

que l'huile essentielle. Il semble qu'elle soit déterminée surtout par des microlocalisations dans l'organe et dans la cellule et par des associations ou des combinaisons qui sont détruites par la mort, les phénomènes qui s'ensuivent et les conditions de l'extraction.» Ces considérations sont toujours valables.

Partie expérimentale. — Les CPVL ont été effectuées par M. ALDO ODERMATT. Il a été fait usage de chromatographes 26.201 de la CONSOLIDATED ELECTRODYNAMICS CORPORATION associés à des enregistreurs PHILIPS à échelle de 0–3 mV. Les tubes avaient 200 cm de longueur et 0,45 cm de diamètre, le gaz porteur était l'hydrogène effluent à la pression de l'atmosphère.

Il a été fait usage de squalane (perhydro-squalène) monté (1 pour 4 parties) sur celite, malgré la faible durée d'utilisation des tubes (20 à 25 analyses au plus), en raison de la bonne stabilité chimique des essences de lavande et de lavandin au contact de cette charge. A 160° et avec une effluence d'hydrogène de 70 à 72 ml/min, les temps de rétention apparente sont les suivants: linalol 12 à 12,4 min; camphre 15,8 à 16,2 min; acétate de linalyle 20,2 à 20,6 min; bornéol 23,8 à 24,1 min. Le chromatogramme est très développé à 130° avec une effluence de 55 ml/min. On a: linalol 21,3 min; camphre 28,5 min; acétate de linalyle 35,8 min; bornéol 43,8 min.

En utilisant l'argon comme gaz porteur et en remplaçant le catharomètre par le détecteur à ionisation de LOVELOCK (GAS CHROMATOGRAPHY LTD.), nous avons pu travailler régulièrement à 160° avec un temps d'effluence ramené à 30 min pour le bornéol et avec un pouvoir séparateur proche de celui réalisé à 130° dans l'hydrogène, les pics étant très étroits.

SUMMARY

True oils of lavender and of lavandin contain more than 1,8 per cent of (+)-borneol but no bornyl acetate. It is firmly established that the oil of lavender contains no campher in noticeable proportion. The analyses are easily carried out by vapour phase chromatography.

Laboratoires de recherches
L. GIVAUDAN & CIE, S.A., Vernier-Genève

296. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten

20. Mitteilung¹⁾

Synthese des α,β -Dimethylävalinaldehyds, eines Abbau-Produktes von Acetomycin

von E. Bosshard, N. A. Goeckner und W. Keller-Schierlein

(26. X. 59)

Der α,β -Dimethylävalinaldehyd war ein entscheidendes Abbauprodukt für die Konstitutionsermittlung des Acetomycins (VI)²⁾³⁾. Die Struktur des Aldehyds wurde scinerzeit³⁾ durch Oxydation zur α,β -Dimethylävalinsäure bewiesen, die bereits von ADAMS & LONG⁴⁾ sowohl durch Abbau von Monocrotalin als auch synthetisch

¹⁾ 19. Mitt.: Helv. **42**, 1730 (1959).

²⁾ L. ETTLINGER, E. GÄUMANN, R. HÜTTER, W. KELLER-SCHIERLEIN, F. KRADOLFER, L. NEIPP, V. PRELOG & H. ZÄHNER, Helv. **41**, 216 (1958).

³⁾ W. KELLER-SCHIERLEIN, M. I. J. MIHAILOVIĆ & V. PRELOG Helv. **41**, 220 (1958). Der Aldehyd liegt als ein Gemisch von Diastereomeren vor. Da beide Asymmetriezentren in α -Stellung zu Carbonylgruppen stehen, gehen die Diastereomeren offenbar leicht ineinander über.

⁴⁾ R. ADAMS & R. S. LONG, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2289 (1940).

hergestellt worden war. Der Aldehyd selbst ist dagegen bisher nicht synthetisiert worden.

