

KURZE MITTEILUNGEN

Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht
Es werden auch Manuskripte aus dem Auslande angenommen

Über die saure und alkalische Desaminierung der γ -Aminovaleriansäure*

Summary

When treated at pH 3 to 4 with an aqueous solution of sodium nitrite and sodium chloride γ -aminovaleric acid is transformed into γ -valerolactone, Δ^4 -pentenoic acid and *trans*- Δ^3 -pentenoic acid. Neither products containing chlorine nor *cis*- Δ^3 -pentenoic acid have been found. As stated elsewhere γ -valerolactone is produced predominantly with retention of configuration, but the direct participation of the carboxyl group during lacton formation is only 35%; this was demonstrated by deamination of ^{18}O -labelled substrate. The reaction is thought to be ground-state-controlled: the intermediate diazonium ion is built up and breaks down in the conformation A, the open carbonium ion B reacts with the carboxyl group and its coordinated water molecules. This mechanism is confirmed by the results obtained when deamination by means of *p*-diazobenzenesulfonic acid is run at about pH 8, for the same products are formed in equal amounts.

In strongly alkaline solution (pH > 12) the same products are still formed, but the product-controlling step is the breakdown of the N-alkyl-bond of the 1,5-diaryl-3-alkylpentazadiene intermediate C in a conformation analogous to B.

Bei der Desaminierung optisch aktiver Glutaminsäure mit Hilfe von salpetriger Säure fanden AUSTIN und HOWARD^{1,2} als einziges Reaktionsprodukt optisch aktives γ -Carboxybutyrolacton von gleicher Konfiguration; die Autoren konnten zeigen, daß dieses Lacton nicht aus α -Hydroxyglutarsäure entstanden war. Um diesen Befund zu erklären, wurde die Ausbildung eines von der Rückseite her durch die α -Carboxylgruppe stabilisierten Diazonium- bzw. Carboniumions vorgeschlagen, das sich alsbald unter Beteiligung der γ -Carboxylgruppe zum Lacton stabilisiert. Optisch aktive γ -Aminovaleriansäure verhielt sich gleich: es wurde nur optisch aktives γ -Valerolacton der gleichen Konfiguration gefunden^{2,3}. Dieses Verhalten ist unerwartet, zumal bei der γ -Aminovaleriansäure eine ähnliche Stabilisierung des Carboniumions durch die α -ständige Methylgruppe nicht möglich ist. Wir haben daher die Desaminierung der γ -Aminovaleriansäure erneut untersucht.

Die Aminosäure wurde zunächst bei pH 3 bis 4 in 10prozentiger wäßriger Kochsalzlösung von Zimmertemperatur mit Hilfe von salpetriger Säure desaminiert,

das Gemisch der nichtflüchtigen Produkte isoliert, gaschromatographisch in die Komponenten aufgetrennt und identifiziert. Das Resultat ist in Tabelle 1 (Kolonne 1) zusammengefaßt: Wie zu erwarten war⁴, entstanden neben γ -Valerolacton auch ungesättigte Säuren. Es fehlten aber die *cis*- Δ^3 -Pentensäure sowie chlorhaltige Verbindungen.

Um eine direkte Beteiligung der Carboxylgruppe an der Lactonbildung nachzuweisen, wurde diese mit ^{18}O markiert und nach der Reaktion im Lacton die Tracer-Verteilung über die beiden Sauerstoffatome bestimmt. Diese Bestimmung ist einfach, da sich gezeigt hatte, daß in wäßrig saurem Milieu der O-Tracer des Carbonylsauerstoffs durch Austausch entfernt wird, derjenige des zyklischen Sauerstoffatoms nicht. Wie aus Tabelle 1 (Kolonne 1) ersichtlich ist, betrug die direkte Beteiligung der Carboxylgruppe 35% und spielt demnach eine nur untergeordnete Rolle. Dennoch bildet sich das γ -Valerolacton zu mindestens 77% (Tabelle 1, Kolonne 1) unter Erhaltung der Konfiguration am γ -C-Atom, wie aus einem unter gleichen Bedingungen durchgeführten Abbau von S(+)- γ -Aminovaleriansäure hervorging.

Die hohe Stereospezifität bei der Lactonbildung und das Fehlen von *cis*- Δ^3 -Pentensäure deuten darauf hin, daß der Zerfall des Alkyldiazoniumkations an einer bevorzugten Konformation erfolgt. Dies entspricht durchaus der heutigen Auffassung: Der Übergang vom Diazonium- zum Carboniumion ist ein rascher und exergoner Prozeß^{5,6}, und die Struktur des entstehenden, hochreaktiven Carboniumions ist derjenigen des Eduktes sehr ähnlich⁷; es sättigt sich in der Folge so rasch ab, daß Konformationsänderungen kaum mehr eintreten können^{8,9}.

Sterische und elektrostatische Gründe sprechen dafür, daß von den möglichen Konformationen der γ -Aminovaleriansäure das Rotamere A die höchste Population aufweist; dies gilt gleicherweise für das daraus entstehende Diazoniumion, welches den Stickstoff verliert und in ein mehr oder weniger offenes Carboniumion (B) übergeht. Stabilisiert sich B durch Abspaltung eines anti-

* Vorläufige Mitteilung. Kurzreferat, vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 1. Oktober 1966 in Solothurn. Eine ausführliche Publikation dieser Arbeit ist in den *Helv. Chim. Acta* vorgesehen.

¹ A. T. AUSTIN und J. HOWARD, *J. Chem. Soc.* 1961, 3593.

² A. T. AUSTIN und J. HOWARD, *J. Chem. Soc.* 1961, 3278.

³ A. T. AUSTIN und J. HOWARD, *J. Chem. Soc.* 1961, 3284.

⁴ A. STREITWIESER jr. und W. D. SCHAEFFER, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 2888.

⁵ R. HUISGEN und CHR. RÜCHARDT, *Ann. Chem.* 601 (1956) 1.

⁶ J. H. RIDD, *Quart. Rev.* 15 (1961) 418.

⁷ G. S. HAMMOND, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 334.

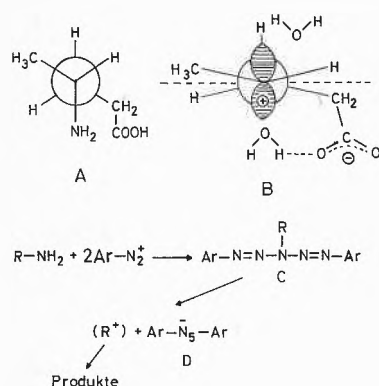
⁸ D. Y. CURTIN und M. C. CREW, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 3719.

⁹ D. J. CRAM und J. E. MCCARTY, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 2866.

parallel stehenden Protons, dann können nur Δ^4 -Pentensäure und *trans*- Δ^3 -Pentensäure entstehen. Stabilisiert sich B durch Reaktion mit dem umgebenden Lösungsmittel (Wasser), dann sollte racemisches γ -Valerolacton gebildet werden; dies ist aber nicht der Fall, vielmehr war zu mindestens 77% Retention eingetreten. Man erkennt unschwer, daß bevorzugt Reaktion mit der sterisch günstig liegenden Carboxylgruppe (zu 35%) und den sterisch noch günstiger liegenden Wassermolekülen der Solvathülle der Carboxylgruppe stattgefunden hatte. Gerade letztere Reaktion ist begünstigt, da der Sauerstoff der «gebundenen» Wassermoleküle nukleophiler sein dürfte als derjenige des «freien» Wassers. Aus dem gleichen Grunde konnten sich Cl-Ionen (die Reaktionslösung enthielt 10% NaCl) als Nukleophile nicht beteiligen. Weil das Carboniumion sich bevorzugt mit Hilfe der nukleophileren Carboxylgruppe und ihrer Solvathülle absättigt, bleibt das Asymmetriezentrum erhalten. Solvolysereaktionen vom S_N1 -Typ, bei denen Asymmetriezentren auf ähnliche Weise erhalten bleiben, sind bekannt^{10,11}.

Tabelle 1. Desaminierung der γ -Aminovaleriansäure bei verschiedenem pH

Produkte	Produktanalyse ¹²		
	1 pH 3-4 ¹³ %	2 pH 7-10 %	3 pH > 12 %
Totalausbeute	60	68	65
γ -Valerolacton	58	58	59
Δ^4 -Pentensäure	13	14	15
<i>trans</i> - Δ^3 -Pentensäure	29	28	30
Direkte Beteiligung der -COOH-Gruppe an der Lactonbildung ¹⁴	35	33	42
Optische Reinheit des γ -Valerolactons ¹⁵	77 (Ret.)	—	90 (Ret.)



¹⁰ W. VON E. DOERING und H. H. ZEISS, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 4733.

¹¹ H. P. FISCHER, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 1280.

¹² Alle Zahlenangaben sind Mittelwerte aus mehreren Versuchen.

¹³ Die Reaktionslösung enthielt 10% Kochsalz.

¹⁴ Desaminierung von γ -Aminovaleriansäure-[bis-¹⁸O].

¹⁵ Desaminierung von S(+)- γ -Aminovaleriansäure.

