

50. Lösungsgleichgewichte in wässrigen Systemen.

(5. Mitteilung).

Das System $\text{CO}_2\text{—NH}_3\text{—}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4\text{—H}_2\text{O}$ bei $20^\circ\text{—}50^\circ$

von A. Guyer und T. Piechowicz.

(13. II. 45)

Über den ersten Teil der Untersuchung des Systems $\text{CO}_2\text{—NH}_3\text{—}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4\text{—H}_2\text{O}$ ist bereits früher berichtet worden¹⁾. Nach der Abklärung der Gleichgewichtsverhältnisse im Randsystem $\text{CO}_2\text{—NH}_3\text{—H}_2\text{O}$ ²⁾ wurde die Untersuchung des gesamten Systems mit Ammoniumsulfat weiter verfolgt. Es wurde nun die Polytherme der mit Ammoniumhydrogencarbonat und Ammoniumsulfat unter Atmosphärendruck im Gleichgewicht stehenden Lösungen bestimmt und die Grenzen des Ammoniumsulfatfeldes bei zwei Temperaturen (20° und 40°) vollständig festgelegt.

Die gleichzeitige Löslichkeit von Ammoniumhydrogencarbonat und Ammoniumsulfat bestimmte *Nishizawa*³⁾ bei 15° , 30° und 40° , *Fedotieff* und *Kolossof*⁴⁾ bei 35° , *Woljkowitsch*, *Belopolski* und *Lebedew*⁵⁾ bei 15° , *Belopolski*, *Schpunt* und *Sserebrenikowa*⁶⁾ bei 0° . In allen diesen Arbeiten wurde die kongruente Löslichkeit des Ammoniumhydrogencarbonats vorausgesetzt, was aber bei höheren Temperaturen (oberhalb 15°) nur unter ziemlich hohem CO_2 -Druck zutrifft. Die Angaben von *Fedotieff* und von *Nishizawa* bei 30° bis 40° sind nicht übereinstimmend.

Unsere Bestimmungen wurden unter Atmosphärendruck nach der in früheren Mitteilungen⁷⁾ beschriebenen Methode ausgeführt. Die Lösungen wurden mit beiden Bodenkörpern bis zur Erreichung des Gleichgewichtes unter gleichzeitiger Durchleitung von Kohlendioxyd gerührt.

Die Polytherme dieser Lösungen (DD, Fig. 1) ist also eine „ CO_2 -Sättigungskurve“. Es ist aber eine Eigentümlichkeit der Systeme mit Ammoniumhydrogencarbonat, dass solche Lösungen einen Überschuss nicht an Kohlendioxyd, sondern an Ammoniak aufweisen.

Die Zahlenergebnisse sind in der Tabelle I zusammengestellt. Sie sind mit den von oben zitierten Autoren bei $30^\circ\text{—}40^\circ$ gefundenen Zahlen nicht vergleichbar. Die Punkte bei 0° und 15° dagegen bilden eine glatte Verlängerung der von uns festgelegten Polytherme. Das

¹⁾ 3. Mitteilung, Helv. 26, 242 (1943).

²⁾ 4. Mitteilung, Helv. 27, 858 (1944).

³⁾ J. Soc. chem. Ind. Japan 23, 25 (1920); Intern. Crit. Tables IV, 326.

⁴⁾ Z. anorg. Ch. 130, 39 (1923).

⁵⁾ Ž. prikl. Chim. 4, 177 (1931); C. 1932 I. 367.

⁶⁾ Ž. prikl. Chim. 7, 674 (1934); C. 1935 II. 2991.

⁷⁾ Helv. 26, 242 (1943) und 27 858 (1944).

ist verständlich, da bei diesen Temperaturen das Ammoniumhydrogencarbonat kongruent löslich ist.

Tabelle I.

Bodenkörper: $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (CO_2 -Sättigungskurve)

°C	Zusammensetzung der Lösung					
	%			%		
	CO_2	NH_3	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	NH_3	NH_4HCO_3	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
20	2,54	1,03	39,4	0,05	4,6	39,4
30	3,80	1,75	38,4	0,3	6,8	38,4
40	6,87	3,78	35,5	1,1	12,3	35,5
50	11,50	7,13	29,6	2,7	20,6	29,6

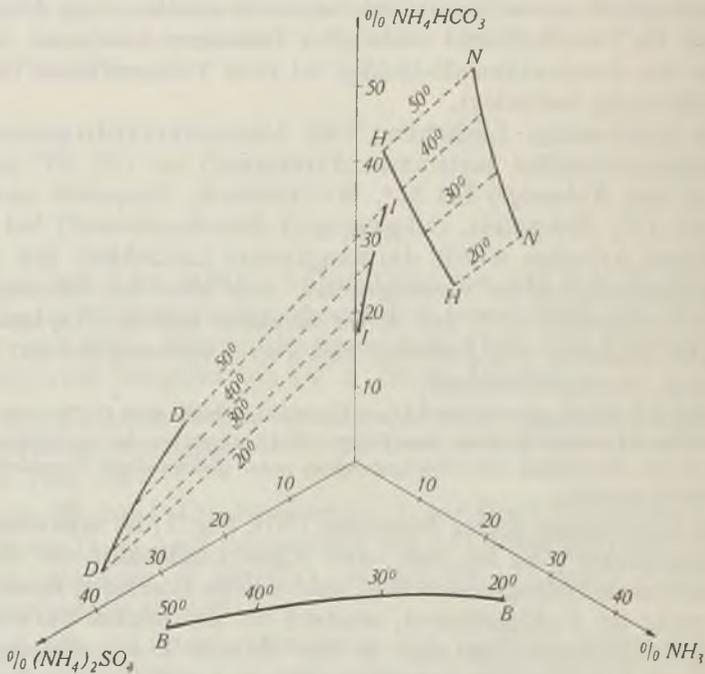


Fig. 1.
Polythermen.

Die Fig. 1 enthält noch vier andere, auf Grund von früheren Bestimmungen¹⁾ eingetragene Polythermen. II und NN sind die CO_2 - und NH_3 -Sättigungskurven in Ammoniumsulfat-freiem System. Kurven DD und HH sind entsprechende Sättigungslinien bei der Sättigung an Ammoniumsulfat. Die fünfte stark ausgezogene Kurve (BB)

¹⁾ Helv. 26, 242 (1943) und 27, 858 (1944).

stellt die Löslichkeit von Ammoniumsulfat bei Sättigung an Ammoniak dar.

Die Fläche DDII ist die Polytherme der Löslichkeit von Ammoniumhydrogencarbonat unter Atmosphärendruck bei verschiedenen Gehalten an Ammoniumsulfat von Null (II) bis zur Sättigung (DD). Die Fläche HHNN stellt die Löslichkeit von Ammoniumcarbaminat bei Sättigung an Ammoniak unter Atmosphärendruck und bei verschiedenen Gehalten an Ammoniumsulfat dar.

Zwischen diesen beiden Flächen erstreckt sich ein Raum, in welchem alle Gleichgewichte von $\text{CO}_2\text{-NH}_3$ -Verbindungen und Ammoniumsulfat mit gesättigten Lösungen unter den 1 Atm. nicht überschreitenden Drucken dargestellt werden können. Da aber das vollständige Diagramm unübersichtlich wäre, sind diese Gleichgewichte in Fig. 1 vernachlässigt worden.

Aus der Fig. 1 ist ersichtlich, dass Ammoniumsulfat viel stärker die Löslichkeit von Ammoniumhydrogencarbonat als die von Ammoniumcarbaminat vermindert. Umgekehrt ist die Löslichkeit von Ammoniumsulfat in den an Ammoniumhydrogencarbonat gesättigten Lösungen viel grösser als in denen, die mit Ammoniumcarbaminat im Gleichgewicht stehen, was mit dem Ammoniakgehalt der Lösungen im Zusammenhang steht.

Ausser den oben besprochenen Polythermen wurden zwei vollständige Isothermen des Systems bestimmt, und zwar bei 20° und 40° . Die Zahlenergebnisse sind in Tabellen II und III angegeben. Die Tabellen enthalten alle monovarianten Punkte an den Grenzen des Ammoniumsulfat-Sättigungsfeldes. Die Löslichkeit von Ammoniumsulfat (Punkt A) ist aus den Literaturangaben interpoliert, die Gleichgewichte an der NH_3 -Sättigungsgrenze (Punkte B und H) sind der Mitteilung von Schütze und Piechowicz¹⁾ entnommen worden.

Tabelle II.
Isotherme 20° .

Punkt	Bodenkörper	Zusammensetzung der Lösung in % %		
		CO_2	NH_3	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
A	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	—	—	43,0
D	$\text{NH}_4\text{HCO}_3 + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (CO_2 -Sättigungspunkt)	2,5	1,0	39,4
E	$\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{„P“} + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	15,1	11,5	22,1
F	$\text{„P“} + (\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	19,0	15,6	17,1
G	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{CO}_2\text{NH}_2 + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	22,4	30,0	8,9
H	$\text{NH}_4\text{CO}_2\text{NH}_2 + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (NH_3 -Sättigungspunkt)	21,7	31,4	8,2
B	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (NH_3 -Sättigungspunkt)	—	29,8	7,1

¹⁾ l. c.

Tabelle III.
Isotherme 40°.

Punkt	Bodenkörper	Zusammensetzung der Lösung in %/o		
		CO ₂	NH ₃	(NH ₄) ₂ SO ₄
A	(NH ₄) ₂ SO ₄	—	—	44,8
D	NH ₄ HCO ₃ + (NH ₄) ₂ SO ₄ (CO ₂ -Sättigungspunkt)	6,9	3,8	35,5
T	NH ₄ HCO ₃ + „R“ + (NH ₄) ₂ SO ₄	23,4	18,1	15,6
U	„R“ + NH ₄ CO ₂ NH ₂ + (NH ₄) ₂ SO ₄	27,8	24,4	11,4
H	NH ₄ CO ₂ NH ₂ + (NH ₄) ₂ SO ₄ (NH ₃ -Sättigungspunkt)	27,6	27,5	10,2
B	(NH ₄) ₂ SO ₄ (NH ₃ -Sättigungspunkt)	—	12,5	28,5

Die Diagramme (Fig. 2 und 3) enthalten nicht nur die Grenzen des Ammoniumsulfatfeldes, sondern auch die Sättigungsfelder aller CO₂-NH₃-Verbindungen, welche mit Hilfe von früher bestimmten Gleichgewichten im ternären System CO₂—NH₃—H₂O (Punkte I, K, L, M, N, V, W) konstruiert worden sind. Für die Konstruktion der Diagramme wurden als Komponenten NH₄HCO₃ und NH₃ anstatt CO₂ und NH₃ angenommen und die Zahlen entsprechend umgerechnet.

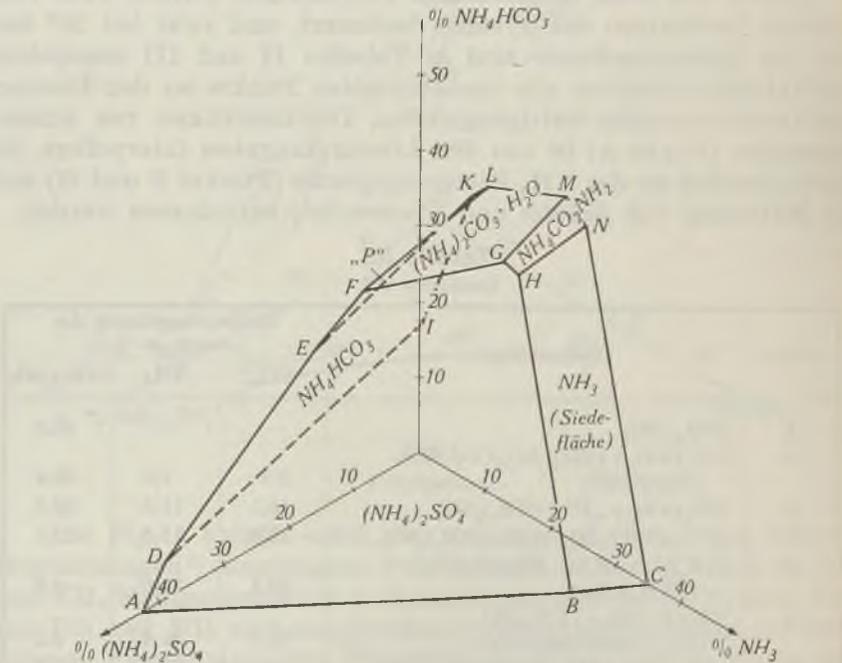


Fig. 2.
Isotherme 20°.

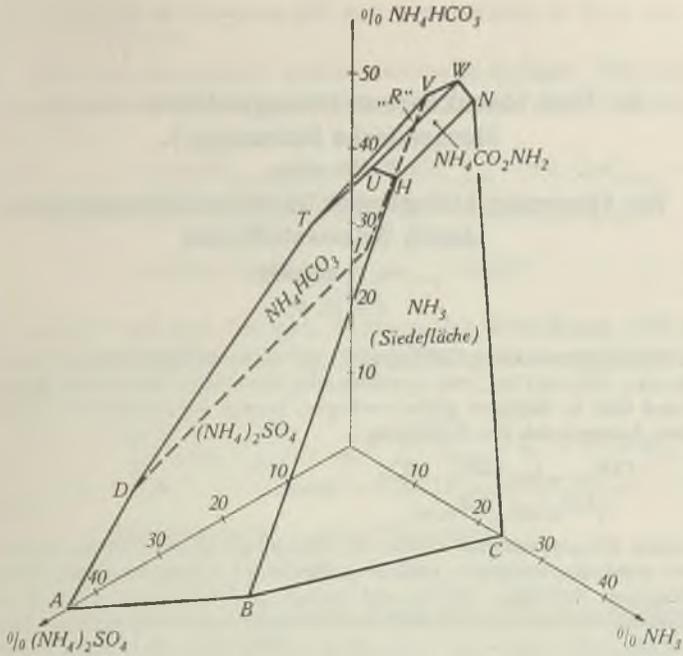


Fig. 3.
Isotherme 40°.

Wie aus den Diagrammen ersichtlich ist, treten bei Sättigung an Ammoniumsulfat die gleichen Salze als Bodenkörper auf, welche im ternären System $\text{CO}_2\text{—NH}_3\text{—H}_2\text{O}$ gefunden worden sind. Die Gleichgewichte im quaternären System erscheinen also ziemlich einfach, umso mehr als von keiner der $\text{CO}_2\text{—NH}_3$ -Verbindungen ein Doppelsalz mit Ammoniumsulfat gebildet wird.

Technisch-chemisches Laboratorium der
Eidgen. Technischen Hochschule, Zürich.

51. Über Ionenkonzentrationsgradienten und ihre biochemische Bedeutung¹⁾.

V. Mitteilung.

Zur Steuerung biologischer Oxydoreduktionsprozesse durch Wasserstoffionen

von F. Almasy.

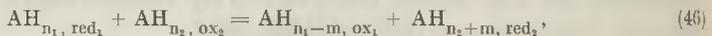
(14. II. 45.)

§ 1. Das oxydoreduktive Gleichgewicht zweier m-stufiger Redoxsysteme, deren Bestandteile: ox_1 , red_1 und ox_2 , red_2 unvollständig dissoziierte Säuren sein mögen, die teils in freier und teils in Salzform gelöst vorliegen, genügt bei konstanter Temperatur und konstantem Aussendruck der Bedingung:

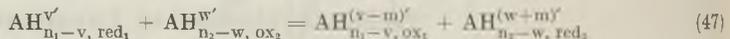
$$\frac{[AH_{n_1-m}]_{ox_1} [AH_{n_2+m}]_{red_2}}{[AH_{n_1}]_{red_1} [AH_{n_2}]_{ox_2}} = \text{konst.} \quad m = 1, 2, \dots \quad (45)$$

An einer Fermentmolekel, welche die Einstellung dieses Gleichgewichtes wirksam katalysiert, erscheint unter der auch in vorliegender Arbeit benutzten Voraussetzung idealer Lösungen Gleichung (45) bis auf geringe Abweichungen erfüllt, die durch das Nachdiffundieren der Reaktionspartner des Fermentprozesses bedingt sind. Falls letzterer z. B. im Sinne: $red_1 + ox_2 \rightarrow ox_1 + red_2$ erfolgt, diffundieren die linksstehenden Partner zur Fermentmolekel, und die rechtsstehenden von ihr hinweg. Die Diffusionsgeschwindigkeit kann dabei als klein im Vergleich zur Umsetzungsgeschwindigkeit am Ferment angenommen werden. In so kleinen Volumgebieten, wie der katalytisch wirkenden Grenzschicht einer Fermentmolekel, treten sehr bedeutende statistische Konzentrationschwankungen um die Gleichgewichtslage auf (vgl. z. B. ²⁾). Wir sehen von diesen ab, da sie sich im Mittel über längere Zeiträume herausheben und in der folgenden Überlegung nicht berücksichtigt werden müssen.

Man kann eine Oxydoreduktion im Sinne der *Wieland'schen* Dehydrierungstheorie als Austausch von H-Atomen auffassen:



oder im Sinne der *Clark'schen* Theorie als Elektronenaustausch betrachten:



Nach beiden Anschauungen erfolgt der Austausch von m H-Atomen bzw. Elektronen ohne Konsum oder Produktion von Wasserstoffionen. Dagegen nehmen am Umsatz sämtlicher Dissoziationsstufen von red_1 , ox_2 , ox_1 und red_2 , wie er aus der Verknüpfung der Oxydoreduktion mit der elektrolytischen Gleichgewichtseinstellung resultiert, im allgemeinen auch Wasserstoffionen teil. Um den p_H -Einfluss, der hieraus hervorgeht, angemessen behandeln zu können, benutzen wir das in der IV. Mitt.³⁾ dargelegte Verfahren, namentlich die unter der Voraussetzung: $T = \text{konst.}$, $p = \text{konst.}$ für infinitesimale Verschiebungen des elektrolytischen Gleichgewichtes erhaltene Beziehung:

$$RT \, d \ln [\text{Säure total}]_{AH_n} + \sum_{i=0}^{i=n} i \alpha_{i, AH_n} RT \, d \ln [H^+] - RT \, d \ln [AH_n] = 0 \quad (37)$$

¹⁾ Arbeit mit Unterstützung der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich*.

²⁾ *Donnan, F. G.*, J. gen. Physiol. **8**, 685 (1927).

³⁾ *Helv.* **25**, 1590 (1944), IV. Mitt.

Die damit verbundene Gleichung (38) wird berücksichtigt im Sinne der Ausführungen des § 4 der IV. Mitt.

§ 2. Für eine unendlich kleine isotherm-isobare Verschiebung des oxydoreduktiven Gleichgewichtes gilt nach der vorstehenden Gleichung (45):

$$d \ln [AH_{n_1-m}]_{ox_1} + d \ln [AH_{n_2+m}]_{red_2} - d \ln [AH_{n_1}]_{red_1} - d \ln [AH_{n_2}]_{ox_2} = 0 \quad (48)$$

Setzt man gemäss Gleichung (37) für $d \ln [AH_{n_1-m}]_{ox_1}$,

$$d \ln [\text{Säure total}]_{ox_1} + \sum_{i=0}^{i=n_1-m} i \alpha_{i, ox_1} d \ln [H^+]$$

ein und verfährt mit den übrigen Termen der Gleichung (48) in analoger Weise, dann ergibt sich bei Einführung der abgekürzten Bezeichnungen:

$$\sum_{i=0}^{i=n_1-m} i \alpha_{i, ox_1} + \sum_{i=0}^{i=n_2+m} i \alpha_{i, red_2} - \sum_{i=0}^{i=n_1} i \alpha_{i, red_1} - \sum_{i=0}^{i=n_2} i \alpha_{i, ox_2} = \bar{A}^F - \tilde{A}^F = B_H \quad (49)$$

die Relation:

$$d \ln [\text{Säure total}]_{ox_1} + d \ln [\text{Säure total}]_{red_2} - d \ln [\text{Säure total}]_{red_1} - d \ln [\text{Säure total}]_{ox_2} + B_H d \ln [H^+] = 0, \quad (50)$$

welche für konstantes T und p das Verhalten des im Gleichgewicht befindlichen Systems:

$$(\text{Säure total})_{red_1} + (\text{Säure total})_{ox_2} = (\text{Säure total})_{ox_1} + (\text{Säure total})_{red_2} + B_H H^+$$

gegenüber infinitesimalen Konzentrationsänderungen in dem Masse erfasst, als die Bedingung: $d B_H / d \ln [H^+] = 0$ erfüllt ist. Dementsprechend beruhen die folgenden Überlegungen auf der Voraussetzung einer hinreichend kleinen p_H -Abhängigkeit von B_H (vgl. IV. Mitt., § 4).

In der Definitionsgleichung (49) drückt \bar{A}^F die mit einem Mol (Säure total)_{red_1} so wie einem Mol (Säure total)_{ox_2} zur Fermentmolekel hindiffundierende, und \tilde{A}^F die mit einem Mol (Säure total)_{ox_1} sowie einem Mol (Säure total)_{red_2} von der Fermentmolekel wegdiffundierende Säureanionenladung in Faraday-Einheiten aus [vgl. II. Mitt. ¹⁾, S. 1489 bis 1492]. Zur Erhaltung der Elektroneutralität wird (in der Grenzschichte der Fermentmolekel) pro Mol Umsatz eines jeden der vier Partner eine dem Überschuss der letztern über die erstere Ladungsmenge äquivalente H⁺-Ionenmenge: $B_H = \bar{A}^F - \tilde{A}^F$ freigesetzt oder gebunden, je nachdem ob B_H positiv oder negativ ist. B_H ist dimensionslos, da es die Bedeutung Mol H⁺-Ionen pro Mol Umsatz hat. Die Forderung einer kleinen p_H -Abhängigkeit von B_H erscheint in p_H -Bereichen erfüllt, in denen die Kurve $B_H(p_H)$ nahezu horizontal verläuft.

Wir schreiben Gleichung (50) in der Form:

$$\frac{d [\text{Säure total}]_{ox_1}}{[\text{Säure total}]_{ox_1}} + \frac{d [\text{Säure total}]_{red_2}}{[\text{Säure total}]_{red_2}} - \frac{d [\text{Säure total}]_{red_1}}{[\text{Säure total}]_{red_1}} - \frac{d [\text{Säure total}]_{ox_2}}{[\text{Säure total}]_{ox_2}} = - B_H d \ln [H^+] \quad (50a)$$

¹⁾ Helv. **24**, 1480 (1941), II. Mitt.

Falls in der katalytisch wirkenden Grenzschichte der Fermentmolekel durch eine differentielle p_H -Änderung eine unendlich kleine Umsetzung im Sinne: $red_1 + ox_2 \rightarrow ox_1 + red_2$ hervorgebracht wird, gilt aus stöchiometrischen Gründen unter Nichtbeachtung des Nachdiffundierens der Reaktionspartner:

$$d[\text{Säure total}]_{ox_1} = d[\text{Säure total}]_{red_2} = -d[\text{Säure total}]_{red_1} = -d[\text{Säure total}]_{ox_2} = (d[\text{Säure total}]_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2}) \quad (51)$$

wobei das rechtsstehende Differential die Umsetzung einheitlich kennzeichnet. Beim Einführen dieser Grösse in Gleichung (50a) erhält man:

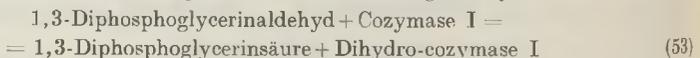
$$(d[\text{Säure total}]_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2}) \left(\frac{1}{[\text{Säure total}]_{ox_1}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{red_2}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{red_1}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{ox_2}} \right) = -B_H d \ln [H^+]$$

oder durch Umformung und Übergang zu: $p_H = -\ln [H^+]/2,30$:

$$\frac{(d[\text{Säure total}]_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2})}{d p_H} = \frac{2,30 B_H}{\frac{1}{[\text{Säure total}]_{ox_1}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{red_2}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{red_1}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{ox_2}}} \quad (52)$$

Der Differentialquotient $(d[\text{Säure total}]_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2})/d p_H$ gibt an, in welchem Sinne und wie stark das Oxydoreduktionssystem auf p_H -Änderungen anspricht. Bei positivem B_H ist $(d[\text{Säure total}]_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2})/d p_H$ positiv, d. h., das System spricht gemäss der Definitionsgleichung (51) auf p_H -Erhöhungen im Sinne: $red_1 + ox_2 \rightarrow ox_1 + red_2$ an, und auf p_H -Senkungen im Sinne: $ox_1 + red_2 \rightarrow red_1 + ox_2$. Bei negativem B_H ist $(d[\text{Säure total}]_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2})/d p_H$ negativ, und das System reagiert auf p_H -Änderungen in umgekehrter Art. Gleichung (52) lässt ohne weiteres erkennen, dass kein merkliches Ansprechen auf p_H -Änderungen erwartet werden kann, sofern $|B_H|$ oder auch nur eine der vier im Nenner stehenden Konzentrationsgrössen sehr klein ist. Wir gehen nun auf diese Variablen der Gleichung (52) näher ein (§§ 3, 4).

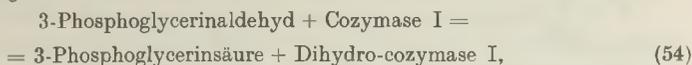
§ 3. Was B_H betrifft, so lässt es sich mittels Gleichung (40) der IV. Mitt. berechnen, falls die elektrolytischen Dissoziationskonstanten der vier Reaktionspartner bekannt sind. Noch einfacher wird B_H aus den Titrationskurven der Partner erhalten (s.¹). Unter Umständen ist der eine oder der andere Partner instabil, so dass die Bestimmung der Dissoziationskonstanten nicht gelingt. Im Falle der wichtigen Oxydoreduktion²):



¹) Helv. 24, 1480 (1941), II. Mitt.

²) Warburg, O., und Christian, W., Bioch. Z. 303, 40 (1939); Nägelein, E., und Brömel, H., Bioch. Z. 301, 135 (1939); 303, 132 (1939).

konnte z. B. der 1,3-Diphosphoglycerinaldehyd noch nicht isoliert werden und muss vor-
 derhand als hypothetisch gelten (nur seine Doppelverbindung wurde synthetisiert¹⁾), wäh-
 rend Cozymase I in alkalischer und Dihydro-cozymase I in saurer Lösung unbeständig
 ist²⁾. Sieht man von der Phosphorylierung in der 1-Stellung ab und schreibt gemäss der
 früheren Auffassung:



dann gelingt es, B_H beim physiologischen p_H 7 mit einiger Sicherheit zu ermitteln. *Kiess-
 ling*³⁾ bestimmte (wahrscheinlich bei 20° C) die Dissoziationskonstanten des 3-Phospho-
 glycerinaldehyds: $K_1 = 7,94 \times 10^{-3}$, $K_2 = 1,78 \times 10^{-7}$, sowie der 3-Phosphoglycerinsäure:
 $K_1 = 3,80 \times 10^{-2}$, $K_2 = 3,80 \times 10^{-4}$, $K_3 = 1,05 \times 10^{-6}$. Nach Gleichung (40) der IV. Mitt.
 berechnen wir daraus:

$$\begin{aligned} & \sum_{i=0}^{i=2} i \alpha_i, 3\text{-Phosphoglycerinaldehyd}, p_H 7 = \\ & = \frac{7,94 \times 10^{-3} \times 10^{-7} + 2 \times 7,94 \times 10^{-3} \times 1,78 \times 10^{-7}}{10^{-14} + 7,94 \times 10^{-3} \times 10^{-7} + 7,94 \times 10^{-3} \times 1,78 \times 10^{-7}} = 1,64, \end{aligned}$$

und ebenso:

$$\sum_{i=0}^{i=3} i \alpha_i, 3\text{-Phosphoglycerinsäure}, p_H 7 = 2,92$$

Die Untersuchung der Leitfähigkeit und der dielektrischen Eigenschaften der Cozy-
 mase I durch *Hausser* und *Kinder*⁴⁾ ergab übereinstimmend mit der von *Meyerhof* und
*Möhle*⁵⁾ erhaltenen Titrationskurve, dass bei p_H 7 die Dissoziation der NH_3 -Gruppe des
 Adenins nahezu völlig zurückdrängt, und die Dissoziation des Pyridiniumstickstoffs
 sowie der beiden Phosphorsäurereste praktisch vollständig ist (einwertiges Zwitteranion).
 Pro Mol Cozymase weist bei diesem p_H danach die Aminogruppe des Adenins die Ladung
 Null, der Pyridiniumstickstoff die positive Ladung 1 *Faraday* und jeder der zwei Phos-
 phorsäurereste die negative Ladung 1 *Faraday* auf. In einfacher Verallgemeinerung der
 bisher nur für Anionen benutzten Formulierungsweise auf den Fall von Zwitterionen
 schreiben wir:

$$\sum_{i=-2}^{i=2} i \alpha_i, \text{Cozymase I}, p_H 7 = -1 + 2 = 1.$$

Die Dihydro-cozymase I wurde im fraglichen Zusammenhang nicht untersucht.
 Nach *Karrer*, *Schwarzenbach*, *Benz* und *Solmsen*⁶⁾ sowie *Warburg* und *Christian*⁷⁾
 fehlt hier jedenfalls die positive Ladung des Pyridiniumstickstoffs der Cozymase. Mithin
 liegt die Dihydro-cozymase unter der wahrscheinlichen Voraussetzung, dass (wie im Fall
 der Cozymase) die Dissoziation der Adenin-Aminogruppe verschwindend gering und die
 Dissoziation der beiden Phosphorsäurereste praktisch vollständig ist, bei p_H 7 als zwei-
 wertiges Anion vor. Wir schreiben in diesem Sinne:

$$\sum_{i=-1}^{i=2} i \alpha_i, \text{Dihydro-cozymase I}, p_H 7 = 2.$$

¹⁾ *Baer, E., und Fischer, H. O. L., J. Biol. Chem. 143, 563 (1942).*

²⁾ *Warburg, O., und Christian, W., Bioch. Z. 287, 291 (1936).*

³⁾ *Kiessling, W., Bioch. Z. 273, 103 (1934).*

⁴⁾ *Hausser, I., und Kinder, E., Z. physikal. Ch. [B.] 41, 142 (1938).*

⁵⁾ *Meyerhof, O., und Möhle, W., Bioch. Z. 294, 249 (1937).*

⁶⁾ *Karrer, P., Schwarzenbach, G., Benz, F., und Solmsen, U., Helv. 19, 811 (1936).*

⁷⁾ *Warburg, O., und Christian, W., Bioch. Z. 287, 291 (1936).*

Nach Gleichung (49) zusammenfassend, findet man für p_H 7:

$$\begin{aligned} \bar{A}^F &= \sum_{i=0}^{i=3} i \alpha_{i,3\text{-Phosphoglycerinsäure}} + \sum_{i=-1}^{i=2} i \alpha_{i, \text{Dihydro-cozymase I}} = 2,92 + 2 = 4,92 \\ \bar{A}^F &= \sum_{i=0}^{i=2} i \alpha_{i,3\text{-Phosphoglycerinaldehyd}} + \sum_{i=-2}^{i=2} i \alpha_{i, \text{Cozymase I}} = 1,64 + 1 = 2,64 \\ B_H &= \bar{A}^F - \bar{A}^F = 4,92 - 2,64 = 2,28. \end{aligned}$$

Der Umsatz von je einem Mol 3-Phosphoglycerinaldehyd und Cozymase I zu 3-Phosphoglycerinsäure und Dihydro-cozymase I ist demnach bei p_H 7 mit der Freisetzung von 2,28 Mol H⁺-Ionen verknüpft. Auf analoge Art findet man bei p_H 7,5 bzw. 8 die (approximativen) B_H -Werte 2,11 bzw. 2,05, woraus folgt, dass B_H in diesem Bereich mit zunehmendem p_H abnimmt. $d B_H/d p_H$ beträgt bei p_H 7,25 etwa -0,34 und bei p_H 7,75 etwa -0,12. Eine genügend weitgehende Annäherung an den im § 2 vorausgesetzten Grenzfall: $d B_H/d p_H = 0$ dürfte beim vorliegenden Oxydoreduktionssystem somit erst im Bereich um p_H 8 herum zu erwarten sein.