Für den *Lävulinaldehyd* wurde als einzige ergiebige Herstellungsmethode die Ozonisierung von Methylheptenon beschrieben⁵⁾⁶⁾. Wir haben für den Dimethyl-lävulinaldehyd ein analoges Verfahren gewählt und zunächst das bisher unbekannte 2,4,5-Trimethyl-hepten-(2)-on-(6) (III) bereitet. Die Methylierung von 2,4-Dimethyl-5-carboäthoxy-hepten-(2)-on-(6) (I)⁷⁾ erwies sich dabei als eine langsam und unvollständig verlaufende Reaktion. Bei der Methylierung mit Methyljodid und Natrium in Alkohol konnte in einem Arbeitsgang lediglich ein ca. zu 50% methyliertes Gemisch von I und II erhalten werden. Nach der zweimaligen Wiederholung der Methylierung war der Anteil an 2,4,5-Trimethyl-5-carboäthoxy-hepten-(2)-on-(6) (II) auf ca. 75% angestiegen. Auch die Methylierung in Benzol-Dimethylformamid führte nicht zu einem einheitlichen Produkt. Wir haben daher auf die Isolierung des reinen Zwischenproduktes II verzichtet und ein zu ca. 85% methyliertes Produkt zu einem Gemisch von Dimethyl-(V) und Trimethyl-heptenon (III) verseift und decarboxyliert. Die Isolierung von einheitlichem 2,4,5-Trimethyl-hepten-(2)-on-(6) (III) aus dem Gemisch erfolgte durch fraktionierte Destillation mittels einer leistungsfähigen Kolonne.

Für die Herstellung von Lävulinaldehyd durch Ozonisierung von Methylheptenon findet man in der Literatur verschiedene Verfahren⁵⁾⁶⁾. Anhand von Modellversuchen mit Methylheptenon haben wir uns davon überzeugen können, dass einzig unter den von FISCHER, DÜLL & ERTEL⁶⁾ angegebenen Bedingungen befriedigende und reproduzierbare Ausbeuten erhalten werden. Aus dem Trimethylheptenon (III) konnte unter denselben Bedingungen der α,β -Dimethyl-lävulinaldehyd (IV) in 62-proz. Ausbeute erhalten werden. Der synthetische Aldehyd stimmte in seinen physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften (s. unten) mit dem Abbauprodukt aus Acetomycin³⁾ überein. Mit Semicarbazid wurde derselbe [2,3,4-Trimethylpyrrol-(1)]-harnstoff wie aus Acetomycin erhalten.

Da das Acetomycin unter sehr milden Bedingungen in den α,β -Dimethyl-lävulinaldehyd übergeht, schien es uns möglich, dass der letztere wenigstens teilweise auch für die antimikrobielle Wirkung des Acetomycins verantwortlich sein könnte. Tatsächlich besitzt der α,β -Dimethyl-lävulinaldehyd bemerkenswerte antibakterielle und antifungische Eigenschaften, die diejenigen des Acetomycins teilweise noch übertreffen. In der Tabelle sind die Wirksamkeiten von α,β -Dimethyl-lävulinaldehyd und von Acetomycin im Agar-Platten-Diffusionstest mit Filterpapierscheiben (6,5 mm Durchmesser) zusammengestellt⁸⁾. Es sei hervorgehoben, dass der α -Methyl-lävulinaldehyd⁹⁾ unter denselben Bedingungen nur gegen *Bacillus subtilis* und *Ustilago sphaerogena* schwache Hemmungszonen von 9 mm Durchmesser gab und gegen die übrigen untersuchten Testorganismen inaktiv war.

Der CIBA AKTIENGESSELLSCHAFT in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁵⁾ C. HARRIES, Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 1933 (1903); Liebigs Ann. Chem. **343**, 311 (1905), **374**, 288 (1910); C. HARRIES & M. BOEGEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **42**, 439 (1909).

⁶⁾ F. G. FISCHER, H. DÜLL & L. ERTEL, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1467 (1932).

⁷⁾ A. ROUVÉ & M. STOLL, Helv. **30**, 2216 (1947).

⁸⁾ Herrn Dr. H. ZÄHNER, Inst. für spez. Botanik der ETH. Zürich, danken wir für die Ausföhrung dieser Teste.

⁹⁾ Hergestellt durch Ozonisierung von V; vgl. ⁷⁾.

s. oben) zugefügt. Nach 1 Std. wurden 70 g Methyljodid zugegeben und 16 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Zuletzt wurde noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde das unverbrauchte Natriumhydrid mit abs. Alkohol zersetzt und dann die Lösung mit 50-proz. Essigsäure neutralisiert. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgetrieben. Der Rückstand gab bei der Vakuumdestillation 84 g farbloses Öl, Sdp. 115–119°/10 Torr. Wie weiter unten ausgeführt wird, enthält das Destillat ca. 85% II und 15% I.