Wenn diese Annahme richtig ist, dann sollte eine starke pH-Erhöhung im Lösungsmittel Anzahl und Verhältnis der Reaktionsprodukte nicht beeinflussen. Desaminierungen über Alkyldiazoniumionen als Zwischenstufen können in alkalischer Lösung durchgeführt werden: ZAHN und WOLLEMAN¹⁶ konnten zeigen, daß α -Aminosäuren bei etwa pH 8 mit Aryldiazoniumkationen koppeln. Das Aryl-alkyltriazen ist aber instabil, erleidet Prototropie und zerfällt rasch in das Alkyldiazoniumkation und in das entsprechende Arylamin; letzteres koppelt mit einem weiteren Aryldiazoniumion zum stabilen Diaryltriazin.

Die γ -Aminovaleriansäure wurde nach diesem Verfahren desaminiert; als Diazokomponente diente *p*-Diazobenzolsulfosäure. Die Produktanalyse ist in Tabelle 1 (Kolonne 2) zusammengestellt: es sind die gleichen Produkte im gleichen Verhältnis entstanden wie bei der sauren Desaminierung. Eine etwa 10000fache Erhöhung der OH⁻-Konzentration bewirkte also weder eine Zunahme an Eliminierungsprodukten noch eine Erhöhung der direkten Beteiligung der Carboxylgruppe.

Auf die gleiche Weise wurde die γ -Aminovaleriansäure schließlich in stark alkalischer Lösung (etwa 1-N in freier NaOH) abgebaut. Obwohl auch unter diesen Bedingungen die Aminosäurekonzentration, der von ZAHN und WOLLEMAN aufgefundenen Stöchiometrie entsprechend, rasch abnahm, trat kaum Stickstoffentwicklung auf. Trotzdem ließen sich schon nach kurzer Zeit Desaminierungsprodukte nachweisen. Stickstoff hingegen wurde erst dann freigesetzt, wenn das alkalische Reaktionsgemisch auf pH < 10 abgestumpft worden war.

Das Ausbleiben einer spontanen Stickstoffentwicklung in stark alkalischer Lösung ist nicht überraschend, da primäre aliphatische Amine unter solchen Bedingungen mit zwei Aryldiazoniumgruppen koppeln¹⁷. Es entstehen 1,5-Diaryl-3-alkylpentaza-2,4-diene (C), die bei geeigneter Wahl der Arylreste isoliert werden können¹⁸. Im vorliegenden Falle [Ar = (*p*)⁻O₃S-C₆H₄-] ist das Pentazadienderivat aber nur wenig stabil; die N-Alkyl-Bindung erleidet alsbald Heterolyse, es entsteht das in Lauge ziemlich beständige Anion der Säure 1,5-Diarylpentazadien (D)¹⁹, während sich das Carboniumion zu den Desaminierungsprodukten stabilisiert. Erst beim Ansäuern der Reaktionslösung verliert D Stickstoff und geht ins Diaryltriazin* über.

Die Zusammensetzung des so erhaltenen Produktgemisches (Tabelle 1, Kolonne 3) war überraschend: es sind die gleichen Produkte im gleichen Verhältnis entstanden wie bei der Desaminierung in saurer und verdünnt alkalischer Lösung. Die direkte Beteiligung der

* Das 1,3-(*p,p'*-Disulfodiphenyl)-triazen liegt in saurer Lösung als Doppelsalz aus *p*-Sulfanilsäure und *p*-Diazobenzolsulfosäure vor; es ist farblos und in Wasser nur mäßig löslich.

¹⁶ H. ZAHN, B. WOLLEMAN und O. WASCHKA, *Z. physiol. Chem.* 294 (1953) 100.

¹⁷ H. GOLDSCHMIDT und V. BADL, *Chem. Ber.* 22 (1889) 933.

¹⁸ A. N. HOWARD und F. WILD, *Biochem. J.* 65 (1957) 651.

¹⁹ H. VON PECHMANN und L. FROBENIUS, *Chem. Ber.* 27 (1894) 898.

Carboxylgruppe hat nur wenig, die optische Reinheit (Retention) des Lactons hingegen deutlich zugenommen. Daraus kann man schließen, daß bei der heterolytischen Ablösung des Alkylrestes aus der Pentazadienverbindung C ein ähnlicher Mechanismus spielt wie beim Zerfall des Alkyldiazoniumkations. Die Reaktion dürfte ebenfalls «spontan» und an einer zu B analogen Kon-

formation ablaufen. Die Zunahme an optischer Reinheit bei der Lactonbildung könnte durch eine stärkere Beteiligung der Solvathülle des austretenden Anions bedingt sein.

H. MOLL

Institut de Chimie Organique
de l'Université de Lausanne

Analyse par activation d'isotopes à courte période: les réactions engendrées par les neutrons rapides du réacteur AGN-201-P*

Summary

The authors describe some reactions which occur by irradiating with reactor fast neutrons and which allow analyses which are not possible with thermal neutrons. These reactions are either of type (n, a) , (n, p) or (n, n') . Thus occurring radioisotopes have a very short half-life, generally less than a few minutes. Examples are given in each case.

The study of dosing tungsten in steels has been undertaken with the very short half-life isotope ^{183m}W ($T = 5,5$ seconds). A special mention is given to the reaction: $^{89}\text{Y} (n, a) ^{86m}\text{Rb}$.

L'analyse par activation, qui consiste à rendre radioactif l'élément à doser, est une méthode de plus en plus utilisée de nos jours; elle a l'avantage d'être extrêmement rapide et souvent non destructive. Jusqu'à présent les réactions employées étaient toutes du type (n, γ) ; ces réactions sont engendrées par les neutrons dits thermiques, dont l'énergie est égale ou inférieure à 0,02 eV.

Ces dernières années, avec l'apparition d'accélérateurs permettant d'obtenir des neutrons de 14 MeV, d'autres réactions ont pu être utilisées en analyse: principalement la réaction $(n, 2n)$.

Une troisième source de neutrons est constituée par le cœur d'un réacteur nucléaire; en effet avant leur thermalisation les neutrons y ont une énergie comprise entre 0,5 et 10 MeV; ce sont les neutrons rapides. Ils engendrent des réactions du type (n, a) , (n, p) ou (n, n') . Les radionuclides ainsi formés ont généralement une très courte période: de l'ordre de la minute ou de la seconde.

Pourquoi étudier ces réactions?

Pour répondre considérons les quatre points suivants:

1. Dans tout réacteur il existe des neutrons thermiques et des neutrons rapides; ces derniers peuvent créer des interférences; il faut donc connaître les réactions qu'ils sont susceptibles d'engendrer.
2. Les neutrons thermiques donnent parfois naissance à des émetteurs β pur dont l'analyse est beaucoup plus délicate; les neutrons rapides forment généralement des émetteurs γ .
3. Suivant le corps à analyser il peut être avantageux d'avoir une réaction plutôt qu'une autre pour éliminer une interférence.
4. Enfin le fait que les radio-éléments issus d'une réaction avec des neutrons rapides sont de période très

courte permet d'abrèger le temps d'irradiation, donc le coût de l'analyse. D'autre part la courte durée d'irradiation ne permet pas aux éléments de longue période de se former; c'est une autre façon d'éliminer un élément gênant.

Nous avons étudié jusqu'à présent le comportement à l'irradiation avec des neutrons rapides de onze éléments; à savoir:

^{28}Si , ^{27}Al , ^{31}P , ^{89}Y , ^{183}W , ^{23}Na , ^{56}Fe , ^{48}Ca , ^{37}Cl , ^{87}Rb , ^{204}Pb

Considérons quelques exemples caractéristiques.

(n, a)

$^{31}\text{P}(n, a)^{28}\text{Al}$ PPE 1,80 MeV seuil — 1,9 MeV

T 2,3 m section efficace 1,2 mb

Le pic photoélectrique (PPE) est à 1,80 MeV; peu d'éléments ont une énergie gamma supérieure, aussi la probabilité d'une interférence est-elle faible; 10 m d'irradiation suffisent pour atteindre l'activité maximum. Le seuil de la réaction étant relativement bas, malgré une faible section efficace une sensibilité satisfaisante peut être atteinte ($5 \text{ mg à } 10^9 \text{ n/s}\cdot\text{cm}^2$) avec un réacteur de faible puissance tel que le nôtre.

Habituellement le comptage se fait en β (section efficace 0,2b T 14 j) mais un temps d'irradiation de plusieurs jours est nécessaire; l'avantage des neutrons rapides est indéniable.

La méthode peut être utilisée facilement pour le dosage de la teneur en P des composés organiques.

(n, p)

$^{28}\text{Si}(n, p)^{28}\text{Al}$ PPE 1,80 MeV seuil — 3,9 MeV

T 2,3 m section efficace 4 mb

La transmutation du silicium donne par la réaction citée le même produit que celle du phosphore; le dosage simultané des deux éléments n'est donc pas possible sans séparation préalable.

Le dosage du silicium dans un milieu sans P ne pose par contre aucun problème particulier. Alors qu'habituellement le dosage du Si se fait par comptage β et nécessite une irradiation de plusieurs heures, dans notre cas 10 m dans le cœur de la pile sont suffisantes.

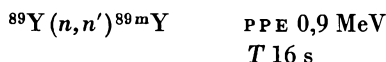
* Communication présentée le 1^{er} octobre 1966 à l'assemblée d'été de la Société Suisse de Chimie à Soleure.

La sensibilité est bonne (2 mg à 10^9 n/s·cm²).

