewährt; c) für die Umsetzung der meisten untersuchten Ketone mit *Girard*-Reagens T in siedendem Methanol waren 2 Stunden genügend. Eine Ausnahme bildeten die Cyclanone mit einer mittleren Ringgliederzahl (8—12), bei welchen eine Umsetzungszeit von 6—8 Stunden notwendig war. Bei unbekanntem, langsam reagierenden Ketonen ist es ratsam, die Umsetzungsdauer mit *Girard*-Reagens T durch Aufnahme von Polarogrammen festzustellen; d) der optimale Bereich, in welchem die maximale Stufenhöhe und die grösste Stabilität der Betainyl-hydrazone beobachtet wird, ist verhältnismässig schmal und liegt bei den von uns untersuchten Verbindungen bei etwa  $p_{\text{H}} = 7^1$ ); e) da gewisse Betainyl-hydrazone auch bei optimalen  $p_{\text{H}}$  nicht ganz stabil sind, muss die Zeit zwischen der Auflösung in der Grundlösung und dem Polarographieren möglichst kurz sein. Nötigenfalls muss man die Zeitabhängigkeit messen und auf die Zeit = 0 extrapolieren.

Die Umsetzung des Ketons mit *Girard*-Reagens T führten wir in einem kleinen Schliffreagensglas von  $10 \text{ cm}^3$  Inhalt aus, welches mit einem Rückflusskühler und Calciumchlorid-Röhrchen versehen war. Bei sehr flüchtigen Ketonen verwendete man ein kleines Einschmelzrohr. Das Keton (1—10 mg) wurde in das Reaktionsgefäss mit einem Stielwägeröhrchen oder in einer offenen Kapillare mit der Mikrowaage eingewogen<sup>2)</sup>, in  $1 \text{ cm}^3$  absolutem Methanol gelöst und mit einem etwa dreifachen Überschuss an *Girard*-Reagens T versetzt, welches in Form einer Stammlösung mit einer  $0,1 \text{ cm}^3$  Mikropipette zugefügt wurde. Die täglich frisch bereitete Stammlösung enthielt  $100 \text{ mg}$  reinstes *Girard*-Reagens T<sup>3)</sup> in  $1 \text{ cm}^3$  absolutem Methanol.

Das Reaktionsgemisch im Reagensglas erhitzte man 2—8 Stunden unter Rückfluss in einem Ölbad, die Einschmelzröhrchen wurden gleiche Zeit im Wasserbad auf  $85^{\circ}$  erwärmt. Nach der erfolgten Umsetzung wurde das Reaktionsgefäss evakuiert und das Methanol unter ständiger Bewegung, um das Verspritzen zu vermeiden, bei Zimmertemperatur zur Trockene eingedampft.

Grundlösungen. Zur Herstellung der Grundlösungen wurden fast ausschliesslich die sinngemäss modifizierte Pufferlösungen nach *H. T. S. Britton* und *R. A. Robinson*<sup>4)</sup> verwendet. Um den Alkalifehler bei der  $p_{\text{H}}$ -Messung mit der Glaselektrode im alkalischen Gebiet zu verkleinern, hat man Kaliumhydroxyd bzw. Tetramethyl-ammonium-hydroxyd statt des Natriumhydroxyds genommen. Zur Erhöhung der Leitfähigkeit wurde der Pufferlösung Kaliumchlorid in einer solchen Menge zugefügt, dass die Konzentration an diesem Salz 0,2-n. war. Wegen der schlechten Löslichkeit der höheren Ringhomologen in Wasser diente ein Gemisch gleicher Volumina von Wasser und Feinsprit als Lösungsmittel. Dadurch wurde selbstverständlich der  $p_{\text{H}}$ -Wert des Puffers geändert und es liessen sich nicht mehr die Angaben der englischen Autoren über die  $p_{\text{H}}$ -Werte der rein wässrigen Pufferlösungen anwenden. Die für die quantitativen Bestimmungen besonders wichtigen Pufferlösungen von  $p_{\text{H}}$  7—8 lassen sich nach folgender Vorschrift herstellen: Stammlösung I enthält 0,08-m. Phosphorsäure, 0,08-m. Borsäure, 0,08-m. Essigsäure und 0,4-m. Kaliumchlorid; Stammlösung II enthält 0,4-n. Kaliumhydroxyd und 0,4-n. Kaliumchlorid.  $100 \text{ cm}^3$  der Stammlösung I und  $47 \text{ cm}^3$  der Stammlösung II verdünnt mit  $147 \text{ cm}^3$

<sup>1)</sup> Das Cyclohexanon war bei einem etwas höheren  $p_{\text{H}}$  stabiler. Die Untersuchungen, bei welchen diese Verbindung miteinbezogen wurde, führten wir deshalb meistens bei  $p_{\text{H}} = 8,2$  aus.

