

sera différent de A, tout en pouvant fournir par dissociation les composants à partir desquels A avait pris naissance. Cette conception permettrait de comprendre pourquoi, dans un système réversible tel que le système cité plus haut:<sup>1)</sup> acide palmitique-acétate de méthyle  $\rightleftharpoons$  acide acétique-palmitate de méthyle, les vitesses initiales d'acidolyse de gauche à droite et de droite à gauche sont très différentes, quoique l'équilibre à partir de proportions équimoléculaires soit atteint ici par une acidolyse d'environ 50 %.

## SUMMARY.

1. Acidolysis of esters appears to be a characteristic reaction, which is not identical with the sequence hydrolysis-esterification.

2. The kinetics of acidolysis of acetoacetic ester were studied at about 130° C. At this temperature the free acetoacetic acid is readily and irreversibly converted into acetone and carbon dioxide. The rate of acidolysis is therefore measured by the rate of evolution of CO<sub>2</sub>.

3. Acidolysis of acetoacetic ester by acetic or butyric acid is a bimolecular reaction whose rate is proportional to the product of the concentrations of each reactant. This may result from the slow production of an intermediate addition compound between ester and acid, which undergoes rapid dissociation.

Laboratoire de Chimie pharmaceutique  
de l'Université de Genève.

---

**158. Über die Decarboxylierung von 3β-Acetoxy-ätio-allocholansäure und von Triacetyl-cholansäure durch Bromabbau der Silbersalze**

von Max Rottenberg.

(19. III. 52.)

In einer Literatur-Übersicht wurde kürzlich der Mechanismus der Silbersalz-Brom-Reaktion diskutiert<sup>2)</sup>. Dabei kam man zur allgemeinen Auffassung, dass diese Substitutions-Reaktion keiner sterischen Hinderung unterworfen sei. Im Gegensatz dazu konnten jedoch *Koechlin & Reichstein*<sup>3)</sup> beim Silbersalz-Abbau der 3β-Acetoxy-ätio-allocholansäure nur Ausgangsmaterial, aber keine neutralen Abbauprodukte isolieren. Für die mechanistische Betrachtung, aber auch im Zusammenhang mit biochemischen Arbeiten, über die an anderer

<sup>1)</sup> *H. Gault & A. Chablay*, C. r. **203**, 729 (1936).

<sup>2)</sup> *M. Rottenberg*, Exper. **7**, 432 (1951).

<sup>3)</sup> *B. Koechlin & T. Reichstein*, Helv. **27**, 549 (1944).

Stelle berichtet werden soll, war es wichtig, die Befunde von *Koechlin & Reichstein* nachzuprüfen.

Weiterhin schien es interessant, den Silbersalz-Abbau auch an Cholsäure zu versuchen. *Wieland* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> berichten nämlich, dass sie beim Silbersalz-Jod-Abbau nach *Simonini*, einer der hier zu beschreibenden sehr nahe verwandten Reaktion, weder aus Cholsäure noch aus Cholensäure auch nur eine Spur des erwarteten neutralen Reaktionsproduktes gewinnen konnten.

Unter den hier gewählten Versuchsbedingungen führte nun der Silbersalz-Abbau in beiden Fällen zu neutralen, bromhaltigen Decarboxylierungsprodukten. Dabei wurde die meist angewandte, von *Hunsdiecker*<sup>2)</sup> eingehend beschriebene Versuchsmethodik wie folgt modifiziert. Zunächst wurde der Tetrachlorkohlenstoff durch das stärker polare Äthylbromid als Milieu ersetzt, in Übereinstimmung mit der als bevorzugt angesehenen Deutung<sup>3)</sup> des Abbaumechanismus als kationoide Substitution. Zweitens wurde das Silbersalz der betr. Säure mit einem grossen Überschuss an trockenem Silberacetat gemischt zur Reaktion gebracht, um zu verhindern, dass der empfindliche Reaktionskomplex schon durch Spuren von Feuchtigkeit zerstört werde. Drittens wurde der Abbau bei 38° (Sdp. von Äthylbromid) durchgeführt, also unter wesentlich mildereren Bedingungen als nach *Hunsdiecker*.