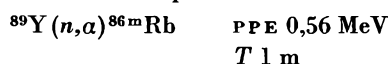
Dans les deux exemples que nous venons de décrire la présence d'Al gêne ; en effet par une réaction (n, γ) sur ²⁷Al on obtient également ²⁸Al. Cette interférence peut être éliminée en grande partie par l'emploi de porte-échantillons en Cd qui absorbent les neutrons lents ; seuls traversent les neutrons rapides qui engendrent la réaction désirée.

(n, n')

Dans ce cas il n'y a pas formation d'un nouvel élément ; l'isotope considéré acquiert une certaine quantité d'énergie qui est réémise dans un temps très court après l'irradiation.

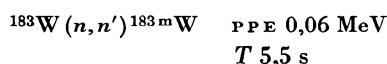


Au cours de cette étude nous avons constaté la présence d'un pic photoélectrique décroissant avec une période plus longue que celle de ^{89m}Y. Après plusieurs essais et recouplements nous pouvons affirmer qu'il s'agit de la présence du ^{86m}Rb formé par la réaction :



Cette réaction était connue pour des neutrons de 14 MeV, mais aucun auteur, à notre connaissance, ne l'a mentionnée pour des neutrons de pile.

En vue de la détermination du W dans un acier, nous avons étudié la réaction



Malgré sa très courte période, grâce au matériel moderne et ultra-rapide dont nous disposons, l'analyse est pos-

sible ; les essais effectués sur des aciers de teneur connue en W l'ont prouvés. Vu la faible énergie du rayonnement émis, il faut faire intervenir un coefficient de correction de l'autoabsorption, mais en prenant des échantillons de forme géométrique simple, la correction est parfaitement valable. Dans nos conditions d'irradiation les seuls éléments gênants semblent être ceux qui donnent naissance au ⁵⁶Mn soient : ⁵⁵Mn selon ⁵⁵Mn(n, γ) ⁵⁶Mn et ⁵⁶Fe(n, p) ⁵⁶Mn (section efficace resp. 13 b et 0,87 mb). Le domaine d'énergie du ⁵⁶Mn dans lequel le pic photoélectrique du ^{183m}W apparaît est relativement plat, aussi l'interférence produite est-elle facilement éliminée ; pour des raisons pratiques le temps d'irradiation était d'une minute, mais en ne diminuant la sensibilité que d'un facteur deux, on peut ramener ce temps d'irradiation à 5 s et gagner un facteur 12 sur l'activité parasite du manganèse. Les essais seront prochainement entrepris dans ce sens.

Pour conclure nous dirons que l'analyse par activation aux neutrons rapides de pile complète avantageusement la panoplie du radiochimiste. A l'encontre des accélérateurs de particules, il n'y a pratiquement, avec un réacteur, aucun épuisement de la source et vu les très courtes périodes entrant en jeu, la durée d'une analyse, dans le cas du W par exemple, peut être évaluée, tous calculs faits, à une quinzaine de minutes.

Une publication plus détaillée sera faite ultérieurement.

D. MONNIER, R. DANIEL et W. HAERDI

Laboratoires de chimie analytique et de chimie minérale de l'Université de Genève

Analyse par activation d'isotopes à courte période: étude du dosage non destructif du hafnium (Hf-179m, $T=19$ s) et ses applications*

Summary

The authors describe a method for radiochemical assay of hafnium based on the formation of Hf-179m (and Hf-178m) after activation with thermal neutrons. The interferences due to aluminium, iron and many other metals have been studied. A method is described for the direct assay (without dissolution or separation) of Hf in zirconium salts, metallic zirconium and zircaloy.

Le dosage du hafnium par activation aux neutrons thermiques peut être basé sur la formation de divers radio-isotopes (voir le tableau).

La sensibilité la plus grande est obtenue par formation de Hf-179m, elle est environ 2 fois plus grande que celle calculée pour le Hf-180m. En ce qui concerne le Hf-175 et le Hf-181, leur période étant relativement longue, la sensibilité indiquée ne serait atteinte qu'après un temps d'activation correspondant à environ quatre

Réaction nucléaire (n, γ)	Période (T)	Sensibilité (i.p.s.)**	Rayonnement gamma (MeV)
1. ¹⁷⁴ Hf (n, γ) ¹⁷⁵ Hf**	70 j	$1,44 \cdot 10^6$	0,343, 0,089 0,114, 0,161 0,319, 0,433
2. ¹⁸⁰ Hf (n, γ) ¹⁸¹ Hf**	46 j	$2,28 \cdot 10^6$	0,133, 0,004 0,346, 0,478 0,482, 0,616
3. ¹⁷⁸ Hf (n, γ) ^{180m} Hf**	5,5 h	$6,03 \cdot 10^6$	0,216, 0,058 0,093, 0,332 0,443, 0,501
4. ¹⁷⁸ Hf (n, γ) ^{179m} Hf**	19 s	$1,13 \cdot 10^7$	0,215, 0,160
5. ¹⁷⁷ Hf (n, γ) ^{178m} Hf**	4,8 s	?	0,214, 0,088 0,093, 0,326 0,427

** La sensibilité est donnée en impulsions par seconde (i.p.s.) à saturation sur le pic photoélectrique correspondant au rayonnement gamma dont l'énergie est en italique dans la colonne 4 du tableau et ceci par gramme de Hf et pour un flux neutronique de 10^9 n·cm⁻²·s⁻¹.

* Communication présentée le 1^{er} octobre 1966 à l'assemblée d'été de la Société Suisse de Chimie à Soleure.

périodes, ce qui écarte, pour nos conditions de travail, un dosage basé sur leur formation. En ce qui concerne le Hf-178 m, les caractéristiques de formation n'étant pas déterminées d'une façon absolue, nous ne l'avons pas, pour l'instant, pris en considération. Nous nous sommes donc basé sur la formation de Hf-179 m pour mettre au point un dosage radiochimique du hafnium.

Afin de nous rendre compte de la pureté radiochimique de l'isotope obtenu après un temps d'activation (t) de 5 s, de décroissance (t') de 3,5 s, d'accumulation (t_a') de 6 s et un flux de $10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$, nous avons enregistré le spectre gamma, qui correspond bien à celui que nous devions obtenir pour le Hf-179 m. Néanmoins, en déterminant la courbe de décroissance sur le pic photoélectrique obtenu à 0,215 MeV, celle-ci se décompose en deux périodes bien distinctes, soit : 5 s et 20 s, ce qui confirme la formation de Hf-178 m (0,214 MeV). La présence de ce radio-isotope contribuerait à augmenter le sensibilité du dosage basé sur la formation de Hf-179 m (0,215 MeV). Nous avons toutefois, pour des raisons pratiques, préféré effectuer nos dosage après décroissance partielle de ce radio-isotope soit après un temps de décroissance (t') de 15 s.

Dans ces conditions, la courbe d'étalonnage, pour des quantités de Hf comprises entre 0 et 50 μg , est une droite. La limite de dosage pour $t = 60 \text{ s}$, $t' = 15 \text{ s}$, $t_a' = 78 \text{ s}$ et $\Phi = 10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ est de $0,1 \mu\text{g} \pm 10\%$. Si le flux neutronique avait été 10^4 fois plus grand, ce qui est parfaitement réalisable dans les réacteurs de grande

puissance, cette limite se situerait à environ 10 pg. (soit 0,01 p.p.b.).

Nous avons, nomographiquement, déterminé les limites de dosage du Hf dans des milieux complexes. Nous avons, par exemple, déterminé les rapport pondéraux suivants : V/Hf = 20, Mn/Hf = 150, Co/Hf = 150, Al/Hf = 150, Fe/Hf = 10^8 , Zr/Hf = 10^9 . Il est donc possible de doser quantitativement le Hf en présence de 10^9 fois plus de Zr (1 p.p.b.) ; ce qui a été confirmé pratiquement (Sc, Ag, Dy gênent à poids égal).

L'analyse du hafnium dans divers milieux nous a donné les résultats suivants :

échant. de $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ pract. (97%) :	$0,47 \pm 3\%$
échant. de Zr métallique purum (99,5%) :	$0,29 \pm 4\%$
échant. de $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ puriss (99,9%) :	$0,095 \pm 6\%$
échant. de « Zircaloy » (alliage au Zr) :	$6,8 \cdot 10^{-3} \pm 4\%$ (68 p.p.m.)
échant. de « Zircaloy » garanti sans Hf :	$1,4 \cdot 10^{-4} \pm 15\%$ (1,4 p.p.m.)

Le temps pour effectuer une analyse est d'environ 15 min, avantage très net sur les méthodes de dosages avec mise en solution préalable (spectrophotométrie par exemple), méthodes qui demandent généralement plus de 10 heures pour obtenir un résultat.

Une publication plus détaillée sera faite ultérieurement.

W. HAERDI, L. BALSENC et D. MONNIER

Laboratoires de chimie analytique et de chimie minérale de l'Université de Genève

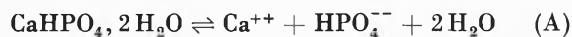
Etude de l'hydrolyse de l'orthophosphate dicalcique dihydraté*

Summary

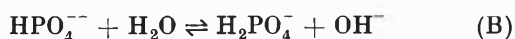
The evolution of the hydrolysis of calcium hydrogen orthophosphate dihydrate has been followed by measuring the pH and the concentrations of the ions in solution. We propose a mechanism and present the theoretical relation between the pH and the concentrations. The results of the computation are compared with the experimental data.