Das *Semicarbazon von II* konnte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser praktisch rein isoliert werden, Smp. 151–153°.

$C_{14}H_{25}O_3N_3$ Ber. C 59,34 H 8,89 N 14,83% Gef. C 59,42 H 8,62 N 15,25%

2,4,5-Trimethyl-hepten-(2)-on-(6) (III). 84 g des obigen Ketongemisches wurden mit einer Lösung von 150 g krist. Bariumhydroxyd [$Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$] in 1,2 l Wasser 50 Std. unter Rückfluss gekocht⁷⁾. Nach dem Abkühlen wurde das ausgeschiedene Bariumcarbonat durch Zugabe von konz. Salzsäure aufgelöst, wobei sich das Reaktionsprodukt als Öl abschied. Dieses wurde abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Methylchlorid ausgezogen. Die Auszüge wurden mit dem Öl vereinigt. Nach dem Abtreiben des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vakuum destilliert. Eine Hauptfraktion von 30 g (53% d. Th.) destillierte bei 85–89°/21 Torr. Ein Nachlauf von 16 g, der bei ca. 140°/21 Torr übergang, wurde nicht näher untersucht. Die Hauptfraktion bestand nach gas-chromatographischer Analyse aus ca. 85% III und 10% V neben geringen Mengen tiefer- und höhersiedenden Anteilen.

Die Isolierung von einheitlichem *2,4,5-Trimethyl-hepten-(2)-on-(6) (III)* aus diesem Gemisch gelang durch fraktionierte Destillation durch eine *PODBIELNIAK*-Kolonnen (30 theor. Böden, Rücklaufverhältnis 1:120).

Ausser geringen Mengen Vor- und Nachlauf und einer Mischfraktion wurden 0,8 g gas-chromatographisch reine Substanz V (Sdp. 94°/34 Torr) und 17,0 g einheitliche Substanz III (Sdp. 110–112°/34 Torr) erhalten. Die Hauptfraktion bildet eine farblose Flüssigkeit mit intensiv aromatischem Geruch, der an Methylheptenon erinnert, aber wesentlich milder ist. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals destilliert; Sdp. 64°/13 Torr.

$C_{10}H_{18}O$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,61 H 11,82%

Aus einer Probe der Hauptfraktion wurde ein *Semicarbazon* bereitet, das nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol-Wasser bei 161° schmolz.

$C_{11}H_{21}ON_3$ Ber. C 62,52 H 10,02 N 19,89 3 CH_3 -(C) 21,36%
Gef. „ 62,48 „ 10,10 „ 20,04 „ 18,84%

α, β -Dimethylävalinaldehyd (IV). Durch eine Lösung von 6 g reinem *2,4,5-Trimethyl-hepten-(2)-on-(6) (III)* in 60 ml abs. Äthylacetat wurde bei –30° während 76 Min. ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom (29,5 mg O_3 /Min.) durchgeleitet⁸⁾. Darauf wurde das kalte Gemisch mit 0,4 g Palladium auf Bariumsulfat (10% Pd) versetzt und unter Eiskühlung in einer Wasserstoff-Atmosphäre mit dem Vibromischer vibriert. Nach 3 Std. wurden nochmals 0,2 g Katalysator zugefügt. Nach Aufnahme von 0,7 l Wasserstoff (0°/760 Torr; 79% d. Th.) im Verlauf von ca. 8 Std. kam die Hydrierung zum Stillstand. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 30° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus einem *VIGREUX*-Kolben destilliert. Die Hauptfraktion destillierte bei 76–79°/12,5 Torr und gab 3,106 g (62% d. Th.) *α, β -Dimethylävalinaldehyd* als farblose Flüssigkeit. Als zweites Produkt wurden 740 mg *α, β -Dimethylävalinsäure* (Sdp. 125–128°/11,5 Torr) erhalten.

Zur Analyse wurde der Aldehyd nochmals im Vakuum destilliert.

$C_7H_{12}O_2$ Ber. C 65,59 H 9,44% Gef. C 65,63 H 9,44%

Das IR.-Absorptionsspektrum und die biologischen Eigenschaften (s. Tab.) stimmten mit denen des *Dimethylävalinaldehyds* aus *Acetomycin*³⁾ überein.

