

- [23] G. Maier & U. Mende, *Angew. Chem.* 80, 532 (1968); 81, 114 (1969).  
[24] E. Vogel & E. G. Wyse, *Chem. Ber.* 98, 3680 (1965).  
[25] S. Iwasaki & K. Schaffner, unpublished results (1965).  
[26] R. Reinfried & K. Schaffner, unpublished results (1967).  
[27] K. G. Hancock & R. O. Grider, *Chem. Commun.* 1972, in press.  
[28] J. J. Hurst & G. H. Whitham, *J. chem. Soc.* 1960, 2864; W. F. Erman, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 3828 (1967).  
[29] A. A. Lamola, *Pure Appl. Chem.* 24, 599 (1970).

## 268. Eine Apparatur zur automatischen Bestimmung von Wasserdampf-Sorptions-Isothermen und -Isobaren

von W. Bolliger, S. Gál und R. Signer

Institut für organische Chemie und Werkstätte  
des Theodor-Kocher-Institutes der Universität Bern

(24. VIII. 72)

*Summary.* An apparatus for the automatic determination of water vapor sorption isotherms and isobares is described. Its main parts are a Cahn electrobalance and a gas circulating system. The gas can be held at constant dew points between  $-85$  and  $+25$  degree by an ultracryostate and an ultrathermostate and brings the sorbens to hygroscopic equilibrium.

Im organisch-chemischen Institut der Universität Bern werden seit mehreren Jahren Wasserdampf-Sorptions-Messungen an verschiedenen Stoffen ausgeführt<sup>1)</sup>. Diese Arbeiten, sowie das Literaturstudium zu einer Monographie über die «Methodik der Wasserdampf-Sorptionsmessungen»<sup>2)</sup>, liessen die Wünschbarkeit und Realisierbarkeit einer automatischen Sorptionsapparatur erkennen, die folgenden Anforderungen entspricht:

1. dem heutigen Stand der Wägetechnik entsprechende maximale Genauigkeit bei möglichst kleinen Substanzmengen;
2. automatische Aufnahme von Sorptions- und Desorptionsisothermen in beliebigen Abständen der Wasseraktivität;
3. geschlossenes System, in welchem der Sorptionsvorgang nicht durch periodische Wägungen unterbrochen wird und auch die Kinetik des Sorptionsvorganges untersucht werden kann.

In den Jahren 1968 bis 1971 konnte ein solches Gerät mit Mitteln des *Schweizerischen Nationalfonds* (Kredit Nr. 4871.2) und der Stiftung der CIBA für naturwissenschaftliche, medizinische und technische Forschung entwickelt werden. Bau und Anwendung werden im folgenden kurz beschrieben.

Als günstige Lösung drängte sich die Kombination einer empfindlichen registrierenden Elektrowaage mit einem Konditionierungssystem durch ein zirkulierendes, indifferentes Gas auf. Abb. 1

1) Vgl. z. B. S. Gál, H. Arm & R. Signer, Wasserdampf-Sorptionsisothermen des Caseins bei kleinen Wasseraktivitäten. *Helv.* 45, 748 (1962) und S. Gál, Hydration of Sodium Chloride Bound by Casein at Medium Water Activities, *J. Food Science* 36, 800 (1971).

2) S. Gál, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1967.

zeigt die wichtigsten Bestandteile schematisch. Das Sorbens befindet sich auf der Schale (1) der *Cahn*-Elektrowaage (2) des Typs 2050 R G. Das Gas wird mit dem Ventilator (3) durch die Wärmeaustauscher (4) und (5) geführt und strömt über das Sorbens zurück zum Ventilator. Im Wärmeaustauscher (4) wird das Gas auf eine bestimmte niedrige Temperatur abgekühlt und mit Wasser