1. Mécanisme de l'hydrolyse

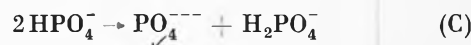
La dispersion dans l'eau de l'orthophosphate dicalcique dihydraté, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ provoque sa dissolution rapide, mais partielle, avec production d'ions orthophosphates secondaires :



suivie d'une réaction d'hydrolyse rapide qui se manifeste par une brusque élévation du pH :



Peu à peu cependant, une réaction de dismutation lente se manifeste, concurremment :



contrairement à la précédente, elle est presque complète, l'équilibre étant déplacé vers la droite par la précipitation des ions orthophosphates tertiaires par le calcium, en sels de structure apatitique, très peu solubles. L'accumulation d'ions orthophosphates primaires en solution fait rétrograder vers la gauche l'équilibre (B), et le pH diminue progressivement.

La réaction (C), la plus lente, impose sa cinétique à l'ensemble. Sa vitesse croît avec l'élévation de température ; de plus, elle est favorisée par l'alcalinité, ce qui découle directement de l'équilibre rapide (B).

2. Etablissement de la relation générale

Avant d'aborder l'étude de la cinétique de l'hydrolyse, il nous est apparu utile d'établir la relation qui doit exister entre le pH de la solution-mère d'une part, et les

* Présenté à l'assemblée d'été de la Société Suisse de Chimie, le 1^{er} octobre 1966 à Soleure.

concentrations molaires en calcium et en orthophosphates dissous d'autre part. La loi d'action de masse, appliquée aux trois équilibres de dissociation de l'acide orthophosphorique donne:

$$[\text{H}^+] [\text{H}_2\text{PO}_4^-] / [\text{H}_3\text{PO}_4] = K_1 \quad (1)$$

$$[\text{H}^+] [\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = K_2 \quad (2)$$

$$[\text{H}^+] [\text{PO}_4^{3-}] / [\text{HPO}_4^{2-}] = K_3 \quad (3)$$

Par substitution de (3) dans (1) et (2), on obtient:

$$[\text{H}_3\text{PO}_4] = [\text{PO}_4^{3-}] [\text{H}^+]^3 / K_1 K_2 K_3 \quad (1')$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = [\text{PO}_4^{3-}] [\text{H}^+]^2 / K_2 K_3 \quad (2')$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = [\text{PO}_4^{3-}] [\text{H}^+] / K_3 \quad (3)$$

$$\begin{aligned} & R [h^4 + K_1 h^3 + K_1 K_2 h^2 + K_1 K_2 K_3 h] + \dots \\ & \dots + [h^5 + K_1 h^4 + (K_1 K_2 - p_e) h^3 + (K_1 K_2 K_3 - p_e K_1) h^2 - p_e K_1 K_2 h - p_e K_1 K_2 K_3] = \\ & = P [K_1 h^3 + 2 K_1 K_2 h^2 + 3 K_1 K_2 K_3 h]. \end{aligned} \quad (7)$$

Par ailleurs, le bilan molaire du phosphore-V donne la relation:

$$P = [\text{H}_3\text{PO}_4] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{PO}_4^{3-}] \quad (4)$$

et le bilan des charges électriques ioniques indique que:

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] + 2 [\text{HPO}_4^{2-}] + 3 [\text{PO}_4^{3-}] + p_e / [\text{H}^+] + [\text{NO}_3^-] = [\text{H}^+] + [\text{Na}^+] + 2 [\text{Ca}^{++}] \quad (5)$$

où p_e est le produit ionique de l'eau. Par substitution des relations (1'), (2') et (3) dans (4) et (5), et après groupement des termes, la fonction implicite du pH suivante est obtenue:

$$(6) \quad h^5 + h^4 [R + K_1] + h^3 [R - P - p_e / K_1 + K_2] K_1 + h^2 [R - 2P - p_e / K_2 + K_3] K_1 K_2 + \dots \\ \dots + h [R - 3P - p_e / K_3] K_1 K_2 K_3 - K_1 K_2 K_3 p_e = 0$$

$$\begin{aligned} \text{où:} \quad h &= [\text{H}^+] \\ R &= [\text{Na}^+] + 2 [\text{Ca}^{++}] - [\text{NO}_3^-] \end{aligned}$$

Pour expliciter le pH de cette fonction du 5^e degré en $[\text{H}^+]$, nous avons eu recours à l'emploi de l'ordinateur IBM 7040 de l'EPUL, pour lequel un programme a été établi qui recherche les solutions du polynôme par le procédé itératif de MÜLLER et NEWTON¹. Cette résolution est précédée du calcul des bilans, et suivie par la sélection de la seule racine réelle positive compatible avec le système chimique étudié. Le programme calcule alors le pH directement et procède à l'impression des résultats.

Les valeurs numériques choisies pour les constantes d'équilibre à 25°C, puis à 50°C sont:

	25°C	50°C
K_1	$7,11 \cdot 10^{-3}$	$5,49 \cdot 10^{-3}$
K_2	$6,34 \cdot 10^{-8}$	$6,55 \cdot 10^{-8}$
K_3	10^{-12}	10^{-12}
p_e	$1,01 \cdot 10^{-14}$	$5,47 \cdot 10^{-14}$

Ces valeurs constituent la moyenne de données de la littérature^{2,3}.

La variable R est une grandeur combinée, qui dépend des concentrations molaires en ions sodium, calcium et nitrate; cette généralisation doit aussi permettre l'application de la relation (6) aux hydrolyses à pH constant (addition de HNO_3 ou de NaOH pour compenser une augmentation ou une diminution du pH respectivement) et aux synthèses de composés apatitiques par double décomposition [à partir de Na_2HPO_4 et $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ par exemple]^{4,5}.

La relation générale (6), résolue par rapport à P et à R devient:

Dans les conditions particulières correspondant aux exemples cités plus loin, cette relation se réduit aux expressions:

$$\left. \begin{aligned} 25^\circ\text{C}, \text{pH} = 9 \quad P &= 0,5037 R - 0,0051 \text{ mM/l} \\ 50^\circ\text{C}, \text{pH} = 9 \quad P &= 0,5035 R - 0,0276 \text{ mM/l} \\ 50^\circ\text{C}, \text{pH} = 8 \quad P &= 0,5354 R - 0,0029 \text{ mM/l} \end{aligned} \right\} \quad (8)$$

Le tableau complet des coefficients de ces expressions, entre $\text{pH} = 4$ et $\text{pH} = 12$, pour les températures de 25°C et 50°C, est tenu à disposition des intéressés.

3. Vérification de la relation générale

A. Calcul du pH à partir des concentrations

Le but de l'hydrolyse est notamment de préparer l'orthophosphate octocalcique $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (OCP); la réaction doit être arrêtée à temps, lorsque la composition de la solution-mère correspond au corps de fond désiré (OCP). En routine préparative, les analyses sont trop lentes comparées à la vitesse de l'hydrolyse; par contre,

¹ Centre de Calcul électronique de l'EPUL, sous programme NL4 (11 janvier 1965).

² *Handbook of Chemistry and Physics*, 41th Edition, Chemical Rubber Publ. Co., Cleveland 1960.

³ R. PARSONS, *Handbook of Electrochemical Constants*, Butterworth, Londres 1959.

⁴ P. LERCH et A. DELAY, The precipitation of hydroxylapatite and other basic calcium phosphates, in *Fourth European Symposium on Calcified Tissues, Excerpta Medica International Congress Series No. 120*, 1966.

⁵ P. LERCH, A. DELAY, J.-J. GEERING et C. FRIEDLI, Composition chimique et absorption d'orthophosphates tricalciques préparés par double décomposition, à paraître dans *Chimia*.

Préparation	Résultat des mesures			Ca/P précipité	Résultat du calcul	
	Ca (mM/l)	P (mM/l)	pH		pH	Ca/P précipité
H1/L/50/8	2,48	4,82	5,72 ± 0,05	1,33 ± 0,02	5,70	1,34 ± 0,04
H3/L/50/5,4	2,40	4,71	5,52 ± 0,05	1,35 ± 0,02	5,47	1,33 ± 0,04

le pH de la solution-mère s'est avéré une grandeur instantanée adéquate pour déterminer l'avancement de la réaction. En effet, pour autant que l'on ait bien équilibre entre corps de fond et sa solution-mère, la composition du corps de fond est liée biunivoquement à celle de la solution-mère, et par là au pH de cette dernière. Nous avons voulu vérifier que dans le domaine où l'OCP apparaît, le pH calculé à partir des concentrations des différents ions obtenus par l'analyse chimique, coïncide bien avec la valeur mesurée. Cette vérification nous permettra d'apprécier jusqu'à quel point les constantes d'équilibre utilisées, et le fait de négliger les coefficients d'activité, sont corrects.

A titre d'exemple, le tableau ci-dessous donne les valeurs mesurées et calculées pour deux préparations, d'OCP par hydrolyse à 50°C, à partir de 2 g de CaHPO₄, 2 H₂O par litre d'eau.