Das auf diese Weise erhaltene Reaktionsprodukt war in den 2 untersuchten Fällen im wesentlichen neutral. Die 3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allocholsäure lieferte in 97-proz. Ausbeute (ber. auf erwartetes Monobromid) ein rohes, uneinheitliches Neutralprodukt (Br gef. 29%; ber. 20%). Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd wurden drei Hauptfraktionen abgetrennt, von denen nur die erste für weitere Bearbeitung aussichtsreich erschien. Diese Fraktion wurde mit Essigsäureanhydrid in Pyridin nachacetyliert und durch Chromatographie an Kieselsäure weiter gereinigt (Aluminiumoxyd brachte hier anscheinend keinen Fortschritt mehr). Durch Eluieren mit Methylchlorid erhielt man ein gelbes, kristallines, sublimierbares Material, das so lange abwechslungsweise sublimiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert wurde, bis die eingedampfte Mutterlauge denselben Smp. hatte wie die Kristalle. Es wurden so schliesslich 22 mg erhalten, Smp. 156–157° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +28°, deren Analyse nahezu auf das normalerweise zu erwartende Decarboxylierungsprodukt (Acetoxy-androstanyl bromid) passte.

Das Bemerkenswerte am Verlauf dieser Reaktion ist die Bildung von höher bromierten Produkten. Dies wird verständlich, falls man annimmt, dass aus dem zuerst gebildeten Monobromid Bromwasser-

<sup>1)</sup> *H. Wieland & F. G. Fischer*, A. **446**, 49 (1925); *H. Wieland, O. Schlichting & R. Jacobi*, Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926).

<sup>2)</sup> *H. Hunsdiecker & Cl. Hunsdiecker*, B. **75**, 291 (1942).      <sup>3)</sup> Fussnote <sup>2)</sup> S. 1286.

stoff abgespalten wurde, und dass das Olefin mit dem überschüssigen Brom weiterreagierte unter Bildung von Dibromid.

Das Abbauprodukt aus Triacetyl-Cholsäure hatte den erwarteten Bromgehalt, liess sich aber im übrigen nicht charakterisieren. Durch weitgehende, verlustreiche Reinigung nach teilweiser Verseifung konnten schliesslich in kleiner Menge drei anscheinend einheitliche Substanzen kristallisiert erhalten werden, von denen eine Analysenwerte zeigte, die auf ein Acetoxy-dioxy-norcholanyl bromid passen. Die Überführung des Rohproduktes oder eines der kristallisierten Bromide in Cholsäure durch Nitrilsynthese gelang nicht. 48stündiges Kochen mit Kaliumcyanid in Äthanol und anschliessende energische Verseifung führte zu keiner organischen Säure. Die bei der Umsetzung mit Cyanid entstandenen Produkte waren halogenfrei, aber auch stickstofffrei.

Vorversuche zu diesem Abbau wurden mit der hier m. W. zum ersten Male beschriebenen  $3\alpha, 7\alpha$ -Diacetoxy- $12\alpha$ -formoxy-cholansäure durchgeführt.

### Experimenteller Teil.

(Die Smp. sind korrigiert.)

1. Abbau der  $3\beta$ -Acetoxy-ätio-allocholsäure. Die aus 910 mg  $3\beta$ -Oxy-ätio-allocholsäure<sup>1)</sup> durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin erhaltene  $3\beta$ -Acetoxy-ätio-allocholsäure (Smp. 244—248°) wurde in warmem Äthanol unter Zusatz von Aceton gelöst und gegen Phenolphthalein durch Zusatz von 26,3 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH neutralisiert. Diese Lösung wurde langsam unter dauerndem Bewegen in 30 cm<sup>3</sup> 0,1-n. AgNO<sub>3</sub> in 800 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen. Der flockige Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Nach achttägigem Stehen bei 0,1 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wog das Silbersalz 825 mg. Es wurde mit 6 g trockenem Silberacetat gemischt, fein zerrieben und noch 24 Std. weitergetrocknet (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 0,1 Torr). Die Silbersalz-Mischung wurde in einem Rundkolben mit 300 cm<sup>3</sup> Äthylbromid (mit Soda-Lösung gewaschen, über wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aufbewahrt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> zweimal frisch destilliert) überschichtet. In die siedende Suspension wurden im Laufe von 6 Min. 2,2 cm<sup>3</sup> trockenes Brom (über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> destilliert) getropft. Unter gelegentlichem Schütteln wurde die Mischung noch 8 Min. weitergekocht (Sdp. 38°). Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und gründlich mit Methylenechlorid gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden nacheinander mit KJ-Lösung, Wasser, Thiosulfat und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels blieben 1,14 g braunes Harz zurück. Dieses Material, in 20 cm<sup>3</sup> Benzol-Äthanol (1:1) gelöst, wurde mit 0,43 cm<sup>3</sup> 0,16-n., methanolischer Kalilauge gegen Phenolphthalein neutralisiert. Diese Lösung wurde unter CO<sub>2</sub> eingedampft und der Rückstand in Benzol-Essigester aufgenommen. Die Lösung wurde mehrmals mit Soda-Lösung, dann mit Wasser, Natriumdihydrogenphosphat und wiederum mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Rückstand 1,09 g braunes, neutrales Harz (ber. Ausbeute 698 mg Nor-bromid; Br ber. 20,8%; gef. 29%). 82 mg dieses Materials wurden an 4 g vorbehandeltem<sup>2)</sup> Aluminiumoxyd chromatographiert. Es wurden 12 Fraktionen abgetrennt, die zu 3 Hauptgruppen vereinigt wurden:

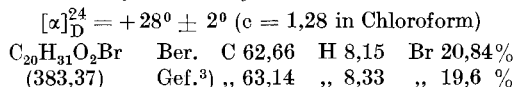
<sup>1)</sup> Herrn Professor *T. Reichstein*, Basel, sei für dieses Material auch hier noch bestens gedankt.

<sup>2)</sup> *C. W. Shoppee & G. H. R. Summers*, Soc. 1950, 689.

Fractionen Nr.	Eluiermittel	Gewicht (mg)	% Brom <sup>1)2)</sup>
1–6	Petroläther . . . . .	30	22
7–10	Petroläther-Benzol . . .	34	33
11+12	Essigester . . . . .	16	42

Die Fraktionen 1–6 waren hellgelb und kristallinisch; der Rest war braun und harz- oder lackähnlich. Aus 383 mg Roh-bromid erhielt man in gleicher Weise 150 mg gelbe Kristalle. 85 mg dieses Materials wurden mit Essigsäureanhydrid in Pyridin (16 Std. bei Zimmertemp.) nachacetyliert. Man erhielt 73 mg gelbe Kristalle. Nach vergeblichen Chromatographieversuchen an Aluminiumoxyd wurde mit Kieselsäure gearbeitet. 70 mg acetyliertes Bromid wurden in 20 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid auf eine Säule von 16 g Kieselsäure gebracht („Silicic acid, Baker's analyzed“, mit Wasser gewaschen, 16 Std. bei 180° aktiviert). Eluierung mit 250 cm<sup>3</sup> Petroläther gab 3 mg Eindampfrückstand. Darauf lieferten 200 cm<sup>3</sup> und 150 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid 47 bzw. 2 mg hellgelbe Kristalle. Auswaschen der Säule mit Äther-Essigester ergab schliesslich noch 26 mg schwarzen, schmierigen Rückstand.

Die vereinigten Methylenchlorid-Eluate wurden abwechselungsweise umsublimiert (130°/0,1 Torr) und aus Petroläther oder Äther-Petroläther umkristallisiert bis zum konstanten Smp. (155–157°), Br ber. 20,8%; gef. 16,8%. Die Substanz wurde mit den aufgearbeiteten Mutterlaugen vereinigt und durch Umkristallisieren und Sublimieren so lange weitergereinigt, bis die letzte eingedampfte Mutterlauge denselben Smp. hatte wie die Spitzenfraktion (156–157°). Es wurden so 22 mg Substanz erhalten, deren Zusammensetzung einem Acetoxy-androstanyl-bromid nahekam.



2. Abbau der Triacetyl-cholsäure. Die verwendete *Triacetyl-cholsäure* war nicht kristallisiert; zur Charakterisierung des Ausgangsmaterials sei daher die Darstellung ausführlich beschrieben. Zunächst wurde 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -Diacetoxy-12 $\alpha$ -oxy-cholansäure hergestellt (durch Behandlung von Cholsäure mit Essigsäureanhydrid in Pyridin über Nacht bei Zimmertemp., Aufarbeitung wie bei Triacetyl-cholsäure beschrieben), durch Smp. und Drehungsvermögen der Säure und ihres Methylesters charakterisiert und mit den entsprechenden Literaturwerten von Plattner<sup>4)</sup> verglichen. Auffallend sind dabei die Abweichungen im Drehwert.