[*2,3,4-Trimethylpyrrol-(1)*]-*harnstoff*. 150 mg synth. *α, β -Dimethylävalinaldehyd* wurden wie früher³⁾ mit *Semicarbazidacetat* in Methanol umgesetzt. Die farblosen Nadeln schmolzen nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser bei 216° und gaben mit einer aus *Acetomycin* bereiteten Probe keine Smp.-Erniedrigung. Die UV.- und IR.-Absorptionsspektren stimmten mit denen des früher beschriebenen Präparates³⁾ überein.

$C_8H_{13}ON_3$ Ber. C 57,46 H 7,84 N 25,13% Gef. C 57,50 H 7,97 N 25,07%

α, β -Dimethyläwulinsäure-methylester. Die bei der Ozonisierung angefallene höhersiedende Fraktion (Sdp. 125–128°/11,5 Torr) wurde wie früher beschrieben³⁾ mit Diazomethan verestert, und der durch Destillation gereinigte Ester in das Gemisch der beiden stereoisomeren 2,4-Dinitrophenylhydrazone übergeführt. Die beiden Derivate liessen sich nach der früher beschriebenen Methode³⁾ durch fraktionierte Kristallisation trennen und zeigten die gleichen Eigenschaften (Smp., Mischsmp., IR.-Absorptionsspektren) wie die ausgehend von Acetomycin gewonnenen Präparate³⁾¹³⁾.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

Zusammenfassung

Eine Synthese und die antimikrobiellen Eigenschaften von α, β -Dimethyläwulinaldehyd, einem Abbauprodukt von *Acetomycin*, werden beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

¹³⁾ Herrn Dr. M. Lj. MIHALOVIĆ danken wir für die Herstellung und Identifizierung dieser Derivate.

297. Die Konstitution von Palosin

Aspidosperma-Alkaloide, 6. Mitteilung¹⁾

von W. I. Taylor, N. Raab, H. Lehner und J. Schmutz

(28. X. 59)

Kürzlich isolierten wir aus der Wurzelrinde von *Aspidosperma polyneuron* MÜLL. ARG.²⁾ neben Aspidospermin und Quebrachamin ein scheinbar einheitliches Alkaloid vom Smp. 111–114°, $[\alpha]_D^{26} = -85,6^\circ$ (CHCl₃), das sich aber papierchromatographisch als ein Gemisch zweier Alkaloide erwies. Durch präparative Papierchromatographie konnten wir eines dieser Alkaloide, das wir *Palosin* nannten, in Kristallen erhalten, während die andere Komponente, obwohl papierchromatographisch einheitlich, nicht kristallisierte. Palosin, C₂₃H₃₂O₂N₂, gehört auf Grund der UV.- und IR.-Spektren zur Aspidospermin-Gruppe. Es kristallisiert in Nadeln vom Smp. 149–152°, $[\alpha]_D^{24} = -85,9^\circ$ (CHCl₃), besitzt eine Methoxyl- und eine N-Acyl-Gruppe und unterscheidet sich von Aspidospermin³⁾ durch den Mehrgehalt einer CH₂-Gruppe. Die naheliegende Vermutung, dass es sich bei diesem Alkaloid um Propionyl-desacetylaspidospermin (III) handeln könnte, konnte jetzt bestätigt werden.

Nach saurer Verseifung von Palosin und Wasserdampfdestillation der entstandenen Säure konnten wir im Destillat papierchromatographisch eindeutig *Propionsäure* nachweisen. Zum direkten Vergleich haben wir aus Desacetylaspidospermin das Propionyl-desacetylaspidospermin hergestellt. Dieses erwies sich nach Smp.,

¹⁾ 5. Mitteilung: G. B. MARINI-BETTOLO & J. SCHMUTZ, *Helv.* **42**, 2146 (1959).

²⁾ J. SCHMUTZ & H. LEHNER, *Helv.* **42**, 874 (1959).

³⁾ Soeben wurde die Struktur des Aspidospermin eindeutig abgeklärt: J. F. D. MILLS & S. C. NYBURG, *Tetrahedron Letters*, **1959**, Nr. 11, 1; H. CONROY, P. R. BROOK & Y. AMIEL, *ibid.*, **1959**, Nr. 11, 4.