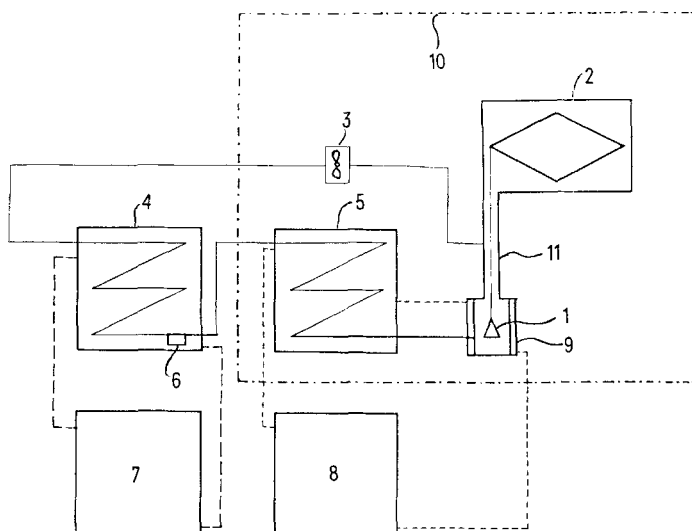


Abb. 1. Schema des Sorptionsautomaten

bzw. Eis, das sich in einem Behälter (6) auf derselben Temperatur befindet, auf einen bestimmten Wasserdampfdruck konditioniert. Die tiefe Temperatur von Wärmeaustauscher (4) und Behälter (6) wird durch einen Ultrakryostaten (7) der Firma *Calora* Typ U.K. 90 erzeugt. Im Wärmeaustauscher (5) wird das zirkulierende Gas auf die Versuchstemperatur des Sorbens aufgewärmt. Hierzu dient der Ultrathermostat (8), dessen Flüssigkeit auch die doppelwandige Kammer (9) um die Waagschale durchfließt<sup>3)</sup>. Waage, Ventilator, Wärmeaustauscher (5) und Kammer (9) befinden sich in einem Luftthermostaten (10), dessen Temperatur automatisch um  $0,2^\circ$  über der Thermostatentemperatur gehalten wird<sup>4)</sup>.

Da die Gewichtsanzeige der *Cahn*-Waage von der Wasseraktivität im Waagegehäuse abhängig ist, wurde eine Vorrichtung geschaffen, welche die Wasseraktivität im Gehäuse konstant hält, auch wenn diese im zirkulierenden Gas von 0 bis 1 variiert. Hierzu wird der Gehängefaden für die Waagschale (1) durch ein Edelstahlrohr (11) von 130 mm Länge und 5 mm lichter Weite geführt und im mittleren Stutzen der Waage die gesättigte Lösung von  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  mit Bodenkörper angebracht. Hiedurch wird die Wasseraktivität im Gehäuse auf 0,5286 konstant gehalten und der diffusionsbedingte maximale Wassertransport durch das Stahlrohr beträgt gegen ganz trockenes und ganz feuchtes zirkulierendes Gas etwa  $300 \mu\text{g}$  pro Stunde. Bei genügender Gaszirkulationsgeschwindigkeit von etwa 1 l/Min. tritt durch diese Wassermolekeln am Ort der Waagschale nur eine vernachlässigbare und mit dem weiter unten beschriebenen Eichvorgang erfassbare Änderung der Wasseraktivität ein.

Die Waage ist mit einem Digitalvoltmeter *Honeywell* des Typs 620–2/623 mit automatischer Messbereichsumschaltung und ausserdem mit einem Kompensationsschreiber vom Typ *Honeywell*

- <sup>3)</sup> Dem Ultrathermostaten der Firma *Lauda* vom Typ NS-S 15/22 wurde ein zusätzlicher Rührmotor angebaut und die Heiz-, bzw. Kühlleistung durch eine spezielle Regeleinheit automatisch dem jeweiligen Wärmebedarf angepasst, so dass man jetzt auf eine Temperaturgenauigkeit von  $0,01^\circ$  kommt.
- <sup>4)</sup> Der Luftthermostat ist eine Eigenkonstruktion und kann auf  $\pm 0,02^\circ$  genau eingestellt werden.

Electronic 194 verbunden. Die Gewichtsanzeige des Digitalvoltmeters wird zu vorgewählten Zeitpunkten photographisch auf einem Film festgehalten und durch den Schreiber kontinuierlich registriert.

Die Strömung des zirkulierenden Gases längs des Gehängefadens der Waagschale verursacht einen Auftriebseffekt, der von der Strömungsgeschwindigkeit abhängt. Er ist bei konstanter Drehzahl des Ventilators auf  $1\ \mu\text{g}$  konstant und beträgt bei der Gasströmung von  $1\ \text{l/Min}$ . etwa  $100\ \mu\text{g}$ . Vor jeder Wägung wird der Ventilator während 20 Sek. abgestellt, wobei das zirkulierende Gas in etwa 10 Sek. zur Ruhe kommt und der Auftrieb auf null abklingt. Nach den erwähnten 20 Sek. setzt die Gaszirkulation wieder ein. Erst bei einem Aussetzen des Gastromes von über einer Minute würde eine Gewichtsänderung des Sorbens infolge der Diffusion der Wassermolekeln durch das Stahlrohr (11) bei sehr verschiedener Wasseraktivität im Waagegehäuse und im zirkulierenden Gas beginnen.