§ 4. Einige der wichtigsten Metaboliten weisen in lebenden Zellen eine Konzentration von ungefähr 10^{-3} Mol pro Liter auf¹⁾. Die Konzentrationsvariablen der Gleichung (52) sind z. T. voraussichtlich von höherer Grössenordnung, da sie sich nicht auf die gesamte Zelle, sondern auf die katalytisch wirksame Grenzschicht einer Fermentmolekel beziehen, und das Adsorptionsgleichgewicht dieser Schicht (des Adsorptionsfilmes) mit dem umgebenden Zytoplasma massgebend erscheint. Einbezogen werden muss hierin der Fall chemischer Bindung ans Fermentprotein. [Vgl. zu diesem Paragraphen²⁾.]

Zur Berechnung der räumlichen Konzentration c_i in einem Film des Stoffes i benutzen wir nach Langmuir³⁾ den Quotienten Γ_i/τ , worin die Oberflächendichte Γ_i die Zahl der auf 1 \AA^2 Filmfläche entfallenden Molekeln des Stoffes i angibt, und τ die ungefähre Filmdicke in \AA bedeutet. Die Erörterung zweier Extremfälle, welche wohldefinierte wässrige Oberflächen betreffen, soll den hinsichtlich Gleichung (52) interessierenden Grössenbereich von c_i kennzeichnen.

a) Im Fall kondensierter Filme z. B. von Stearinsäure auf Wasser wurde der Höchstwert von Γ_i durch Oberflächendruckmessungen zu etwa $1/20$ Molekel pro \AA^2 bestimmt, entsprechend einem gegenseitigen Abstand der steil zur Oberfläche orientierten Stearinsäuremolekeln, welcher der Packung im Kristallgitter nahe kommt. Nimmt man die Filmdicke übereinstimmend mit der Molekellänge zu etwa 30 \AA an, dann folgt: $c_i = \Gamma_i/\tau \sim 1/20 \times 30$ Molekeln pro $\text{\AA}^3 = 10^{27}/20 \times 30 \times 6,02 \times 10^{23} = 2,8$ Mol pro Liter. Bimolekulare Schichtung würde diesen Wert nicht ändern. Bei 10 \AA langen Molekeln und gleich dichter Packung wäre c_i gleich $8,4$ Mol pro Liter.

b) In der Oberfläche einer 10^{-3} -molaren wässrigen Lösung von Propionsäure liegt im Gegensatz zum vorhergehenden Beispiel ein sehr verdünnter Adsorptionsfilm vor, indem die Oberflächenspannung γ_i dieser Lösung nur um etwa $0,1$ dyn pro cm kleiner ist als die Oberflächenspannung γ_0 des Wassers⁴⁾. Man bezeichnet solche Filme als Gasfilme, da sie der zweidimensionalen Zustandsgleichung: $F_i/\Gamma_i = 10^{16} \times kT$ angenähert genügen ($F_i = \gamma_0 - \gamma_i =$ Oberflächendruck, $k =$ Boltzmann-Konstante $= 1,38 \times 10^{-16}$ erg pro $^\circ\text{C}$). Bei Zimmertemperatur gilt: $(\gamma_0 - \gamma_i)/\Gamma_i \sim 400$, und durch Einsetzen von: $\gamma_0 - \gamma_i = 0,1$ erhält man: $\Gamma_i \sim 0,1/400 = 1/4000$ Molekel pro \AA^2 . Da in Gasfilmen die Molekeln flach in der Oberfläche liegen, nehmen wir die Filmdicke zu etwa 6 \AA an. Es resultiert dann: $c_i = \Gamma_i/\tau \sim 1/4000 \times 6$ Molekeln pro $\text{\AA}^3 = 0,07$ Mol pro Liter.

¹⁾ Rashevsky, N., Mathematical Biophysics, Chicago 1938.

²⁾ Adam, M. K., The Physics and Chemistry of Surfaces, Oxford 1938.

³⁾ Langmuir, I., Am. Soc. 39, 1883 (1917).

⁴⁾ Traube, I., A. 265, 27 (1891).

In Anbetracht der hieraus sich ergebenden ungefähren Grenzen 0,1 und 10 Mol pro Liter, wählen wir in Gleichung (52) als wahrscheinliche Werte: [Säure total]_{ox₁} ~ [Säure total]_{red₁} ~ 1 Mol pro Liter. Um in der katalytisch wirkenden Oberflächenschichte einer Fermentmolekel Konzentrationen dieser Größenordnung (abgesehen von den sehr bedeutenden statistischen Schwankungen) zu erreichen, dürften je nach der Oberflächenentwicklung 10 bis 1000 Molekeln genügen.

Das Größenverhältnis von [Säure total]_{ox₁} [Säure total]_{red₂} zu [Säure total]_{red₁} [Säure total]_{ox₂} steht in Zusammenhang mit der Differenz: E_{o,1} - E_{o,2} der Normalpotentiale der Redoxsysteme ox₁/red₁ und ox₂/red₂. Bei gegebenem p_H werden die Redoxpotentiale E₁ und E₂ der beiden m-stufigen Systeme festgelegt durch (vgl. z. B.¹⁾):

$$E_1 = E'_{o,1} + \frac{2,30 RT}{mF} \log \frac{[\text{Säure total}]_{ox_1}}{[\text{Säure total}]_{red_1}} \quad E_2 = E'_{o,2} + \frac{2,30 RT}{mF} \log \frac{[\text{Säure total}]_{ox_2}}{[\text{Säure total}]_{red_2}}$$

Da E₁ und E₂ bei oxydoreduktivem Gleichgewicht der zwei Systeme denselben Wert haben, gilt für die katalytisch wirkende Grenzschichte des Ferments praktisch: E₁ - E₂ = 0, oder:

$$\begin{aligned} & \log [\text{Säure total}]_{red_1} [\text{Säure total}]_{ox_2} = \\ & = \log [\text{Säure total}]_{ox_1} [\text{Säure total}]_{red_2} + \frac{mF(E'_{o,1} - E'_{o,2})}{2,30 RT} \end{aligned} \quad (55)$$

An Hand dieser Beziehung betrachten wir das 2-stufige Oxydoreduktionssystem Gleichung (54), § 3. Das Normalpotential, E_{o,1} (p_H 7), des Redoxsystems Glycerinsäure/Glycerinaldehyd beträgt angenähert -0,460 Volt²⁾, das Normalpotential des in 3-Stellung phosphorylierten Systems dürfte sich davon nur unwesentlich unterscheiden³⁾. Das Normalpotential, E_{o,2} (p_H 7), des Redoxsystems Cozymase I/Dihydro-cozymase I beträgt -0,280 Volt⁴⁾. Die Differenz: E_{o,1} - E_{o,2} beläuft sich somit auf etwa -0,180 Volt. Für diese Differenz der Normalpotentiale, T = 298°, m = 2 und die oben angenommenen Werte: log [Säure total]_{ox₁} ~ log [Säure total]_{red₂} ~ 0 finden wir nach Gleichung (55):

$$\log [\text{Säure total}]_{red_1} [\text{Säure total}]_{ox_2} = \frac{2 \times 23060 \times -0,180}{2,30 \times 1,986 \times 298} = -6,1$$

Der kleinere der beiden Konzentrationswerte [Säure total]_{red₁} und [Säure total]_{ox₂} beträgt danach höchstens (und zwar unter der Bedingung: [Säure total]_{red₁} = [Säure total]_{ox₂}) 10^{-3,05} oder rund 0,001 Mol pro Liter.

§ 5. Unter Hinweis auf die §§ 3 und 4 setzen wir in Gleichung (52) ein: B_H (p_H 7) = 2,28, [Säure total]_{ox₁} ~ [Säure total]_{red₂} ~ 1 Mol pro Liter, [Säure total]_{red₁} ~ [Säure total]_{ox₂} ~ 0,001 Mol pro Liter und erhalten:

$$\begin{aligned} & \frac{(d [\text{Säure total}]_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2})}{d p_H} \sim \frac{2,30 \times 2,28}{1/1 + 1/1 + 1/0,001 + 1/0,001} = \\ & = 0,0026 \text{ Mol Umsatz pro Liter pro } p_H\text{-Zunahme um eine Einheit.} \end{aligned}$$

Das Oxydoreduktionssystem Gleichung (54) spricht demnach auf p_H-Änderungen nur sehr schwach an, was offenbar bedingt ist durch

¹⁾ Michaelis, L., Oxydations-Reduktionspotentiale, Berlin 1933.

²⁾ Parks, G. S., and Huffman, H. M., The Free Energies of Some Organic Compounds, New York, 1932.

³⁾ Kalckar, H. M., Chem. Reviews 28, 71 (1941).

⁴⁾ Borsook, H., J. Biol. Chem. 133, 629 (1940).

den beträchtlichen Unterschied von 0,18 Volt der Normalpotentiale der zwei Redoxsysteme, aus denen es besteht.

Das Normalpotential des Redoxsystems 1,3-Diphosphoglycerinsäure/1,3-Diphosphoglycerinaldehyd stimmt bei p_H 7 auf weniger als 0,03 Volt mit dem Normalpotential des Redoxsystems Cozymase I/Dihydro-cozymase I überein¹⁾. Unter analogen Bedingungen wie vorhin folgt hieraus für das Oxydoreduktionssystem Gleichung (53) als Mindestwert: $\log [\text{Säure total}]_{\text{red}_1} [\text{Säure total}]_{\text{ox}_2} = -1,02$. Bei Gleichheit von $[\text{Säure total}]_{\text{red}_1}$ und $[\text{Säure total}]_{\text{ox}_2}$, beträgt jede der zwei Konzentrationen somit mindestens: $10^{-0,51} \sim 0,3$ Mol pro Liter. In Unkenntnis des wahren B_H -Wertes (s. § 3) setzen wir in Gleichung (52) wie oben ein: $B_H(p_H 7) = 2,28$, was immerhin einen grössenordnungsmässigen Fehler in sich schliessen könnte. Ferner setzen wir in die Gleichung ein: $[\text{Säure total}]_{\text{ox}_1} \sim [\text{Säure total}]_{\text{red}_2} \sim 1$ Mol pro Liter, $[\text{Säure total}]_{\text{red}_1} \sim [\text{Säure total}]_{\text{ox}_2} \sim 0,3$ Mol pro Liter und erhalten als Mindestwert: $(d[\text{Säure total}]_{\text{red}_1, \text{ox}_2 \rightarrow \text{ox}_1, \text{red}_2} / d p_H) \sim 0,61$ Mol pro Liter pro p_H -Zunahme um eine Einheit.

Das aus zwei Redoxsystemen mit kleinem Unterschied der Normalpotentiale bestehende Oxydoreduktionssystem Gleichung (53) spricht danach auf p_H -Änderungen kräftig an.

Im Hinblick auf die lebende Zelle geben die beiden Anwendungsbeispiele der Gleichung (52) folgendes zu erkennen. p_H -Änderungen, welche am Ort der einzelnen fermentativen Oxydoreduktion in der Zelle auftreten, beeinflussen den Prozessablauf nur dann merklich (im Sinne einer Beschleunigung, Verlangsamung oder Umkehr), wenn es sich um die Umsetzung zweier Redoxsysteme mit nicht zu grosser Differenz der Normalpotentiale und nicht zu kleinem $|B_H|$ handelt. Die Grenzen hängen von beiden Faktoren ab; bei: $|B_H| \sim 1$ wäre etwa zu fordern, dass $|E'_{o,1} - E'_{o,2}|$ weniger als ein Zehntel Volt beträgt. Wie in der 3. Mitt.²⁾, S. 1281—82, erwähnt wurde, nahmen *Barron*³⁾ sowie *Jung*⁴⁾ bereits vor einigen Jahren an, dass manches wichtige biologische Oxydoreduktionssystem aus zwei Redoxsystemen mit geringem Unterschied der Normalpotentiale bestehe.

Die mannigfaltigen an den spezifischen Fermenten der lebenden Zelle vor sich gehenden Oxydoreduktionen sind Quellen bzw. Senken des intrazellulären $[H^+]$ -Gradientenfeldes. Falls diese Prozesse auf p_H -Änderungen hinreichend ansprechen, stehen sie über den gemeinsamen Reaktionspartner H^+ in einer Wechselwirkung, die durchs $[H^+]$ -Gradientenfeld vermittelt wird. Andererseits fehlen die Voraussetzungen zu dieser — physiologisch betrachtet — sehr bedeutsamen Koordination der Einzelprozesse in dem Masse, als die Zelle

¹⁾ *Kalckar, H. M.*, Chem. Reviews **28**, 71 (1941).

²⁾ *Helv.* **25**, 1255 (1942), III. Mitt.

³⁾ *Barron, E. S. G.*, Physiol. Reviews **19**, 224 (1939).

⁴⁾ *Jung, A.*, Z. Vitaminf. **1**, 1 (1940).

Fermentproteine enthält, an denen Oxydoreduktionssysteme mit erheblichem Unterschied der Normalpotentiale oder mit sehr kleinem $|B_H|$ umgesetzt werden.

§ 6. Wir gehen nun auf das H⁺-Pufferungsvermögen fermentativer Oxydoreduktionssysteme ein, was mittels Gleichung (52) und der in der IV. Mitt. gebrachten Darstellung des elektrolytischen Gleichgewichtes einfach durchzuführen ist.

Im Fall eines gewöhnlichen Puffers [einer schwachen Säure (Base), die teils in freier Form und teils als Salz gelöst ist] legen die Gesamtkonzentration [Säure total]_{AH_n} und

die Anionenladung $\sum_{i=0}^{i=n} i \alpha_{i, AH_n}$ die Konzentration der dissoziablen H-Atome fest:

$$[H \text{ dissoziabel}] = [\text{Säure total}]_{AH_n} \left(n - \sum_{i=0}^{i=n} i \alpha_{i, AH_n} \right) \text{ Grammatom pro Liter,} \quad (56)$$

welche gleich einer gewöhnlichen Konzentrationsgrösse in Rechnung gestellt werden kann. Die H⁺-Pufferungskapazität ergibt sich durch Differentiation nach p_H:

$$\begin{aligned} \text{H}^+\text{-Pufferungskapazität} &= -d[H \text{ dissoziabel}]/d p_H = \\ &= [\text{Säure total}]_{AH_n} d \sum_{i=0}^{i=n} i \alpha_{i, AH_n} / d p_H \end{aligned} \quad (57)$$

Für 1-, 2- und 3-wertige Säuren folgt aus dieser Gleichung sowie Gleichung (40), (40a) und (40b) der IV. Mitteilung:

$$\text{H}^+\text{-Pufferungskapazität} = [\text{Säure total}]_{AH} \frac{2,30 K [H^+]}{([H^+] + K)^2} \quad (57a)$$

$$\text{H}^+\text{-Pufferungskapazität} = [\text{Säure total}]_{AH_2} \frac{2,30(K_1[H^+]^2 + 4K_1K_2[H^+] + K_1^2K_2[H^+])}{([H^+]^2 + K_1[H^+] + K_1K_2)^2} \quad (57b)$$

$$\text{H}^+\text{-Pufferungskapazität} = [\text{Säure total}]_{AH_3} \times L \quad (57c)$$

$$L = \frac{2,30 \{ K_1[H^+]^5 + 4K_1K_2[H^+]^4 + (K_1^2K_2 + 9K_1K_2K_3)[H^+]^3 + 4K_1^2K_2K_3[H^+]^2 + K_1^2K_2^2K_3[H^+] \}}{([H^+]^3 + K_1[H^+]^2 + K_1K_2[H^+] + K_1K_2K_3)^2}$$

Die vorstehend erörterte infinitesimale Umsetzung eines oxydoreduktiven Gleichgewichtssystems von (d[Säure total])_{red₁, ox₂ → ox₁, red₂} Mol pro Liter ist nach den Definitionsgleichungen (49) und (51) mit einer Freisetzung bzw. Bindung von B_H (d[Säure total])_{red₁, ox₂ → ox₁, red₂} Mol H⁺-Ionen pro Liter verknüpft. Der dissoziablen Wasserstoff der vier Partner erfährt hierbei die äquivalente Konzentrationsänderung:

$$(d[H \text{ dissoziabel}])_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2} = -B_H (d[Säure total])_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2},$$

woraus sich für d([Säure total])_{red₁, ox₂ → ox₁, red₂} der Ausdruck - (d[H dissoziabel])_{red₁, ox₂ → ox₁, red₂} / B_H ergibt. Wir führen diesen in Gleichung (52) ein und finden resultierend:

$$\begin{aligned} & \frac{(d[H \text{ dissoziabel}])_{red_1, ox_2 \rightarrow ox_1, red_2}}{d p_H} = \\ &= \frac{-2,30 B_H^2}{\frac{1}{[\text{Säure total}]_{ox_1}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{red_1}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{red_2}} + \frac{1}{[\text{Säure total}]_{ox_2}}} \end{aligned} \quad (58)$$

$(d[\text{H dissoziabel}]_{\text{red}_1, \text{ox}_2 \rightarrow \text{ox}_1, \text{red}_2} / d p_{\text{H}})$ misst die durch die oxydoreduktive Gleichgewichtseinstellung bedingte H^{\cdot} -Pufferungskapazität. Diese ist unabhängig vom Vorzeichen der quadratisch in die Gleichung (58) eingehenden Grösse B_{H} . Ähnlich wie das im § 5 behandelte Ansprechen auf p_{H} -Änderungen hat $(d[\text{H dissoziabel}]_{\text{red}_1, \text{ox}_2 \rightarrow \text{ox}_1, \text{red}_2} / d p_{\text{H}})$ nur dann einen beträchtlichen Wert, wenn das Oxydoreduktionssystem aus zwei Redoxsystemen mit nicht zu grosser Differenz der Normalpotentiale besteht, und $|B_{\text{H}}|$ nicht zu klein ist. Für die Oxydoreduktionssysteme Gleichung (54) und (53) finden wir nach Gleichung (58) mit den im § 5 benutzten Daten:

$$d([\text{H dissoziabel}]_{\text{red}_1, \text{ox}_2 \rightarrow \text{ox}_1, \text{red}_2} / d p_{\text{H}}) \sim -0,006 \text{ bzw. } -1,4,$$

entsprechend der Freisetzung durchs erstere System von 0,006, bzw. durchs letztere System von 1,4 Mol H^{\cdot} -Ionen pro Liter pro p_{H} -Zunahme um eine Einheit.

Abgesehen von dieser Pufferwirkung des Gleichgewichtssystems, wirken dessen Bestandteile red_1 , ox_2 , ox_1 und red_2 als gewöhnliche H^{\cdot} -Puffer. So finden wir in der Fermentgrenzschichte bei $p_{\text{H}} 7$ z. B. für 0,001-m. 3-Phosphoglycerinaldehyd und 0,3-m. 3-Phosphoglycerinsäure mit Hilfe der Gleichung (57b) und (57c) die H^{\cdot} -Pufferungskapazitäten 0,0005 und 0,18. Bei praktisch vollständiger Dissoziation oder im Fall einer nahezu horizontalen Wendetangente der Titrationskurve, wie sie die Cozymase I bei $p_{\text{H}} 7$ aufweist¹⁾, ist die Kapazität eines Puffers verschwindend klein.

Abnorme p_{H} -Änderungen, die spontan oder infolge äusserer Einflüsse in einer Zelle stellenweise zustande kommen, können den koordinierten Zellstoffwechsel u. a. durch Inaktivierung von Fermentproteinen stören und eventuell den Zelltod herbeiführen. Ein Vergleich der in der Fermentgrenzschichte wirkenden Pufferungsmechanismen zeigt bereits anhand der gebrachten Zahlenwerte, dass der Pufferungskapazität der oxydoreduktiven Gleichgewichtseinstellung ein wesentlicher, wenn nicht der ausschlaggebende Anteil am unmittelbaren Schutz des Fermentproteins vor H^{\cdot} - oder OH^{\cdot} -Inaktivierung zukommt. Die Dehydrasen einer Zelle ermangeln dieser Schutzfunktion, wie die zwei Anwendungsbeispiele der Gleichung (58) zu erkennen geben, angenähert in dem Masse, als an ihnen Oxydoreduktionssysteme mit beträchtlicher Differenz der Normalpotentiale oder sehr kleinem $|B_{\text{H}}|$ umgesetzt werden.

Die biochemische Erfahrungstatsache, dass die meisten aeroben Zellarten den oxydativen Abbau der Kohlehydrate mittels einer langen Reaktionsreihe bewerkstelligen und so die rund 700 000 cal pro Mol betragende freie Energieabnahme der Zuckeroxydation in kleine Beträge unterteilen, lässt sich auf Grund der vorstehenden Ergebnisse,

¹⁾ Meyerhof, O., und Möhle, W., Biochem. Z. 294, 249 (1937).

mentlich der Gleichungen (52) und (58), als die Folge eines biologischen Ausleseprozesses deuten. Im Verlaufe dieses Prozesses sterben unter der Auswirkung zumindest zweier nachteiliger Faktoren (manthafte Koordination der oxydoreduktiven Teilprozesse und ungenügender Schutz vor H⁺- oder OH⁻-Inaktivierung der Dehydrasen) Zellarten bevorzugt aus, welche die Eigenschaft der Synthese in Fermentproteinen besitzen, an denen Oxydoreduktionssysteme mit erheblichem Unterschied der Normalpotentiale oder sehr kleinem umgesetzt werden. Die dauernd fortbestehenden Zellarten entreehen darnach der obigen Erfahrungstatsache.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

52. Zur percutanen Resorption lipoidlöslicher Substanzen aus organischen Lösungsmitteln

von Walter Stadlin.

(26. II. 45.)

Im Jahre 1885 schrieb *Ellenberger*¹⁾, dass alles durch die unverletzte Haut resorbierbar ist, was gasförmig ist, was Fette löst oder in Fett gelöst zur Anwendung gelangt (zit. nach *Rothman*²⁾). Hierbei spielt sicherlich eine Rolle, dass diese Substanzen im Hauttalger der Hautoberfläche und in den Fetten der Epidermis löslich sind (*Filehne*)³⁾,

wenn auch ein absolutes Hindernis für die Resorption von lipoidunlöslichen Stoffen weder an der Hautoberfläche noch in der Hornschicht gelegen ist, nur diese sind aber mit Fetten und Cholesterinfetten durchtränkt.“ (zit. nach *Rothman*²⁾).

Die Lipoidlöslichkeit spielt aber nicht nur, und wohl auch nicht in erster Linie eine Rolle für die Penetration durch die mit Fetten und Cholesterinen „durchtränkten“ Hautschichten, sondern „sie ist für die Resorption in die lebende Zelle massgebend.“ (*Rothman*)²⁾.

Nach der Lehre von *Meyer-Overton*

„ist das Zellprotoplasma in einen Fettmantel eingehüllt, der jene Stoffe aufnimmt, die fettlöslich sind.“ „Die Geschwindigkeit, mit der Stoffe in die Membran eindringen können, ist von dem Lösungsverhältnis derselben in Lipoid und Wasser abhängig und steigt, je mehr diese Beziehung sich zugunsten der Lipoidlöslichkeit verschiebt, doch darf nach allgemeinen Grundsätzen für die Resorption die Löslichkeit in Wasser nicht auf Null herabsinken, weil die Wasserlöslichkeit eine Voraussetzung für diesen Vorgang bildet.“ (zit. nach *Königstein*⁴⁾).

¹⁾ *Ellenberger*, Lehrb. d. allg. Ther. d. Haussäugetiere, Dresden 1885.

²⁾ *Rothman*, Handb. der norm. u. path. Physiol. 1929, 107.

³⁾ *Filehne*, Berl. Klin. Wschr. 1898, Nr. 3, 45.

⁴⁾ *Königstein*, Ar. Pth. 97, 262 (1923).

Es ist nicht unsere Absicht, auf die Literatur über die Resorption durch die Haut hier näher einzugehen. *Schwenkenbecher*¹⁾, dem das Verdienst zukommt, die Forschungen *Overton's* über die Bedeutung der Lipoidlöslichkeit für die Resorption auf die Säugetierhaut angewendet zu haben, spricht 1904 von einer unübersehbaren Literatur.

An der Bedeutung der Lipoidlöslichkeit für die Resorption durch die Haut besteht keinerlei Zweifel, wenn sie auch für die Hautresorption „nicht allein massgebend ist“ (*Rothman*)²⁾. Praktisch spielt die Resorption durch die Haut in mehrfacher Hinsicht eine Rolle.

Zur Behandlung der Haut werden Substanzen auf die kranke Haut appliziert. Sie werden aber auch auf die Haut gebracht, um tiefer gelegene Prozesse zu beeinflussen. Aber auch um allgemeine Wirkungen zu erzielen, werden Medikamente in die Haut eingerieben. Inwiefern hier nur die Umgehung der Injektionen von Bedeutung ist und inwiefern hier noch die sog. Esophylaxie eine Rolle spielt, soll nicht diskutiert werden. Schliesslich ist noch die Kenntnis der percutanen Resorption für die Entstehung von Vergiftungen und Ekzemen von Bedeutung.

Es besteht gar kein Zweifel, dass es von grosser Bedeutung ist, in welchem Vehikel die lipoidlöslichen Substanzen (nur von diesen soll hier die Rede sein) auf die Haut gebracht werden.

*Schwenkenbecher*³⁾ hat die Substanzen im Tierversuch meist in wässriger Lösung verwendet und die Mäuse stundenlang in Lösungen gebadet. In der Praxis wird die wässrige Lösung vieler solcher Substanzen deswegen nicht verwendet, weil sie in Wasser nur wenig löslich sind. Die häufigste Applikationsform ist die Verwendung von das Medikament enthaltenden Salben.

„Schmierer und Salben hilft allenthalben.“

„Salben können an der Haut, im Gegensatz zu wässrigen und alkoholischen Lösungen, verrieben, d. h. in dünner, zusammenhängender Schicht gut ausgebreitet werden.“

Tatsächlich handelt man in der Praxis meist so, als ob bewiesen wäre, dass in Salben applizierte Substanzen besonders gut von der Haut resorbiert würden. Beispiele liessen sich in grosser Zahl beibringen. Ich möchte nur erwähnen: Die percutane Resorption von Sexualhormonen wird meist durch die Applikation von Hormonsalben erreicht. Die chemische Industrie stellt uns solche Salben in grosser Zahl zur Verfügung. Versuche, Wismuth-Verbindungen percutan zur Resorption zu bringen, sind ausschliesslich, oder doch vor allem durch die Anwendung von Wismuth-Verbindungen enthaltenden Salben durchgeführt worden.

¹⁾ *Schwenkenbecher*, Arch. Physiol. 1904.

²⁾ *Rothman*, Handb. der norm. u. path. Physiol. 1929, 107.

³⁾ *Schwenkenbecher*, Arch. Physiol. 1904.

Der Beweis, dass die Applikation in Salbe die aussichtsreichste ist aber keineswegs erbracht. *Rothman*¹⁾ schreibt:

„Im allgemeinen scheint aber die Applikationsform in Salben der Applikationsform flüssigen Fettlösungsmitteln nicht überlegen zu sein.“

*Königstein*²⁾ schreibt:

„Weiters ist die Lösung der Stoffe in Wasser oder Alkohol meist vorteilhafter als die Übermittlung durch Salben.“ (*Moncorps, Myarski*).

An einer andern Stelle schreibt *Königstein*²⁾:

„Jedenfalls belehrt uns die praktische Erfahrung, dass Fettlösungsmittel wie Chloroform, Äther, Alkohol, zur Unterstützung der Resorption Salben gegenüber zu bevorzugen sind.“ „Die Salben bieten jedoch für die Inkorporierung von Medikamenten andere Vorteile und sind bei der externen Behandlung so allgemein gebräuchlich, dass einige Eigenschaften dieser Applikationsart erwähnt werden müssen.“

Ich habe weiter oben erwähnt, dass die percutane Sexualhormontherapie heute meist mit Salben durchgeführt wird, Salben, die chemische Fabriken, aber auch alle möglichen Firmen, die Kosmetika herstellen, in den Handel bringen. In unserem Laboratorium werden seit Jahren Versuche über percutane Resorption von Sexualhormonen angestellt und zwar wurden hierzu Lösungen in Wasser (mit einem Lösungsvermittler) verwendet und vor allem Lösungen in Aceton und Wasser aa. *W. Jadassohn, E. Uehlinger* und *W. Zürcher*³⁾ haben 1937 auf Meerschweinchenzitzen Oestroglandollösungen aufgetropft, und Oestroglandol-haltige Salben eingerieben und festgestellt, dass die Lösungen einen stärkeren Effekt ausübten als die Salben. Diese Versuche wurden von *W. Jadassohn, H. E. Fierz* und *E. Pfanner*⁴⁾ 1943 wieder aufgenommen.

Es wurden Versuche an einer recht grossen Anzahl von Tieren durchgeführt. Verwendet wurde Oestron und p,p'-Dioxy-diphenyl-hexan in Aceton und Wasser aa und die gleichen Substanzen in Ung. cetylicum, Ph. Helv. V. Verschiedene Konzentrationen wurden geprüft. Die Lösungen wurden auf die Zitzen aufgetropft, die Salben mit Glasstab eingerieben. Bei jedem Tier wurde nur eine Zitze behandelt. Vor Beginn des Versuches wurde die Länge der Zitzen gemessen, ferner nach 10, 20 und 30 Tagen Behandlung.

Diese Versuche gaben ein ganz klares Resultat:

Das in Aceton und Wasser gelöste Sexualhormon hatte einen wesentlich stärkeren Effekt als das in Salbenform applizierte. Nicht nur an den behandelten Zitzen konnte dies festgestellt werden, sondern auch an den unbehandelten. Der an diesen festgestellte Effekt des auf dem Blutwege hingelangten, resorbierten Sexualhormons (hämatogener Effekt) war bei den mit Lösungen behandelten Tieren wesentlich grösser als bei den mit Salben eingeriebenen.

¹⁾ *Rothman*, Handb. der norm. u. path. Physiol. 1929, 107.

²⁾ *Königstein*, Ar. Pth. 97, 262 (1923).

³⁾ *Jadassohn, Uehlinger, Zürcher*, Klin. Wschr. 1937, Nr. 9, 313.

⁴⁾ *Jadassohn, Fierz, Pfanner*, Schweiz. med. Wschr. 1943, 1301.

handelt es sich um die isomere α, α, β -Triphenyl-propionsäure¹⁾ (Diphenyl-benzyl-essigsäure) (XV). Wir erklären diesen Befund damit, dass in erster Stufe wieder eine Addition des Benzolkernes an die Carbonylgruppe erfolgt ist. Die so gebildete α, β -Di-phenyl-milchsäure (XII) kann in der schon beschriebenen Weise mit einer zweiten Molekel Benzol Wasser abspalten und Benzyl-di-phenyl-essigsäure (XV) bilden. Die Wasserabspaltung aus (XII) kann aber auch intramolekular verlaufen²⁾; dabei entsteht α -Phenyl-zimtsäure (XIII), von der bekannt ist, dass sie unter den angewandten Reaktionsbedingungen Benzol an die Doppelbindung addiert, wobei Phenylbenzhydryl-essigsäure (XVI) gebildet wird. Da α -Phenyl-zimtsäure (XIII) Benzol einheitlich in β -Stellung addiert, kann Di-phenylbenzyl-essigsäure (XV) nicht über (XIII) als Zwischenprodukt entstanden sein.

Die Kondensation von Phenyl-brenztraubensäure (XI) und aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Schwefelsäure wurde von A. Bistrzycki und L. Mauron³⁾ untersucht. Mit Benzol konnten sie keine brauchbare Umsetzung erzielen⁴⁾. Dagegen erhielten sie mit Toluol und o-Xylol Säuren, die sie als Homologe der Di-phenylbenzyl-essigsäure (XV) formulierten⁵⁾.