Dans un domaine où la variation du pH avec la concentration est très rapide, donc où les divergences avec le calcul peuvent être les plus prononcées, les résultats du tableau précédent montrent cependant une bonne concordance entre les pH mesurés et calculés; les constantes d'équilibre choisies et l'usage des concentrations sont donc corrects. Par ailleurs, la concordance entre les valeurs expérimentales et calculées des rapports molaires Ca/P, indique que notre manière d'effectuer les bilans est valable.

Les valeurs obtenues nous permettent de fixer le pH de la solution-mère en équilibre avec OCP à 5,50 ± 0,05.

B. Calcul des concentrations à partir du pH

La relation liant le pH aux concentrations a tout d'abord été vérifiée dans le cas simple de solutions d'orthophosphates de sodium. A titre d'exemple, à pH = 9 et 25°C, les résultats expérimentaux conduisent à la

relation suivante, déterminée par les moindres carrés:

$$[P] = 0,5069 [Na] - 0,0025 \quad (9)$$

expression qui concorde bien avec la première des relations (8) citées plus haut.

Le calcul des concentrations à partir du pH présente surtout un intérêt lors des hydrolyses à pH constant. Au cours de telles réactions, le pH est imposé par adjonction automatique et continue de NaOH, ou exceptionnellement de HNO₃. Pour chaque température, la quantité de NaOH ajoutée et le pH fixé, permettent de déduire les concentrations en orthophosphates et en calcium de la solution-mère et de comparer ces valeurs aux résultats expérimentaux (analyses chimiques, thermogravimétries,...). A titre d'exemples, à 50°C, à pH = 8 et à pH = 9, les concentrations mesurées et calculées sont données dans le tableau suivant:

Préparation	P, mM/l mesuré	P, mM/l calculé	Ecart
H1/8/50/0,5	3,28	3,26	0,4%
H1/8/50/6	3,62	3,76	3,9%
H1/8/50/30	3,67	3,88	5,7%
H1/8/50/94	3,81	3,98	4,4%
H1/9/50/3	3,80	3,78	0,5%
H1/9/50/185	4,31	4,13	4,4%
H1/9/50/234	4,30	4,17	3,1%

L'accord entre les valeurs calculées et mesurées est bon; dans plusieurs cas, il pourrait encore être amélioré par la connaissance plus précise du volume de la solution-mère, qui intervient dans le calcul du bilan.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à l'Institut de Mathématiques Appliquées (Professeur CH. BLANC) de l'EPUL, pour son aide. Ce travail a été effectué grâce aux crédits du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique que nous remercions pour son soutien.

P. LERCH, R. LEMP, U. KRÄHENBÜHL et J. BOSSET
Universités de Lausanne et de Berne

Photoisomerisierungen zyklischer nichtkonjugierter Diene*

Summary

Some cyclohexadiene-(1,4)-derivatives have been irradiated with UV-light; no isomerisations to the tricyclo (3,2,0,0^{2,4}) hexane-systems have been observed. Instead H-transfer takes place of the homodienyl type. By a sequence of photochemical and thermal valence isomerisations a new route to substituted oxepines from furane and acetylene derivatives has been achieved.

Anknüpfend an frühere Untersuchungen über die photochemische Valenzisomerisierung des Norborna-

dien¹- und Homonorbornadien²-Systems wurde das photochemische Verhalten nichtüberbrückter Cyclohexadiene-(1,4) studiert. Daß auch hier im angeregten

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen an der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 1. Oktober 1966 in Solothurn.

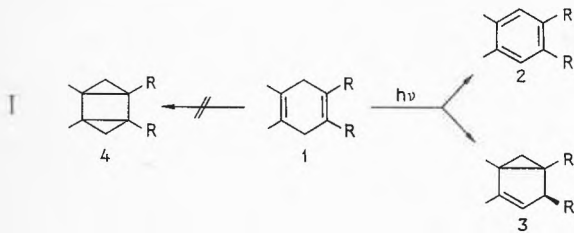
¹ W.G. DAUBEN und R.L. CARGILL, *Tetrahedron* 15 (1961) 197; J.H. HARTENSTEIN, Dissertation, Universität Freiburg im Breisgau 1963.

² H. PRINZBACH, W. EBERBACH und G.V. VEH, *Angew. Chem.* 77 (1965) 454.

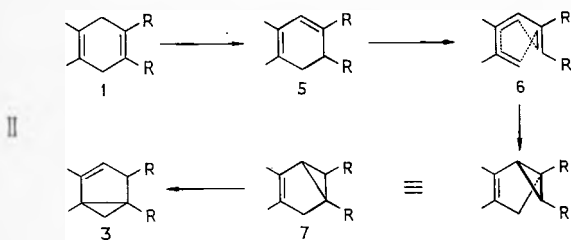
Zustand eine homokonjugative Wechselwirkung der isolierten Doppelbindungen besteht, ist anhand UV-spektroskopischer Daten mehrfach postuliert worden³.

Am Beispiel des 4,5-Dimethyl-3,6-dihydrophthalsäuredimethylesters 1 haben wir daher geprüft, ob sich photochemisch eine dieser nichtklassischen Wechselwirkung analoge photochemische Bindungsbildung zum Tricyclo [3,1,0,0^{2,4}] hexan-Derivat 4 erreichen läßt.

Dazu wurde eine 0,5 bis 1 prozentige Lösung von 1 in Cyclohexan mit dem durch Vycor-Glas gefilterten Licht eines Hg-Hochdruckbrenners bestrahlt. Neben dem in 30% Ausbeute gebildeten 4,5-Dimethylphthalsäuredimethylester 2 entstand in 35 bis 40% Ausbeute der zu 1 isomere 1,2-Dimethyl-bicyclo [3,1,0] hexen-(2)-dicarbonsäure-(4,5)-dimethylester 3. Der angestrebte Trizyklus 4 wurde nicht beobachtet.



Für die Isomerisierung von 1 zu 3 kommen zwei Mechanismen in Frage. Die erste Möglichkeit ist eine primäre Isomerisierung von 1 zum Cyclohexadien-(1,3)-Derivat 5, welches zum Hexatrien 6 photolysiert wird. Für die beiden letzten Schritte 6 → 7 → 3, die zweifache Überbrückung zum Bicyclo [3,1,0] hexen-Derivat 7 und dessen Valenzisomerisierung gibt es mehrere Beispiele⁴. Unter den oben gegebenen experimentellen Bedingungen dürfte allerdings die für die Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung notwendige Energieaufnahme Schwierigkeiten bereiten.

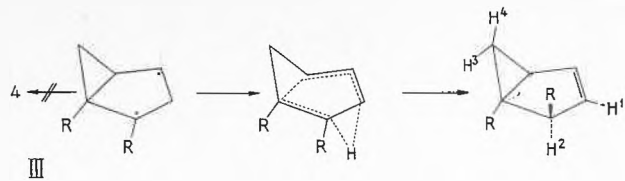


Das in diesem Schema als Primärprodukt postulierte 5 haben wir synthetisiert und unter gleichen Bedingungen belichtet. Dabei wurde kein nachweisbarer Anteil an 3 gebildet.

Die zweite Möglichkeit ist eine Homodienyl-Wasserstoff-Verschiebung, die sich mechanistisch wie folgt veranschaulichen läßt:

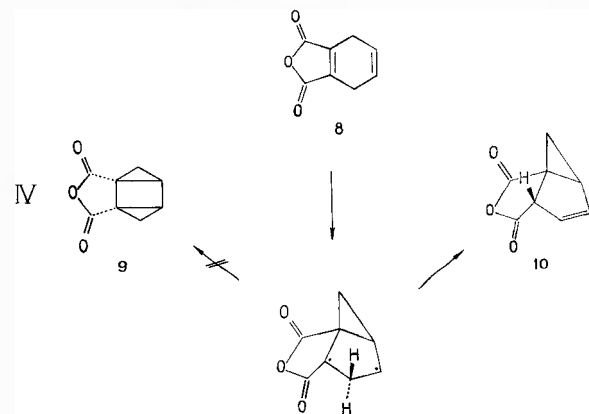
³ V. F. KUCHEROV, N. YA. GRIGORJEVA und T. M. FADEJEVA, *Zhurnal Obshchei Khimii* 31 (1961) 2894. K. BOWDEN und E. R. H. JONES, *J. Chem. Soc.* 1946, 52; 1949, 607.

⁴ H. PRINZBACH und E. DRUCKREY, *Tetrahedron Letters* 1965, 2959. H. PRINZBACH, H. HAGEMANN, J. H. HARTENSTEIN und R. KITZING, *Chem. Ber.* 98 (1965) 2201.

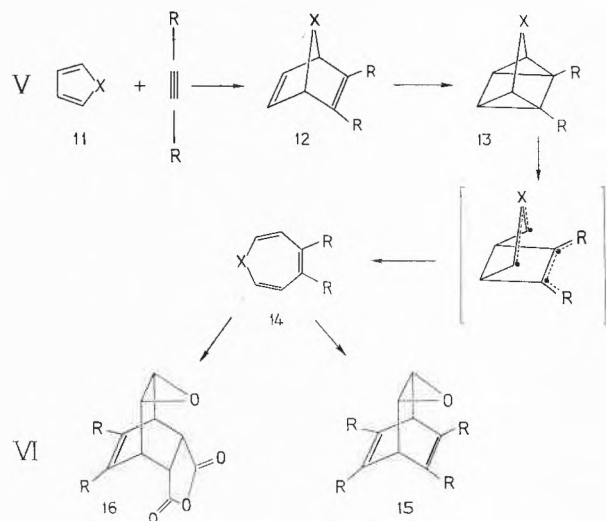


Das Molekül schließt zwar eine 1,3-Brücke, der starken sterischen Spannung bei der zweiten Überbrückung zu 4 weicht das Diradikal dagegen durch einen H-Transfer zum energetisch günstigeren Bicyklus 3 aus. Die Stereochemie an C² ergibt sich aus NMR-Entkopplungsexperimenten. Danach steht H² in Spin-Spin-Wechselwirkung mit H³, d. h. es muß *trans*-ständig zum Dreiring sein.