Wenn der Kryostat die eingestellte Temperatur genau einhalten und auf den Wärmeaustauscher (4) übertragen würde, wenn ferner das zirkulierende Gas diese Temperatur exakt annehmen und sich im Behälter (6) mit Wassermolekeln vollständig sättigen würde und wenn endlich keine Wassermolekeln aus dem Waagegehäuse gegen den Gasstrom zum Sorbens diffundieren könnten, wäre die Wasseraktivität am Ort des Sorbens durch die eingestellte Temperatur des Kryostaten genau bestimmt. Da diese vielen Bedingungen nicht alle ideal erfüllt sind, wurden die Wasseraktivitäten folgendermassen geeicht. Die vier Salze Lithiumchlorid, Magnesiumnitrat, Natriumchlorid und Kaliumbromid haben sehr verschiedene und genau bekannte Wasseraktivitäten ihrer gesättigten Lösungen bei  $25^\circ$ . Jedes wurde in reiner Form (*Merck*, *suprapur*) als gesättigte Lösung mit Bodenkörper auf die Waagschale gebracht und die am Thermometer des Kryostaten abgelesene Temperatur bestimmt, bei der durch das zirkulierende Gas weder eine Zu- noch Abnahme des Gewichts stattfindet. Dies lässt sich für jedes Salz rasch und mit einer Genauigkeit von  $0,03^\circ$  ermitteln. So wurde im Kryostatentemperaturintervall von  $-7^\circ$  bis  $21^\circ$  eine Temperaturkorrektur-Gerade erhalten, mit der aus der abgelesenen Temperatur des Kryostaten die Wasseraktivität am Ort des Sorbens genau ermittelt werden kann. Im Kryostatentemperaturgebiet von  $-85^\circ$  bis  $-10^\circ$  liess sich mit Casein, dessen Wasserdampfsorption bei geringen Wasseraktivitäten genau bekannt ist<sup>1)</sup>, eine analoge Temperaturkorrekturkurve erhalten.

Da die *Cahn*-Waage bei der hohen Abschirmung äusserer Einflüsse im Sorptionsautomaten eine langfristige Reproduzierbarkeit der Gewichtsangabe auf  $\pm 2\ \mu\text{g}$  ergibt und die Wasseraktivitäten auf  $0,001$  bestimmbar sind, gewährleistet das beschriebene Verfahren eine hohe Genauigkeit der Bestimmung der Punkte von Sorptionsisothermen und -isobaren.

Die Isothermen können durch manuelle Bedienung des Apparates oder durch eine Zeit- oder Prozessautomatik aufgenommen werden.

Bei der Handbedienung wird der Kryostat auf eine bestimmte Temperatur zwischen  $-85^\circ$  und  $25^\circ$  eingestellt. Der Schreiber registriert die Gewichtsänderung des Sorbens. Nach Einstellung des Sorptionsgleichgewichtes wird die Kryostatentemperatur auf die nächste gewünschte höhere oder tiefere Temperatur gestellt. So ergeben sich beliebig viele Punkte der Sorptions- oder Desorptionsisothermen, die wahlweise durch die Einstellung des Ultrathermostaten bei Temperaturen des Sorbens zwischen  $25^\circ$  und  $60^\circ$  aufgenommen werden können.

Die Verwendung der Zeitautomatik setzt die ungefähre Kenntnis der Einstellzeit für das Sorptions- oder Desorptionsgleichgewicht voraus. Eine Temperatur-Programmierungseinheit gestattet die Wahl von Temperaturen, die um ein Grad einausanderliegen, im Bereich von  $-84^\circ$  bis  $25^\circ$ . Jede hat eine Genauigkeit von  $0,01^\circ$ . Der Temperatursprung von einer Stufe zur nächsten von  $1^\circ$  ist fixiert, aber die ganze Serie kann innerhalb eines Grades mit einer Genauigkeit von  $0,01^\circ$  verschoben werden. Von diesen Temperaturstufen können für eine Sorptions- oder Desorptionsisotherme maximal 24 beliebig vorgewählt werden. Mit Hilfe eines digital einstellbaren elektronischen Timers VOV, der Zeiten von 10 bis  $10^6$  Sek. einzustellen gestattet, wird eine für alle Sorptions- oder Desorptionsstufen genügende Zeitspanne gewählt. Nach dieser Zeit schaltet der Kryostat von einer der vorgewählten Temperaturstufen auf die nächste. Weitere Einstellorgane der Temperatur-Programmierungseinheit erlauben den Sorptionsvorgang auf folgende drei Arten zu verfolgen:

1. Einmaliges Durchlaufen der vorgewählten Stufen in der einen oder andern Richtung.
2. Durchlaufen der Stufen erst in der einen und dann in der andern Richtung.
3. Unablässiges Durchlaufen der Stufen hin und zurück bis zum Abstellen von Hand.