Auch hier dürfte, wie bei der oben beschriebenen Reaktion mit Aluminiumchlorid, in erster Stufe eine Addition unter Bildung einer Oxyssäure (analog XII) erfolgt sein. Ein Unterschied zwischen den beiden Katalysatoren zeigt sich erst in der zweiten Reaktionsstufe, der Wasserabspaltung, die bei Schwefelsäure hier nur intermolekular vor sich geht, während mit Aluminiumchlorid inter- und intramolekulare Wasserabspaltung nebeneinander verlaufen.

Um den Einfluss der Bromsubstitution zu untersuchen, setzten wir α -Bromphenyl-brenztraubensäure mit Benzol und Aluminiumchlorid um. Aus dem entstandenen harzigen Gemisch konnte in geringer Ausbeute eine bromfreie Säure erhalten werden, die als Methylester gereinigt wurde. Es ist anzunehmen, dass das Bromatom nach einer echten *Friedel-Crafts*'schen Reaktion umgesetzt wurde; dies steht in Übereinstimmung mit unserer früheren Beobachtung⁶⁾, dass die Konfiguration $C_6H_5-CHBr-CO-$ diese Umsetzung besonders leicht eingeht. Analysendaten und Eigenschaften dieser Säure deuten auf α, β, β -Tri-phenyl-milchsäure (XIV) hin. Anschliessend an die *Friedel-Crafts*'sche Reaktion scheint also auch Addition eines Benzolkerns an die Carbonylgruppe erfolgt zu sein.

Beim Mesoxalester (XVII) ist die Addition von aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure schon

¹⁾ K. Ziegler und B. Schnell, A. 437, 249 (1924); Methylester: W. Schlenk, H. Hillemann und I. Rodloff, A. 487, 147 (1931).

²⁾ Intramolekulare Wasserabspaltung mit Aluminiumchlorid vgl. J. Zuckerwanik, C. 1936, II, 2896. ³⁾ B. 43, 2885 (1910).

⁴⁾ Bei der in einem Fall isolierten Säure vom Smp. 162° kann es sich nicht um die von ihnen vermutete Benzyl-di-phenyl-essigsäure (Smp. 132°) handeln.

⁵⁾ Die α -Stellung der beiden Arylkerne bewiesen sie im Falle eines analogen Umsetzungsproduktes mit Anisol durch oxydativen Abbau.

⁶⁾ Helv. 29, 114 (1946).

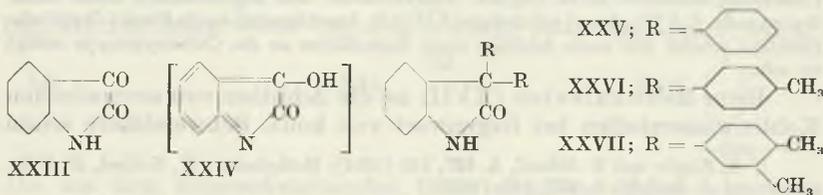
untersucht worden. *A. Guyot* und *G. Esteva*¹⁾ erhielten mit Benzol Gemische von Phenyl-tartronsäure-ester (XVIII) und Di-phenyl-malonsäure-ester (XIX), d. h. Umsetzung mit einem und zwei Mol Kohlenwasserstoff. Entsprechende Gemische erhielten sie auch mit Toluol und o-Xylol. Bei höherer Temperatur und längerer Einwirkungsdauer überwiegt die Bildung des Diarylproduktes. Dieser Befund stützt unsere oben ausgeführte Auffassung, dass bei diesen Reaktionen in erster Stufe ein Mol Kohlenwasserstoff an die Carbonylgruppe angelagert wird und die Wasserabspaltung mit einem zweiten Mol Kohlenwasserstoff eine unabhängige Sekundärreaktion darstellt.

Beim Diketo-buttersäure-ester (XX) erhielten *A. Guyot* und *V. Badonnel*²⁾ analoge Resultate; mit Toluol und Schwefelsäure wurde ein Gemisch von α -p-Tolyl-acetyl-glykolsäure-methylester (XXI) und α -Di-p-tolyl-acetessigsäure-methylester (XXII) erhalten.

Eine kompliziertere Sekundärreaktion fanden *D. Vorländer* und *A. Pritzsche*³⁾ beim Benzoyl-ameisenester, der mit Benzol und Aluminiumchlorid Fluoren-9-carbonsäure liefert. Die intermediär zu vermutende Benzilsäure konnte qualitativ nachgewiesen werden. Sie geht unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls in Fluoren-9-carbonsäure über.

Cyclische Dicarbonylverbindungen.

Wir begannen unsere Untersuchungen an cyclischen Dicarbonylverbindungen beim *Isatin* (XXIII), das als inneres Amid einer α -Ketosäure aufgefasst werden kann. Aus der Umsetzung mit Benzol und Aluminiumchlorid erhielten wir das 3,3-Di-phenyl-oxindol⁴⁾ (XXV). *A. Baeyer* und *M. J. Lazarus*⁵⁾ hatten bereits festgestellt, dass diese Komponenten sich bei Gegenwart von Schwefelsäure (statt Aluminiumchlorid) nicht umsetzen. Die Stellung der eingetretenen Phenylkerne wiesen wir nach *S. Inagaki*⁴⁾ durch oxydativen Abbau nach. Mit Toluol und Aluminiumchlorid erhielten wir das analoge 3,3-Di-tolyl-oxindol (XXVI); in diesem Falle geht die Reaktion auch mit Schwefelsäure⁵⁾ vor sich. Mit o-Xylol entsteht das 3,3-Di-(3,4-xylol)-oxindol (XXVII); mit Mischxylol bildet sich in selektiver Reaktion der gleiche Körper.



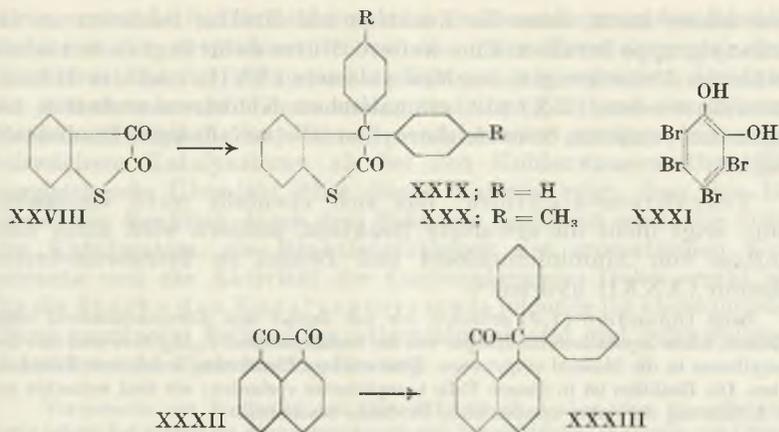
¹⁾ C. r. **148**, 564, 719 (1909).

²⁾ C. r. **148**, 847, 929 (1909).

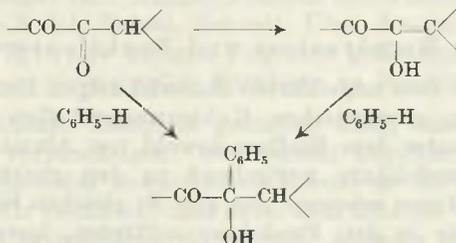
³⁾ B. **46**, 1795 (1913).

⁴⁾ Diese Verbindung wurde von *S. Inagaki*, C. **1939**, I, 3890, aus Dichlor-oxindol nach einer normalen *Friedel-Crafts*'schen Reaktion dargestellt.

⁵⁾ B. **18**, 2638 (1885).



Diese Ergebnisse ermöglichen eine vorläufige Entscheidung zwischen zwei denkbaren Mechanismen der ersten Reaktionsstufe, der Umsetzung mit einem Mol Kohlenwasserstoff. Diese könnte durch Addition entweder an eine Carbonylgruppe oder an die Doppelbindung einer Enolform der Dicarboxylverbindung vor sich gehen:



Beim Hexabrom-diacetyl¹⁾ und bei der Tribrom-brenztraubensäure könnte man das Ausbleiben der Reaktion mit Benzol und Aluminiumchlorid sowohl durch die Unmöglichkeit der Enolisierung als auch durch sterische Hinderung erklären. Beim Isatin (XXIII) ist eine Enolform sehr unwahrscheinlich; sie wäre nur durch eine o-chinoide Formulierung (XXIV) denkbar. Eine definitive Entscheidung ermöglichen die Ergebnisse beim Thio-isatin (XXVIII), bei welchem wir mit Benzol und Aluminiumchlorid 3,3-Di-phenyl-2-oxo-thionaphtan (XXIX) (3,3-Di-phenyl-2-oxo-thionaphten-dihydrid) erhielten; mit Toluol entstand die entsprechende Verbindung (XXX). Die 3-Stellung der Arylkerne folgt aus der Analogie zu den Umsetzungsprodukten des Isatins²⁾. Da Thio-isatin (XXVIII) keine Enolform

¹⁾ Helv. 29, 104 (1946).

²⁾ C. Căndea, C. 1939, II, 1675, kondensierte Thio-isatin und Phenole mit Schwefelsäure und oxydierte die entstandenen Produkte zu Triphenyl-methanfarbstoffen.

Die Versuche zeigen, dass nicht nur aus Vaseline Jothion durch die Haut resorbiert wird, sondern dass dies auch der Fall ist, wenn Aceton-haltige Jothion-Lösungen eingerieben werden.

Weitere Schlüsse wollen wir aus diesen Versuchen nicht ziehen, hierzu erscheint es notwendig, grösser angelegte Versuchsreihen durchzuführen.

Hauptversuche.

In diesen Versuchen wurde die ausgeschiedene Jodmenge während den ersten 16 Stunden alle 2 Stunden bestimmt, nachher in grösseren Zeitabständen bis kein Jod im Urin mehr nachweisbar war. Im übrigen ergeben sich alle Details aus den Tabellen und Kurven.

Versuch 1b.

(10-proz.) Jothion in Vaseline. (1,0 g).

Von D. B. 5 Minuten eingerieben. Verband während 3 Stunden.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	64	0,52	0,65	0,65
4	153	0,70	0,87	1,52
6	202	1,39	1,74	3,26
8	163	0,75	0,94	4,20
10	48	0,46	0,57	4,77
12	84	0,53	0,63	5,40
14	130	0,59	0,80	6,20
16	40	0,30	0,37	6,57
26	230	1,40	1,75	8,32
30	259	0,46	0,58	8,90
36	214	0,49	0,53	9,43
50	413	0,63	0,84	10,27
54	582	0	0	10,27

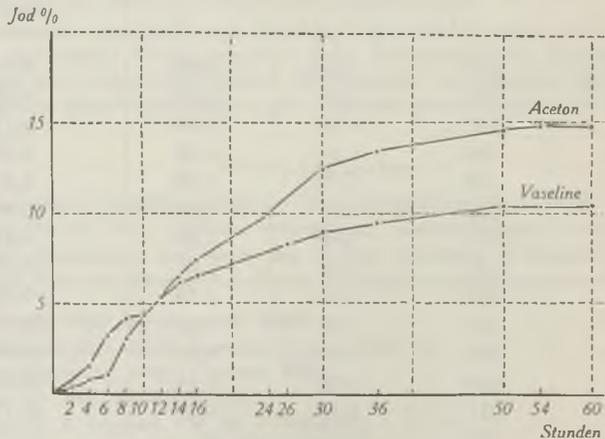


Fig. 2. (Versuch 1a und b).

Versuch 2a.

10% Jothion in Aceton und Wasser (1,0 cm³). Kein Verband.

Von W. S. in 1 Minute eingerieben.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	92	0,38	0,47	0,47
4	124	2,08	2,60	3,07
6	176	2,28	2,85	5,92
8	143	1,53	1,91	7,83
10	120	1,19	1,49	9,32
12	129	1,18	1,48	10,80
14	122	0,58	0,72	11,52
16	234	1,07	1,35	12,87
26	658	3,32	4,15	17,02
30	431	1,32	1,65	18,67
36	350	0,91	1,14	19,81
50	2190	0,66	0,82	20,63
54	758	0	0	20,63

Versuch 2b.

Jothion in Vaseline. 10-proz. (1,0 g).

Von W. S. 5 Minuten eingerieben. Verband während 3 Stunden.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	96	0,43	0,54	0,54
4	119	0,83	1,03	2,57
6	69	0,90	1,12	3,69
8	161	1,60	2,00	5,69
10	189	0,58	0,73	6,42
12	136	0,50	0,62	7,04
14	150	0,70	0,87	7,91
16	258	0,91	1,13	8,04
26	800	1,70	2,12	10,16
30	277	0,49	0,61	10,77
36	594	0,21	0,26	11,03
50	1208	0,18	0,25	11,28
54	416	0	0	11,28

Versuch 3a.

10% Jothion in Aceton und Wasser (1,0 cm³)
Kein Verband. Von W. S. in 1 Minute eingerieben.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	230	0,71	0,88	0,88
4	248	1,90	2,38	3,26
6	93	1,31	1,64	4,90
8	205	2,02	2,52	7,42
10	176	1,60	2,03	9,45
12	220	1,27	1,58	11,03
14	131	0,80	1,00	12,03
16	180	0,78	0,97	13,00
26	698	4,16	5,20	18,20
30	247	0,78	0,97	19,17
36	566	1,08	1,35	20,52
48	1315	0,61	0,76	21,28
54	490	0	0	21,28

Versuch 3b.

Jothion in Vaseline. 10-proz. (1,0 g).
Von W. S. 10 Minuten eingerieben. Verband während 12 Stunden.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	208	0,64	0,80	0,80
4	280	1,28	1,60	2,40
6	90	0,92	1,15	3,55
8	221	0,84	1,05	4,60
10	115	0,60	0,77	5,37
12	125	0,67	0,83	6,20
14	75	0,23	0,29	6,49
16	237	0,65	0,81	7,30
26	1312	2,60	3,25	10,55
30	295	0,23	0,29	10,84
36	457	0,21	0,25	11,09
50	1560	0	0	11,09
54	559	0	0	

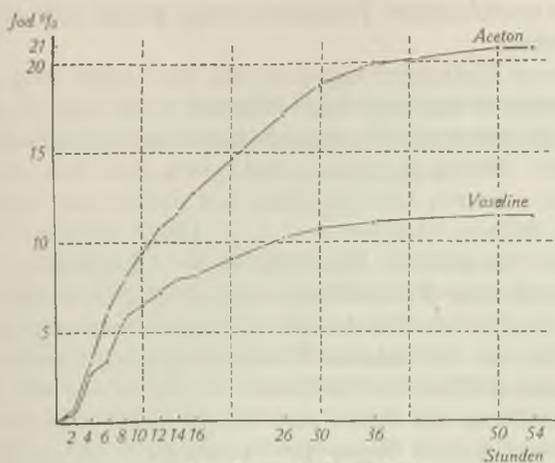


Fig. 3. (Versuch 2a und b).

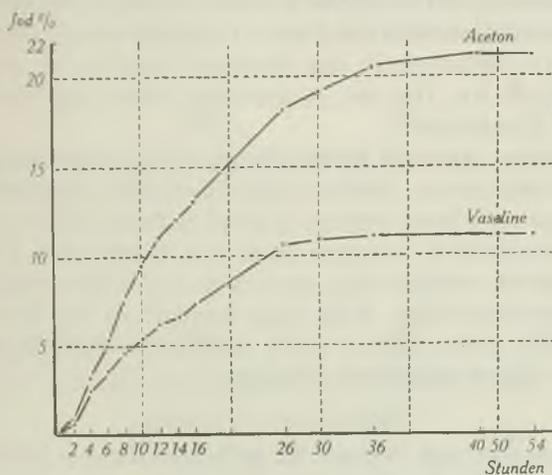


Fig. 4. (Versuch 3a und b).

Aus diesen Versuchen ergibt sich folgendes:

Aus der Acetonlösung wird wesentlich mehr Jod resorbiert als aus Vaseline.

Die beiden zu verschiedenen Zeiten, bei der gleichen Versuchsperson durchgeführten Versuche 2 und 3, ergaben fast identische Werte. Der bei einer andern Versuchsperson durchgeführte Versuch 1 ergab prinzipiell das gleiche Resultat, aber andere Werte. Dies ist nicht verwunderlich, da nach *Heffter*¹⁾ die „Jodausscheidungsgrösse für ein und dasselbe Individuum eine konstante zu sein scheint“.

¹⁾ *Heffter*, Med. Klinik 1910, Nr. 8.

aber wegen verschiedener Jodspeicherung grosse individuelle Unterschiede bestehen.

Nach diesen Untersuchungen ist also die Applikation von Jothionhaltigen Lösungen (Aceton und Wasser) nicht nur bequemer, sondern auch wirksamer als die Applikation einer entsprechend konzentrierten Salbe. Dieses Resultat deckt sich mit den zitierten Feststellungen aus unserem Laboratorium mit weiblichen Sexualhormonen enthaltenden Salben (Oestron und p, p'-Dioxy-diphenyl-hexan). Dies spricht ebenso wie gewisse Hinweise in der Literatur (s. w. o.) dafür, dass es sich um eine Feststellung von prinzipieller Bedeutung handelt. Die Tatsache, dass die Acetonhaltigen Lösungen zweckmässiger sind als Salben, ist bei näherer Überlegung auch durchaus verständlich. Wird eine fettlösliche Substanz in Salbe auf die Haut aufgetragen, so wird aus der Salbe nur wenig Substanz in das Hautfett übergehen. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn Acetonhaltige oder andere flüssige organische Fettlösungsmittel, die solche Substanzen enthalten, auf die Haut gebracht werden. Wenn das Lösungsmittel verdunstet, so wird nach dem *Meyer-Overton'schen* Verteilungsgesetz sich die Substanz in das Medium begeben, in dem sie besonders gut löslich ist. Das ist in unserem Falle das Fett von Hornschicht und Epidermis.

Wir glauben, dass die Feststellung, dass gewisse fettlösliche Substanzen (Sexualhormon, Jothion) aus flüchtigen organischen Lösungsmitteln besser resorbiert werden als aus Salben, nicht nur theoretisch durchaus verständlich, sondern auch von praktischer Bedeutung ist. Sie scheint nicht wirklich neu zu sein (s. o.), wurde aber bisher nicht genügend berücksichtigt, denn man handelt in der Praxis meist so, als ob bewiesen wäre, dass in Salbe applizierte Substanzen besonders gut von der Haut resorbiert würden.

Zusammenfassung.

1. In Aceton und Wasser \overline{aa} gelöstes Oestron bewirkt bei Auftropfen auf die Nackenhaut des Meerschweinchens eine erhebliche Vergrösserung der Zitzen.

2. Wird auf die Haut des Menschen Jothion, gelöst in Aceton und Wasser, eingerieben, so wird wesentlich mehr Jod resorbiert, als wenn entsprechend konzentrierte Jothionsalben eingerieben werden.

Nach früheren Untersuchungen aus unserem Laboratorium und nach den in dieser Arbeit niedergelegten Feststellungen ist es zweckmässiger, fettlösliche Substanzen in flüchtigen organischen Lösungsmitteln auf die Haut zu applizieren, als in Salben, wenn eine möglichst weitgehende percutane Resorption erreicht werden soll.

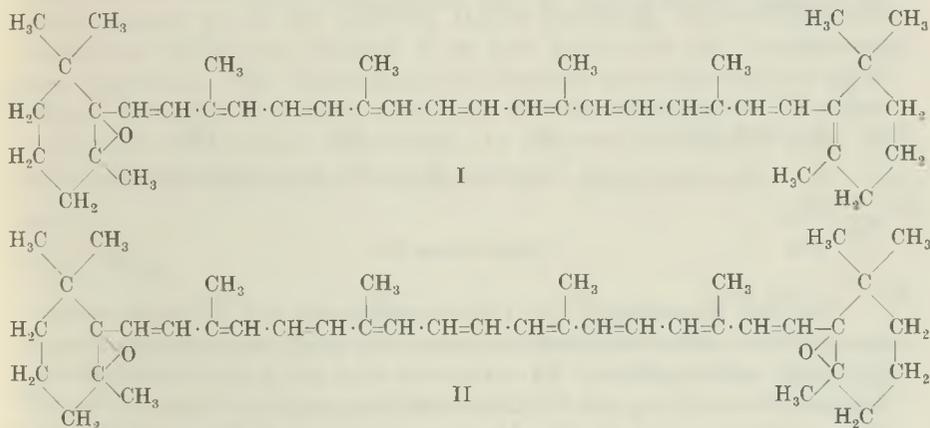
Biochemisches Laboratorium (Dr. W. *Jadassohn*)
des Chemisch-technischen Instituts der Eidg.
Technischen Hochschule (Prof. Dr. H. *Ed. Fierz*.)

53. Oxyde des β -Carotins: β -Carotin-mono-epoxyd,
 β -Carotin-di-epoxyd, Mutatochrom, Aurochrom, Luteochrom

von P. Karrer und E. Jucker.

(26. II. 45.)

In einer kürzlich veröffentlichten Mitteilung¹⁾ haben wir die Oxydation des Xanthophylls zu Xanthophyll-epoxyd sowie diejenige des Zeaxanthins zu Zeaxanthin-mono-epoxyd, dem Antheraxanthin, und Zeaxanthin-di-epoxyd, dem Violaxanthin, beschrieben; ausserdem wurde ihre durch Säuren bewirkte Umwandlung in Flavoxanthin, (Chrysanthemaxanthin, Mutatoxanthin und Auroxanthin geschildert²⁾. Die folgenden Ausführungen betreffen die Oxydation des β -Carotins durch Phtalmonopersäure. Sie verläuft ganz analog jener des Zeaxanthins und führt mit verhältnismässig befriedigenden Ausbeuten zum β -Carotin-mono-epoxyd (I) und β -Carotin-di-epoxyd (II).



Beide Verbindungen krystallisieren sehr schön. In ihren Absorptionsspektren stimmen sie mit den entsprechenden Zeaxanthin-epoxyden Antheraxanthin und Violaxanthin weitgehend überein; die Absorptionsmaxima liegen bei den β -Carotin-Derivaten 1—2 $m\mu$ längerwellig, d. h. die Differenzen entsprechen denen, die zwischen den Absorptionsmaxima des β -Carotins und Zeaxanthins bestehen:

Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff

β -Carotin	521, 485 $m\mu$	Zeaxanthin	518, 482 $m\mu$
β -Carotin-mono-epoxyd	511, 479 $m\mu$	Antheraxanthin	510, 478 $m\mu$
β -Carotin-di-epoxyd	502, 470 $m\mu$	Violaxanthin	500, 469 $m\mu$

¹⁾ Helv. **28**, 300 (1945).

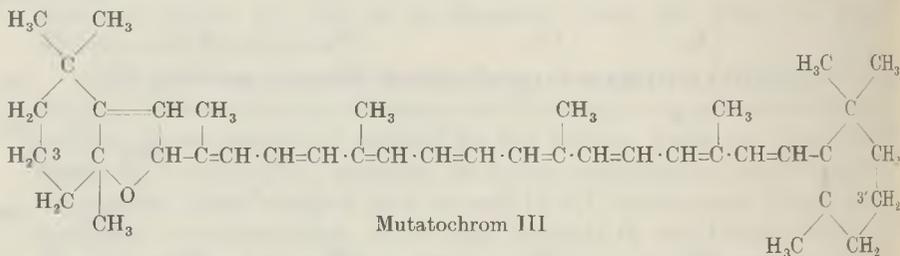
²⁾ Helv. **27**, 1684 (1944); **28**, 300 (1945).

Beide β -Carotin-epoxyde verhalten sich bei der Verteilungsprobe zwischen Petroläther-Methanol epiphasisch.

Neben ihnen bildet sich beim Oxydationsversuch noch ein drittes Pigment, welches in Schwefelkohlenstoff Absorptionsmaxima bei 482 und 451 $m\mu$ besitzt. Dessen Konstitution wird weiter unten erörtert werden.

In gleicher Weise wie die Epoxyde des Xanthophylls und Zeaxanthins durch Chlorwasserstoff-haltiges Chloroform (oder sehr verdünnte Salzsäure) in die isomeren, furanoid gebauten Farbstoffe Flavoxanthin, Chrysanthemaxanthin und Mutatoxanthin, Auroxanthin umgelagert werden¹⁾, lassen sich auch β -Carotin-epoxyd und β -Carotin-di-epoxyd durch Chlorwasserstoff-haltiges Chloroform zu entsprechenden neuen Pigmenten isomerisieren.

Dem aus β -Carotin-mono-epoxyd (Formel I) in dieser Weise gebildeten neuen Carotinoid, dem wahrscheinlich die Formel III zukommt, geben wir die Bezeichnung Mutatochrom; es unterscheidet sich bezüglich Konstitution vom Mutatoxanthin nur durch das Fehlen der beiden OH-Gruppen in den Stellungen 3, 3'.

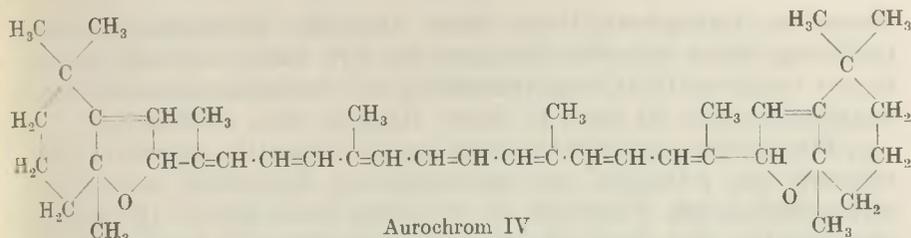


Bei der Einwirkung des Chlorwasserstoffs auf β -Carotin-mono-epoxyd wird neben Mutatochrom auch eine nicht unerhebliche Menge β -Carotin zurückgebildet. Es entspricht dies der früher beobachteten Sauerstoffentziehung aus Violaxanthin (Zeaxanthin-di-epoxyd) durch Säureeinwirkung, wodurch Mutatoxanthin und Zeaxanthin entstehen²⁾. Beim β -Carotin-mono-epoxyd scheint diese teilweise Sauerstoffabspaltung noch etwas leichter zu verlaufen.

Die Säurezersetzung des β -Carotin-di-epoxyds (Formel II) nimmt einen entsprechenden Verlauf: es bildet sich das durch beidseitige Umlagerung entstandene furanoide Dioxyd der wahrscheinlichen Struktur IV, das wir Aurochrom nennen, ferner etwas Mutatochrom (Formel III) und etwas β -Carotin. Die beiden letzteren Farbstoffe verdanken ihre Entstehung der Abspaltung von einem bzw. zwei Oxido-sauerstoffatomen aus dem β -Carotin-di-epoxyd.

¹⁾ Helv. 28, 300 (1945)

²⁾ Helv. 27, 1684 (1944).

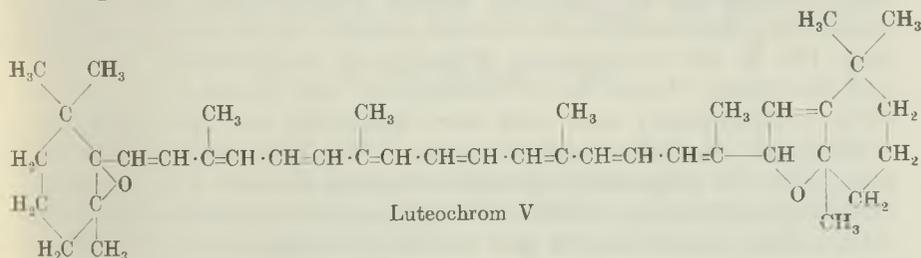


Aurochrom ist das um zwei OH-Gruppen ärmere Analogon des Auroxanthins; die Absorptionsmaxima seines Absorptionsspektrums liegen nur 2 m μ längerwellig als diejenigen des Auroxanthins.

Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff

Mutatochrom	489,5, 459 m μ	Mutatoxanthin	488, 459 m μ
Aurochrom	457, 426 m μ	Auroxanthin	454, 423 m μ

Bei der Oxydation des β -Carotins mit Phtalpersäure bildet sich, wie oben erwähnt, neben β -Carotin-mono-epoxyd und β -Carotin-di-epoxyd eine dritte Verbindung. Sie ist nach Analyse und Eigenschaften ein Carotin-dioxyd, welches in der einen Molekelhälfte epoxydisch gebaut ist, in der anderen Hälfte furanoid. Dementsprechend schreiben wir ihr die Formel V zu und geben ihr die Bezeichnung Luteochrom. Die Verbindung ist offenbar aus ursprünglich gebildetem β -Carotin-di-epoxyd durch die Säureeinwirkung der Phtalpersäure oder Phtalsäure entstanden. In Schwefelkohlenstoff zeigt sie Absorptionsmaxima bei 482 und 451 m μ .



Chlorwasserstoff-haltiges Chloroform führt Luteochrom teils in Aurochrom, teils — unter Sauerstoff-Eliminierung — in Mutatochrom über.

Gegenüber wässriger konzentrierter Salzsäure verhalten sich β -Carotin-mono-epoxyd und Mutatochrom einerseits, β -Carotin-di-epoxyd, Aurochrom und Luteochrom andererseits wie die entsprechenden Derivate der Zeaxanthinreihe¹⁾. Schüttelt man die ätherischen Lösungen der beiden erstgenannten Farbstoffe mit konzentrierter, wässriger Salzsäure, so färbt sich diese allmählich blau; diese Färbung ist nur beschränkt haltbar. β -Carotin-di-epoxyd, Auro-

¹⁾ Helv. 27, 1684 (1944); 28, 300 (1945).

chrom und Luteochrom liefern unter denselben Bedingungen sofort tieffarbige blaue Salzsäurelösungen, die ihre Farbe tagelang unverändert behalten. Die Übereinstimmung mit den entsprechenden Zeaxanthinderivaten ist auch in dieser Hinsicht eine vollständige.

Ein Carotin-monoxyd ist schon vor 12 Jahren¹⁾ in unserem Laboratorium aus β -Carotin und Benzopersäure dargestellt worden; es wurde damals mit Vorbehalt als β -Carotin-mono-epoxyd (Formel I) angesprochen. Der Vergleich seiner Eigenschaften mit denjenigen der in der vorliegenden Abhandlung beschriebenen Oxyde des β -Carotins zeigt aber, dass es nicht mit β -Carotin-mono-epoxyd, sondern mit dessen Umlagerungsprodukt, dem Mutatochrom (Formel III) identisch ist. In Unkenntnis der ausserordentlichen Empfindlichkeit der Epoxyde der Carotinreihe gegen Säuren hat man damals bei der Darstellung des Carotinoxids diesem Umstand nicht Rechnung getragen und daher statt des primär entstandenen Epoxyds sein Säureumlagerungsprodukt, das furanoide Mutatochrom gefasst. Da die Oxydation des β -Carotins in jener früheren Arbeit in Chloroform ausgeführt worden ist, waren die Bedingungen für die sofortige Umlagerung gegeben.

In derselben Abhandlung¹⁾ hat der eine von uns bereits die Vermutung ausgesprochen, „dass Verbindungen vom Typus des Carotinoxids beim natürlichen Abbau der Carotinoide in den Pflanzen gebildet werden könnten“. Diese Annahme hat nun insofern eine Bestätigung gefunden, als einige natürliche Carotinoide (Antheraxanthin und Violaxanthin) als Epoxyde, andere (Flavoxanthin, Chrysanthemaxanthin, Auroxanthin) als furanoid gebaute Oxyde erkannt worden sind. Die in der vorliegenden Abhandlung beschriebenen Epoxyde und furanoiden Oxyde des β -Carotins hat man bisher in der Natur nicht nachgewiesen; man wird aber inskünftig auf ihr eventuelles Vorkommen besonders achten müssen. Die Wahrscheinlichkeit ist gross, dass sie gelegentlich gefunden werden können. Flavorhodin²⁾ aus Purpurbakterien, welches die gleichen Absorptionsmaxima wie β -Carotin-di-epoxyd besitzt und wie dieses epiphasischen Charakter hat, ist mit ihm nicht identisch, da es die Säureumlagerung in Aurchrom nicht zeigt.