Auch im Fall des 3,6-Dihydrophthalsäureanhydrids 8 vermeidet das intermediäre Diradikal die zweite Überbrückung zu 9; außerdem konkurriert hier die Dimerisierung erheblich mit der Isomerisierung zu 10. Bedingt durch den Anhydridring tritt das wandernde H bei 10 in *cis*-Stellung zum Dreiring.



Die durch die Reaktionsfolge 11 → 12 → 13 → 14 schematisierte Bildungsweise der heterozyklischen 8-π-Systeme 14 haben wir für X=O und R=CO₂CH₃ erstmals verwirklicht.



Das aus Furan und Acetylenedicarbonsäuredimethylester gewonnene 12 (X=O, R=CO₂CH₃) läßt sich durch

direkte Lichteinwirkung (Vycor-Filter, Hanau-Q-81-Lampe) mit 55 bis 60% Ausbeute zu 13 ($X = O$, $R = CO_2CH_3$) umwandeln. Dessen Pyrolyse ergibt das 4,5-Dimethoxycarbonyl-oxepin 14⁵. Mit Acetylendicar-

bonsäuredimethylester setzt sich 14 zu 15, mit Maleinsäureanhydrid zu 16 um. Bei letzterem bestehen hinsichtlich der Stereochemie noch Unsicherheiten.

⁵ H. PRINZBACH, M. ARGUËLLES und E. DRUCKREY, *Angew. Chem.* 78 (1966) im Druck.

E. DRUCKREY, M. ARGUËLLES und H. PRINZBACH

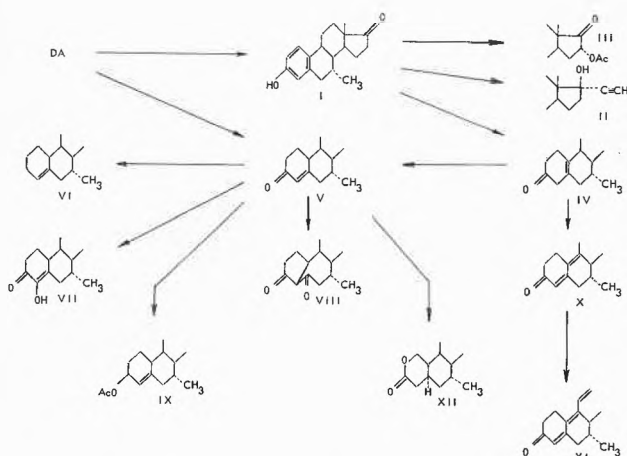
Laboratoire de Chimie organique de l'Université Lausanne

Synthese von biologisch aktiven Steroiden, ausgehend von 7 α -Methyl-östron¹

Summary

Starting from 7 α -methyl estrone a number of new 19-nor-7 α -methyl steroids have been prepared. The chemical syntheses and the biological properties of these products are briefly discussed.

Im folgenden berichten wir über einige Steroid-Präparate, die wir, ausgehend von 7 α -Methyl-östron², bereitet haben. Da die chemischen Schritte, die zu diesen neuen Verbindungen führten, an sich bekannt sind, werden dieselben nur kurz skizziert. Dagegen soll etwas näher auf die biologische Wirkung der erhaltenen Präparate eingegangen werden. Die biologischen Untersuchungen sind in unserer endokrinologischen Arbeitsgruppe unter der Leitung von Herrn Dr. P. A. DESAULLES durchgeführt worden.



7 α -Methyl-östron (I) ist ein stärkeres Östrogen als das natürliche Östron, wobei vor allem seine relativ hohe orale Wirksamkeit auffällt. Im Allen-Doisy-Test erwies sich das Präparat nach peroraler Verabreichung als etwa gleich stark wirksam wie Äthinyl-östradiol. Dieser Befund ist überraschend, denn für eine hohe orale Wirk-

samkeit war bisher die Anwesenheit eines Kohlenwasserstoffrestes in 17-Stellung notwendig. Im vorliegenden Fall läßt sich dies durch Einführung einer 7 α -Methylgruppe erreichen. Im Parabiose-Versuch, wieder nach peroraler Applikation, ist 7 α -Methyl-östron (I) sogar eindeutig stärker wirksam als Äthinyl-östradiol. Bezüglich Hemmung der Ovulation und Blastocysteinbettung ist es mit Äthinyl-östradiol vergleichbar bzw. diesem leicht unterlegen. 7 α -Methyl-östron (I) läßt sich somit als überwiegend zentralhemmendes Östrogen mit einer ausgeprägten Wirkung auf das Vaginalepithel charakterisieren.

Durch 3-Methylierung und 17-Äthinylisierung erhielten wir aus I das Äthinyl-Derivat (II), das sich durch eine starke antigonadotrope Wirkung auszeichnet. In dieser Hinsicht ist es dem Mestranol, dem in 7 α -Stellung nicht methylierten Vergleichspräparat, überlegen. Letzterer Verbindung kommt bekanntlich praktische Bedeutung zu als Östrogen-Komponente in verschiedenen Antifertility-Präparaten.

Durch Einführung einer 16 α -Acetoxygruppe und Acetylierung in 3-Stellung wird die zentralhemmende Wirkung stark abgeschwächt. Der periphere Effekt, beispielsweise auf die Vagina, bleibt hingegen erhalten. Die chemische Synthese von 7 α -Methyl-16 α -hydroxy-östron-3,16-diacetat (III) aus I erfolgte durch Enolacetylierung, Persäureoxydation und saure Hydrolyse des 16,17-Epoxyds.

Neben diesen beiden Präparaten haben wir eine Reihe weiterer Derivate hergestellt, wie das 7 α -Methyl-östradiol und seine Mono- und Diester, die sich alle durch eine hohe östrogene Wirkung auszeichnen.

Wird dagegen die Stereochemie in 7-Stellung geändert, so sinkt die östrogene Aktivität auf einen kleinen Bruchteil ab. 7 β -Methyl-östron wird z. B. erhalten, wenn man das beim Kharasch-Grignard gebildete Isomerengemisch chromatographisch auftrennt und das 7 β -Isomere gemäß² ins 7 β -Methyl-östron überführt.

Für die weiteren Abwandlungen benötigten wir das 7 α -Methyl-19-nor-testosteron (V). Diese Verbindung ist bisher aus 19-Nortestosteron hergestellt worden. Seitdem jedoch die neue Synthese für 7 α -Methyl-östron zur

¹ Vorgetragen am 1. Oktober 1966 an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Solothurn.

² P. WIELAND und G. ANNER, *Chimia* 20 (1966) 445.

Verfügung steht, haben wir das Verfahren umgestellt. Beiden Verfahren liegt das Dehydroepiandrosteron (DA) als Ausgangsstoff zugrunde, und die Stufenzahl ist in beiden Fällen etwa gleich. Die Ausbeute an V ist jedoch bei der Variante über 7 α -Methyl-östron (I) höher. Zur Gewinnung von V wird 7 α -Methyl-östron (I) in 3-Stellung methyliert und mit Lithium-Ammoniak nach BIRCH reduziert. Milde Hydrolyse des Enoläthers liefert das $\Delta^{5(10)}$ -3-Keton (IV), das als Ausgangsstoff für die $\Delta^{4,9(10)}$ -Dien- und $\Delta^{4,9(10),11}$ -Trien-Serie dient. Energetische Hydrolyse ergibt direkt das 7 α -Methyl-19-nor-testosteron (V). Falls ein Kohlenwasserstoffrest in 17-Stellung eingeführt werden soll, ist es vorteilhaft, diese Umsetzung auf der Enolätherstufe vorzunehmen.

Wird im 7 α -Methyl-19-nor-testosteron (V) die 3-Oxogruppe eliminiert, z. B. durch Überführung ins Äthylen-dithioaketal und Reduktion mittels Lithium-Ammoniak, so erhält man die 3-Desoxo-Verbindung (VI) in hoher Ausbeute, die sich nach Oxydation in 17-Stellung substituieren läßt. Im 17-Äthynyl-Derivat ist die gestagene Wirkung im Vergleich zu dem in 7 α -Stellung nicht methylierten Präparat, dem Lynestrenol, herabgesetzt. Diesen Einfluß der 7 α -Methylgruppe haben wir auch in anderen Reihen feststellen können. Das 7 $\alpha,17\alpha$ -Dimethyl-Derivat der Teilformel VI zeigt eine starke Blutcholesterin-senkende Wirkung, die auch klinisch beobachtet wurde.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde im 7 α -Methyl-19-nortestosteron (V) eine 4-Hydroxygruppe eingeführt. Dies geschieht durch Epoxydation mittels Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von Alkali und saurer Hydrolyse des 4,5-Epoxydes. Die erhaltene 4-Hydroxy-Verbindung (VII), besonders in Form ihrer 17-Ester, sticht durch eine hohe anabole Wirkung von langer Dauer hervor.