<sup>2)</sup> Die sehr leicht flüchtigen Verbindungen (z. B. Aceton) werden in einer zugeschmolzenen Kapillare eingewogen, die nach dem Zuschmelzen des Einschlussröhrchens mit Hilfe eines miteingeschmolzenen Glaskörperchens zerbrochen wird.

<sup>3)</sup> Vgl. *E. Lederer* und *G. Nachmias*, Bl. 1949, 400.

<sup>4)</sup> Soc. 133, 1456 (1931).

Feinsprit ergeben eine Pufferlösung mit  $p_H = 7,1$ . 100 cm<sup>3</sup> der Stammlösung I und 58,5 cm<sup>3</sup> der Stammlösung II, verdünnt mit 158,5 cm<sup>3</sup> Feinsprit ergeben ein  $p_H = 8,2$ . Die polarographischen Maxima wurden durch Zugabe von 4–6 Tropfen einer 0,5-proz. wässrigen Gelatine-Lösung auf 10 cm<sup>3</sup> der Grundlösung unterdrückt.

Entfernung des Sauerstoffes. Um die alkoholhaltigen Grundlösungen sauerstofffrei zu erhalten, ist ein längeres (20–30 Minuten) Durchperlen von Stickstoff notwendig, als bei rein wässrigen Lösungen. Bei weniger empfindlichen Betainyl-hydrazonen kann man den trockenen Rückstand nach der Umsetzung des Ketons mit *Girard*-Reagens T direkt in einem abgemessenen Volumen (10 cm<sup>3</sup>) der Grundlösung auflösen und im Polarographiergefäß mit dem mit Lösungsmitteldampf gesättigten Stickstoff entlüften. Die sehr leicht hydrolysierbaren Betainyl-hydrazone würden sich bei einer solchen Arbeitsweise während des Entlüftens stark zersetzen. Man befreit deshalb zuerst 10 cm<sup>3</sup> der Grundlösung im Polarographiergefäß vom Sauerstoff. Den das Betainyl-hydrazon enthaltenden Trockenrückstand löst man dann in einem genau gemessenen kleinen Volumen (0,2–0,5 cm<sup>3</sup>) Feinsprit quantitativ auf und fügt einen aliquoten Teil (0,1 cm<sup>3</sup>) davon der entlüfteten Grundlösung zu. Es wird dann kurz mit Stickstoff durchgerührt und sofort polarographiert. Bei Betainyl-hydrazonen, deren Stabilität unbekannt ist, empfiehlt sich dieses zweite Verfahren. Die Lösungen der Betainyl-hydrazone in Feinsprit sind recht beständig und ändern sich in einigen Stunden praktisch nicht. Weniger empfindliche Betainyl-hydrazone können mehrere Tage ohne Veränderung in Feinsprit aufbewahrt werden.

Besondere Versuchsbedingungen. Bei der in dieser Abhandlung erwähnten Versuchsreihe wurde von den beschriebenen Arbeitsbedingungen möglichst wenig abgewichen, d. h. es wurde immer nur eine Versuchsbedingung variiert. Stärker mussten mehrere Versuchsbedingungen auf einmal, besonders bei der Untersuchung der in Figur 7 dargestellten Abhängigkeit des Halbstufenpotentials von der Höhe der Quecksilbersäule, geändert werden. Um das Wasserstoffausscheidungspotential möglichst stark nach negativer Seite zu verschieben und gut messbare Stufenhöhen zu erhalten und um die Verunreinigung der polarographischen Lösung mit Kalium-Ion zu vermeiden, wurde zur Herstellung der Pufferlösung statt Kaliumhydroxyd und -chlorid Tetramethyl-ammoniumhydroxyd und -bromid verwendet. Als Bezugs elektrode diente eine 1-n. Tetramethylammonium-bromid-Hg<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>-Hg-Elektrode, deren Potential gegenüber der Normal-Kalomel-elektrode zu  $-164$  V bestimmt wurde. Mit diesem Wert wurden die gemessenen Potentiale auf die Normal-Kalomel-elektrode umgerechnet. Es wurde weiter in wässriger, statt in wässrig-alkoholischer Lösung gearbeitet, so dass sowohl die Stufenhöhen, als auch die Halbstufenpotentiale nicht mit anderen in dieser Abhandlung angegebenen Werten übereinstimmen.