Epoxyde, als welche nun einige natürliche Carotinoide erkannt worden sind, hat man bisher im Natureich nur vereinzelt angetroffen. Zu erwähnen wäre hier das Aurapten, ein Bestandteil des bitteren Pomeranzenschalenöls, dem nach *H. Böhme* und *G. Pietsch*³⁾, sowie *H. Böhme* und *E. Schneider*⁴⁾ die Struktur VI zukommt. Es lässt sich auch aus dem Osthol (VII) mit Benzopersäure darstellen⁴⁾⁵⁾. Inter-

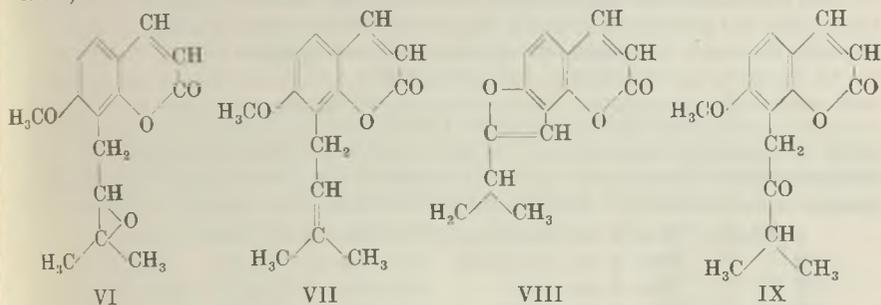
¹⁾ *H. v. Euler, P. Karrer, O. Walker, Helv. 15, 1507 (1932).*

²⁾ *P. Karrer, U. Solmssen, H. Koenig, Helv. 21, 454 (1938).*

³⁾ *B. 72, 773 (1939).* ⁴⁾ *B. 72, 780 (1939).*

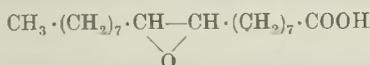
⁵⁾ *E. Späth, K. Eiter, Th. Meinhard, B. 75, 1623 (1942).*

santerweise geht das Aurapten unter der Wirkung starker Bromwasserstoffsäure in ein Furanderivat, das Dihydro-oroselon (VIII) über, wobei Iso-aurapten¹⁾ (IX) Zwischenprodukt ist.



Diese Umwandlung des Epoxyd-Körpers in das Furanderivat erinnert an den Übergang der Carotinoid-epoxyde in die isomeren Furanverbindungen Flavoxanthin, Chrysanthemaxanthin, Mutatoxanthin, Auroxanthin usw., wenn auch die Isomerisierung in letzterem Fall strukturell etwas anders und vor allem viel leichter verläuft.

Das natürliche Vorkommen von Epoxyden wirft die Frage auf, wie sich diese Verbindungen in den pflanzlichen Zellen bilden. Mehrfach ist die Annahme gemacht worden, dass bei Autoxydationsvorgängen Epoxyde direkt durch Anlagerung von Luftsauerstoff entstehen können. In diesem Sinn sprachen sich z. B. *Fokin*²⁾ und *Szent-Györgyi*³⁾ aus. *Ellis*⁴⁾ isolierte bei der Autoxydation von Elaidinsäure das Epoxyd



in kristallisiertem Zustand. Es ist indessen fraglich, ob diese Verbindungen ihre Entstehung nicht Sekundärprozessen verdanken. In den meisten Fällen scheinen bei Autoxydationsprozessen Peroxyde die erste Reaktionsstufe darzustellen und die Annahme — die z. B. auch *Franke* machte⁵⁾ — liegt nahe, dass Peroxyde noch nicht in Reaktion getretene Molekeln der Äthylenverbindung erst nachträglich zu Epoxyden oxydieren. Letztere würden ihre Bildung dann analogen Reaktionen verdanken, wie sie sich bei Oxydationen olefinischer Verbindungen mit Benzo- oder Phtal-monopersäure abspielen.

In den pflanzlichen Zellen tritt vielleicht an Stelle solcher organischer Peroxyde das Hydroperoxyd, das unter Teilnahme der Peroxydase Epoxyde aus ungesättigten Verbindungen erzeugen könnte.

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* sprechen wir für die Unterstützung dieser Arbeit unseren verbindlichsten Dank aus.

¹⁾ B. 72, 780 (1939).

²⁾ Z. angew. Ch. 22, 1451 (1909).

³⁾ Bioch. Z. 146, 245 (1924).

⁴⁾ Bioch. J. 26, 791 (1932).

⁵⁾ A. 533, 47 (1938).

Experimenteller Teil.

Oxydation des β -Carotins.

2,1 g β -Carotin (mit sehr geringem α -Carotingehalt) wurden in möglichst trockenem Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Phtalpersäure versetzt, die, auf 1 Mol β -Carotin berechnet, 1,5 Atome aktiven Sauerstoff enthielt. Diese Lösung blieb 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf schüttelte man sie zur Entfernung der Phtalpersäure wiederholt mit wässriger Natriumbicarbonatlösung aus, wusch mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Der kristalline Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Calciumhydroxyd chromatographiert. Dazu verwendete man 2 Röhren von 4,5 cm Durchmesser und 70 cm Länge. Die Chromatogramme bestanden nach der Entwicklung mit Petroläther aus folgenden Schichten:

1. (oberste) Zone	2 cm, orange-gelb,	Abs. Max. in CS_2	454 423 $m\mu$	A
2.	Zone 4 cm, rot-orange	Abs. Max. in CS_2	498	$m\mu$ B
3.	Zone 3 cm, gelb,	Abs. Max. in CS_2	457 426 $m\mu$	C
4.	Zone 8 cm, orange	Abs. Max. in CS_2	481 452 $m\mu$	D
5.	Zone 9 cm, orange,	Abs. Max. in CS_2	505 474 $m\mu$	E
6.	Zone 2 cm, gelb,	Abs. Max. in CS_2	507 475 $m\mu$	F.

Aus den 3 obersten Zonen (A, B, C) konnten keine kristallinen Verbindungen gewonnen werden.

Aus der vierten Schicht, D, erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung und Krystallisation aus Benzol-Methanolgemisch 80 mg krystallisiertes rohes Luteochrom (Formel V), das in später zu beschreibender Weise weiter gereinigt wurde.

Die Schicht E (5. Zone) lieferte nach der üblichen Aufarbeitung und Krystallisation aus Benzol-Methanolgemisch 700 mg gut krystallisierten Farbstoff, der aber noch uneinheitlich war und chromatographisch weiter gereinigt werden musste. Hauptbestandteil war β -Carotin-di-epoxyd.

Schicht F (6. Zone) ergab nach der Aufarbeitung und Krystallisation aus Benzol-Methanol ca. 100 mg Farbstoff mit den Absorpt.-Maxima 509 und 478 $m\mu$ in CS_2 . Dieser enthielt hauptsächlich β -Carotin-mono-epoxyd, war aber auch noch nicht einheitlich und wurde später mit der entsprechenden Fraktion des Chromatogramms der Zone E weiter verarbeitet.

Reinigung der Luteochromfraktion (Farbstoff aus Schicht D).

Den in Petroläther gelösten Farbstoff haben wir an Calciumhydroxyd chromatographiert und dabei folgende Schichten erhalten:

1. (oberste) Zone	15 cm, gelb-orange,	Abs. Max. in CS_2	a)*) 482 451 $m\mu$
			b)*) 482 451 $m\mu$
			c)*) 502 471 $m\mu$
2.	Zone 5 cm, gelb,	Abs. Max. in CS_2	509 478 $m\mu$

*) Unterteilung der Schicht in 3 gleichlange Teile a, b, c.

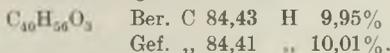
Der aus den Schichten 1a und 1b gewonnene Farbstoff (46 mg) erwies sich noch nicht ganz analysenrein und wurde daher einer weiteren chromatographischen Reinigung unterworfen (in Petrolätherlösung, Adsorbens Calciumhydroxyd):

1. (oberste) Zone	8 cm, gelb-orange,	Abs. Max. in CS_2	a)*) 482 451 $m\mu$
			b)*) 482 451 $m\mu$
			c)*) 482 451 $m\mu$
			d)*) 482 451 $m\mu$
			e)*) 485 454 $m\mu$

2.	Zone 1,5 cm, gelb,	Abs. Max. in CS_2	482 451 $m\mu$
3.	Zone 0,5 cm, orange,	Abs. Max. in CS_2	509 478 $m\mu$

*) Unterteilung der Schicht in 5 gleichlange Teile a—e.

Aus den Zonen 1a—1d erhielten wir nach der Elution und Krystallisation aus Benzol-Methanolgemisch 20 mg reines Luteochrom. Smp. (unkorr., im Vakuum) 176°. Bei der Verteilung zwischen Methanol und Petroläther geht der Farbstoff fast quantitativ in die Petrolätherschicht. Schüttelt man seine Lösung in Äther mit konz. wässriger Salzsäure, so wird letztere tiefblau gefärbt; die Farbe ist beständig.



Reinigung des β -Carotin-di-epoxyds (Fraktion E).

700 mg des krystallisierten, aber uneinheitlichen Farbstoffs wurden aus Petrolätherlösung an Calciumhydroxyd chromatographiert. Nach längerem Entwickeln mit demselben Lösungsmittel wies die Adsorptionssäule folgende Schichten auf:

1. (oberste) Zone 20 cm, gelb-orange, Abs. Max. in CS_2
 - a*) 481 m μ
 - b*) 504 473 m μ
 - c*) 504 473 m μ
 - d*) 504 473 m μ
 - e*) 504 473 m μ
 - f*) 504 473 m μ
 - g*) 507 476 m μ
2. Zone 3 cm, gelb, Abs. Max. in CS_2
 - a*) 509 478 m μ
 - b*) 508 477 m μ
 - c*) 508 477 m μ

*) Ganze Schicht unterteilt in Teilstücke a—g bzw. a—c.

Aus den Zonen 1c bis 1f liessen sich 200 mg β -Carotin-di-epoxyd in krystallisierter, aber noch nicht reiner Form gewinnen (Krystallisation aus Benzol-Methanolgemisch). Aus den Zonen 2a—2c wurden 220 mg β -Carotin-mono-epoxyd erhalten, die mit den oben erwähnten 100 mg vereinigt wurden.

Die 200 mg β -Carotin-di-epoxyd haben wir einer weiteren chromatographischen Reinigung (an Calciumhydroxyd in Petrolätherlösung) unterworfen:

1. (oberste) Zone 30 cm, gelb-orange, Abs. Max. in CS_2
 - a) 480 m μ
 - b) 480 m μ
 - c) 502 472 m μ
 - d) 501 472 m μ
 - e) 501 472 m μ
2. Zone 8 cm, orange, Abs. Max. in CS_2
 - a) 508 479 m μ
 - b) 504 474 m μ
 - c) 505 475 m μ

Aus den Zonen 1c—1e zusammen mit einer entsprechenden Zone aus einem Chromatogramm von rohem β -Carotin-mono-epoxyd (siehe weiter unten) erhielt man 140 mg eines β -Carotin-di-epoxyd-Präparates, das sich immer noch nicht als völlig homogen erwies. Es wurde daher nochmals an Calciumhydroxyd chromatographiert und das Chromatogramm sehr lange mit Petroläther entwickelt. Dieses wies dann einen analogen Bau auf wie das zuletzt beschriebene. Zuerst fand sich nunmehr reines β -Carotin-di-epoxyd, in der Mitte war etwas β -Carotin-mono-epoxyd enthalten und zu unterst lag wieder ein Farbstoff mit den Absorpt.-Maxima in Schwefelkohlenstoff 502, 472 m μ . (Alle Fraktionen dieses in den Chromatogrammen zu unterst liegenden Pigmentes, das vorläufig als X bezeichnet wird, wurden gesammelt und später zusammen verarbeitet.)

Das in den oberen Chromatogramm-Zonen liegende β -Carotin-di-epoxyd wurde in üblicher Weise eluiert und aus Benzol-Methanolgemisch krystallisiert. Die reine Verbindung, 40 mg, schmolz bei 184° (unkorr. im Vakuum).

Absorptionsmaxima in CS_2	502	472 m μ
Benzol	485	456 m μ
Petroläther	470,5	443 m μ
Chloroform	484	456 m μ

Schüttelt man die ätherische Lösung des Farbstoffs mit konz. wässriger oder mit 20—25-proz. Salzsäure, so nimmt diese eine tiefblaue Farbe an, die tagelang bestehen bleibt.

$C_{40}H_{56}O_3$	Ber. C 84,43	H 9,95%
	Gef. „ 84,72	„ 10,28%.

Reinigung des β -Carotin-mono-epoxyds.

Vom ersten Chromatogramm waren 100 mg noch unreines β -Carotin-mono-epoxyd vorhanden (aus Schicht F); dazu kamen 220 mg, die bei der Reinigung des β -Carotindi-epoxyds angefallen waren. Diese 320 mg Rohprodukt wurden in Petroläther gelöst und an Calciumhydroxyd chromatographiert:

- (oberste) Zone 25 cm, orange, Abs. Max. in CS_2 a)*) 505 $m\mu$ (unscharf)
 b) 506 $m\mu$ (unscharf)
 c) 506 $m\mu$ (unscharf)
 d) 503 $m\mu$ (scharf)
 e) 503 $m\mu$ (scharf)
 f) 503 $m\mu$ (scharf)
- Zone 8 cm, orange, Abs. Max. in CS_2 a) 502 $m\mu$ (scharf)
 b) 507 $m\mu$ (scharf)

*) Nur Angabe der längstwelligen Banden.

Die Farbstoff-Fractionen aus den Zonen 1d—1f wurden mit einer entsprechenden Fraktion des β -Carotindi-epoxyds aufgearbeitet.

Aus der Schicht 2b sowie kleinen Fractionen, die bei der Reinigung des β -Carotindi-epoxyds als untere Chromatogrammschichten angefallen waren, erhielten wir bei der Aufarbeitung 50 mg β -Carotin-mono-epoxyd, die sich aber immer noch nicht als einheitlich erwiesen. Sie wurden mit 60 mg einer entsprechenden Fraktion aus einem früheren Ansatz vereinigt und erneut aus petrolätherischer Lösung an Calciumhydroxyd chromatographiert. Nach längerer Entwicklung bot das Chromatogramm folgendes Bild:

- (oberste) Zone 1 cm, gelb, Abs. Max. in CS_2 504 $m\mu$
- Zone 15 cm, orange, Abs. Max. in CS_2 a) 511 479 $m\mu$
 b) 511 479 $m\mu$
 c) 511 479 $m\mu$
- Zone 5 cm, gelb, 504 474 $m\mu$

Das aus den Schichten 2a—2c eluierte und wiederholt aus Benzol-Methanol-Gemisch umkristallisierte β -Carotin-mono-epoxyd erwies sich nunmehr als einheitlich. Smp. 160° (unkorr. im Vakuum).

$C_{40}H_{56}O$	Ber. C 86,89	H 10,21%
	Gef. „ 86,58	„ 9,95%.

Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff	511 479 $m\mu$
in Benzol	492 460 $m\mu$
in Petroläther	478 447 $m\mu$
in Chloroform	492 459 $m\mu$

Schüttelt man die ätherische Lösung des Farbstoffs mit konz. wässriger Salzsäure, so färbt sich diese allmählich schwachblau; die Färbung ist nur beschränkt beständig.

Umlagerung der β -Carotin-epoxyde durch Säuren.

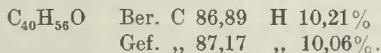
Umwandlungsprodukte des β -Carotin-mono-epoxyds: Mutatochrom und β -Carotin.

50 mg reines β -Carotin-mono-epoxyd wurden in 75 cm^3 Chlorwasserstoff-haltigem Chloroform (Chloroform, das längere Zeit gestanden hatte) gelöst. Nach 4 Minuten hat man die Lösung durch Natriumbicarbonatlösung entsäuert, das Lösungsmittel im Vakuum

verdampft und den krystallinen Rückstand aus Petrolätherlösung an Calciumhydroxyd chromatographiert.

1. (obere) Zone 7 cm, gelb, Abs. Max. in CS₂ 489 458 m μ
2. Zone 4 cm, rot-orange, Abs. Max. in CS₂ 521 485 m μ

Der Farbstoff aus der oberen Schicht, eluiert und zweimal aus Benzol-Methanol-Gemisch umkrystallisiert, erwies sich als reines Mutatochrom (Formel III). Smp. 163 bis 164° (unkorr. im Vakuum). Ausbeute 21 mg.



Absorptionsmaxima	in Schwefelkohlenstoff	489,5	459 m μ
	in Benzol	470	440 m μ
	in Petroläther	456	427 m μ
	in Chloroform	469	438 m μ

Schüttelt man die ätherische Lösung des Farbstoffs mit konz. wässriger Salzsäure, so nimmt diese allmählich eine schwachblaue Farbe an.

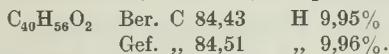
Aus der 2. Schicht des Chromatogramms erhielt man bei der Aufarbeitung nach einmaligem Umkrystallisieren 10 mg β -Carotin, Smp. 178° (unkorr.), Absorpt.-Maxima in Schwefelkohlenstoff 521 485 m μ ; in Chloroform 497 466 m μ .

Umwandlungsprodukte des β -Carotin-di-epoxyds: Aurochrom, Mutatochrom und β -Carotin.

50 mg reines β -Carotin-di-epoxyd wurden in analoger Weise wie bei der Umlagerung des β -Carotin-mono-epoxyds mit Chlorwasserstoff-haltigem Chloroform umgesetzt; auch die weitere Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgte in analoger Weise. Das Chromatogramm hatte folgenden Bau:

1. (oberste) Zone 0,5 cm, gelb, Abs. Max. in CS₂ 457 426 m μ
2. Zone 0,3 cm, orange, Abs. Max. in CS₂ 489 458 m μ
3. Zone 2 cm, gelb, Abs. Max. in CS₂ 482 451 m μ
4. Zone 0,7 cm, orange, Abs. Max. in CS₂ 511 479 m μ
5. Zone 3 cm, rot-orange, Abs. Max. in CS₂ 521 485 m μ

Die oberste Zone lieferte nach der Eluierung und Krystallisation aus Benzol-Methanolgemisch 10 mg reines Aurochrom (Formel IV). Smp. 185° (unkorr. im Vakuum).



Absorptionsmaxima	in Schwefelkohlenstoff	457	428 m μ
	in Benzol	440	m μ
	in Petroläther	428	m μ
	in Chloroform	437	m μ

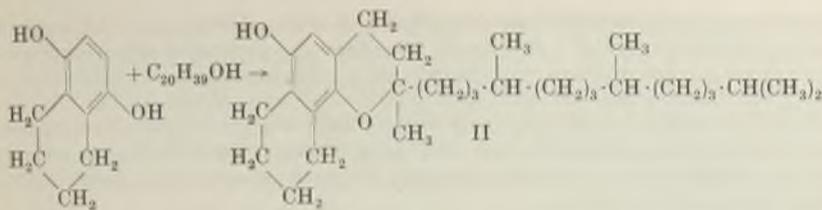
Beim Schütteln der ätherischen Lösung des Farbstoffs mit konz. wässriger Salzsäure nimmt diese eine tiefblaue, beständige Färbung an.

Aus der Zone 2 des Chromatogramms gewann man 10 mg Mutatochrom (Formel III), identisch mit dem Farbstoff aus der Umlagerung des β -Carotin-mono-epoxyds. (Smp. 163°, Absorpt.-Maxima in CS₂ 489,5 459 m μ).

Die Zonen 3 und 4 ergaben keine krystallisierten Farbstoffe, während aus Zone 5 ca. 3 mg β -Carotin rein gewonnen werden konnten.

Umwandlungsprodukte des Luteochroms (Formel V): Aurochrom und Mutatochrom.

15 mg reines Luteochrom wurden mit Chlorwasserstoff-haltigem Chloroform umgelagert und die weitere Verarbeitung wie bei den beiden vorherbeschriebenen Ansätzen vorgenommen. Im Chromatogramm der durch die Umlagerung entstandenen Farbstoffe lag in der oberen Schicht Aurochrom, in der unteren Mutatochrom, die alle für diese Pig-



Von den beiden neuen Verbindungen haben wir die (ölig)en Acetate und krystallisierten Allophanate dargestellt. Die freien Tocolen wirken, wie α -Tocopherol, stark reduzierend.

Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, in deren pharmakologischem Laboratorium die beiden Präparate auf Vitamin E-Wirkung geprüft wurden, danken wir verbindlichst für diese Unterstützung unserer Untersuchung.

Experimenteller Teil.

4, 7-Dimethoxy-hydrinden.

Diese Verbindung haben *H. Adkins, L. M. Richards* und *J. W. Davis*¹⁾ aus 4,7-Dimethoxyhydrindon durch Reduktion mit *Raney-Nickel* und Wasserstoff erhalten. Wir führten die Reduktion mit amalgamiertem Zink aus. 12 g des 4,7-Dimethoxyhydrindons wurden mit 120 g amalgamiertem Zink und verdünnter Salzsäure (1 Teil konz. Säure auf 2 Teile Wasser) 4 Stunden gekocht, wobei man von Zeit zu Zeit neue Säure hinzufügte. Hierauf unterwarf man das Reaktionsgemisch der Destillation mit Wasserdampf, wobei das gebildete 4,7-Dimethoxyhydrindon überging und in der gekühlten Vorlage krystallin erstarrte. Den Rest erhielt man durch Ausäthern des Destillates. Ausbeute 6 g, Smp. 85°.

4, 7-Dioxy-hydrinden.

Zur Entalkylierung des 4,7-Dimethoxyhydrindens wurden 6 g in 60 cm³ Eisessig gelöst, soviel Bromwasserstoffsäure ($d = 1,48$) zugesetzt, dass keine Fällung entstand und die Flüssigkeit 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser zog man mit Äther aus, trocknete die Lösung, verdampfte das Lösungsmittel und krystallisierte den Rückstand, der nicht einheitlich war, aus Benzol um. Ausbeute 1,8 g 4,7-Dioxyhydrindon vom Smp. 184—185°²⁾.

2-Methyl-2-[4', 8', 12'-trimethylhexadecyl]-7, 8-cyclo-trimethylen-6-oxychroman (7, 8-Cyclo-trimethylen-tocol), Formel I.

1,8 g 4,7-Dioxyhydrindon und 3,6 g Phytol wurden mit 30 cm³ wasserfreier Ameisensäure 7 Stunden im Stickstoffstrom zum Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch goss man in Wasser, zog mit Äther aus, wusch den Ätherextrakt mit Wasser, hierauf mit 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser, trocknete und verdampfte das Lösungsmittel. Das zurückgebliebene Öl wurde eine halbe Stunde mit 30 cm³ Natrium-methylatlösung (0,5 g Natrium gelöst in 30 cm³ CH₃OH) erwärmt, die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, das Lösungsmittel des ätherischen Auszuges verdampft und der Rückstand aus Petroläther an Aluminiumoxyd chromatographiert. Entwicklungslöslichkeit Petroläther. Das gesuchte Tocol wurde in den mittleren Schichten der Adsorptionssäule festgehalten. Diese haben wir in mehrere Zonen unterteilt, die einzelnen Zonen mit Methanol-Äthergemisch eluiert und diejenigen Fraktionen, welche alkoholische Silbernitratlösung stark reduzierten, anschliessend in trockenem Pyridin mit

¹⁾ Am. Soc. **63**, 1317 (1941).

²⁾ Diese Verbindung wurde von *H. Adkins* und Mitarb. früher auf anderem Weg dargestellt, Am. Soc. **63**, 1317 (1941).

Essigsäure-anhydrid acetyliert. Zur Acetylierung hielt man das Gemisch 14 Stunden bei Zimmertemperatur, hierauf 1 Stunde bei 70°. Nach der Zersetzung mit Wasser wurde ausgeäthert, der Ätherextrakt nacheinander mit 2-n. Schwefelsäure, Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in einer Kugelhöhre im Hochvakuum destilliert. Nach wenigen Tropfen Vorlauf, destillierten unter 0,04 mm Druck bei 212—213° 3,2 g 2-Methyl-2-[4',8',12'-trimethylhexadecyl]-7,8-cyclo-trimethylen-6-acetoxy-chroman, die nach einer zweiten Destillation ein völlig farbloses Öl darstellten.

$C_{31}H_{50}O_3$ Ber. C 79,08 H 10,71%
Gef. „ 79,27 „ 10,58%.

Nach der Verseifung des Acetats mit 20-proz. methylalkoholischer Kalilauge durch einstündiges Erwärmen im Stickstoffstrom wurde aus dem gebildeten 7,8-Cyclo-trimethylen-tocol das Allophanat hergestellt. Dieses schmolz nach viermaliger Krystallisation aus Äthylalkohol bei 149°.

$C_{31}H_{50}O_4N_2$ Ber. C 72,32 H 9,79%
Gef. „ 72,88 „ 9,65%.

2-Methyl-2-[4',8',12'-trimethylhexadecyl]-7,8-cyclo-tetramethylen-6-oxychroman (7,8-Cyclo-tetramethylen-tocol), Formel II.

3,5 g 5,6,7,8-Tetrahydro-napthohydrochinon¹⁾ und 6 g natürliches Phytol wurden in 30 cm³ wasserfreier Ameisensäure in gleicher Art kondensiert, wie dies im vorigen Beispiel beschrieben wurde; auch die Aufarbeitung erfolgte in analoger Art.

Das Chromatogramm (an Aluminiumoxyd) liess folgende Schichten erkennen:

oberste Schicht (I)	0,5 cm	dunkelschwarz
Schicht II	20 cm	hellgrau
Schicht III	10 cm	orange
Rest der Säule (IV)		farblos.

Die Hauptmenge des gesuchten Tocols fand sich in Schicht II. Das aus dieser Schicht eluierte Rohprodukt wog 4 g und wurde in üblicher Weise acetyliert und das Acetat im Hochvakuum destilliert. In der Kugelhöhre ging die Verbindung zwischen 220 und 240° bei 0,04 mm Druck als sehr schwach gelblich gefärbtes Öl über. Ausbeute 2 g.

Nach der alkalischen Verseifung wurde aus einem Teil des 2-Methyl-2-[4',8',12'-trimethylhexadecyl]-7,8-cyclo-tetramethylen-6-oxychromans das Allophanat dargestellt. Nach mehrmaliger Umkrystallisation aus Äthanol liess sich dieses in farbloser, feinkristalliner Form gewinnen und schmolz bei 162—163°.

$C_{32}H_{52}O_4N_2$ Ber. C 72,67 H 9,91%
Gef. „ 73,02 „ 10,13%.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

55. Über zwei neue Homologe des α -Tocopherols

von P. Karrer und M. Stähelin.

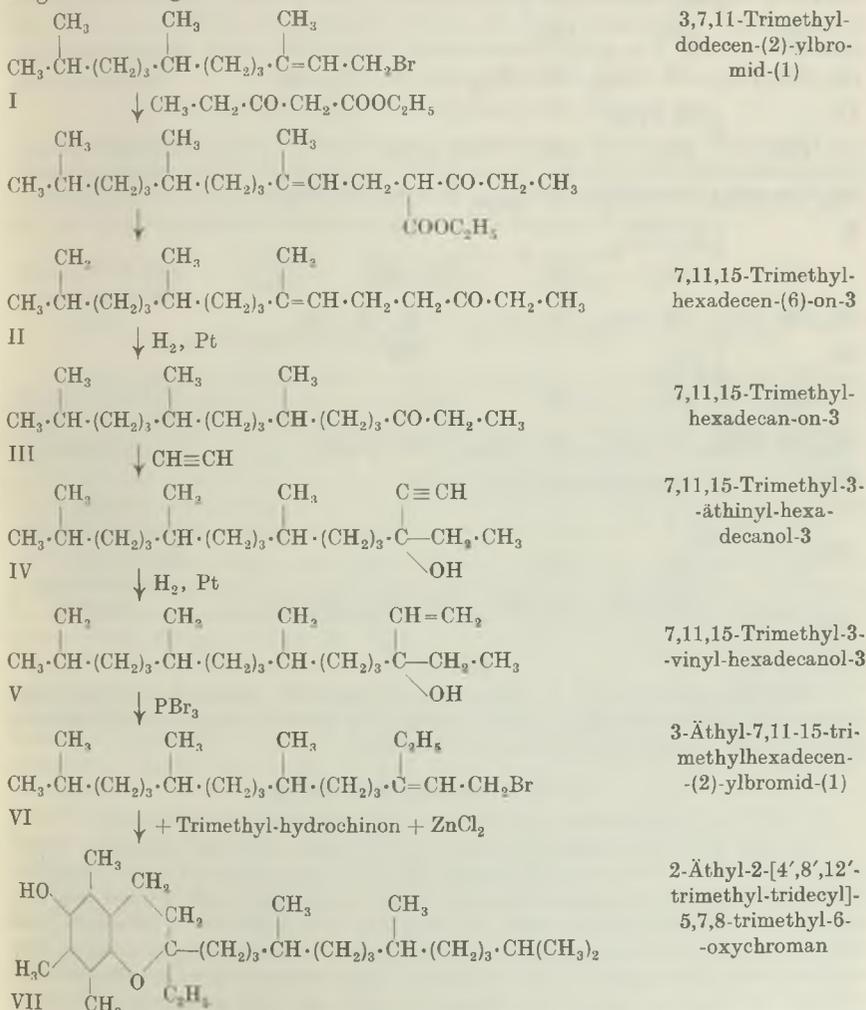
(26. II. 45.)

In dieser Abhandlung beschreiben wir zwei Homologe des α -Tocopherols, die in Stellung 2 der α -Tocopherol-molekel Äthyl- bzw. Propylgruppen anstatt eines Methylrestes besitzen und einen neuen, bisher nicht bekannten Typus von Tocopherol-Homologen repräsentieren.

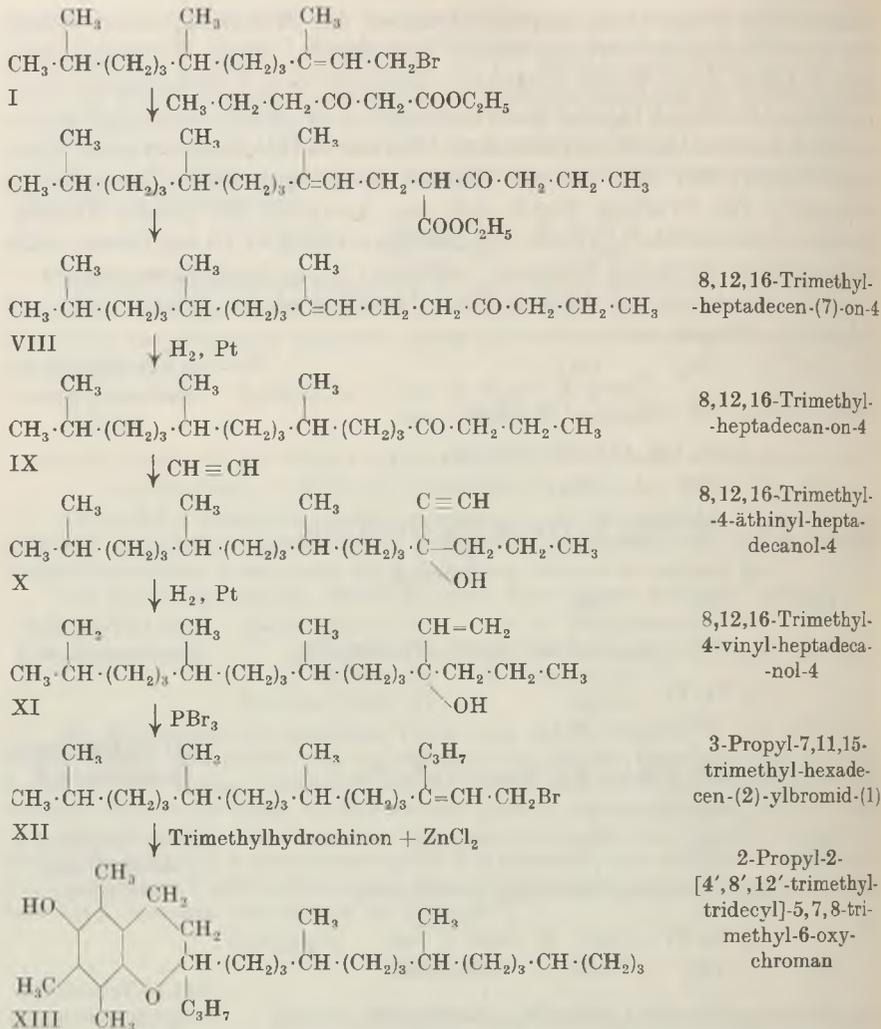
¹⁾ Dargestellt nach H. Adkins und Mitarb., Am. Soc. 63, 1317 (1941).