Bei der Prozessautomatik verfolgt ein Analogcomputer den Gewichtsgang nach Einstellen einer bestimmten Kryostatentemperatur. Wenn das Gewicht mit genügender, vorgegebener Genauigkeit konstant geworden ist, schaltet er auf die nächste Kryostatentemperatur um. Für die Temperaturstufen des Kryostaten wird dieselbe Temperaturprogrammierungseinheit wie bei der Zeitautomatik verwendet. Die Prozessautomatik hat gegenüber der Zeitautomatik den Vorteil, dass für jede Sorptionsstufe genügend Zeit, und andererseits nicht mehr Zeit als nötig, verwendet wird, um das Sorptionsgleichgewicht bis zum gewünschten Grad zu treiben. Die Prozessautomatik ist aber nicht verwendbar, wenn die Gewichtsänderung nicht asymptotisch, sondern über ein Maximum oder bei der Desorption über ein Minimum verläuft, was bei quellbaren Körpern häufig der Fall ist. Der selbstgebaute Analogcomputer ist ein Prozessorner. Er stellt, nachdem der Kryostat eine neue Wasseraktivität erzeugt hat, nach einer vorgewählten Zeit  $t_2$  die Gewichtsänderung fest. Dann misst er nach einer weiteren vorwählbaren Zeitspanne  $t_1$  die weitere Gewichtsänderung. Ist diese grösser als ein vorgewählter Prozentsatz der Zunahme während  $t_2$ , addiert er die beiden Gewichtszunahmen und prüft nach einer weiteren Zeitspanne  $t_1$ , ob jetzt die Zunahme kleiner ist als der vorgegebene Prozentsatz der Summe der vorherigen Zunahmen. Erst wenn in einer weiteren Zeitspanne  $t_1$  die Zunahme unter dem Grenzwert liegt, schaltet der Computer die Temperaturprogrammierungseinheit auf die nächste Stufe. Es werden also alle Punkte einer Isotherme mit dem gleichen relativen Fehler aufgenommen.

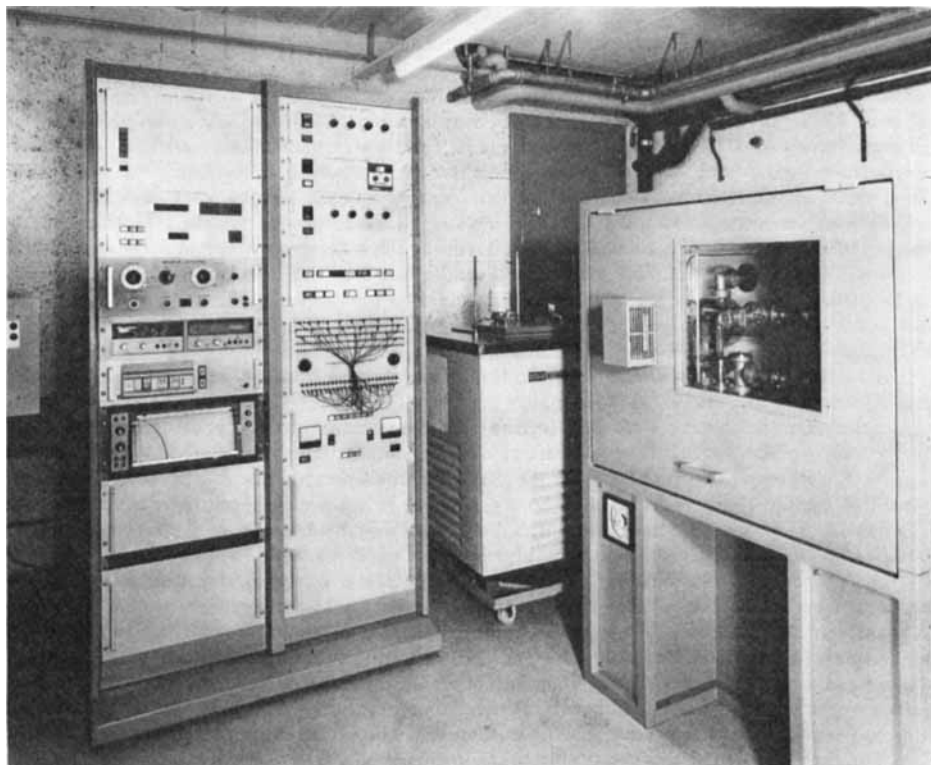


Abb. 2. Sorptionsautomat (links Elektronikschränke; rechts Gehäuse für den Luftthermostaten, die Wärmeaustauscher und den Ultrathermostaten; Mitte Ultrakryostat).