### Zusammenfassung.

Die von *J. K. Wolfe*, *E. B. Hershberg* und *L. F. Fieser*<sup>1)</sup> eingeführte Methode zur polarographischen Bestimmung der gesättigten Ketone und besonders der 17-Keto-steroiden, die darin besteht, dass man die Ketone mit *Girard*-Reagens T umsetzt und die gebildeten Betainyl-hydrazone polarographiert, wurde am Beispiel der ringhomologen Cyclanone eingehender untersucht und insbesondere der Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf die Stabilität und auf die Halbstufenpotentiale und Stufenhöhen der Cyclanon-betainyl-hydrazone ermittelt.

Es wurde weiter der Einfluss der Konzentration und der Ringgröße des Depolarisators, des Überschusses an *Girard*-Reagens T, der

<sup>1)</sup> J. Biol. Chem. **136**, 653 (1940).

Tropfgeschwindigkeit usw. auf die Halbstufenpotentiale und Stufenhöhen untersucht und theoretisch diskutiert.

Aus diesen Untersuchungen liessen sich Versuchsbedingungen ableiten, die sich allgemein für die quantitative Bestimmung der Cyclanone eignen. Die polarographische Reduktion der Betainylhydrazone stellt eine bequeme Mikromethode zum qualitativen Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Cyclanone dar.

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

## 276. Veilchenriechstoffe.

32. Mitteilung<sup>1</sup>).

### Über synthetisches $\alpha$ - und $\beta$ -Iron, ihre Dihydro- und Tetrahydroderivate

von C. F. Seidel, H. Schinz und L. Ruzicka.

(3. IX. 49.)

#### A. Einleitung.

Im Oktoberheft 1947 veröffentlichten wir zwei am 28. Juni 1946 bei der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft hinterlegte versiegelte Schreiben über die richtige Zusammensetzung und Konstitution des natürlichen Irongemisches (ca. 75% *d*-6-Methyl- $\gamma$ -jonon und ca. 25% *d*-6-Methyl- $\alpha$ -jonon) sowie über die Synthese des *d, l*- $\alpha$ -Irons<sup>2</sup>) (*d, l*-6-Methyl- $\alpha$ -jonon). Im gleichen Heft erschien unter Datum des 14. Juli 1947 eine Arbeit von Y. R. Naves, A. V. Grampoloff und P. Bachmann, in welcher die Darstellung eines 6-Methyl- $\alpha$ -jonons beschrieben wird<sup>3</sup>). Die Synthesen der beiden Arbeitsgruppen sind praktisch identisch.

In der Folge erhob Naves Prioritätsansprüche auf die Kenntnis der Struktur des natürlichen Irons (nach seinen damaligen Angaben praktisch ausschliesslich  $\alpha$ -Form, ohne nachweisbare Mengen der  $\gamma$ -Form) und auf die erwähnte Synthese<sup>4</sup>). Zum Nachweis, dass er die Synthese vor uns, d. h. vor 1946 ausgeführt habe, berief er sich auf 3 plis cachetés Nr. 614 vom 28. Februar 1944, Nr. 615 vom 6. März 1944 und Nr. 620 vom 19. Juni 1944.

<sup>1</sup>) 31. Mitteilung, Helv. **32**, 1744 (1949).

<sup>2</sup>) L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz und M. Pfeiffer, Helv. **30**, 1807 (1947); H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel und Ch. Tavel, Helv. **30**, 1810 (1947).

<sup>3</sup>) Helv. **30**, 1599 (1947).

<sup>4</sup>) Helv. **30**, 2221 (1947); **31**, 893, 1107 (1948).