Sie wurden hergestellt, um die Grenzen der Konstitutionsspezifität für die Vitamin-E-Wirkung weiter abzutasten. Beide Verbindungen, das 2-Äthyl-2-[4',8',12'-trimethyl-tridecyl]-5,7,8-trimethyl-6-oxychroman (Formel VII) und das 2-n-Propyl-2-[4',8',12'-trimethyl-tridecyl]-5,7,8-trimethyl-6-oxychroman (Formel XIII) besitzen gute Vitamin-E-Aktivität, die ca. ein Drittel derjenigen des α -Tocopherols beträgt¹). Die Prüfung wurde mit den Acetaten der beiden Verbindungen durchgeführt, welche im Rattenversuch in 10 mg Dosen volle antiabortive Wirkung besaßen, während 5 mg unwirksam waren.

Die Synthese der beiden Tocopherolhomologen führten wir auf folgenden Wegen aus:



¹) Bezüglich der Wirksamkeit anderer Tocopherol-Homologen vgl. Helv. 24, 641 (1941); 26, 1750 (1943).



Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, in deren pharmakologischem Laboratorium die biologische Prüfung der beiden Tocopherol-Homologen ausgeführt wurde, danken wir bestens für diese Hilfe.

Experimenteller Teil.

3, 7, 11-Trimethyl-dodecen-(2)-ylbromid-(1) (Formel I).

Zu 20,5 g 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-ol-1, gelöst in 50 cm³ trockenem Petroläther, wurden bei -15° unter Rühren und Einleiten von trockenem CO₂ 23 g Phosphortribromid in 30 cm³ Petroläther innerhalb einer Stunde zuge tropft. Hierauf liess man die Temperatur der Reaktionsmischung innerhalb 15 Stunden auf +15° steigen, goss auf Eis, zog mit Äther aus, wusch den Ätherextrakt mit Natriumbicarbonatlösung, hierauf mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser und verdampfte das Lösungsmittel. Das rohe 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-ylbromid-(1) blieb als leicht gelbgefärbtes Öl zurück (26,1 g, d. h. 99,5% der Theorie). Auf eine weitere Reinigung wurde wegen der Zersetzlichkeit der Verbindung verzichtet.

7, 11, 15-Trimethyl-hexadecen-(6)-on-(3) (Formel II).

Zu einer aus 3,3 g Natrium und 55 cm³ absolutem Alkohol bereiteten Natriumäthylat-lösung liess man unter Eiskühlung 22,7 g Propionyllessigsäure-äthylester unter Um-schütteln zufließen, hierauf innerhalb 30 Minuten 26,0 g 3, 7, 11-Trimethyl dodecen-(2)-ylbromid-(1). Bald begann die Abscheidung von NaBr. Die Flüssigkeit blieb 30 Stunden stehen, wobei sie sich allmählich auf Zimmertemperatur erwärmte, wurde hierauf 1 Stunde g~~e~~kocht, vom NaBr abfiltriert und mit einer Lösung von 18 g KOH in 360 cm³ Methanol versetzt. Nun blieb sie zur Verseifung des gebildeten Keto-esters einen Tag stehen, wurde hierauf im Vakuum vom Methanol befreit, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt, die Lösung angesäuert und gründlich ausgeäthert. Den Ätherauszug wusch man mit Wasser und verdampfte das Lösungsmittel. Der Rückstand, der neben der freien Ketosäure auch bereits durch Spaltung entstandenes 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecen-(6)-on-3 enthielt, wurde im Vakuum destilliert. Die z. T. von CO₂-Entwicklung begleitete Destillation lieferte bei 183—187° (11 mm Druck) das gesuchte Keton, das nach wiederholter Destillation als fast farblose, wenig viscose Flüssigkeit erhalten wurde (9,15 g, d. i. 36% der Theorie).

7, 11, 15-Trimethyl-hexadecanon-(3) (Formel III).

Durch Hydrierung des vorbeschriebenen ungesättigten Ketons mit Wasserstoff und Platin in Äthanol bis zur Aufnahme von 1 Mol H₂ wurde 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecanon-3 als farbloses, leicht bewegliches Öl erhalten. Sdp._{11 mm} 183—187°. In einem Ansatz haben wir die Verbindung durch Behandlung mit *Girard*-Reagens P gereinigt.

C ₁₉ H ₃₈ O	Ber. C 80,76	H 13,56%
(282,3)	Gef. „ 80,37	„ 13,42%

7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanol-3 (Formel IV).

In einen 750 cm³-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, Thermo-meter sowie Tropftrichter, brachte man 50 cm³ trockenen Äther und leitete bei -15° 30 Minuten trockenes, gereinigtes Acetylen ein. Hierauf wurde unter Rühren und wei-terem Einleiten von Acetylen durch den Tropftrichter eine Lösung von tert. Kalium-amylat in Äther innerhalb 30 Minuten zugetropft (Die Kaliumamylatlösung erhielt man durch Auflösen von 2 g Kalium in 25 cm³ trockenem tert. Amylalkohol in der Hitze und Auflösen des beim Erkalten ausgeschiedenen Kaliumamylats in 30 cm³ Äther).

Nach beendeter Zugabe des Amylats wurde unter Rühren während 30 Minuten Acetylen weiter eingeleitet, hierauf innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 13,3 g 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecanon-(3) in 30 cm³ Äther zugetropft. Nun liess man die Tem-peratur des Reaktionsgemisches, die bisher -15° betragen hatte, auf 0° ansteigen, leitete während 2 Stunden Acetylen ein, liess die Flüssigkeit über Nacht stehen und behandelte sie am nächsten Morgen nochmals während einer Stunde mit Acetylen. Hierauf wurde sie unter Kühlung bis zur neutralen Reaktion mit 3-proz. wässriger Essigsäure versetzt, Äther- und Wasserschicht getrennt und letztere erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Extrakte hinterliessen nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungs-mittels das rohe 7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanol-3. Um kleine, darin enthaltene Reste von nicht umgesetztem Keton auch noch in die Acetylenverbindung überzuführen, haben wir das rohe Trimethyl-äthynyl-hexadecanol einer zweiten Behandlung mit Kalium-amylat und Acetylen unterzogen, wobei in der gleichen Weise, wie oben beschrieben, verfahren wurde. Schliesslich haben wir das Reaktionsprodukt noch einer Behandlung mit *Girard*-Reagens P unterworfen und dadurch letzte Spuren von Keton abgetrennt.

Das so gereinigte 7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanol-3 destillierte unter 11 mm Druck bei 195—200° als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit.

C ₂₁ H ₄₀ O	Ber. C 81,73	H 13,07%
(308,3)	Gef. „ 81,36	„ 12,92%

7, 11, 15-Trimethyl-3-vinyl-hexadecanol-3 (Formel V).

Die Darstellung erfolgte durch katalytische Hydrierung der vorbeschriebenen Acetylenverbindung mit Wasserstoff und Platinoxid in Eisessig bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff.

3-Äthyl-7, 11, 15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1) (Formel VI).

Diese Verbindung wurde aus 7, 11, 15-Trimethyl-3-vinyl-hexadecanol-3 in gleicher Weise dargestellt wie Phitylbromid aus Isophytol, weshalb auf jene Darstellungsvorschrift verwiesen sei¹⁾. Das rohe Bromid diente für die weitere Umsetzung.

2-Äthyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman (Formel VII).

5,80 g 3-Äthyl-7, 11, 15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1), 1,95 g Trimethylhydrochinon und 1,15 g wasserfreies Zinkchlorid wurden in 15 cm³ trockenem Benzol im Stickstoffstrom 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgte in derselben Weise wie bei der Synthese des α -Tocopherols²⁾; auch hier führte man eine erste Reinigung des Chromanderivates durch Chromatographie an Aluminiumoxyd durch. Das rohe 2-Äthyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman wog 3,0 g (43,5% der Theorie) und wurde zur Reinigung in das Acetat übergeführt. Zu diesem Zweck liess man es mit 15 cm³ trockenem Pyridin und 5 cm³ Essigsäure-anhydrid 1½ Tage bei Zimmertemperatur stehen, verdampfte das Pyridin im Vakuum, behandelte den Rückstand mit Wasser und Äther, wusch die Ätherschicht mit verdünnter Säure und Wasser, verdampfte das Lösungsmittel und destillierte den Rückstand, das gebildete Acetat, in einer Kugelhöhre im Hochvakuum. Viscoses Öl vom Sdp. 204—208° (0,05 mm).

$C_{32}H_{54}O_3$	Ber. C 78,94	H 11,18%
(486,4)	Gef. „ 79,07	„ 11,18%

Aus einem Teil des Acetats stellten wir nach der Verseifung das Allophanat her. Dieses schmolz nach mehrmaliger Krystallisation aus Methanol bei 150—152°.

8, 12, 16-Trimethyl-heptadecen-(7)-on-4 (Formel VIII).

Dieses Keton stellten wir in völlig analoger Weise wie das oben beschriebene 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecen-(6)-on-3 her, indem wir 3, 7, 11-Trimethyl-dodecen-(2)-ylbromid-(1) mit Butyrylessigester kondensierten. Den Butyrylessigester erhielt man nach *A. Wahl* und *M. Doll*³⁾ in einer Ausbeute von 29%.

8, 12, 16-Trimethyl-heptadecen-(7)-on-4 ist eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. 188 bis 194° bei 11 mm Druck. Ausbeute 19,1%.

8, 12, 16-Trimethyl-heptadecan-on-4 (Formel IX).

Diese Verbindung wurde durch katalytische Reduktion des vorgenannten ungesättigten Ketons mit Wasserstoff und Platin in Äthanol bis zur Aufnahme von 1 Mol H₂ erhalten und hierauf mit *Girard*-Reagens P gereinigt. Sdp. 178—183° (9 mm Druck).

$C_{20}H_{40}O$	Ber. C 80,99	H 13,60%
(296,3)	Gef. „ 81,06	„ 13,66%

8, 12, 16-Trimethyl-4-äthynyl-heptadecanol-4 (Formel X).

Darstellung aus 8, 12, 16-Trimethyl-heptadecan-on-4 und Acetylen nach der Vorschrift, die weiter oben für die Gewinnung des 7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanols-

¹⁾ *P. Karrer, A. Geiger, H. Rentschler, E. Zbinden, A. Kugler, Helv. 26, 1749 (1943); vgl. auch Helv. 22, 616 (1939).*

²⁾ *P. Karrer, H. Fritzsche, B. Ringier, H. Salomon, Helv. 21, 520 (1938).*

³⁾ *Bl. [4] 13, 267 (1913).*

(3) gegeben wurde. Die Verbindung ist eine viscose Flüssigkeit, die in der Kugelhöhre bei 9 mm Druck zwischen 190—195° destillierte.

$C_{22}H_{42}O$	Ber. C 81,91	H 13,12%
(322,3)	Gef. „ 81,79	„ 13,04%

8, 12, 16-Trimethyl-4-vinyl-heptadecanol-4 (Formel XI).

Durch Reduktion des vorgenannten Acetylderivates mit Wasserstoff und Platin in Eisessig bis zur Aufnahme von 1 Mol H_2 wurde das 8,12,16-Trimethyl-4-vinyl-heptadecanol-4 erhalten.

3-Propyl-7, 11, 15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1) (Formel XII).

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift der Gewinnung von Phytylbromid¹⁾ aus 8,12,16-Trimethyl-4-vinyl-heptadecanol und PBr_3 . Ausbeute 94%.

2-n-Propyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman (Formel XIII).

Wir kondensierten 13,9 g 3-Propyl-7, 11, 15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1) mit 4,7 g Trimethylhydrochinon und 2,8 g Zinkchlorid in 35 cm³ Benzol nach der Vorschrift der α -Tocopherolsynthese²⁾. Die Vorreinigung erfolgte durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd, die Reindarstellung über das Acetat (vgl. oben die analoge Herstellung des 2-Äthyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychromanacetats).

2-n-Propyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman-acetat ist ein viscoses Öl vom Sdp._{0,005 mm} 210—215° (Destillation in der Kugelhöhre).

$C_{33}H_{56}O_3$	Ber. C 79,13	H 11,27%
(500,4)	Gef. „ 78,93	„ 11,19%

Durch Verseifung des Acetats im Stickstoffstrom mit 5-proz. alkoholischer Kalilauge wurde das freie Oxychroman-Derivat zurückerhalten. Es ist ein Öl von starkem Reduktionsvermögen. Das daraus hergestellte Allophanat krystallisiert aus Alkohol und besass nach dreimaligem Umkrystallisieren den Smp. 146—148°. Der Kohlenstoffgehalt wurde bei der Analyse etwas zu hoch gefunden, eine Erscheinung, die wir bei ähnlichen Allophanaten öfters feststellen mussten.

$C_{33}H_{56}O_4N_2$	Ber. C 72,73	H 10,36	N 5,14%
(544,4)	Gef. „ 73,62	„ 10,29	„ 5,11%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. 22, 616 (1939).

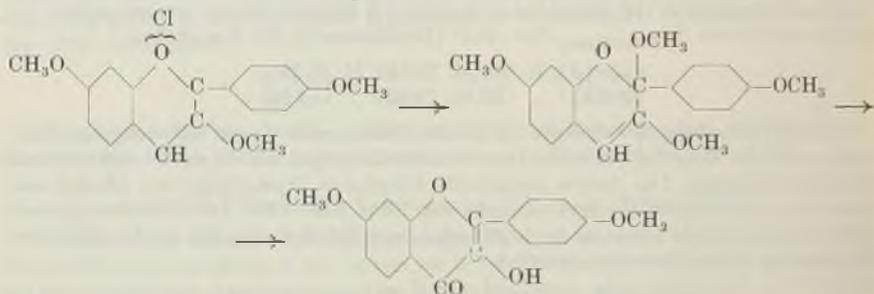
²⁾ Helv. 21, 520 (1938).

56. Oxydation eines weiteren Pyryliumfarbstoffes zu einem Flavonolfarbstoff

von P. Karrer und C. Trugenberger.

(26. II. 45.)

Die Oxydation der Methyläther der Carbinolbasen von Pyryliumfarbstoffen zu Flavonolen, für die mehrere Beispiele beschrieben wurden¹⁾, lässt sich nach unseren heutigen Erfahrungen nicht auf alle derartigen Verbindungen ausdehnen. Auch bei verschiedenen Pyryliumfarbstoffen, deren sämtliche Hydroxyle methyliert waren, versagte die Methode. Wir können aber noch ein weiteres Beispiel beschreiben, das sich den früher mitgeteilten anfügt, die Überführung des 3,4',7-Trimethoxy-2-phenyl-benzopyryliumchlorids in 3-Oxy-7,4'-dimethoxy-flavon. Zwischenprodukt ist der gut krystallisierte Methyläther der 3,4',7-Trimethoxy-2-phenyl-benzopyryliumbase, während die weitere Zwischenstufe, das 2,3,7,4'-Tetramethoxyflavanon in diesem Fall nicht gefasst worden ist.



Experimentelles.

3,7,4'-Trimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorid.

Diese, in der Literatur anscheinend noch nicht beschriebene Verbindung erhält man leicht durch Sättigung einer Lösung von 2 g p-Methoxy-salicylaldehyd und 2,62 g ω ,4'-Dimethoxy-acetophenon in 25 cm³ Eisessig mit Chlorwasserstoff. Der Kolbeninhalt erstarrt bald zu einem roten Krystallbrei. Das Farbstoffchlorid wird nach dem Abnutschen und Waschen mit Äther aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert. Natriumbicarbonat entfärbt die wässrige Lösung des Farbstoffs vollständig.

Methyl- und Äthyläther der Carbinolbase des 3,7,4'-Trimethoxy-2-phenylbenzopyryliumchlorids.

Der Äthyläther entsteht, wenn man das Farbstoffchlorid in Alkohol löst, etwas Natriumacetat zufügt, kurz zum Sieden erhitzt, filtriert und erkalten lässt. Der auskrystallisierte, farblose Äthyläther wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 115°.

$C_{20}H_{22}O_5$ Ber. C 70,17 H 6,41%
Gef. „ 70,17 „ 6,43%

¹⁾ P. Karrer, W. Falzer, Helv. 25, 1129, 1138 (1942). — P. Karrer, C. Trugenberger, G. Hamdi, Helv. 26, 2116 (1943).

In analoger Weise wird in methylalkoholischer Lösung der Methyläther dargestellt.
Smp. 104°.

$C_{19}H_{20}O_5$	Ber. C 69,51	H 6,09	OCH_3 37,80%
	Gef. „ 69,39	„ 6,03	„ 37,55%

Oxydation des Methyläthers zum 3-Oxy-7,4'-dimethoxyflavon.

Man löste 0,6 g des Methyläthers in wenig Benzol und setzte 10 cm³ einer ätherischen Lösung von Phtalpersäure zu, welche das doppelte der theoretischen Menge (2 Äquivalente) aktiven Sauerstoff enthielt. Die Lösung blieb mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde hierauf mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Der Natriumbicarbonatauszug färbte sich gelb und nach einiger Zeit schied sich aus ihm ein bräunlicher Niederschlag ab, der sich aus Alkohol krystallisieren liess. Das gelbe Krystallpulver löste sich in warmer Natronlauge mit grüngelber Farbe; beim Erkalten schied sich das schwerlösliche Natriumsalz aus. Die Lösung der Verbindung in Methanol fluoreszierte grün, diejenige in konz. Schwefelsäure zuerst grün, dann violett. Diese Eigenschaften stimmen mit jenen des 3-Oxy-7,4'-dimethoxyflavons überein¹⁾. Smp. 193° (unkorr.).

$C_{17}H_{14}O_5$	Ber. C 68,45	H 4,69	OCH_3 20,80%
	Gef. „ 68,18	„ 4,98	„ 20,88%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

57. Über die Struktur von Toluylenbraun G

(28. Mitteilung über Azoverbindungen und ihre Zwischenprodukte²⁾)

von Paul Ruggli und Roland Fischer.

(2. III. 45.)

Bei der Durchsicht der Formeln substantiver Azofarbstoffe fallen einige Strukturformeln mit unwahrscheinlichen Ringsystemen auf, die in verschiedene Lehr- und Handbücher übergegangen sind und einmal revidiert werden sollten. So dürfte den Formeln gewisser Stilbenfarbstoffe wie Sonnengelb und Mikadoorange³⁾ nur der Wert einer Behelfsformel zukommen. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem „Toluylenbraun G“⁴⁾, dem nach seiner Darstellung aus tetrazotierter 2,6-Diamino-toluol-4-sulfosäure (I) und Kupplung mit einem Mol m-Phenylendiamin die Struktur II zugeschrieben wird. Diese Formel enthält einen heterocyclischen 10-Ring, der in der carbocyclischen Reihe zu den Ringen mit minimaler Bildungstendenz gehört und im vorliegenden Falle Teile von zwei Benzolringen und zwei cis-Azogruppierungen enthalten müsste. Carbocyclische 10-Ringe sind wohl durch Aufspaltung geeigneter Oktahydro-naphtaline erhältlich⁵⁾, auch sind sauerstoffhaltige m-Ringe ähnlicher

¹⁾ St. v. Kostanecki und A. Widmer, B. 37, 4162 (1905).

²⁾ Letzte Mitteilung Helv. 27, 1711 (1944).

³⁾ Farbstofftabellen von G. Schultz, 7. Auflage, Leipzig 1931, Nr. 703 und 706.

⁴⁾ Farbstofftabellen Nr. 319.

⁵⁾ W. Hüchel und Mitarbeiter A. 474, 127 (1929); B. 66, 563 (1933).

Grösse aus Resorcin durch Angliederung beweglicher Polymethylenketten erhalten worden¹⁾; trotzdem ist die Formel II als äusserst unwahrscheinlich zu betrachten.

Das Problem der Kupplung einer Bis-diazoverbindung mit einer doppelt kupplungsfähigen Kupplungskomponente fällt in ein Gebiet, das wir allgemein als das „Problem der doppelten Zweiwertigkeit“ bezeichnen möchten. Untersuchungen über die Einwirkung von Di-halogenverbindungen auf Diamine haben z. B. gezeigt, dass je nach der Kettenlänge und der Arbeitsmethode „normale“ Ringe, grosse Ringe oder lange Ketten entstehen können. Normale Ringe (aus je 1 Mol beider Komponenten) bilden sich dann, wenn ein begünstigtes Ringsystem entstehen kann oder das „Verdünnungsprinzip“²⁾ herangezogen wird. Beides ist bei der obigen Toluylenbraun-Synthese nicht der Fall.

Nach dem Patent³⁾ giesst man 1 Mol Tetrazo-Verbindung (I) in die wässrige Lösung von 1 Mol m-Phenylendiamin-sulfat, worauf sofort ein braunschwarzes „Zwischenprodukt“ ausfällt, dessen Bildung nach 4 Stunden beendet ist. Es wandelt sich in zwei Tagen, eventuell nach Zusatz von Natriumacetat, in den definitiven Farbstoff um, der zunächst als Farbsäure isoliert oder direkt als Natriumsalz ausgesalzen wird.

Nach dieser Beschreibung dürfte die erste Kupplung sofort eintreten, die zweite Diazogruppe aber in Anbetracht der geringen Bildungstendenz des 10-Rings in eine andere Molekel Phenylendiamin eingreifen, zumal dieses am Anfang im Überschuss vorhanden ist. So kommt eher eine kettenförmige Kupplung im Sinne der Formel III in Frage.

Die oft zur Strukturbestimmung von Azofarbstoffen herangezogene reduktive Spaltung ergibt bei allen in Betracht kommenden Formeln dieselben Spaltprodukte. Eine Molekulargewichtsbestimmung hat bei diesen Ionen-Kolloiden wenig Aussicht auf Erfolg. Unsere Diffusionsversuche in 2-proz. Gelatinegallerte ergaben die typische langsame Wanderung kolloider Farbstoffteilchen, wie sie bei substantiven Polyazofarbstoffen selbstverständlich ist, aber bei einem einfachen Disazofarbstoff (II) ohne Benzidinkomponente nach unseren früheren Untersuchungen⁴⁾ kaum zu erwarten ist.

Zur Aufklärung des Sachverhalts war es erwünscht, kettenförmige Azofarbstoffe des Typus III oder definierte Teilstücke davon aufzubauen. Um auf sicherem Wege ein Monoazo-Teilstück darzu-

¹⁾ A. Lüttringhaus und K. Ziegler, A. 528, 155 (1937); A. Lüttringhaus, A. 528, 181 (1937).

²⁾ A. 392, 92 (1912); 399, 174 (1913); 412, 1 (1917); 504, 99 (1933); Zusammenfassung bei E. Müller, Neuere Anschauungen der organischen Chemie, Berlin 1940, S. 20.

³⁾ D.R.P. 65 863 der Firma K. Oehler in Offenbach, Frdl. 3, 740.

⁴⁾ Vgl. z. B. P. Ruggli und A. Zimmermann, Helv. 14, 134 (1931).

stellen, haben wir die Toluylen-2,6-diamin-4-sulfosäure zunächst einseitig acetyliert, diese Mono-acetylverbindung (IV) an der freien Aminogruppe diazotiert (V) und mit einer Molekel m-Phenylendiamin zum ziegelroten Monoazofarbstoff VI gekuppelt, der durch Verseifung den braunen Farbstoff VII ergab. Obwohl dieser als „offenes Toluylenbraun“ bezeichnet werden kann, ist er als Monoazofarbstoff begrifflicher Weise nicht substantiv, sondern hat den Charakter eines sauren Wollfarbstoffs (ebenso wie VI). Der Farbstoff wird erst substantiv, wenn man ihn durch Anbau eines weiteren Teilstücks (Phenylendiamin) zum Disazofarbstoff VIII verlängert.

Letzterer (VIII) wird dargestellt, indem man die Tetrazoverbindung der Toluylendiamin-sulfosäure (I) auf zwei Mol m-Phenylendiamin einwirken lässt¹⁾. Farbstoff VIII färbt bereits Baumwolle an, hat aber noch nicht die Substantivität des Toluylenbrauns.

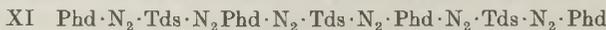
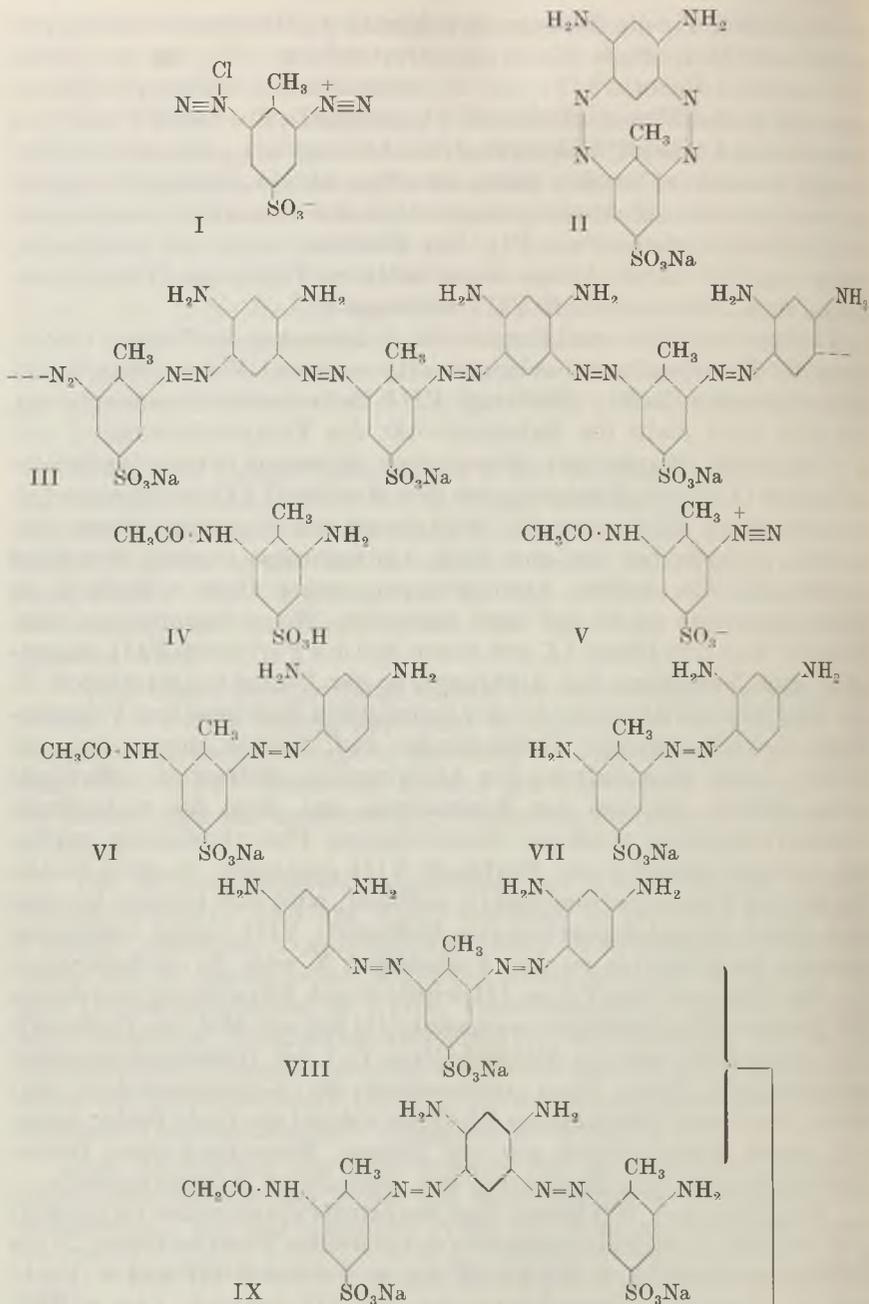
Weiterhin wurde aus diazotierter Monoacetyl-toluylendiamin-sulfosäure (V) durch Kupplung mit dem Farbstoff VII der Monoacetyl-disazofarbstoff IX dargestellt. Wird dieser mit salpetriger Säure umgesetzt, so kann nur die eine freie Aminogruppe (rechts) diazotiert werden, da die andern Aminogruppen wegen ihrer o-Stellung zu einer Azogruppe nicht auf dem normalen Wege diazotierbar sind. Kuppelt man nun Diazo-IX mit einem Mol des Farbstoffs VIII, so entsteht nach Verseifung der Acetylgruppe der Pentakis-azofarbstoff X.

Wahrscheinlich treten bei der technischen Synthese von Toluylenbraun G kettenförmige Verbindungen auf, ähnlich denjenigen, die wir hier durch Einschaltung der Acetylgruppe stufenweise aufgebaut haben. Gehen wir von der Feststellung aus, dass die einlaufende Tetrazoverbindung zunächst überschüssiges Phenylendiamin vorfindet, so muss zunächst der Farbstoff VIII entstehen. In dem Masse, wie weitere Tetrazoverbindung (I) zufließt, wird sich letztere mit den noch freien Kupplungsstellen des Farbstoffs VIII weiter verbinden, wodurch die Kette bis zu den Farbstoffen X oder XI weiterwächst.

Ein Farbstoff des Typus III wurde durch Einwirkung von einem Mol Tetrazo-toluylendiamin-sulfosäure (I) auf ein Mol des Farbstoffs VIII dargestellt, um das Molverhältnis 1 : 1 der Grundkomponenten beizubehalten. Dann muss automatisch ein Kettenwachstum eintreten, das durch verschiedene Einflüsse einmal ein Ende finden kann, z. B. durch Ausscheidung aus der Lösung, Zersetzung einer Diazo-Endgruppe oder ihre Begegnung mit einer freien Kupplungsstelle.

Ergebnisse: Wir haben fünf Farbstoffe miteinander verglichen: 1. ein von uns nach Patentangaben dargestelltes Toluylenbraun, 2. ein technisches Produkt, 3. Farbstoff XI, 4. Farbstoff III und 5. Farbstoff X. Letzterer unterscheidet sich von III dadurch, dass er definierte Enden hat, da er aus Diazo-IX durch Kupplung mit einem Mol VIII und Abspaltung der Acetylgruppe entstanden ist.

¹⁾ Frdl. 2, 369.



(Phd = m-Phenylendiamin-Rest; Tds = Toluylendiaminsulfosäure-Rest)

Diese fünf Farbstoffe sind braune substantive Baumwollfarbstoffe, die sich in ihrer Ausfärbung, Lichteinheit, Lösungsfarbe und Diffusionsgeschwindigkeit sehr ähnlich verhalten. Im Chromatogramm ist das Toluylenbraun namentlich dem Farbstoff III sehr ähnlich, so dass wir dem technischen Produkt eine analoge kettenförmige Struktur zuerteilen. Da wohl alle bisher untersuchten substantiven Farbstoffe polydispers sind, dürfte nicht nur der Aggregationsgrad der Kolloid-anionen, sondern auch die Kettenlänge nicht einheitlich sein. Die Molekulargrösse dürfte nach unserer Meinung in mässigen Grenzen bleiben (etwa wie X oder XI), zumal nach unseren Erfahrungen Farbstoffe mit „praktisch unendlich langer Kette“ auch als Natriumsalze recht schwerlöslich sind und eine deutliche Farbvertiefung zeigen.