Zur Aufnahme von Sorptionsisobaren wird die Kryostatentemperatur auf den Wert eingestellt, der dem gewünschten Wasserdampfpartialdruck entspricht, und konstant gehalten. Mit dem Ultrathermostaten kann nun die Temperatur des Sorbens auf beliebige Werte zwischen 25° und 60° eingestellt werden. Hierbei kann wie bei der Aufnahme von Isothermen die Temperatur

von Hand eingestellt werden. Die gleiche Temperaturprogrammierungseinheit steht hierbei im Temperaturintervall von 25 bis 60° in Stufen von 1° Abstand zur Verfügung. Ein selbstentwickelter Temperaturregler mit Differentialeingang sorgt dafür, dass die Temperaturüberhöhung des Luftthermostaten gegenüber dem Ultrathermostaten bei allen Stufen konstant bleibt. Der Wert der Überhöhung ist zwischen 0° und 5° auf 0,02° genau wählbar.

Die gesamte Apparatur, die Abb. 2 zeigt, wurde in der Werkstätte des *Theodor-Kocher*-Instituts (Direktor Prof. P. v. Tavel) gebaut. Besonderen Dank schulden die Autoren dem Mechanikermeister M. Oelliker für die präzise Konstruktion aller mechanischen Teile.

## 269. Steroid Total Synthesis, Part VIII<sup>1)</sup>; (+)-Estr-4-ene-3,17-dione

by M. Rosenberger, A. J. Duggan, R. Borer, R. Müller and G. Saucy

Chemical Research Department, *Hoffmann-La Roche Inc.*, Nutley, New Jersey, 07110

(24. VII. 72)

*Summary.* A novel synthesis of the title compound, involving the resolution of a *Mannich* base derived from racemic 11,11-*o*-phenylenedioxy-7-hydroxy-1-dodecen-3-one is described. In an alternate approach 2(*S*)-acetamido-6,6-*o*-phenylenedioxy-heptanoic acid was used as the optically active starting material. This scheme features the preparation of a chiral 1,2-epoxide and its regioselective alkylation with lithio-1,1-diethoxy-2-propyne.

In the preceding publication [1] we reported on the synthesis of racemic estr-4-ene-3,17-dione and its 13 $\beta$ -ethyl analog, in which the use of a pyrocatechol derived protecting group was a novel feature. This paper<sup>2)</sup> describes the preparation of optically active (+)-estr-4-ene-3,17-dione (**19**), based on the previously reported results [1] [3]. As outlined in Scheme 1, the ketal lactone **1** [4] was first converted to the vinyl ketone **2** [1] by reaction [3] with vinylmagnesium chloride in the cold. Reaction of crude **2** with (*S*)-(-)- $\alpha$ -methylbenzyl-amine gave rise to a mixture of two diastereomeric *Mannich* bases **3** + **5**<sup>3)</sup>. As before [2] [5], the desired diastereomer **3** was readily obtained in crystalline form as its oxalate salt ( $[\alpha]_D^{25} = -23.3^\circ$ ; 58% overall yield from lactone **1**). From the mother liquor, the diastereomer **5** ( $[\alpha]_D^{25} = -37^\circ$ ) could be isolated by crystallization from hexane. The use of (*R*)-(+)- $\alpha$ -methylbenzylamine resulted in a mixture of the bases **4** + **6**. The base **6** ( $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$ ) was obtained by direct crystallization of the mixture **4** + **6** and the diastereomer **4** was again isolated as its oxalate salt,  $[\alpha]_D^{25} = +22.7^\circ$ . An additional amount of the desired intermediate **3** could be obtained from the isomer **5** by the following inversion cycle. The *Mannich* base **5** was treated with methanesulfonyl chloride in pyridine to afford the mesylate **7** which on solvolysis with methanol and triethylamine yielded the inverted product **8**, possibly by the mechanism shown. Acid hydrolysis of the crude methoxy compound **8** afforded the base **3**, which was purified as the oxalate salt (54% overall from **5**).

Previously we had shown in two related cases [2] [5] that compounds such as **3**, **6** and **9**, with the absolute stereochemistry at C(6) as shown, would predominantly

<sup>1)</sup> Part VII, see [1].

<sup>2)</sup> See [2] for a related synthesis of **19** (use of the isoxazole moiety).

<sup>3)</sup> See [2] regarding the conformation of such bases.