Säure: diese Arbeit Smp. 261°,  $[\alpha]_D^{20} = +25^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 3,07 in Chloroform)

Plattner<sup>4)</sup> Smp. 261–263°,  $[\alpha]_D^{17} = +49,8^{\circ}$  (c = 0,806 in Feinsprit)

Methylester: diese Arbeit Smp. 183–184°,  $[\alpha]_D^{22} = +23 \pm 2^{\circ}$  (c = 0,708 in Feinsprit)

Plattner<sup>4)</sup> Smp. 182–183°,  $[\alpha]_D^{14} = +35,3^{\circ}$  (c = 0,697 in Feinsprit)

*Acetylierung von Diacetyl-cholsäure.* 5 g 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -Diacetoxy-12 $\alpha$ -oxy-cholansäure, Smp. 261°, wurden in 25 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin gelöst, mit 20 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid versetzt und 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mit 5 g Eis behandelt, 2 Std. stehengelassen, mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und im Wasserstrahlvakuum bei ca. 50° eingedampft. Der zurückgebliebene Sirup wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung nacheinander mehrmals mit HCl, Natrium-

<sup>1)</sup> Brom-Bestimmung von Fräulein Karin Pääbo.

<sup>2)</sup> K. Pääbo & M. Rottenberg, Acta Chem. Scand. **3**, 1444 (1949).

<sup>3)</sup> Mikroanalysen vom mikroanalytischen Laboratorium, Med.-chem. Institut der Universität Uppsala.

<sup>4)</sup> Pl. A. Plattner & H. Heusser, Helv. **27**, 748 (1944).

dihydrogenphosphat und schliesslich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach dem Trocknen im Vakuum über KOH erhielt man 5,5 g farblose, schaumige Masse. Titration mit Chromtrioxyd in Eisessig<sup>1)</sup> zeigte, dass die acetylierte Säure keine freien Hydroxylgruppen mehr enthielt (innerhalb 30 Min. bei 50° kein Oxydationsmittel verbraucht).

*Silbersalz.* Die Lösung von 4,8 g Triacetylsäure in 12 cm<sup>3</sup> Äthanol wurde mit 9,1 cm<sup>3</sup> 1,02-n. NaOH gegen Phenolphthalein neutralisiert und langsam unter dauerndem Schütteln mit 100 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Silbernitratlösung versetzt. Nach sechzehnständigem Stehen im Dunkeln wurde der Niederschlag abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute 4,9 g.

*Bromid aus Silbersalz.* 4,7 g Silbersalz der Triacetyl-cholsäure wurden mit 6,5 g trockenem Silberacetat im Mörser fein zerrieben und bei 65°/0,1 Torr noch 48 Std. über Phosphorpentoxyd weitergetrocknet. Die Silbersalz-Mischung wurde, wie früher beschrieben, in Äthylbromid suspendiert, mit Brom behandelt und aufgearbeitet. Dabei erhielt man 4,9 g dunkelrote, harzige, gegen alkoholische Kalilauge neutrale Masse; Br gef.<sup>2)</sup> 14%; ber. 15%. Chromatographieversuche mit diesem Rohprodukt führten nicht zu kristallisierbaren Substanzen. Es wurde deshalb partiell hydrolysiert. 970 mg rohes Harz wurden in 100 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 2 cm<sup>3</sup> Wasser 24 Std. auf der Maschine geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen. Die Lösung wurde dreimal mit 2-n. Sodalösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 710 mg gelben Schaum. 540 mg davon wurden in 50 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol (3:2) auf eine Säule aus 17 g gewaschenem<sup>4)</sup> Aluminiumoxyd gebracht und dann nacheinander mit Benzol, Benzol-Äther (95:5), Benzol-Äther (9:1) und schliesslich mit Äther eluiert. Neun der zehn Benzol-Äther-(9:1)-Fraktionen kristallisierten bei Berührung mit Ätherdämpfen; Smp. 104—110°. Sie wurden vereinigt (120 mg) und lieferten nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 39 mg Spitzenfraktion vom Smp. 112—113°, wahrscheinlich Acetoxy-dioxy-norcholanyl-bromid.

Bei der Titration mit Chromtrioxyd verbrauchte diese Substanz 2 Atome O; sie enthält also 2 freie sek. Hydroxylgruppen, vermutlich in 3- und in 7-Stellung.

$C_{27}H_{43}O_6Br$	Ber. C 61,47	H 8,22	Br 15,15%
(527,53)	Gef. <sup>5)</sup> „ 61,26; 61,23	„ 8,03; 8,15	„ 13,66; 14,07%

Aus den Mutterlaugen dieses Präparates konnten durch wiederholtes Umkristallisieren zwei weitere Substanzen gewonnen werden. Die eine (42 mg), Smp. 155—156°, verbrauchte mit Chromtrioxyd 1,2 Atome O und hatte folgende Zusammensetzung<sup>5)</sup>:

Gef. C 62,29; 62,45	H 8,44; 8,31	Br 14,07; 13,70%
---------------------	--------------	------------------

Das andere Präparat (24 mg), Smp. 192—193°, besass nach dem Chromsäure-Titrationswert 2,0 freie sek. Hydroxylgruppen und enthielt 15,4% Brom<sup>2)</sup>).