Der Direktion der Firma *J. R. Geigy A.G.* danken wir für die freundliche Überlassung von Toluylendiamin-sulfosäure.

Experimenteller Teil.

Toluylenbraun G.

Die technische Toluylen-2,6-diamin-4-sulfosäure¹⁾ war nach ihrem Stickstoffgehalt und nach ihrem Verbrauch an Natronlauge zur Neutralisation 73-proz. Sie wurde nach Vorschrift tetrazotiert und mit *m*-Phenylendiamin gekuppelt. Nach 24-stündigem Rühren wurde der Farbstoff weitere 24 Stunden stehen gelassen und auf 70° erwärmt, wobei keine Gasentwicklung eintrat. Die Farbsäure wurde gut ausgewaschen, drei Tage im Vakuum getrocknet und pulverisiert. Sie zeigte das Atomverhältnis N : S = 6 : 0,99; berechnet 6 : 1. Damit war der Zusammentritt beider Komponenten in äquimolekularem Verhältnis bestätigt.

Monoacetyl-2,6-diamino-toluol-4-sulfosäure (IV).

Anschliessend an ein Patent²⁾ „über die Acetylverbindungen von Amidosulfonsäuren“ wurden 5 g technische (73-proz.) Toluylen-diamin-sulfosäure in 50 cm³ Wasser suspensiert und mit 2-n. Natronlauge genau neutralisiert, wobei die Farbe von Orange nach Hellgelb übergeht. Nach Zusatz von 2,6 g reinstem Essigsäure-anhydrid wurde zwei Minuten heftig geschüttelt und die nun 35° warme Mischung auf dem Wasserbad unter weiterem Schütteln auf 50—60° erwärmt. Nach Erkalten gab man 3,90 cm³ 39-proz. Salzsäure zu, worauf im Eisschrank 5 g der Monoacetylverbindung krystallisierten. Nach zweimaligem Umlösen aus der 22-fachen Menge heissen Wassers war die Substanz frei von Chlorionen.

Die schneeweissen Krystallrosetten wurden zwischen Filtrierpapier abgepresst und im Exsikkator, dann auf dem Wasserbad getrocknet und analysiert.

3,290; 2,932 mg Subst. gaben 0,282; 0,256 cm³ N₂ (17°, 739 mm; 18°, 740 mm)

2,80 g Subst. verloren bei 120° 0,35 g H₂O

C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₂ S, 2H ₂ O	Ber. N 9,99	H ₂ O 12,8%
	Gef. „ 9,81; 9,97	„ 12,7%

Bei der Darstellung ist auf die Ausfällung mit der richtigen Säuremenge zu achten (unter den obigen Verhältnissen 2,5 Mol), da sonst die Ausbeute geringer ist.

Diazoverbindung (V). 3 g der Monoacetylverbindung (IV) werden in 10 cm³ Wasser suspensiert und mit Natronlauge neutralisiert, worauf man sie in eine Mischung

¹⁾ Darstellung und Eigenschaften: *W. Marckwald*, A. 274, 350 (1893); *C. Büchel*, Z. Farben- u. Textilchemie 3, 137 (1904).

²⁾ D.R.P. 129000 der *Farbwerke Meister, Lucius u. Brünig*; *Frdl.* 6, 215.

von 30 cm³ Eiswasser, 1,5 g Natriumnitrit und 6 cm³ konz. Salzsäure eingießt. Nach einer Minute scheiden sich hellgelbe krystalline Flocken ab, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen werden. In trockenem Zustand verpuffen sie bei 92—95°; in wässriger Lösung beginnt die Stickstoffentwicklung oberhalb 40° und wird bei 80° lebhaft.

Eine Mono-diazotierung der Toluylendiamin-sulfosäure (ohne einseitige Acetylierung) gelingt nicht, da anscheinend Selbstkupplung zu einer Diazoaminoverbindung eintritt. Dies zeigt sich an der Gasentwicklung beim Trocknen in der Wärme.

Farbstoffe.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Farbstoffe wurden nach bekannten Regeln für die Diazotierung und Kupplung dargestellt. Über die Einzelheiten der Darstellung, Analysen und die Prüfung der Eigenschaften sei auf den experimentellen Teil der Diss. *Roland Fischer*, Basel, 1945 hingewiesen¹⁾. Die in einzelnen Fällen erforderliche Verseifung der Acetylgruppe wurde durch 6-stündiges Kochen mit 5-proz. Natronlauge durchgeführt, nachdem sich diese Methode bei der einfachen Acetyl-toluylendiamin-sulfosäure bewährt hatte. Die Darstellung des Farbstoffs III über I und VIII erfolgte in sodaalkalischer Lösung, um den Farbstoff VIII nicht in Suspension, sondern in Lösung zu haben.

Chromatographie.

Das zur Chromatographie verwendete Aluminiumoxyd *Merck* war nach unserer Laboratoriumsvorschrift²⁾ aktiviert. Es wurden jeweils 2—3 cm³ einer 0,5-proz. Farbstofflösung auf eine 13 cm lange und 1,7 cm weite Röhre aufgegeben und nach Einsickern mit destilliertem Wasser entwickelt. Das selbst dargestellte Toluylenbraun zeigte oben eine 1 cm breite braune Schicht, 3 cm darunter eine minimale orange Schattierung, die beim Handelsprodukt deutlicher war. Genau übereinstimmend mit letzterem war das Chromatogramm von Farbstoff III. In Farbstoff XI bildeten die braune und die orange Schicht ein 5 cm langes zusammenhängendes Band. Das Chromatogramm von Farbstoff X deutete auf eine nennenswerte Uneinheitlichkeit hin, wie das bei Polyazofarbstoffen, die in mehreren aufeinanderfolgenden Operationen dargestellt sind, meist der Fall ist. Umso bemerkenswerter ist die relativ gute Einheitlichkeit der vorher genannten Farbstoffe.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

58. Beiträge zur Kenntnis des Aufbaus der Stärkekörner

II. Mitteilung

von Robert Haller.

(7. III. 45.)

Über den morphologischen und chemischen Aufbau der Stärkekörner ist man weitgehend orientiert. Die ersten eingehenden Untersuchungen über Stärkekörner verdanken wir *v. Nägeli*³⁾.

Er hat seinerzeit die bekannten, besonders in Quellungsmitteln deutlich in Erscheinung tretenden Schichtungen in den Stärkekörnern auf die Anwesenheit von abwechselnd wasserreichen und wasserarmen Schichten zurückgeführt. Er fand bei diesen Körnern eine „peripherische Substanzlage von geringer Dicke“, welche eine gewisse

¹⁾ Dort finden sich auch die Ausfärbungen, Echtheitsproben und Photographien der Diffusionsversuche.

²⁾ *P. Ruggli* und *P. Jensen*, *Helv.* **18**, 627 (1935).

³⁾ Stärkekörner 1858.

Widerstandsfähigkeit gegen Lösungsmittel besitzt und daher als membranartige Hülle zurückbleibt, wenn das Innere des Kornes schon gelöst ist¹⁾. *v. Nägeli* unterscheidet als vorzügliche Aufbausubstanzen die zwei isomeren Kohlehydrate, die Cellulose und die Granulose, welch letztere die Hauptmasse des Stärkekornes darstellt.

*A. Meyer*²⁾ glaubt in seiner grossangelegten Studie ebenfalls 2 Aufbausubstanzen erkannt zu haben und zwar die α -Amylose und die β -Amylose, Substanzen, welche sich lediglich durch die verschiedene Löslichkeit in Wasser unterscheiden. Er erklärte von vornherein, dass in den gewöhnlichen Stärkekörnern, ausser den beiden Amylosen und einem Spaltungsprodukte der Amylose, dem Amylodextrin, kein anderer Stoff, also auch keine Cellulose, vorkommt. Ausserdem betrachtet *A. Meyer* die Stärkekörner als Sphärökrystalle, welche aus Trichiten zweier nativ vorgebildeten Amylumkohlehydrate, eben der α -Amylose und der β -Amylose, aufgebaut sind.

Fernerhin hat *Blütschli* sich bei seinen „Untersuchungen über Strukturen“³⁾ weitgehend mit dem Aufbau der Stärkekörner beschäftigt.

*H. Fischer*⁴⁾ hat das Verhalten gegen Farbstoffe studiert und gefunden, dass eine Anzahl solcher, z. B. Kongorot, keine Färbung erzeugen, wogegen eine ganze Gruppe von basischen Farbstoffen, wie Gentianaviolett, Neutralrot etc. intensiv färben. Merkwürdigerweise sollen Methylenblau, Korallin und Eosin, Stärkekörner nur langsam und unvollkommen färben.

Auch ich habe wiederholt einerseits über die Struktur, andererseits über das färberische Verhalten der Stärkekörner Untersuchungen angestellt⁵⁾. Auf letzterem Gebiete ergab sich das Resultat, dass die periphere Substanzlage durch Quellungsmittel, wie Calciumnitrat, ad oculos demonstriert werden kann. Auch die blaue Jod-Stärke entsteht wohl durch Adsorption von Jod an und in der peripheren Schicht des Stärkekornes. Ich habe ferner feststellen können, dass man im Stärkekorn ein recht komplexes Gebilde zu erblicken hat, umhüllt von einer Primärlamelle, dann aus einzelnen Schichten, Sekundärlamellen im Innern des Kornes bestehend, welche zurückbleiben, wenn infolge chemischer Modifikation die Zwischensubstanz durch geeignete Mittel gelöst wird.

Wir haben also im Stärkekorn ein Gebilde, das chemisch der Cellulose sehr nahe steht, ausserdem aber auch Analogien damit aufweist hinsichtlich des strukturellen Aufbaus, beispielsweise mit der Baumwollfaser und den einzelnen Bastfaserzellen.

Ich habe vor einiger Zeit an nativen Gespinnstfasern, wie Baumwoll- und Bastfasern, Untersuchungen angestellt über die Einwirkung von verhältnismässig konzentrierter Schwefelsäuren und habe im Laufe dieser Experimente eine Konzentration festgestellt, welche noch keinen Abbau der Cellulose, wohl aber weitgehende Quellung des strukturellen Gefüges der Faser bewirkt. Es ist dies eine Schwefelsäure vom spez. Gewicht 1,535; diese wirkt auf die Faser analog den

¹⁾ Das Mikroskop 1877, S. 542.

²⁾ Untersuchungen über Stärkekörner, Jena 1895. Koll. Beih. 5, 1 (1913).

³⁾ Leipzig 1898.

⁴⁾ Über die kolloide Natur der Stärkekörner, Beih. z. Bot. Zentralbl. 1905, 409.

⁵⁾ Helv. 23, 596 (1940); Koll. Z. 41, 81 (1926).

bekanntesten Quellungsmitteln, Kupfer(II)-tetramminhydroxyd oder Kupfer(II)-oxyd-Äthylendiamin¹⁾.

Ich habe nun eine Schwefelsäure dieser Konzentration, in Analogie mit den Versuchen an der Cellulosegespinnstfaser, auch auf Stärke einwirken lassen und zwar zunächst auf Kartoffelstärke, welche infolge ihrer Korngrösse die Veränderungen besser beobachten lässt, als bei den kleineren Körnern des Weizens, des Mais und des Reises.

Untersucht man zunächst die Wirkung solcher Schwefelsäure unter dem Mikroskop, so kann man bei der Berührung von Säure und Korn im ersten Augenblick keinerlei Veränderung sehen; das Korn erscheint vollkommen klar, durchsichtig und die periphere Membran tritt deutlich hervor. Die an einzelnen Körnern beobachtbaren Schichtungen verschwinden allerdings. Nach und nach verliert das Korn an Substanz, wobei aber die periphere Membran immer noch intakt ist, um allmählich vollkommen gelöst zu werden. Viel schärfer lassen sich diese Übergänge im Dunkelfeld beobachten, wo aber bis zum Schluss die periphere Membran als leuchtende Umrahmung des Korns, dessen Inhalt verschwunden ist, erkennbar bleibt, um dann schliesslich bei längerer Einwirkung ebenfalls der vollkommenen Lösung anheimzufallen. Das Gesichtsfeld ist optisch leer geworden alle Strukturelemente sind völlig aufgelöst worden.

Ein besonderes Interesse musste die Jod-Stärke erwecken, deren blaue Farbe bekanntlich diagnostischen Wert besitzt. Ich habe nun seinerzeit die Jod-Stärke studiert (loc. cit.) und habe schon damals ein verschiedenes Verhalten der Präparate festgestellt, je nach der Methode der Herstellung. Während Kaliumtrijodid ein nach dem Auswaschen und Trocknen dunkles Produkt ergab, erhielt man mit gesättigtem Jodwasser nach dem Trocknen eine braun gefärbte Jod-Stärke. Ich hatte damals gefunden, dass Jodwasser bei Dunkelfeldbeleuchtung unhomogen erscheint, dass Jodwasser also gewissermassen als Jod-Hydrosol zu betrachten ist und daher die Bildung der blauen Jod-Stärke, wie dies schon *Lottermoser*²⁾ nachgewiesen hatte, auf die Bildung einer Adsorptionsverbindung beruht.

Ich habe nun die braune, durch Behandlung von Kartoffelstärke mit Jodwasser, Waschen und Trocknen, erhaltene Jod-Stärke der Quellung mit Schwefelsäure von oben genannter Konzentration unterworfen. Normale Stärkekörner lösen sich nach kurzer Einwirkungszeit restlos darin auf (s. oben). Ich war nun aber überrascht, festzustellen, dass die Jodstärke sich bei der Einwirkung der Schwefelsäure nicht löste, vielmehr lediglich quoll, und dass die periphere Membran, aber nicht mehr braun, sondern indigoblau zurückblieb. Wir hatten also hier ein deutliches Analogon zu der blauen Cellulosereaktion, bei Einwirkung von Jod und dann von Schwefelsäure auf Cellulosemembranen. Aber dieses Verhalten ist auch noch in anderer Beziehung bemerkenswert; wir haben oben festgestellt, dass das normale Stärkekorn in der Schwefelsäure bis auf die letzten Reste gelöst wird, während hier, offenbar durch die Bildung der Adsorptionsverbindung Jod-Stärke-substanz, eine vollkommene Stabilität zum mindesten der peripheren Membran erreicht wird. Es scheint also, dass die Einlagerung von Jod in die Membran ihr eine bemerkenswerte Widerstandskraft gegen die Wirkung der Schwefelsäure verleiht. Wir stellen darin wieder eine gewisse Analogie beispielsweise mit dem Verhalten der nativen Baumwollfaser fest. Diese quillt zwar in der Schwefelsäure genannter Konzentration, lässt aber die Cuticula vollkommen unangegriffen zurück. Nun weiss man, dass die Widerstandsfähigkeit

¹⁾ Melliand Textilb. 1945, S. 383.

²⁾ Z. anorg. Ch. 34, 427 (1921); 36, 508 (1923); 37, 84 (1924).

der Cuticula gegen Quellungsmittel darauf beruht, dass in dieser äussersten Partie der Zellmembran bestimmte Substanzen, Wachse, Fette und wohl auch Pektine, eingelagert, d. h. in adsorptiver Verbindung mit der Cellulose vorhanden sind. Auf diese Verhältnisse habe ich schon anlässlich meiner Versuche der Quellung von Jod-Stärke-Körnern in Calciumnitrat hingewiesen (loc. cit., S. 83). Es wurde damals festgestellt, dass die blaue Färbung der Jod-Stärke eigentlich nur eine Färbung der peripheren Zellmembran des Stärkekorns ist, da der eigentliche Inhalt ungefärbt bleibt.

Wir finden übrigens bei Wiesner¹⁾ schon einen Hinweis auf ähnliche Überlegungen. Er beobachtete, dass Stärkekörner, welche mit Speichel behandelt waren, zwar an Masse verloren, die Struktur aber beibehielten, wobei jedoch das Korn mit Jod nicht mehr gebläut, sondern bräunlich gefärbt wurde. Erst die Einwirkung von Schwefelsäure auf das so gefärbte Korn ruft die blaue Farbe hervor. Diese Reaktion spricht nach Wiesner für die Gegenwart von Cellulose im Stärkekorn, um so mehr als die nach der Behandlung mit Speichel verbleibenden Rückstände in Kupfer(II)-tetramminhydroxyd löslich waren.

Ausserordentlich bemerkenswert ist die folgende Beobachtung. Behandelt man die mit Jodwasser braun gefärbten Stärkekörner in wässriger Suspension mit Natriumthiosulfat, so werden die Körner völlig entfärbt. Nach gründlichem Auswaschen dieses Reagens und Trocknen der Körner, dann Behandeln derselben mit Schwefelsäure von 1,535 spez. Gewicht, findet man, dass sie sich wie ehemals in dem Reagens nach kurzer Zeit restlos auflösen. Es sei nun daran erinnert, dass die mit Jod gefärbten Körner in der Säure unlöslich geworden waren. Wenn man aber die mit Thiosulfat entfärbten Körner neuerdings mit Jodwasser behandelt, so färben sie sich wie zuvor braunrot und beim Behandeln mit Schwefelsäure genannter Konzentration quellen sie wieder mit blauer Farbe, ohne gelöst zu werden; der „status quo ante“ ist also wieder hergestellt.

Beachtenswert ist auch das Verhalten von Stärkekörnern, welche in Berlinerblau gefärbt worden sind. Zu dem Zweck wird Kartoffelstärke in einer konz. Lösung von Eisen(III)-chlorid getränkt, dann abgepresst, getrocknet und mit Tetrakaliumhexacyanoferrat(II) behandelt. Man erhält so ein blau gefärbtes Produkt, das allerdings bei der Quellungsanalyse die Ablagerung des Farbstoffs, trotz scheinbar homogener Färbung, lediglich auf der Oberfläche bzw. der peripheren Lamelle zeigt. Bei dieser blauen Stärke tritt eine eigenartige Erscheinung bei der Behandlung in Schwefelsäure von spez. Gewicht 1,535 ein. Beim Eindringen der Säure in die Körner wird deren Inhalt dauernd kleiner und verschwindet nach kurzer Zeit vollständig; dabei werden aber die peripheren Zellschichten, welche allein das Pigment enthalten, aneinander gelagert und machen durchaus den Eindruck eines Gewebes mit Interzellularen, wie wir es beispielsweise für das Rindengewebe kennen. Wir haben also im Verhalten dieser Berlinerblau-Stärke-Körner gegen die genannte Schwefelsäure einen sehr netten Modellversuch zum Demonstrieren des Übergangs vom Bildungsgewebe zum Beispiel in Rindengewebe, unter allerdings hier sehr rasch verlaufender Resorption des Zellinhaltes.

Was an diesen Beobachtungen besonders auffallen muss, ist die Wirkung von Einlagerungen in die periphere Zellwand der Stärkekörner. Beim normalen Korn, die rasche und vollkommene Lösung in relativ konz. Schwefelsäure, beim gefärbten Korn, es ist hier gleichgültig, ob mit Jod oder mit Berlinerblau gefärbt, die absolute Stabilität. Ich habe festgestellt, dass auch nach 2mal 24 Stunden das Bild der infiltrierten peripheren Zellwand des gefärbten Stärkekornes vollkommen unverändert war. Wir haben also hier ein unzweideutiges Analogon beispielsweise zu der Cuticula der Baumwollfaser, bei welcher ebenfalls die die äusserste Zellwandschicht infiltrierenden Hemicellulosen oder besser Nichtcellulosen die hohe Widerstandsfähigkeit gegen Quellungsmittel, und Schwefelsäure von 1,535 spez. Gewicht, bewirken.

Aber noch etwas anderes stellen wir besonders bei den in Jodwasser gefärbten Stärkekörnern fest, die Reaktion der braunen Stärkekörner, bzw. deren peripheren Zellwand beim Behandeln mit Schwefelsäure; man bemerkt den Übergang der Färbung von braun-

¹⁾ Elemente der wissenschaftlichen Botanik. I. Band, Anatomie und Physiologie der Pflanzen, Wien 1890.

rot zu blau, also eine ausgesprochene Cellulosereaktion. Auch hier drängen sich Analogien mit der Cuticula der Baumwollfaser auf. Wir wissen, dass sich Baumwollfaser in Jodlösung gelbbraun färbt und beim Zutritt von konz. Schwefelsäure eine blaue Farbe annimmt. Wir wissen ausserdem, dass die Cuticula der Baumwollfaser sich beispielsweise in Jod-Zinkchlorid gelb färbt, im Gegensatz zur violetten Färbung der eigentlichen Zellwandsubstanz. Wenn man aber nun zu einer isolierten Cuticula, wie man sie erhält beim Lösen von Baumwolle in Kupfer(II)-oxyd-Äthylendiamin, welche in Jodlösung braun gefärbt wurde, konz. Schwefelsäure zufließen lässt, so färbt sich die Membran blau.

Wir haben also auf Grund dieser Beobachtungen das Recht anzunehmen, dass die periphere Membran des nativen Stärkekorns, wenn auch vielleicht nicht vollkommen aus Cellulose besteht, so doch Cellulose als Gerüstsubstanz enthält.

Diese Anschauung wird bestärkt durch die Feststellung, dass Stärke, welche mit diastatischen Fermenten behandelt wurde, die periphere Zellmembran in der wässrigen Phase ungelöst zurücklässt. Behandelt man diese Relikte mit Jodlösung und trocknet auf dem Objektträger ein, so erhält man die kollabierten Kornhüllen braunrot gefärbt. Lässt man nun Schwefelsäure obenerwähnter Konzentration zufließen, so färben sich die Membranrelikte sofort blau, also wiederum die charakteristische Cellulosereaktion. Nebst dem geben diese Relikte mit Jod-Zinkchlorid die charakteristische violette Cellulosereaktion und lösen sich, soweit es die eigentlichen Reste der peripheren Membran anbelangt, rasch und vollständig in Kupfer(II)-oxyd-Äthylendiamin. Es erscheint daher kein Zweifel zu bestehen, dass wir in dieser Kornhülle eine zum mindesten zur Hauptsache aus Cellulose bestehende Gerüstsubstanz zu erblicken haben.

Zum Schluss mögen noch folgende Überlegungen hier Platz finden. Wir haben oben gesehen, dass Jod-Stärke, hergestellt mit Jodwasser, sich im makroskopischen und mikroskopischen Bild unterscheidet von der Jod-Stärke, die mit Kaliumtrijodid hergestellt wurde. Nachdem aber schon früher (loc. cit.) das Jodwasser gewissermassen als Jodhydrosol erkannt wurde, wird es uns verständlich, wenn, in Anlehnung an die Färbung der Cellulosefaser in substantiven Farbstoffen, auch hier kein Eindringen der Jod-Submikronen in das Innere des Kornes stattfindet, sondern die Hauptmenge des Jodes, wie das mit dem Farbstoff bei substantiven Färbungen ebenfalls der Fall ist, vorwiegend an der peripheren Zellmembran adsorbiert bleibt.

Anders bei den Jod-Stärken, welche einer Kaliumtrijodidlösung ihre Entstehung verdanken; hier liegt eine molekulardisperse Lösung vor, welche infolge ihrer Homogenität ins Innere des Stärkekorns eindringt und auch den Inhalt desselben weitgehendst durchdringt und färbt, wie das im Gegensatz zu der substantiven Cellulosemembranfärbung, bei der Färbung beispielsweise mit den ebenfalls molekulardispersen basischen Farbstoffen wie Methylenblau der Fall ist.

Also auch hier weitgehende Übereinstimmung im Verhalten von Stärkekörnern mit den Zellmembranen der gebräuchlichen vegetabilischen Gespinstfasern.

Riehen bei Basel, März 1945.

59. Über Vinylchlorid und seine Polymerisationsprodukte¹⁾.

I. Zur Kenntnis von Polyvinylchlorid

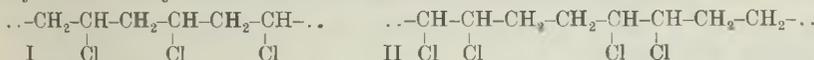
von H. E. Fierz-David und Heh. Zollinger.

(12. III. 45.)

1. Die Konstitution des polymeren Vinylchlorids.

Polyvinylchlorid ist bekannt durch seine Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen Eingriffen: Es ist gegen Säuren, Alkalien, Reduktions- und Oxydationsmittel weitgehend beständig. Dazu kommt, dass es in den meisten Lösungsmitteln praktisch vollkommen unlöslich ist. Diese chemische Resistenz ist einerseits von erheblichem technischem Interesse, andererseits jedoch hat sie es bisher meist verunmöglicht, durch Abbau Einblicke in die Konstitution dieser Polymerisate zu erhalten.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang vor allem die Frage nach der Verknüpfung der Grundmolekeln. Wenn wir von eventuell vorhandenen Verzweigungen in diesen Fadenmolekeln absehen, so kommen dafür die Konstitutionen I oder II in Frage. Beim oxydativen Abbau wäre demnach bei I Oxalsäure, bei II hingegen Bernsteinsäure zu erwarten. Es sei vorweggenommen, dass die Entscheidung auf diese Weise bisher nicht erfolgt ist. Hingegen konnten *C. S. Marvel*, *J. H. Sample* und *M. F. Roy*²⁾ auf anderm Wege beweisen, dass dem polymeren Vinylchlorid Formel I zukommt.



Sie behandelten eine Lösung des Polymerisates mit Zink und entzogen ihm so nie mehr als 84—87% des Chlors. Wenn das Polymere die Struktur II hätte, so sollte derart ein vollständiger Entzug des Chlors möglich sein; andernfalls erklärt man sich den Chlorrest so, dass angenommen wird, dass nur 2 Chloratome, die in 1,3-Stellung (nicht aber 1,5 usw.) zueinander stehen, mit Zink reagieren können. *P. J. Flory*³⁾ hatte kurz vorher mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung nachgewiesen, dass bei derartigen Reaktionen 13,5% aller Heteroatome nicht reagieren können, da sie zwischen bereits abgespaltenen Paaren isoliert sind. Dies stimmt mit den Resultaten von *Marvel* verhältnismässig gut überein, so dass dadurch die Formel I belegt werden kann. Zum selben Schluss führte der Vergleich der Absorptionsspektren des Polyvinylchlorids mit denjenigen von analog Formel I bzw. II gebauten niedermolekularen Chlorkohlenwasserstoffen.

Staudinger und Mitarbeiter⁴⁾ haben bereits früher bei der Oxydation von Polyvinylacetat und -alkohol (mit HNO_3) Oxalsäure als

¹⁾ Die hier mitgeteilten Untersuchungen erfolgten im Zusammenhang und im Anschluss an diejenigen der Diss. *Zollinger*, E.T.H. 1945, wo ein Teil derselben eingehender beschrieben ist. Eine II. Mitteilung über monomeres Vinylchlorid ist in Vorbereitung.

²⁾ Am. Soc. **61**, 3241 (1939).

³⁾ Am. Soc. **61**, 1518 (1939).

⁴⁾ *H. Staudinger*, *K. Frey*, *W. Starck*, B. **60**, 1782 (1927); *H. Staudinger*, *M. Brunner*, *W. Feisst*, Helv. **13**, 805, 832 (1930).

Endprodukt nachgewiesen. Beim Chlorid jedoch gelangten *Staudinger* und *Schneiders*¹⁾ zu trotz eingehender Untersuchung nicht näher identifizierbaren Carbonsäuren, die Stickstoff und Chlor enthielten.

Wir griffen diese Versuche wieder auf, erhielten aber ähnliche, weiter nicht verwertbare Resultate. Ebenso war die Verwendung von alkalischer Permanganatlösung als Oxydationsmittel (statt HNO_3) erfolglos, da damit — wie auch mit HNO_3 (d: 1,2—1,4) unter Druck bei 140—180° — die zu erwartende Oxalsäure nicht einmal in Spuren gefunden werden konnte. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sie wohl intermediär gebildet, aber durch die energischen Reaktionsbedingungen sogleich oxydiert wird, worauf das Fehlen höhermolekularer Spaltprodukte von Polyvinylchlorid und die reichliche CO_2 -Bildung schliessen lassen.

Es zeigte sich nun, dass dieser Abbau doch möglich ist, wenn auch auf einem Umweg. Dieser bestand in der Überführung des Polyvinylchlorids in eine leichter oxydierbare polymeranaloge Verbindung. Solche Umsetzungen sind beim Polyvinylchlorid bisher nicht bekannt geworden. Wir versuchten deshalb zuerst, die entsprechende Hydroxylverbindung, den Polyvinylalkohol $(\text{CH}_2\text{-CHOH})_n$ aus dem Chlorid herzustellen. Beim Acetat ist dies bekanntlich mit alkoholischer Natronlauge leicht möglich. Wir behandelten deshalb eine Lösung von Polyvinylchlorid in Tetrahydrofuran²⁾ mit einem Gemisch von alkoholischer Natronlauge und Tetrahydrofuran und erhielten nach sechstägigem Sieden am Rückfluss einen braunen Niederschlag, der, abgesehen davon, dass er stets noch kleine Mengen Chlor enthielt, dem Kohlenwasserstoff III entsprach³⁾. Es tritt also keine Substitution des Chlors durch Hydroxyl, sondern eine HCl -Abspaltung ein. Die Konstitution von III kann durch die glatt erfolgende Oxydation mit HNO_3 zu Oxalsäure bewiesen werden. Dies ist jedoch kein Beweis für die Formel I des Polyvinylchlorids, da III ebensogut aus II entstanden sein könnte.



Das bei niedermolekularen Stoffen zur Überführung eines Chlorderivates in die entsprechende Hydroxylverbindung oft angewandte Ag_2O erwies sich bei Polyvinylchlorid in der Kälte als unwirksam, in der Hitze als zu wenig beständig.

Zum Ziele führte die Umesterung in Polyvinylacetat-ähnliche Produkte. Durch sechstägiges Behandeln einer Polyvinylchloridlösung mit Silberacetat⁴⁾ und Eisessig bei 63—65° wird ein grosser Teil der Chloratome durch den CH_3COO -Rest ersetzt. Das entstandene Produkt zeigt die Eigenschaften des Polyvinylacetates, z. B. Löslichkeit in Alkohol, leichte Verseifbarkeit usw. Wie zu erwarten,

¹⁾ A. 541, 151 (1939).

²⁾ Tetrahydrofuran wurde uns in verdankenswerter Weise von der *I. G. für Farbenindustrie*, Werk Ludwigshafen a. Rh. zur Verfügung gestellt.

³⁾ Ähnliche Versuche haben auch *Marvel* und Mitarbeiter (loc. cit.) durchgeführt.

⁴⁾ Das oft in analogen Fällen mit Erfolg benützte wasserfreie Kaliumacetat erwies sich hier als unbrauchbar.

liess sich dieses umgesetzte Polyvinyllderivat (wie auch der daraus hergestellte Polyvinylalkohol) glatt mit HNO_3 oxydieren, wobei Oxalsäure in reichlichen Mengen, jedoch keine Bernsteinsäure nachgewiesen werden konnte.

Damit ist durch Umesterung und oxydativen Abbau bewiesen, dass dem Polyvinylchlorid, abgesehen von Verzweigungsmöglichkeiten, die von *Marvel* auf anderm Wege ermittelte Formel I zukommt.

2. Elementarzusammensetzung.

Es ist bekannt, dass Vinylchlorid auch beim Fehlen irgendwelcher Verunreinigungen des Monomeren eine der Formel $(\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl})_n$ nicht genau entsprechende Zusammensetzung besitzt, indem der Chlorgehalt meist um 0,5—1% und mehr unter dem theoretischen Wert (ber. 56,73%) liegt. So bestimmten wir an einem technischen Produkt¹⁾ Chlorgehalte von 55,69—55,98%.

Staudinger und *Schneiders*²⁾ beobachten die gleiche Tatsache sowohl bei technischen wie bei selbsthergestellten Polyvinylchloriden. Sie vermuten, dass dies entweder darauf beruht, dass ein Teil des Katalysators in der Molekel verbleibt oder, was ihnen wahrscheinlicher scheint, dass eine durch Molekelverzweigungen hervorgerufene Chlorwasserstoffabspaltung eingetreten ist. Dies liesse sich nach der Ansicht dieser Autoren mit dem Gang der K_m -Werte bei den Viskositätsbestimmungen in Zusammenhang bringen. Es zeigte sich nämlich, dass die Abhängigkeit der Viskositätszahl vom Polymerisationsgrad keine lineare ist, d. h. dass K_m keine konstante Grösse ist.