Weitere Anabolika erhielten wir durch UV-Bestrahlung der vorhin erwähnten 4,5-Epoxyde. Diese Reaktion ist bekanntlich erstmals von Professor JEGER und seinen Mitarbeitern in Zürich gefunden und auf breiter Basis untersucht worden. Das «*abeo*-7 $\alpha,17\alpha$ -Dimethyl-19-nor-testosteron» der Teilformel VIII^{3,4} stellt eines der wirksamsten oralen Anabolika mit günstigem anabol-androgenem Quotienten dar. In dieser Reihe kommt dem 7 β -Isomeren überraschenderweise noch eine relativ hohe Wirkung zu. Möglicherweise ist diese Beobachtung damit zu erklären, daß im B-7-Ring der sterische Unterschied zwischen 7 α - und 7 β -Substituenten nicht so groß

ist wie im B-6-Ring. Die Herstellung des 7 β -Isomeren erfolgte durch Bromierung des in 7-Stellung nicht methylierten *abeo*-Präparates, HBr-Abspaltung und Kharasch-Grignard mit Methylmagnesiumbromid.

Führt man im 7 α -Methyl-19-nor-testosteron (V) in 17-Stellung den Äthynyl-Rest ein, reduziert in 3-Stellung und acetyliert zum 3,17-Diacetat IX, so gelangt man zu einem Präparat, das dem nichtmethylierten Ethynodioldiacetat hinsichtlich antigonadotroper Wirkung überlegen ist.

Von den hergestellten Präparaten des $\Delta^{5(10)}$ -3-Keton-Typs IV hat sich keines durch besondere Aktivitäten ausgezeichnet.

Die $\Delta^{4,9(10)}$ -Diene X dagegen sind wirksame Gestagene, besonders die Präparate mit einem 17 α -Äthynyl-Rest. Die anabol-androgene Komponente ist jedoch stark ausgeprägt. Die Herstellung des Dien-Systems erfolgte durch Brom-Anlagerung an die 5,10-Doppelbindung und doppelte Bromwasserstoffabspaltung.

Auch die 7 α -methylierten $\Delta^{4,9(10),11}$ -Triene sind hoch wirksame Verbindungen. So ist z. B. das 7 $\alpha,17\alpha$ -Dimethyl- $\Delta^{4,9(10),11}$ -östratrien-3-on-17-ol der Teilformel XI das wirksamste orale Anabolikum, das wir kennen; es übertrifft sogar das vorhin erwähnte Präparat der *abeo*-Reihe in dieser Hinsicht. Das *abeo*-Präparat weist jedoch einen weit günstigeren anabol-androgenen Quotienten auf. Das Trien XI läßt sich beispielsweise erhalten, wenn man im Dien X die Doppelbindungen dekonjugiert, z. B. über ein 3-Enamin oder 3-Ketal. Das erhaltene 5(10), 9(11)-Dien ist sehr oxydationsempfindlich und geht bei der Behandlung mit Sauerstoff in Gegenwart einer Base ins 11 β -Hydroperoxyd über, das durch milde Reduktion die 11 β -Hydroxy-Verbindung ergibt. Die Wasserabspaltung zum Trien-System XI erfolgt durch Behandlung mit sauren Mitteln.

Abschließend möchten wir noch das 2-Oxa-Derivat der Teilformel XII erwähnen, in dem verschiedene für eine hohe anabole Aktivität bekannte Strukturelemente vereinigt sind: 3-Keton, 5 α -Wasserstoff, 19-Nor, 2-Oxa- und 7 α -Methylgruppe. Dieses «Super-Anabolikum» hat sich aber bei der biologischen Testierung als sehr mittelmäßiges Präparat erwiesen. Wir ersehen aus diesem Beispiel, das übrigens nicht das einzige ist, das wir kennen, daß den Kombinationsmöglichkeiten Grenzen gesetzt sind. Ziel derartiger Untersuchungen ist es immer wieder, diese Grenzen in chemisch-biologischer Gemeinschaftsarbeit zu finden.

³ K. SCHAFFNER, *Proceedings of the Second International Congress on Hormonal Steroids* (Milano 1966), im Druck.

⁴ P. A. DESAULLES und B. SCHÄR, *Proceedings of the Second International Congress on Hormonal Steroids* (Milano 1966), im Druck.

G. ANNER, J. KALVODA und P. WIELAND

CIBA AG, Basel

In-vitro-Verhalten von Makrotetroliden in Membranen als Grundlage für hochselektive kationenspezifische Elektrodensysteme*

Summary

Electrochemical cells using nonactin homologs on inert supports as membranes show a specificity for cations comparable to the ion specific behaviour observed in the metabolism of rat liver mitochondria. The selectivity of such membranes for potassium over sodium amounts to 750 in comparison with 30 for potassium specific glass electrodes.

Das kationenspezifische Verhalten von Makrotetroliden in metabolischen Untersuchungen¹ legte die Vermu-

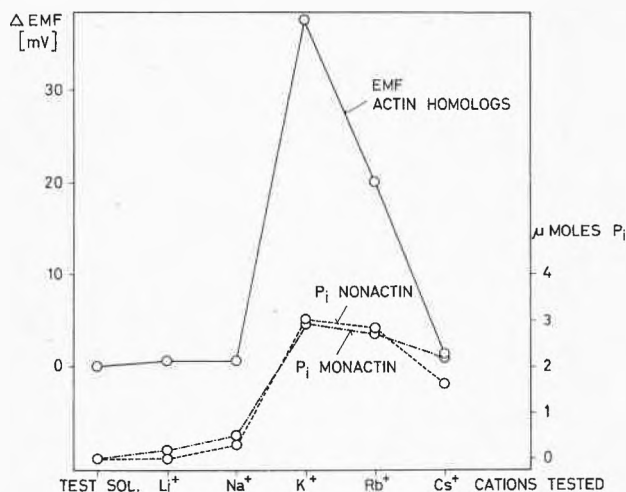
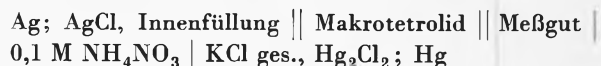


Abb. 1

* Vorgetragen am 1. Oktober 1966 an der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Solothurn.

¹ S. N. GRAVEN, H. A. LARDY, D. JOHNSON und A. RUTTER, *Biochemistry* 5 (1966) 1729; S. N. GRAVEN, H. A. LARDY und A. RUTTER, *Biochemistry* 5 (1966) 1735.

tung nahe, daß derartige Verbindungen als solche Kationenspezifität aufweisen. Die *in vitro* durchgeführten Messungen an elektrochemischen Zellen vom Typ



bestätigen diese Hypothese. In Abb. 1 sind die an dieser Meßkette für verschiedene Kationen im Meßgut ermittelten EMK-Werte den Daten gegenübergestellt, die metabolischen Studien entnommen sind. Die Parallelität im Verhalten ist offensichtlich.

Entsprechend dem heutigen Stand der Arbeiten lassen sich Elektrodensysteme herstellen, die eine Selektivität von Kalium- über Natrium-Ionen von etwa 750 aufweisen. Die entsprechenden an Glaselektroden gemessenen Höchstwerte liegen bei 30². Wie thermoelektrische Messungen des vaporometrischen Verhaltens zeigten, beruht die Ursache der Kationenspezifität der untersuchten Verbindungen in einer eindeutig unterschiedlichen Komplexbildung der Kalium- bzw. Natriumionen mit den Makrotetroliden.

Ausführliche Veröffentlichungen werden im *Microchemical Journal* sowie in der *Helv. Chim. Acta* erscheinen.

² G. EISENMAN, *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, edited by CH. N. REILLEY, Interscience Publishers, New York/London/Sydney, 1965, Vol. 4, S. 213.

Z. ŠTEFANAC und W. SIMON

Laboratorium für organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich

Tri-*m*-xylylen*

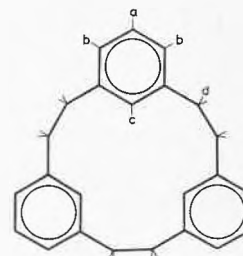
Summary

From the crude product of a Wurtz reaction with α, α' -dibromo-*m*-xylene a further ring system, tri-*m*-xylylene ([2,2,2]-metacyclophane) was isolated and its structure confirmed by mass and NMR spectra.

Die nähere Untersuchung des sich bei einer Wurtz-Reaktion aus α, α' -Dibrom-*m*-xylol bildenden Rohproduktes hat nun auch zur Isolierung von reinem Tri-*m*-xylylen ([2,2,2]-Metacyclophan) geführt. Dieser 15 gliedrige Ring scheint bei der Reaktion in etwas geringerer Ausbeute (etwa 1%) als das kürzlich beschriebene Tetra-*m*-xylylen¹ zu entstehen.

* Eingegangen am 25. Oktober 1966.

¹ K. BURRI und W. JENNY, *Chimia* 20 (1966) 403-4.