3. 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -Diacetoxy-12 $\alpha$ -formoxy-cholansäure. 4 g Diacetyl-cholsäure (Smp. 259—262°) wurden mit einer gekühlten Mischung von 24 cm<sup>3</sup> 98-proz. Ameisensäure und 6 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid übergossen. Unter schwacher Gasentwicklung entstand eine klare Lösung, die 5 Tage im Wasserbad bei 40—50° aufbewahrt wurde. Dann wurde unter Zusatz von viel Wasser im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumdihydrogenphosphat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die erhaltenen 4,1 g farbloser Sirup wurden in 240 cm<sup>3</sup> Benzol-Petroläther (1:1) aufgenommen, zweimal mit je 100 cm<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> S. Bergström & S. Lindstedt, Acta Chem. Scand. 5, 164 (1951).

<sup>2)</sup> Brom-Bestimmung von Fräulein Karin Pääbo.

<sup>3)</sup> K. Pääbo & M. Rottenberg, Acta Chem. Scand. 3, 1444 (1949).

<sup>4)</sup> C. W. Shoppee & G. H. R. Summers, Soc. 1950, 689.

<sup>5)</sup> Mikroanalysen vom mikroanalytischen Laboratorium, Med.-chem. Institut der Universität Uppsala.

50-proz. Methanol und zweimal mit Wasser gewaschen. Trocknen und Eindampfen gab 3,8 g klaren Sirup, der bald kristallisierte. Smp. 150—166°. Zur Analyse wurde die Substanz bei 170°/0,1 Torr zweimal im Kugelrohr destilliert, dann aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 172—174°.

$C_{29}H_{44}O_8$  (520,64) Ber. C 66,90 H 8,51% Gef.<sup>1)</sup> C 66,98; 66,73 H 8,41; 8,53%  
 $[\alpha]_D^{20} = 38,7^\circ \pm 0,9^\circ$  ( $c = 4,34$  in Chloroform)

Diese Arbeit bildet einen Teil von Untersuchungen, die von *Statens medicinska forskningsråd* und der *Stiftung Therese och Johan Anderssons Minne* unterstützt werden. Herrn Professor *Sune Bergström* danke ich für die Förderung und sein Interesse an dieser Arbeit.

Der Verfasser dankt insbesondere der *Magn. Bergvalls stiftelse* für ein grosszügiges Stipendium.

#### SUMMARY.

The silver salt of 3 $\beta$ -acetoxy-etio-allocholic acid was treated with bromine. Contrary to an earlier report the resulting product was essentially neutral. From the complex mixture of brominated material a crystalline substance was isolated in very poor yield. Its analytical figures correspond approximately to acetoxyandrostanyl-bromide.

The same degradation was carried out on the silver salt of triacetyl cholic acid, with similar results.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Lund,  
Lund, Schweden.

## 159. Metallkomplexe mit Polyaminen VI: mit Hydrazin

von G. Schwarzenbach und A. Zobrist.

(24. IV. 52.)

### 1. Allgemeines.

Das Hydrazoniumion hat offenbar die geometrische Gestalt<sup>2)</sup> der mit ihm isoelektronischen Äthanmolekel. Die beiden koordinativen Bindungen, welche die Hydrazinmolekel eingehen kann — im Ion  $N_2H_6^{+2}$  sind sie durch Protonen abgesättigt —, weisen somit in verschiedene Richtungen. Das macht es unwahrscheinlich, dass sie beide ein und dasselbe Metallkation binden können, da dabei ein dreigliedriger Chelating entstehen müsste, der gespannt wäre wie andere Dreiringe. Diese Überlegung lässt vermuten, dass die in der Literatur beschriebenen Koordinationsverbindungen des Hydrazins, trotzdem sie pro Metallatom nur halb so viele Hydrazinmolekeln enthalten

<sup>1)</sup> Mikroanalysen vom mikroanalytischen Laboratorium, Med.-chem. Institut der Universität Uppsala.

<sup>2)</sup> *J. Donohue & W. N. Lipscomb*, J. chem. Physics **15**, 115 (1947).