Eine Beobachtung, die wir an Analysen von Fraktionen selbsthergestellter Produkte machten, schien anfänglich die letztere Erklärung zu stützen: Es zeigte sich, dass die schwerstlöslichen Fraktionen (hergestellt durch fraktioniertes Ausfällen mit Methanol aus einer Dioxanlösung) einen höhern Chlorgehalt besaßen (Tab. 1). Die Zweifel, ob es sich dabei überhaupt um eine einzige polymerhomologe Reihe handelt (bei der sich die verschiedene Löslichkeit nur durch die wechselnde Länge der Fadenmolekeln erklärt), waren also berechtigt, da die Analysenergebnisse auf eine verschiedenartige Zusammensetzung der Fraktionen deuten. Weil es von mehreren Beispielen bekannt ist, dass verzweigte Molekeln leichter löslich sind als ihre fadenförmigen Isomeren, lag die Vermutung nahe, dass sich in den schwerlöslichen Fraktionen vorwiegend Molekeln von reinem Fadentyp und der „richtigen“ Elementarzusammensetzung anreichern, dass hingegen in den leichterlöslichen sich die durch kleinern Chlorgehalt

¹⁾ Die Elektrizitätswerke und Chemischen Fabriken „Lonza“, Werk Visp, überliessen uns Proben ihres Polyvinylchlorids, wofür wir ihnen hiermit bestens danken.

²⁾ loc. cit.

und Verzweigungen irgendwelcher Art gekennzeichneten Molekeln vorfinden.

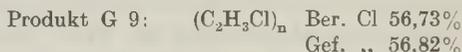
Tabelle 1.

Chlorgehalt und Polymerisationsgrad von fraktioniertem Polyvinylchlorid.

Fraktion ¹⁾	Chlorgehalt	Polymerisationsgrad	Ausgefällt nach
G 9a	56,15%	321	1 Tag
G 9b	—	274	2 Tagen
G 9c	I 55,24%	214	} 3 Tagen
	II 55,13%	—	
G 9d	54,82%	124	5 Tagen

Dieser Schluss konnte aber durch zwei einfache Beweise widerlegt werden:

1. Eine Analyse des unfraktionierten Produktes sollte einen durchschnittlichen Chlorgehalt ergeben. Sie stimmte aber im obigen Falle mit dem theoretischen Wert sehr gut überein, ja lag sogar (innerhalb der Fehlergrenze) etwas über demselben:



2. Ein weiterer Chlorverlust trat bei allen Fraktionen auf, wenn diese wieder für einige Zeit in Lösung gebracht wurden.

Aus diesen beiden Beobachtungen ist ersichtlich, dass es sich nicht um Fraktionen handelt, die von vorneherein eine andere Struktur haben und deshalb nicht der gleichen polymerhomologen Reihe angehören, sondern dass Polyvinylchlorid in Lösung unbeständig ist, indem es dabei Chlor abspaltet. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, befanden sich die leichter löslichen Fraktionen länger in Lösung. Dies erwies sich als notwendig, weil sich frisch gefälltes Polyvinylchlorid nur schwer filtrieren lässt.

Das Chlor wird in Form von Salzsäure abgespalten. Andere Produkte entstehen dabei nicht, da sich alles auf Grund der Elementaranalyse fehlende Chlor als HCl im Lösungsmittel (Dioxan oder Tetrahydrofuran) vorfindet. Polyvinylchlorid mit bekanntem Chlorgehalt wurde zu diesem Zweck während bestimmter Zeit in Dioxan gelöst und nach dem Wiederausfällen einerseits auf elementaranalytischem Wege der Chlorgehalt des Polymerisates, andererseits der Chloridgehalt des Filtrates bestimmt. Aus letzterm kann zusammen mit dem Chlorgehalt des Ausgangsproduktes der Chlorgehalt des wiedergefällten

¹⁾ Betr. Numerierung dieser selbsthergestellten Produkte und Fraktionen vgl. Bemerkung am Schluss des experimentellen Teils.

Polymeren berechnet werden¹⁾. Die Tabelle 2 zeigt die genügende Übereinstimmung der Werte Cl_x und Cl_a .

Tabelle 2.

Analytisch und durch Chloridbestimmung erhaltene Chlorgehalte von gelöstem Polyvinylchlorid

Produkt	Versuchsdauer Tage (Temp.)	Chloridbestimmung		Chlorgehalt	
		Cl_{Ag} %	HCl_{Ag} %	Berechnet Cl_x	Elem.-anal. Cl_a
G 6 g	½ (20°)	0,56	0,58	56,58%	56,45%
G 6 i	2½ (20°)	2,32	2,38	55,72%	55,65%
G 9 I	1 (102°)	4,13	4,24	54,87%	54,67%

Die Geschwindigkeit der Zersetzung nimmt allmählich ab. Es konnte jedoch auch bei während 4 Monaten gelöstem Polyvinylchlorid nicht beobachtet werden, dass sie ganz zum Stillstand gekommen wäre. In siedenden Lösungsmitteln (vgl. Versuch G 9 I, Tab. 2) geht die Abspaltung rascher vor sich. Parallel mit der Entwicklung von Chlorwasserstoff erfolgt eine mässige Verminderung des Polymerisationsgrades.

Die besonders bei der Warmpressung unangenehme Eigenschaft von Polyvinylchlorid, sich beim trockenen Erhitzen unter HCl-Entwicklung teilweise zu zersetzen, haben auch *Staudinger* und *Schneiders*²⁾ untersucht. Nach unsern Beobachtungen tritt diese Zersetzung auch bei sehr hochpolymeren Produkten (durchschnittl. Polymerisationsgrad über 2000) und bei nur mässiger Erwärmung ein.

Alle diese Erfahrungen führten uns zu einer neuen Begründung des niedrigen Chlorgehaltes technischer Vinylchloridpolymerisate:

Da die Polymerisation stets bei erhöhter Temperatur (40—100°) erfolgt, da dabei die zuerst gebildeten polymeren Teile bis zum Schluss der Reaktion längere Zeit (10—40 und mehr Stunden) erwärmt bleiben und ferner bei Benützung bestimmter Verdünnungsmittel teilweise in Lösung gehen, ist es verständlich, dass dabei sekundär eine HCl-Abspaltung aus den anfänglich der Formel $(C_2H_3Cl)_n$ genau³⁾ entsprechenden Partikeln stattfindet.

$$1) \text{ Nach der Formel: } Cl_x = \frac{Cl_b - Cl_{Ag}}{100 - HCl_{Ag}} \cdot 100$$

Cl_x : berechneter Chlorgehalt des Polymeren nach dem Ausfällen.

Cl_b : Chlorgehalt des Ausgangsproduktes nach Elementaranalyse (bei G 6 b $Cl_b = 56,81\%$, bei G 9 $Cl_b = 56,82\%$).

Cl_{Ag} : das als AgCl gefundene Chlor der Lösung, ausgedrückt in Prozent Cl' des gesamten Ausgangsproduktes.

HCl_{Ag} : entspricht Cl_{Ag} , aber ausgedrückt in Prozent HCl des gesamten Ausgangsproduktes.

²⁾ loc. cit.

³⁾ Abgesehen von den Endgliedern, deren Konstitution noch unbekannt ist.

Wir können diese Annahme wie folgt beweisen:

1. Den Einfluss des Lösevermögens des Verdünnungsmittels auf das entstehende Polymere zeigt Tabelle 3. Der Chlorgehalt von in guten und mässig guten Lösungsmitteln (Dioxan, Toluol) unter sonst gleichen Bedingungen dargestellten Polymerisaten ist deutlich niedriger als der solcher Produkte, die in sehr schlecht lösenden Flüssigkeiten (Methanol, Hexan) polymerisiert wurden¹).

Tabelle 3.

Wirkung des Lösungsmittels auf Polymerisationsgrad und Zusammensetzung von Polyvinylchlorid.

Produkt	Lösungs- mittel	Polymerisations- temperatur	Polymerisations- grad	Chlorgehalt (ber.: 56,73%)
B 1	Methanol	80°	310	55,98%
B 10	Toluol	85°	87	53,30%
B 11	Hexan	80°	29 ⁵	55,73%
B 12	Dioxan	80°	100	52,52%

2. Das gemäss Elementaranalyse fehlende Chlor kann fast restlos als Salzsäure im Dispersionsmittel nachgewiesen werden. Auf ähnlichem Wege, wie dies bei den Werten der Tabelle 2 geschieht, wurden deshalb die Chlorgehalte des Polyvinylchlorids mit den so berechneten Chlorgehalten aus den Chlorbestimmungen im Dispersionsmittel verglichen (Tab. 4).

Tabelle 4.

Vergleich zwischen elementaranalytisch ermittelten und aus dem Chloridgehalt des Dispersionsmittels berechneten Chlorwerten des Polyvinylchlorids.

Produkt	Chlorgehalt	
	berechnet aus Cl ¹ des Dispersions- mittels ²)	Elementaranalyse des Polymeren
G 9	56,71%	56,82%
B 41	55,52%	55,24%

3. Es ist bei Einhaltung niedriger Temperaturen leicht möglich, Polyvinylchlorid mit einem Chlorgehalt zu erhalten, der mit dem berechneten Wert innerhalb der Analysenfehlergrenze sehr gut übereinstimmt (Tab. 5).

¹) Auf die aus Tab. 3 ferner noch ersichtliche Abhängigkeit des Polymerisationsgrades von der Art des Lösungsmittels sei hier nur hingewiesen. In der Diss. *Zollinger* sind die Beziehungen zwischen Polymerisationsgrad und Reaktionsbedingungen systematisch beschrieben.

²) Für Cl_b (vgl. Fussnote 1, S. 459) 56,73% (theoret. Wert).

4. Um die vom Styrol her bekannte Tatsache, dass dort der Verzweigungsgrad mit zunehmender Polymerisationstemperatur grösser wird¹⁾, beim Vinylchlorid zu prüfen, wurde Polyvinylchlorid bei höherer Temperatur dargestellt, die Reaktion aber bald nach dem Ausfallen des Polymeren unterbrochen. Da das erhaltene Produkt nun auch eine der Formel $(C_2H_3Cl)_n$ gut entsprechende Zusammensetzung aufweist (Tab. 5, Produkt G 9), ist bewiesen, dass auch bei höherer Temperatur primär stets Polymerisate mit dem theoretisch erforderlichen Chlorgehalt entstehen. Das schliesst natürlich eine sekundäre Verzweigungsbildung auf Grund der HCl-Abspaltung an und für sich nicht aus, so dass daraus über die Anwesenheit von verzweigten Molekeln in technischen Produkten nichts ausgesagt werden kann.

Tabelle 5.

Elementarzusammensetzung von unter milden Reaktionsbedingungen hergestelltem Polyvinylchlorid.

Produkt	Reaktions-temp.	Analyse			
		% C	% H	% Cl	Summe
B 30	40°			56,62	
B 6 b	40°			56,81	
G 9	70°	38,40	4,83	56,82	100,05
Berechnet:		38,43	4,84	56,73	100

3. Die Rolle des Katalysators.

Als Beschleuniger der Vinylpolymerisation sind Peroxyde, -säuren und -salze, insbesondere das Di-benzoyl-peroxyd, vor allem in Gebrauch. Von Interesse ist nun unseres Erachtens hauptsächlich das Problem, ob die Katalysatoren in die fertige Molekel eingebaut sind, demzufolge es sich also nicht um eine echte Katalyse handeln würde. Beim Polystyrol scheint es der Fall zu sein: *W. Kern* und *H. Kämmerer*²⁾ polymerisierten Styrol mit *p, p'*-Dibrom-dibenzoyl-peroxyd und konnten auf elementaranalytischem Wege zeigen, dass dabei zwei ganze Peroxydmolekeln in die Makromolekel eingebaut werden. Unabhängig von *Kern* und *Kämmerer* haben zur gleichen Zeit *Ch. C. Price*, *R. W. Kell* und *E. Krebs*³⁾ ähnliche Versuche publiziert. Auch *J. W. Breitenbach* und *V. Taglieber*⁴⁾ glauben beim Polystyrol an eine chemische Addition des Peroxydes auf Grund des Sauerstoffgehaltes des Polymeren.

Kern und *Kämmerer* stellen in der erwähnten Arbeit Versuche mit Vinylchlorid und *p, p'*-Dinitro-di-benzoyl-peroxyd in Aussicht, worüber sie aber bis heute nicht berich-

¹⁾ *G. V. Schulz* und *E. Husemann*, *Z. physikal. Ch.* [B] **34**, 187 (1936).

²⁾ *J. pr.* [2] **161**, 81,289 (1942/43).

³⁾ *Am. Soc.* **64**, 1103 (1942).

⁴⁾ *B.* **76**, 272 (1943).

teten. In unseren eigenen Versuchen gelang die Polymerisation mit diesem Katalysator (sowie mit dem *m,m'*-Isomeren) nicht. Offenbar wirkt die Nitrogruppe hier wie z. B. auch bei Anwesenheit von Nitrobenzol polymerisationshemmend.

Wie erwähnt, wurde beim Polyvinylchlorid der zu niedrige Chlorgehalt auch schon auf den mitpolymerisierten Katalysator zurückgeführt. Dass der Grund dafür aber einzig in den Polymerisationsbedingungen liegt, ist bereits eingehend erörtert worden. Würde nämlich der verwendete Katalysator (Di-benzoyl-peroxyd) in die Polyvinylchloridmolekel eingebaut, so müsste dies bei Verwendung des viel kohlenstoffreicheren Peroxydes an einem höhern C-, einem niedrigeren Cl-Gehalt und einer Sauerstoffdifferenz ersichtlich sein. Unter der Annahme, dass die von *Kern* und *Kämmerer* beim Polystyrol gefundenen Verhältnisse auch hier vorliegen, müssten Produkte von einem Durchschnittspolymerisationsgrad von beispielsweise 200—250 rund 1 % mehr Kohlenstoff und fast 2 % weniger Chlor enthalten als auf Grund der Formel $(C_2H_3Cl)_n$ zu erwarten ist. Dies kann aber gemäss den Resultaten des vorhergehenden Kapitels eindeutig widerlegt werden.

Auch Vinylchlorid, das mit ungewöhnlich viel Peroxyd (13,8% statt wie üblich 0,8—3%, bezogen auf Vinylchlorid) polymerisiert wurde, zeigt eine mit den Werten für $(C_2H_3Cl)_n$ recht gute Übereinstimmung¹⁾, wenn man bedenkt, dass das Produkt zur Vermeidung von HCl-Abspaltung nicht umgefällt wurde und so noch Einschlüsse enthalten konnte.

4. Die Nachchlorierung von Polyvinylchlorid.

Die Chlorierung von Polyvinylchlorid ist von grosser technischer Bedeutung, da damit Produkte mit erhöhten Löslichkeitseigenschaften erhalten werden können. Auffallend ist, dass das sonst gegenüber chemischen Einwirkungen aller Art so widerstandsfähige Polyvinylchlorid in Lösung glatt und ohne Schwierigkeiten bei mässiger Erwärmung (60—80°) 5—8% Chlor aufnimmt. Die dabei auftretende HCl-Entwicklung deutet darauf hin, dass es sich um eine Substitutionsreaktion handelt.

In diesem Zusammenhang untersuchten wir die Frage, ob gleichzeitig mit der Substitution eine Halogenaddition an eventuell vorhandenen Doppelbindungen (oder durch reine Adsorption) erfolgt. Wir liessen genau bekannte Mengen Chlor oder Brom auf Polyvinylchloridlösungen einwirken und wollten uns anhand von Analysen der so behandelten Polymerisate und der entstehenden Gase Klarheit über diese Frage schaffen. Da jedoch stets auch in mehr oder weniger grossem Masse eine Chlorierung des Lösungsmittels (Tetrachloräthan, Dioxan usw.) eintritt, war dies unmöglich. Nichtchlorierbare Flüssig-

¹⁾ Gef.	C 38,81	H 4,90	Cl 56,31%	Summe 100,02%
Ber. $(C_2H_3Cl)_n$	„ 38,43	„ 4,84	„ 56,73%	Summe 100,00%
Ber. analog <i>Kern</i> und <i>Kämmerer</i>	„ 39,47	„ 4,82	„ 54,80%	Summe 99,09%

keiten, wie CCl_4 , haben bei den üblichen Temperaturen ein zu kleines Lösevermögen.

Es zeigte sich jedoch, dass unter milden Bedingungen (20°) die Halogenierung von Produkten, welche die der Formel $(\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl})_n$ entsprechende Zusammensetzung haben, nicht erfolgt. Sie ist nur möglich, wenn bereits vorher HCl -Abspaltung eingetreten ist. Dies wurde nachgewiesen durch Lösen von Produkt G 9 (gef. 56,82% Cl) einerseits, von G 9 I (gef. 54,64% Cl) andererseits in bromhaltigem Tetrahydrofuran. Nach 5 Tagen zeigte G 9 bei der Elementaranalyse einen praktisch kaum niedrigeren Chlorgehalt ohne gleichzeitige Anwesenheit von Brom (gef. 56,71% Cl , 0,0% Br), das zweite Produkt jedoch 50,84% Chlor und 3,99% Brom.

Das beweist, dass die Halogenierung nur möglich ist, wenn bereits Doppelbindungen infolge HCl -Abspaltung vorhanden sind. Das freie Halogen kann sich nicht anlagern, solange keine ungesättigten Bindungen entstanden sind. Es ist klar, dass dies kein Beweis dafür ist, dass bei erhöhten Temperaturen eine direkte Substitution von Wasserstoff- durch Chloratome doch erfolgen kann; bei 20° aber ist dies, wie uns vorliegende Versuche zeigten, sicher nicht der Fall.

Experimenteller Teil.

Entchlorung von Polyvinylchlorid.

In Anlehnung an *Marvel, Sample und Roy*¹⁾ werden 0,4810 g Polyvinylchlorid, Produkt G 9, in 30 cm^3 Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Gemisch von 20 cm^3 Methanol und 40 cm^3 Tetrahydrofuran, dem 0,65 g Kalium zugegeben worden war, versetzt. Die anfänglich klare Lösung wird in einem Rundkolben, 250 cm^3 , mit eingeschlipfem Rückflusskühler unter Calciumchloridverschluss während 6 Tagen in einem Ölbad zum Sieden erhitzt. Es scheidet sich ein dunkelbrauner Niederschlag ab, dessen Gewicht nach dem Trocknen im Hochvakuum 0,2035 g beträgt.

21,39 mg Subst. gaben 7,77 mg AgCl
Gef. Cl 8,99%

Eine weitergehende Entchlorung liess sich, wohl wegen der Unlöslichkeit des entstandenen Produktes (Einschlüsse!) nicht erreichen.

Im Lösungsmittel werden nach dem Ansäuern mit HNO_3 über das Silbersalz (0,9823 g AgCl) 0,2501 g HCl gefunden (berechnet aus Elementaranalyse: 0,260 g).

Zur Oxydation werden 0,14 g in 2,0 g Wasser und 3,1 g HNO_3 ($d = 1,42$) 1 $\frac{1}{2}$ Stunden am Rückfluss gekocht, mit Natronlauge neutralisiert, 1 cm^3 2-n. Essigsäure, dann 2,0 g CaCl_2 in 50 cm^3 Wasser zu der Oxydationslösung gegeben und nach 24 Stunden abfiltriert; der feuchte Niederschlag wird in 10 cm^3 2-n. HCl aufgenommen und vorsichtig eingedampft. Der Rückstand wird unter 100 cm^3 Äther gut verrieben, nach einem Tag abfiltriert und der Äther aus dem Filtrat vertrieben, wobei nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser 0,186 g Oxalsäure, $(\text{COOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Smp. 101° (korr.) erhalten werden.

Umesterung in ein dem Polyvinylacetat ähnliches Polymerisat.

2,0 g Polyvinylchlorid, Produkt G 9, gelöst in 250 cm^3 über Natrium getrocknetem Tetrahydrofuran werden mit 8,1 g Silberacetat in 50 cm^3 frisch destilliertem Eisessig und 5 cm^3 Essigsäure-anhydrid 150 Stunden in einem Kolben, 500 cm^3 , mit eingeschlipfem Rückflusskühler und Calciumchloridverschluss gekocht. Ohne zu filtrieren destilliert man das Lösungsmittel und die Hälfte des Eisessigs nachher ab und lässt nach Zugabe von

¹⁾ loc. cit.

150 cm³ Wasser zum Rückstand 2 Tage stehen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und ohne Erwärmen im Vakuum getrocknet. Das umgesetzte Polyvinylderivat wird im Soxhlet-Apparat mit Alkohol (96%) extrahiert, der Extrakt auf ca. 5 cm³ eingedampft und mit 100 cm³ Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird nach 24 Stunden abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 0,38 g.

21,16 mg Subst. gaben 18,88 mg AgCl

Gef. Cl 22,07%

Bei der analog wie oben durchgeführten Oxydation werden aus 0,11 g Substanz 0,06 g Oxalsäurehydrat erhalten.

Verseifung zum Polyvinylalkohol.

0,21 g des umgesetzten Polyvinylproduktes werden mit einer Lösung von 0,48 g Kalium in 40 cm³ Alkohol 8 Stunden bei 45—48° behandelt. Es scheidet sich ein in Wasser löslicher Niederschlag aus: nach dem Trocknen im Hochvakuum 0,10 g Polyvinylalkohol. Durch Oxydation mit Salpetersäure wird daraus 0,09 g Oxalsäurehydrat erhalten.

Die hier erwähnten Produkte aus Polyvinylchlorid stammen aus Versuchen, die im Zusammenhang mit Arbeiten, die der Diss. Zollinger, E. T. H. 1945, zugrunde lagen, ausgeführt wurden. Die Numerierung wurde deshalb von dort übernommen. Die Darstellungsmethoden sind in der erwähnten Diss. eingehend beschrieben worden, so dass darüber sowie über Details dieser Versuche und Analysen der vorliegenden Arbeit auf jene Darstellung verwiesen wird. In diese Mitteilung wurden nur die experimentellen Angaben über die später ausgeführten Untersuchungen über die Konstitution von Polyvinylchlorid aufgenommen.

Sämtliche Analysen wurden von Fr. Dr. E. Pfanner in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Der direkte oxydative Abbau von Polyvinylchlorid liefert keine zur Konstitutionsbestimmung brauchbaren Resultate.

2. Polyvinylchlorid kann teilweise zum Acetat umgeestert werden, das nun seinerseits leicht zur Oxalsäure abgebaut werden kann, wodurch die 1,3,5, . . . Stellung der Chloratome in Polyvinylchlorid bewiesen ist.

3. Gelöstes Polyvinylchlorid spaltet schon bei 20° HCl ab, ebenso im trockenen Zustand bei mässiger Erwärmung. Darauf beruht allein der zu niedrige Chlorgehalt von Polyvinylchlorid, da die Polymerisation bei erhöhter Temperatur erfolgt und die Dispersionsmittel zum Teil ein erhebliches Lösevermögen für das Polymere haben. Unter geeigneten Bedingungen (kurze Reaktionszeit, niedrige Temperatur, schlecht lösendes Dispersionsmittel) ist es möglich, ein Produkt mit einer der Formel (C₂H₃Cl)_n genau entsprechenden Zusammensetzung zu erhalten.

4. Als Katalysator dienende Peroxyde werden bei der Polymerisation nicht in die Molekel eingebaut.

5. Durch die erwähnte HCl-Abspaltung wird erst eine weitergehende Halogenierung von Polyvinylchlorid ermöglicht.

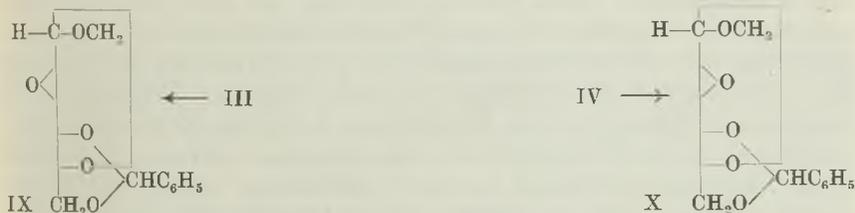
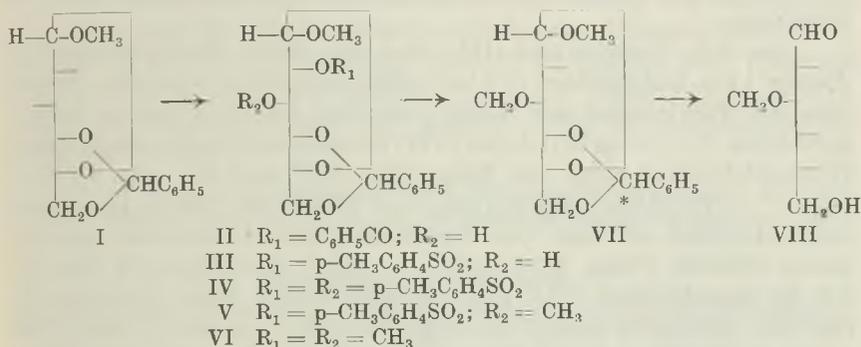
Organisch-technisches Laboratorium der
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

**60. 2-Tosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5) und
4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther**

von H. R. Bolliger und D. A. Prins.

(12. III. 45.)

Vor einigen Jahren berichteten *Robertson* und *Griffith*¹⁾ über die partielle Acylierung von 4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5) (I). Sie stellten das 2-Benzoyl- und das 2-Tosyl-Derivat von (I) her (II resp. III) und beobachteten, dass die partielle Tosylierung befriedigender verlief als die partielle Benzoylierung; sie erzielten eine etwa 20-proz. Ausbeute an (III).



Da das Monotosylat (III) sich leicht und fast quantitativ in 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannosid-(1,5) (IX) verwandeln lässt¹⁾²⁾, welch' letztere Substanz wir in grösserer Menge für synthetische Versuche benötigten, war es von Interesse, seine Herstellung durch partielle Tosylierung von (I) etwas näher zu studieren.

In Übereinstimmung zu früheren Versuchen¹⁾ stellte sich dabei heraus, dass die Behandlung von (I) mit 1,3 Mol Tosylchlorid immer zu einem Stoffgemisch führt, das neben (III) noch (I) und (IV) enthält, doch überwog darin das gesuchte Monotosylat (III), dessen

¹⁾ G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193; vgl. jedoch H. Ohle, K. Spencker, B. 61, 2387 (1928).

²⁾ G. J. Robertson, W. Whitehead, Soc. 1940, 319.

Menge durchwegs 60—70 % des Gesamtgemisches betrug. Krystallographisch konnte es hieraus mit einer 45- bis 50-proz. Ausbeute erhalten werden, doch ist die vollständige Reinigung von (III) durch wiederholtes Umkrystallisieren ziemlich verlustreich; besser gelingt sie unter Zuhilfenahme der Chromatographie. Für präparative Zwecke (Herstellung von (IX)) kann aber auf eine vollständige Reinigung überhaupt verzichtet werden, indem man entweder das ganze Tosylierungsgemisch einer stufenweisen Behandlung mit Natriummethylat unterzieht — unter Ausnützung der verschiedenen Bildungsgeschwindigkeiten der Anhydro-hexosid-Derivate (X) und (IX) aus (IV) resp. (III)¹⁾ —, wobei man neben (IX) auch noch das Anhydro-*d*-allosid-Derivat (X) erhält, oder aber indem man diejenigen Krystallisate des rohen Tosylierungsgemisches verwendet, deren spez. Drehung bei ca. + 60° liegt. Für die Einzelheiten sei auf den experimentellen Teil verwiesen.

Aus dem Monotosylat (III) lässt sich durch Methylierung nach *Purdie*²⁾ der Methyläther (V) herstellen, der durch reduktive Abspaltung der Tosylgruppe mit NaHg³⁾ leicht in 4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyl-äther (VII) übergeführt werden kann. Dieses Glucosid-Derivat zeigt den Smp. 150—151° und die spez. Drehung $[\alpha]_D = +119,5^\circ$ (in C₂H₂Cl₄); $[\alpha]_D = +108,3^\circ$ (in CHCl₃); es ist somit nicht identisch mit dem von *Freudenberg* und Mitarbeitern beschriebenen Produkt [Smp. 133°; $[\alpha]_D^{22} = +49,1^\circ$ (in C₂H₂Cl₄)⁴⁾], dem bisher die Konstitution (VII) zugeschrieben wurde. Diese Autoren stellen ihre „Benzal-3-methyl-[methyl-glucoside]“ (α und β) aus *d*-Glucose-3-methyläther durch Glucosidifizierung und anschließende Benzalierung des erhaltenen sirupösen Reaktionsgemisches her, also ohne Isolierung des α -Methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläthers. Die Stellung der 3-ständigen Methoxylgruppe ist daher eindeutig festgelegt, nicht dagegen die Spannweite des Lactolringes sowie die Stellung des Benzylidenrestes, da die Möglichkeit eines furoiden 5,6-Benzyliden-Derivates nicht ausgeschlossen scheint⁵⁾. Allerdings könnte der Unterschied zwischen dem *Freudenberg*'schen Produkt und unserer Sub-

¹⁾ *G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193.*

²⁾ *Th. Purdie, J. C. Irvine, Soc. 83, 1021 (1903).* Vgl. *Th. Purdie, W. Pitkeathly, Soc. 75, 153 (1899); Th. Purdie, R. C. Bridgett, Soc. 83, 1037 (1903).*

³⁾ *K. Freudenberg, F. Brauns, B. 55, 3233 (1922); vgl. P. A. Levene, J. Compton, Am. Soc. 57, 2306 (1935), u. a.*

⁴⁾ *K. Freudenberg, H. Toepffer, C. C. Andersen, B. 61, 1758 (1928).*

⁵⁾ Die in der erwähnten Abhandlung⁴⁾ auf S. 1759 (oben) beschriebenen 2,3-Dimethyl-4,6-benzyliden- α - und - β -methyl-*d*-glucoside wurden nicht aus den im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen, krystallisierten 3-Methyl-4,6-benzyliden- α - und - β -methyl-*d*-glucosiden (Smp. 133°; $[\alpha]_D = +49,1^\circ$ (in C₂H₂Cl₄) resp. Smp. 164°; $[\alpha]_D = -39,1^\circ$ (in C₂H₂Cl₄) hergestellt, sondern aus einem diese Stoffe in unbekannter Menge enthaltenen Gemisch. Die Konstitution der eben erwähnten krystallinen Verbindungen kann demnach noch nicht als eindeutig gesichert gelten⁶⁾.

⁶⁾ Diese Frage soll gelegentlich etwas eingehender untersucht werden.

stanz (VII) eventuell auch auf Isomerie am Carbonyl-Kohlenstoffatom (in Formel (VII) mit * angedeutet) des Benzylidenrestes beruhen¹). Jedenfalls lässt sich (VII) leicht in das bekannte Dimethyl-Derivat (VI)² überführen. Da in dem von uns hergestellten Glucosid-Derivat (VII) einerseits die pyranoide Struktur und die Lage des Benzylidenrestes eindeutig festgelegt sind³), und andererseits durch saure Hydrolyse von (VII) zu *d*-Glucose-3-methyläther (VIII)⁴) die Lage der Methoxygruppe in (VII) als 3-ständig (und damit auch diejenige der Tosylgruppe in (V) als 2-ständig) fixiert wurde, scheint die Konstitution unseres 4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläthers (VII) eindeutig gesichert zu sein.

Der gleiche Methyläther (VII) entsteht auch bei der Methylierung von (I) mit Dimethylsulfat und Kalilauge nach *West* und *Holden*⁵), und zwar fanden wir ihn regelmässig in einer Menge von mindestens 20% neben dem als Hauptprodukt entstehenden Dimethyläther (VI), von dem er durch Chromatographie leicht zu trennen war. Während bei der Acylierung in der Glucose-Reihe die 2-ständige Hydroxylgruppe die reaktionsfähigere ist, scheint es bei der Alkylierung die 3-ständige zu sein.