Zur Darstellung von Tri-*m*-xylylen wird der in Petroläther leichtlösliche Teil des bei der Wurtz-Reaktion entstandenen Rohproduktes an Alox (Camag, Aktivität I, neutral) chromatographiert. Mit Hexan eluiert zunächst [2,2,2]-Metacyclophan und gleich danach ein kristallines

Rohprodukt, das nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol weiße Kristalle vom Smp. 117 bis 117,5° liefert.

Tabelle 1. Massenspektren von Tri- und Tetra-*m*-xylylen im Massenbereich von 100 bis 500

$C_{32}H_{32}$ m/e	$C_{24}H_{24}$ m/e	
416		M^+
401		
325		
311	312	M^-
297	297	
221	221	
208		M^{++}
207	207	
195	195	
193	193	
191	191	
179	179	
178	178	
165	165	
	156	M^{++}
119	119	
117	117	
105	105	

Analyse (ber. für $C_{24}H_{24}$ C 92,26%, H 7,74%; gef. C 91,90, H 7,83%) und Massenspektrum (Molekül-Ion m/e 312) sprechen für das Vorliegen von Tri-*m*-xylylen. Auf die enge strukturelle Verwandtschaft von Tri- und Tetra-*m*-xylylen deutet die Tatsache hin, daß beide Verbindungen eine große Zahl Fragmentionen gleicher Masse bilden (vgl. Tab. 1).

Das NMR-Spektrum liefert eine weitere Stütze für die angenommene zyklische Struktur. Die aromatisch gebundenen Protonen a, b und c erscheinen wiederum als AB_2X -Spektrum ($J_{AX} \sim 0$). Die chemischen Verschiebungen in $CDCl_3$ -Lösung sind in Tabelle 2 angegeben.

Die 12 aliphatisch gebundenen Protonen (d) bilden bei $\delta - 2,77$ ein breites Singulett.

Tabelle 2. Zuordnung der Protonenresonanzsignale von Tri- und Tetra-*m*-xylylen; Spektren aufgenommen in Deuteriochloroform bei 100 MHz mit TMS als interne Referenzsubstanz

	Tetra- <i>m</i> -xylylen δ (in p.p.m.)		Tri- <i>m</i> -xylylen δ (in p.p.m.)
H_a	7,03	} AB_2X -Spektrum	7,07
H_b	6,78		6,87
H_c	6,51		6,14
H_d	2,73	breites Singulett	2,77
			breites Singulett

Das Spektrum zeigt eine außerordentlich starke Ähnlichkeit mit demjenigen des Tetra-*m*-xylylens. Eine merkliche Verschiebung nach höherem Feld erfährt das den drei inneren Protonen (H_c) entsprechende Signal. Dies ist ohne Zweifel eine Auswirkung des unterschiedlichen sterischen Aufbaus. Verglichen mit Tetra-*m*-xylylen liegen die H_c -Protonen im Tri-*m*-xylylen wesentlich näher im Wirkungsbereich der benachbarten Benzolringe. Im Penta- und Hexa-*m*-xylylen wird voraussichtlich ein gegenteiliger Effekt beobachtet werden können.

Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren möchten wir den Herren Drs. H. HÜRZELER (Massenspektroskopie) und F. STUBER (NMR) in der physikalischen Abteilung der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, bestens danken.

Eine ausführliche Publikation dieser Arbeit wird in den *Helv. Chim. Acta* erscheinen.

W. JENNY und K. BURRI

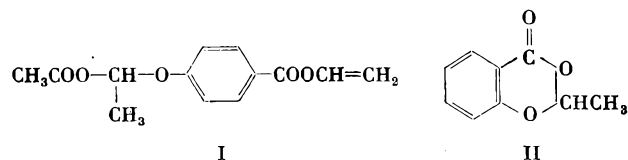
Forschungslaboratorien der CIBA
Aktiengesellschaft, Basel,
Farbstoffabteilung
Institut für organische Chemie
der Universität Bern

Zu den Umvinylierungen mit Oxybenzoesäuren*

Summary

A 20 percent yield of *p*-vinyloxybenzoic acid was obtained by vinyl interchange between phenyl vinyl ether and *p*-hydroxybenzoic acid in presence of mercuric acetate. After a similar experiment with salicylic acid neither *o*-vinyloxybenzoic acid nor the starting material could be isolated. Obviously a rapid reaction with the carboxylic group, probably formation of cyclic acetals, had occurred.

Die Umvinylierung von *p*-Oxybenzoesäure mit Vinylacetat in Gegenwart von Quecksilberacetat und Schwefelsäure führt nicht zum *p*-Oxybenzoesäurevinylester, sondern zum Produkt I¹.



Dies ist eine Folge der Tatsache, daß unter den für die Umvinylierung von Carbonsäuren günstigen Bedingungen die phenolische Hydroxylgruppe unter Acetalbildung an die Vinylesterdoppelbindung angelagert wird². Bei der analogen Umsetzung der Salicylsäure entsteht infolge der bevorzugten Ringbildung die Verbindung II³. Carbonsäuren mit alkoholischen Hydroxyl-

² R. L. ADELMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 2678; U.S. Pat. 2579411 (1951).

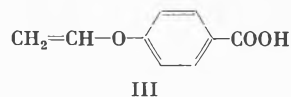
³ D. T. MOWRY, W. H. YANKO und E. L. RINGWALD, *J. Amer. Chem. Soc.* 69 (1947) 2358.

* Eingegangen am 27. Oktober 1966.

¹ H. HOPFF und H. LÜSSI, *Makromol. Chem.* 18/19 (1956) 227.

gruppen, wie 12-Hydroxystearinsäure⁴ und Mandelsäure³, verhalten sich analog.

Auf Grund kürzlich publizierter Arbeiten⁵ mußte angenommen werden, daß unter den für die Umvinylierung an der phenolischen Gruppe geeigneten Bedingungen die Carboxylgruppe nicht vinyliert wird und nur in geringem Umfang an der Acetalbildung teilnimmt. Bei der Umsetzung der *p*-Oxybenzoesäure mit Vinyl-phenyl-äther in Gegenwart von Quecksilberacetat sollte demnach die *p*-Vinyloxybenzoesäure III entstehen.



Ein entsprechender Versuch bestätigte diese Vermutung, denn neben 30% unverändertem Ausgangsprodukt konnten 20% des Vinyläthers III isoliert werden. Die verhältnismäßig bescheidene Ausbeute dürfte auf die durch die geringe Löslichkeit der *p*-Oxybenzoesäure bedingte, lange Reaktionsdauer zurückzuführen sein.

Die *p*-Vinyloxybenzoesäure (Smp.: 158 bis 160°C) wurde durch Hydrieren mit einem Pd-Aktivkohle-Katalysator in *p*-Äthoxybenzoesäure übergeführt, die durch Mischschmelzpunkt mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde. Die vermutete Struktur III wurde zusätzlich IR- und kernresonanzspektroskopisch bestätigt.

In einem ähnlich durchgeführten Versuch mit Salicylsäure konnten schon nach zwei Stunden Reaktionsdauer keine freien Carbonsäuren, weder das Ausgangsprodukt noch *o*-Vinyloxybenzoesäure, mehr gefunden werden. Offensichtlich ist auch bei dieser Methode die Bildung

zyklischer Acetale gegenüber derjenigen der Vinylverbindung bevorzugt.

Diese Resultate bestätigen die Richtigkeit der an anderer Stelle entwickelten Vorstellungen⁵.

Darstellung von *p*-Vinyloxybenzoesäure

7 g (0,05 Mol) *p*-Oxybenzoesäure, 100 g (0,83 Mol) Vinyl-phenyl-äther und 1,5 g Quecksilber-II-acetat wurden zusammen 7 Stunden unter öfterem Schütteln auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde nicht umgesetzte *p*-Oxybenzoesäure (etwa 2 g) abfiltriert, das Filtrat zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt und die *p*-Vinyloxybenzoesäure durch vorsichtiges Ansäuern des Auszugs mit 2-N Salzsäure gefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser-Methanol war die Substanz rein. Smp.: 158 bis 160°C; Ausbeute: 1,7 g (20% auf eingesetzte, 30% auf umgesetzte *p*-Oxybenzoesäure bezogen).

Das IR-Spektrum der Substanz zeigt die für die Vinylgruppe charakteristische Absorption bei 1640 cm⁻¹. Die drei Wasserstoffatome an der Vinylgruppe geben im NMR-Spektrum zu zwölf Signalen Anlaß mit τ -Werten von 3,30, 5,10 und 5,41 und Kopplungskonstanten $J_{cis} = 6$ Hz, $J_{trans} = 14$ Hz und $J_{gem} =$ etwa 1,5 Hz.

Durch Hydrieren in Gegenwart von Pd auf Aktivkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck läßt sich die Substanz in *p*-Äthoxybenzoesäure (Smp.: 194 bis 195°C) überführen.

Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. R. SIGNER, Bern, für viele wertvolle Ratschläge und anregende Diskussionen meinen Dank aussprechen. Herrn WÄLTI, Bern, sei für die Aufnahme des NMR-Spektrums bestens gedankt.

H. LÜSSI

Forschungslaboratorien der Emser Werke AG,
Domat/Ems

⁴ T. SHONO und C. S. MARVEL, *J. Polymer. Sci. A 1* (1963) 2067.

⁵ H. LÜSSI, *Helv. Chim. Acta* 49 (1966) 1681, 1684.