Der eine von uns (*D. A. P.*) dankt Herrn Professor *T. Reichstein* sowie der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.)

2-Tosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5) (III)⁶).

5,6 g 4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5) (I) wurden in 15 cm³ Pyridin gelöst; dazu gab man unter Wasserkühlung auf einmal eine Lösung von 4,8 g Tosylchlorid (= 1,3 Mol) in 15 cm³ Pyridin und liess dann das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Am andern Tag wurde $\frac{1}{2}$ Stunde auf 50° erwärmt, abgekühlt und eventuell noch unumgesetztes Tosylchlorid durch 2-stündige Einwirkung von 1 cm³ Wasser zerstört. Nach Zugabe von mehr Wasser wurde mit Chloroform extrahiert und neutral gewaschen, die Chloroformschicht über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verjagt. Der sirupöse Rückstand wurde mit Äther verrieben, wobei Krystallisation eintrat, die durch Zusatz von Petroläther vervollständigt wurde. Das so erhaltene Krystallat wurde aus Methanol umkrystallisiert und lieferte 4,3 g Prismen vom Smp. 154—156°.

¹) Diese Frage soll gelegentlich etwas eingehender untersucht werden.

²) *J. C. Irvine, J. P. Scott*, Soc. **103**, 575 (1913).

³) Für die pyranoide Struktur des α -Methylglucosids vgl. z. B. *W. Charlton, W. N. Haworth, S. Peat*, Soc. **1926**, 89; *H. D. K. Drew, W. N. Haworth*, Soc. **1926**, 2303; *W. N. Haworth*, B. **65A**, 43 (1932) (Referat), für die Lage des Benzylidenrestes in (I) vgl. ²); *H. Ohle, K. Spencker*, B. **61**, 2337 (1928); sowie ⁴) S. 466.

⁴) *K. Freudenberg, R. M. Hixon*, B. **56**, 2119 (1923); *P. A. Levene, G. M. Meyer*, J. Biol. Chem. **60**, 173 (1924).

⁵) *E. S. West, R. F. Holden*, Am. Soc. **56**, 930 (1934).

⁶) *G. J. Robertson, C. F. Griffith*, Soc. **1935**, 1193; vgl. jedoch *H. Ohle, K. Spencker*, B. **61**, 2337 (1928).

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +61^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 2,75$ in CHCl_3); die Ausbeute belief sich auf ca. 50%. Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,648 mg Subst. gaben 7,693 mg CO_2 und 1,869 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$ (436,40) Ber. C 57,78 H 5,54%

Gef. „ 57,54 „ 5,73%

Für grössere Ansätze lohnt es sich, das Tosylchlorid jeweils in Chloroform zu lösen, wie dies z. B. im folgenden Fall geschah: 42 g (I) wurden in 50 cm^3 Pyridin gelöst und dazu eine Lösung von 36 g Tosylchlorid in 50 cm^3 absolutem Chloroform gegeben. Das Gemisch wurde eine Woche bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann wie oben aufgearbeitet. Das Rohkrystallinat aus Äther-Petroläther wurde einmal aus Methanol umkrystallisiert und wog dann 61,5 g; Smp. $135\text{--}150^{\circ}$; $[\alpha]_D^{15} = +56^{\circ}$ ($c = 4,60$ in CHCl_3). Trotz des unscharfen Schmelzpunktes kann dieses Produkt ohne weiteres für die Bereitung von (IX) verwendet werden.

Bei der chromatographischen Trennung des rohen Tosylierungsproduktes an der 20-fachen Menge neutralisierten Aluminiumoxyds nach dem Durchlaufverfahren wird zuerst das Ditosylat (IV) eluiert (Benzol-Petroläther-Gemische), dann folgt das Monotosylat (III) (Benzol und Benzol-Äther-Gemische), während (I) in den letzten Fraktionen (Äther, Aceton oder sogar Methanol) enthalten ist.

2, 3-Anhydro-4, 6-benzyliden- α -methyl- d -glucosid-(1, 5) (IX)¹.

1. Aus Rohkrystallisaten mit $[\alpha]_D = +55^{\circ}$ bis $+60^{\circ}$. 32,8 g Rohotosylat (III) (aus 25 g (I); $[\alpha]_D = +58^{\circ}$) wurden mit 450 cm^3 n. Natriummethylat-Lösung während 4 Stunden am Rückfluss gekocht, sodann die Lösung mit 600 cm^3 Wasser verdünnt, der entstandene Krystallbrei abgenutscht, mit Wasser gewaschen und gut abgepresst. Das Produkt wurde aus Methanol umkrystallisiert und lieferte 14 g (IX) in Form schlanke Prismen vom Smp. $143\text{--}145^{\circ}$, die mit authentischem, aus 2, 3-Ditosyl-4, 6-benzyliden- α -methyl- d -altrosid-(1, 5) bereitetem Material²) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die Ausbeute betrug 60% (auf (I) berechnet); die 32,8 g Rohotosylat hatten mindestens 23,1 g oder 70% (III) enthalten.

2. Aus den Mutterlaugen der Rohkrystallisate (III). Behandelt man die sirupösen Mutterlaugen der oben beschriebenen Rohkrystallisate — sie enthalten neben (III) noch (I) und (IV) — mit Natriummethylat-Lösung in der Kälte, so entsteht aus (IV) das vorzüglich krystallisierende und leicht isolierbare Allosid-Derivat (X)¹⁾³), während (III) kaum angegriffen wird. Die Mutterlaugen von (X), die nunmehr hauptsächlich (III) und (I) enthalten, liefern dann beim Verkochen mit n. Natriummethylat-Lösung noch etwas (IX). So wurden z. B. 13 g solcher Rohkrystallinat-Mutterlaugen in 100 cm^3 Chloroform gelöst, mit 30 cm^3 2,7-n. Natriummethylat-Lösung versetzt und 2 Tage bei 0° aufbewahrt. Das Gemisch wurde dann mit Wasser verdünnt, die Chloroformschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei sich (X) alsbald abschied. Zugabe von etwas Petroläther (10—20% des Volumens) bewirkte eine nahezu quantitative Abscheidung. Der Krystallbrei wurde abgesaugt und mit Chloroform-Petroläther (1 : 3) gewaschen; Smp. $200\text{--}202^{\circ}$; Ausbeute 2 g (X). Aus den Mutterlaugen wurden 2,25 g (III), Smp. und Mischsmp. $149\text{--}153^{\circ}$ isoliert. Das verbleibende Filtrat wurde eingedampft und mit 100 cm^3 n. Natriummethylat-Lösung zwei Stunden zum Sieden erhitzt, dann mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und der Krystallbrei abgenutscht. Aus Methanol umkrystallisiert lieferte er das Mannosid-Derivat (IX); 0,9 g, Smp. und Mischsmp. 149° . Die ca. 4 g wiegende sirupöse Mutterlauge wurde vorderhand nicht weiter untersucht.

¹) G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193; vgl. jedoch H. Ohle, K. Spencker, B. 61, 2387 (1928).

²) G. J. Robertson, W. Whitehead, Soc. 1940, 319.

³) N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, Am. Soc. 63, 1729 (1941).

2-Tosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther (V)¹.

350 mg 2-Tosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5) (III) (Smp. 156°; $[\alpha]_D = +63^\circ$) wurden mit 5 cm³ Methyljodid und 1 g Silberoxyd während 4 Stunden am Rückfluss gekocht, sodann das Methyljodid abdestilliert und der Rückstand erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die filtrierten Ätherextrakte wurden eingengt und mit Pentan versetzt, wobei das gesuchte Produkt (V) in Prismen krystallisierte. Zur Reinigung wurde einmal aus Äther-Pentan umkrystallisiert, Smp. 156—157°; $[\alpha]_D^{13} = +56,3 \pm 2^\circ$ ($c = 1,35$ in CHCl₃). Die Mischprobe mit (III) zeigte eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,694 mg Subst. gaben 7,926 mg CO₂ und 1,931 mg H₂O
 3,380 mg Subst. verbr. 4,605 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)
 C₂₇H₂₆O₈S (450,43) Ber. C 58,65 H 5,82 —OCH₃ 13,78%
 Gef. „ 58,55 „ 5,85 „ 14,09%

4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther (VII).

230 mg 2-Tosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-(1,5)-3-methyläther (V) wurden in 15 cm³ Methanol gelöst und dazu unter Rühren 10 g 2½-proz. Natriumamalgam in 5 Portionen zugegeben; die Reaktionsdauer betrug 3,5 Stunden. Nach dieser Zeit wurde vom Quecksilber abdekantiert, etwas Wasser zugegeben, mit Kohlendioxyd neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt und mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroform-Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und mit Äther versetzt. Das gesuchte Produkt (VII) schied sich in Form von Nadeln ab und wurde aus Chloroform-Äther umkrystallisiert. Smp. 150—151°; $[\alpha]_D^{14} = +119,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,61$ in C₂H₂Cl₄); Ausbeute nahezu quantitativ. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,762 mg Subst. gaben 8,289 mg CO₂ und 2,304 mg H₂O
 2,700 mg Subst. verbr. 5,383 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)
 C₁₅H₂₀O₆ (296,16) Ber. C 60,78 H 6,81 —OCH₃ 20,95%
 Gef. „ 60,71 „ 6,92 „ 20,62%

4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-2,3-dimethyläther (VI) aus (VII).

20 mg Monomethyl-Derivat (VII) wurden nach Purdie²) methyliert. Das Produkt (VI) wurde aus Äther-Pentan umkrystallisiert und lieferte Prismen vom Smp. 120°. Es war identisch mit dem nach West und Holden bereiteten Dimethyläther (VI) (vgl. weiter unten).

d-Glucose-3-methyläther (VIII) aus (VII).

400 mg 4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther (VII) wurden in 20 cm³ 4,9-proz. Schwefelsäure in einer Kohlendioxydatmosphäre zunächst auf dem Wasserbade erhitzt (bis $[\alpha]_D^{14} = +96^\circ$ nach 4 Stunden), dann noch weitere 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei die spez. Drehung den Endwert $[\alpha]_D^{14} = +63^\circ$ erreichte. Es wurde dann mit Bariumcarbonat neutralisiert, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit absolutem Äthanol ausgezogen, filtriert und zum Sirup eingedampft, der in Aceton aufgenommen, eingengt und bis zur Wolkenbildung mit Äther versetzt wurde. Nach dem Impfen mit *d*-Glucose-3-methyläther (aus Diaceton-glucose; Smp. 155—158°) trat Krystallisation ein. Das Produkt (VIII) schmolz bei 152—155°, gab im Gemisch mit authentischem *d*-Glucose-3-methyläther keine Schmelzpunktserniedrigung und zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{14} = +95^\circ \pm 2^\circ$ (nach 20 Minuten);

¹) G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193.

²) loc. cit.

bzw. $+56^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (nach 19 Stunden; Endwert) ($c = 1,58$ in H_2O), was in guter Übereinstimmung mit den früher gefundenen Werten steht¹⁾.

Osazon. Das aus (VIII) in üblicher Weise bereitete Phenylsazon schmolz nach Krystallisation aus Äther bei $184-186^{\circ}$ (Zers.). Das zum Vergleich aus authentischem *d*-Glucose-3-methyläther bereitete Phenylsazon²⁾ schmolz ebenfalls bei $184-186^{\circ}$ (Zers.), und die Mischprobe der beiden zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Methylierung von (I) nach West und Holden³⁾.

10 g 4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5) (I) wurden, unter geringer Abänderung der von West und Holden gegebenen Vorschrift, in 50 cm^3 Tetrachlorkohlenstoff gelöst und zu 120 cm^3 60-proz. Kalilauge gegeben. Die Mischung wurde energisch gerührt und bei 50° eine Lösung von 18 cm^3 Dimethylsulfat in 30 cm^3 Tetrachlorkohlenstoff zugeetropt. Nachdem die Reaktion abgeklungen war, wurden weitere 30 cm^3 Dimethylsulfat unverdünnt zugegeben. Nachdem alles Dimethylsulfat zerstört war, wurden die Schichten getrennt und die wässrige Phase mit 4 Portionen zu 50 cm^3 Tetrachlorkohlenstoff ausgezogen. Die vereinigten und neutral gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Eindampfen 9,8 g Rohprodukt, das aus Essigester-Petroläther umkrystallisiert wurde. Als Spitzenfraktionen wurden 3,6 g (VI) vom Smp. 120° und dann eine Fraktion von 1,5 g (VII), Smp. $145-148^{\circ}$ erhalten. Die weiteren Krystallisate stellten Gemische mit unscharfem Schmelzpunkt dar und wurden zur Nachmethylierung verwendet. — Aus einem ähnlichen Ansatz mit 50 g (I) wurden 9 g (VII) vom Smp. $148-149^{\circ}$ isoliert.

Zur vollständigen Reinigung wurde eine Probe der eben beschriebenen Krystalle vom Smp. 148° chromatographiert, wobei aus den Benzol-Eluaten wenig (VI) und aus den Benzol-Äther-Eluaten (VII) erhalten wurde. Die reine Substanz (VII) schmolz nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther bei $150-151^{\circ}$ und zeigte im Gemisch mit (VII) aus (V) keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +108,3^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,757$ in $CHCl_3$).

Tosyl-Derivat. Eine Probe der eben erhaltenen Substanz vom Smp. $150-151^{\circ}$ wurde in üblicher Weise in das Tosyl-Derivat übergeführt. Dieses krystallisierte aus Äther-Pentan in Prismen vom Smp. $158-159^{\circ}$, die im Gemisch mit (V) aus (III) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +58,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,20$ in $CHCl_3$).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ J. C. Irvine, J. P. Scott, Soc. **103**, 564 (1931) fanden für α -*d*-Glucose-3-methyläther (dort als ζ -Monomethyl-glucose bezeichnet) den Smp. $157-158^{\circ}$ und $[\alpha]_D = +96,7^{\circ} \rightarrow +55,5^{\circ}$ (in H_2O). Vgl. auch K. Freudenberg, R. M. Hixon, loc. cit.

²⁾ K. Freudenberg, R. M. Hixon, B. **56**, 2119 (1923); P. A. Levene, G. M. Meyer, J. Biol. Chem. **60**, 173 (1924).

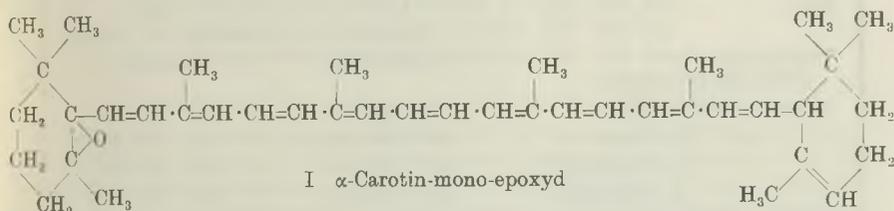
³⁾ Am. Soc. **56**, 930 (1934).

61. α -Carotin-mono-epoxyd und Flavochrom

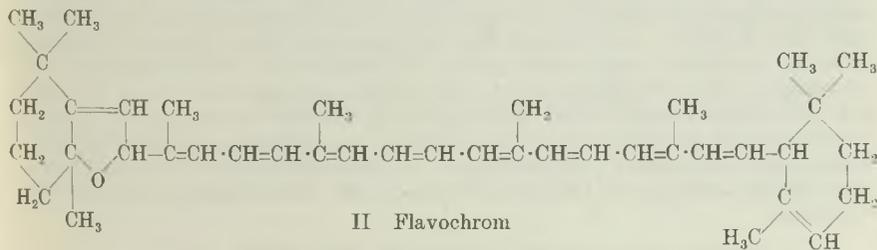
von P. Karrer und E. Jucker.

(19. III. 45.)

α -Carotin lässt sich wie andere Carotinoide mit β -Jononringen (Xanthophyll, Zeaxanthin, β -Carotin)¹⁾ mittelst Phtalmonopersäure zu einem Epoxyd oxydieren. Da die Verbindung in ihrer Molekel den β -Jononring nur einmal enthält, wird nur ein Mono-epoxyd gebildet (Formel I). Dieses α -Carotin-mono-epoxyd krystallisiert prachtvoll in dünnen Blättchen von rotgelber Farbe. Es ist mit dem Farbstoff identisch, den wir als Nebenprodukt bei der Oxydation des β -Carotin-präparates, das noch etwas α -Carotin enthielt, isoliert und den wir als Carotinoid X bezeichnet haben²⁾.



Neben diesem primären Produkt der Oxydation erhielt man unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine beträchtliche Menge der isomeren Umlagerungsverbindung, die aus dem Epoxyd durch Säureeinwirkung hervorgeht. Wir nennen sie Flavochrom. Sie hat sich zweifellos aus dem α -Carotin-mono-epoxyd unter der Säurewirkung der Phtalpersäure oder Phtalsäure gebildet und entspricht in der Entstehungsart und in der Konstitution dem Flavoxanthin, Mutatoxanthin, Auroxanthin, Mutatochrom und Aurochrom¹⁾.



Die Verbindung krystallisiert in dünnen gelben Blättchen mit starkem Oberflächenglanz.

¹⁾ Helv. 28, 300, 427 (1945).

²⁾ Helv. 28, 427 (1945).

Dieselbe Substanz erhält man aus α -Carotin-mono-epoxyd (I) durch Auflösen in wenig Chlorwasserstoff enthaltendem Chloroform, zusammen mit etwas zurückgebildetem α -Carotin. Die Einwirkung der Säure auf das Epoxyd löst somit auch im vorliegenden Fall dieselben Umsetzungen aus wie bei den Epoxyden des Xanthophylls, Zeaxanthins (Antheraxanthin und Violaxanthin), β -Carotin-mono-epoxyds und β -Carotin-di-epoxyds: zum Teil erfolgt Umlagerung in das isomere, furanoide Oxyd, z. T. Abspaltung des Oxido-Sauerstoffs.

Flavochrom besitzt analoge Konstitution wie Flavoxanthin, von dem es sich nur durch das Fehlen zweier Hydroxyle (in Stellung 3 und 3') unterscheidet. Daher stimmen die beiden Pigmente auch in ihren Absorptionsspektren weitgehend überein.

	Flavoxanthin	Flavochrom
Smp.	180° (unkorr.)	189° (unkorr. im Vakuum)
Verteilungsprobe (Methanol-Petroläther)	hypophasisch	epiphasisch
Absorpt.-Max. in CS ₂	479 449 m μ	482 451 m μ
in Benzol	459 430 m μ	462 434 m μ
in Petroläther	450 422 m μ	450 422 m μ
in Chloroform	458 430 m μ	461 433 m μ

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung* an der Universität Zürich danken wir verbindlichst für die Unterstützung dieser Untersuchung.

Experimenteller Teil.

320 mg α -Carotin wurden in absolutem Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure versetzt, die, auf 1 Mol α -Carotin berechnet, 1,5 Atome aktiven Sauerstoff enthielt. Diese Lösung liess man 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Hierauf schüttelte man sie zur Entfernung der Phtalsäure wiederholt mit einer wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat aus, wusch mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der kristalline Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Calciumhydroxyd chromatographiert. Wir verwendeten dazu zwei Röhren von 4,5 cm Durchmesser und 70 cm Länge. Es erwies sich von grossem Vorteil, für eine Röhre nur wenig Farbstoff zu nehmen; die Trennung war bereits nach einmaligem Chromatographieren eine vollkommene und die Farbstoffe wurden nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Methanol analysenrein erhalten. Nach der Entwicklung mit Petroläther bestanden die Chromatogramme aus folgenden Schichten:

1. (oberste) Zone 3 cm orange-braun Abs.-Max. in CS₂ —
2. Zone 8 cm gelb Abs.-Max. in CS₂ 482 453 m μ
3. Zone 2 cm orange-gelb Abs.-Max. in CS₂ 502 473 m μ
4. Zone 5 cm gelb-orange Abs.-Max. in CS₂ 510 478 m μ

Die zweite Zone ergab nach der üblichen Aufarbeitung und Krystallisation aus Benzol-Methanolgemisch 80 mg Flavochrom. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus

dem gleichen Lösungsmittelgemisch betrug die Ausbeute an analysenreinem Produkt 70 mg.

Aus Benzol-Methanolgemisch krystallisiert der Farbstoff in dünnen gelben Blättchen. Smp. 189° (unkorr. im Vakuum). Schüttelt man seine Lösung in Äther mit konz. wässriger Salzsäure, so nimmt letztere eine sehr schwache, unbeständige blaue Farbe an.

$C_{10}H_{56}O$	Ber. C 86,89	H 10,21%
	Gef. „ 86,60; 86,70	„ 10,12; 9,83%

Aus der dritten Schicht des Chromatogramms erhielt man nach üblicher Aufarbeitung und zweimaliger Krystallisation aus Benzol-Methanolgemisch 10 mg reines α -Carotin-epoxyd, welches mit dem bei der Oxydation des Rohcarotins erhaltenen¹⁾ identisch ist. Die reine Verbindung besitzt folgende Eigenschaften: α -Carotin-epoxyd krystallisiert aus Benzol-Methanolgemisch in prächtigen, dünnen, rotgelben Blättchen. Smp. 175° (unkorr. im Vakuum). Bei der Einwirkung von wässriger konz. Salzsäure auf in Äther gelösten Farbstoff nimmt die salzsaure Schicht eine äusserst schwache, unbeständige blaue Farbe an.

$C_{10}H_{56}O$	Ber. C 86,89	H 10,21%
	Gef. „ 87,20	„ 10,19%
Absorptionsmaxima in CS_2	503	471 $m\mu$
Absorptionsmaxima in Benzol	484	455 $m\mu$
Absorptionsmaxima in Petroläther	471	442 $m\mu$
Absorptionsmaxima in Chloroform	483	454 $m\mu$

Umlagerung des α -Carotin-epoxyds durch Säuren.

10 mg reines α -Carotin-epoxyd wurden in 30 cm³ chlorwasserstoffhaltigem Chloroform (Chloroform, das längere Zeit gestanden hatte) gelöst. Nach 4 Minuten wurde die Lösung durch Natriumbicarbonat entsäuert, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der krystalline Rückstand aus Petrolätherlösung an Calciumhydroxyd chromatographiert.

- | | | | | |
|-------------------|--------------------|---------------------|-----|------------|
| 1. (oberste) Zone | 10 cm gelb | Abs.-Max. in CS_2 | 482 | 452 $m\mu$ |
| 2. | Zone 0,2 cm orange | Abs.-Max. in CS_2 | 502 | 471 $m\mu$ |
| 3. | Zone 4 cm gelb | Abs.-Max. in CS_2 | 509 | 478 $m\mu$ |

Die oberste Zone lieferte nach der Elution und Krystallisation des Farbstoffs aus Benzol-Methanol 4 mg reines Flavochrom. Es wurde nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 90° untersucht und als identisch mit dem Monoxyd, welches aus der 2. Zone des ersten Chromatogramms erhalten worden war, befunden. Schmelzpunkt (im Vakuum, uncorr.) 188°. Mischschmelzpunkt. 188—189°.

Aus der dritten Schicht erhielt man nach üblicher Aufarbeitung und Krystallisation aus Benzol-Methanol 2 mg reines α -Carotin, welches mit Hilfe seiner Absorptionsbanden und des Mischschmelzpunktes identifiziert wurde.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

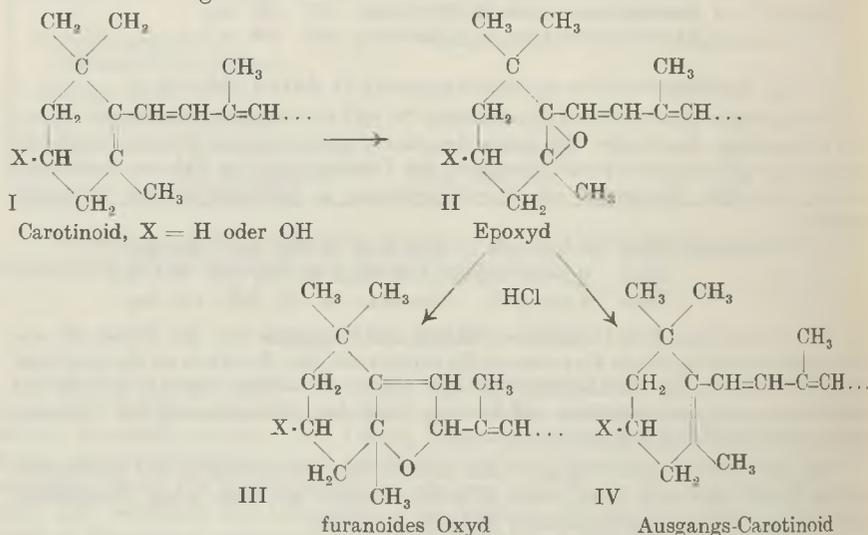
¹⁾ Vgl. Helv. 28, 427 (1945).

62. Betrachtungen zur Konstitution der Carotinoid-epoxyde

von P. Karrer.

(19. III. 45.)

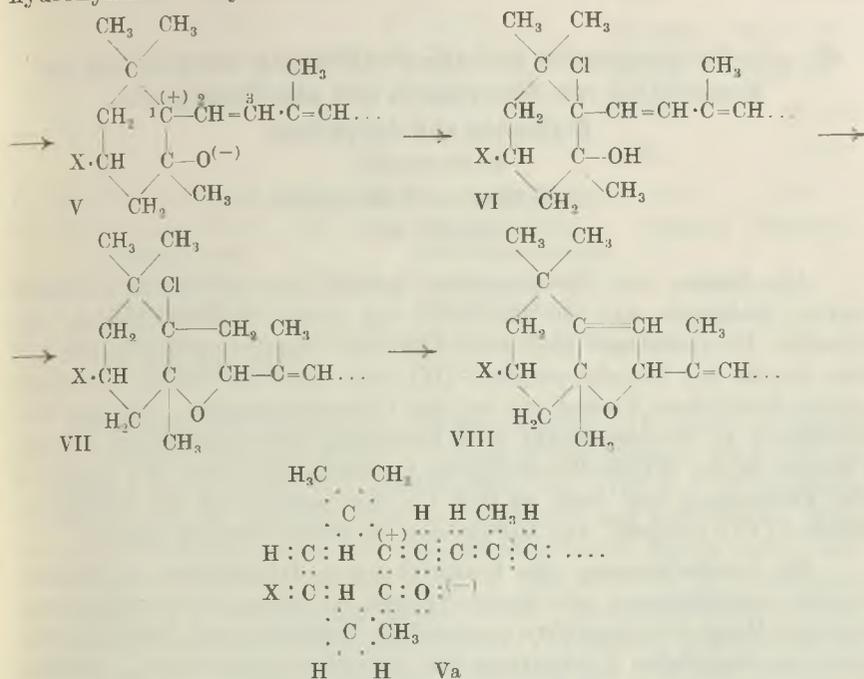
In mehreren Abhandlungen¹⁾ wurde gezeigt, dass bei der Einwirkung ganz verdünnter Säuren (z. B. Chlorwasserstoffsäure) auf Epoxyde von Carotinoiden, welche den β -Jononring enthalten, isomere furanoide Oxyde gebildet werden, und gleichzeitig aus einem kleineren Teil des Epoxyds durch Abgabe des Oxido-Sauerstoffs das ursprüngliche Carotinoid zurückgebildet wird. Dies gilt z. B. für Xanthophyll-epoxyd, Zeaxanthin-mono-epoxyd (Antheraxanthin), Zeaxanthin-di-epoxyd (Violaxanthin), β -Carotin-mono-epoxyd, β -Carotin-di-epoxyd und α -Carotin-epoxyd. Schematisch lassen sich diese Reaktionen folgendermassen formulieren:



Die unerwartet leichte Abspaltbarkeit des Sauerstoffs in den Epoxyden, die zum Ausgangscarotinoid zurückführt und die erlaubt, diese Oxyde als schwache Oxydationsmittel zu bezeichnen, legt den Gedanken nahe, dass in ihnen der Sauerstoff in einer besonderen Bindungsart vorliegt, welche besser als die „epoxydische“ Bindung seine leichte Abgabe zu deuten vermag. Eine solche Möglichkeit bietet die polare Formel V — in der Elektronenschreibweise Va — in welcher das Sauerstoffatom eine ähnliche Funktion erfüllt wie jenes in den Aminoxyden, Jodosverbindungen, Azoxyverbindungen u.a.m., von denen die beiden ersteren ihren Sauerstoff leicht übertragen, wäh-

¹⁾ Helv. 27, 1684 (1944); 28, 300, 427, 471 (1945).

rend Azoxyverbindungen wenigstens auf Hydrazobenzol und Phenylhydroxylamin dehydrierend wirken.



Der Übergang der „epoxydischen“ Form in die „polare“ entspricht der Aufrichtung einer Kohlenstoffdoppelbindung bzw. Verschiebung eines Elektronenpaares, d. h. es handelt sich um elektromere Formen, die die Grenzlagen der beiden erreichbaren Zustände darstellen und gegenseitig ineinander umwandelbar sein dürften. Der Übergang des „polaren“ Oxyds V in das furanoide Oxyd VIII unter der Wirkung von HCl lässt sich aus der „polaren“ Formulierung durch eine primäre Anlagerung der Säure an die beiden Pole der Molekel (C-Atom 3 und O-Atom) und weitere Umformung dieses Adduktes im Sinn der Formelbilder VI und VII verstehen.

Eine andere Möglichkeit, den Übergang des „polaren“ Oxyds V, bzw. Va in das furanoide VIII zu deuten, ist folgende: ein Elektronenpaar zwischen den C-Atomen 2 und 3 (Formel V) verschiebt sich unter dem Einfluss des positiven C-Atoms zwischen die C-Atome 1 und 2 und gleichzeitig tritt der Sauerstoff mit einem Elektronenpaar an das C-Atom 3; damit ist die Umlagerung zum furanoiden Oxyd vollzogen. Es ist zu erwarten, dass an Stelle von Säuren auch andere polare Verbindungen als Katalysatoren die Umlagerung der polaren Carotinoidoxyde (Epoxyde) in die furanoiden auszulösen imstande sein werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

63. *allo*-Periplocyamarin und *allo*-Periplogenin sowie Beitrag zur Konstitution von Emicyamarin und *allo*-Emicyamarin.
Glykoside und Aglykone.

10. Mitteilung¹⁾.

von A. Katz und T. Reichstein.

(20. III. 45.)

Aus Samen von *Strophanthus kombé*, die in Wasser geweicht waren, isolierten wir vor kurzem²⁾ ein neues Glykosid-acetat, das dieselbe Bruttoformel und sehr ähnliche Eigenschaften besass wie das Acetat des Periplocyamarins (II), sich aber auf Grund des etwas unterschiedlichen Verhaltens bei der Chromatographie, geringer Unterschiede in Schmelzpunkt und Drehung, sowie merklicher Abweichungen in der Krystallform davon unterscheiden liess. Wir sprachen die Vermutung aus, dass es sich um das Acetat des *allo*-Periplocyamarins (VI) handelt, was inzwischen bewiesen werden konnte.

Die Isomerisierung von herzwirksamen Glykosiden zu den biologisch unwirksamen *allo*-Verbindungen ist bisher nur auf enzymatischem Wege durchgeführt worden³⁾ 4). *Tschesche* und *Bohle*⁵⁾ 6) nehmen an, dass dabei Umkehrung am Asymmetriezentrum C₁₇ stattfindet, während *Bloch* und *Elderfield*⁷⁾ Gründe angeben, wonach sie eine solche an C₁₄ für wahrscheinlich ansehen. Bisher fehlt jedoch ein sicherer Beweis. Wir bevorzugen vorläufig die erstere Annahme, obwohl Einiges gegen ihre Richtigkeit spricht, und formulieren die hier genannten Glykoside wie folgt⁸⁾:

¹⁾ Die ersten 9 Mitteilungen dieser Reihe sind: *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938)*; *T. Reichstein, H. Rosenmund, Pharm. acta Helv. 15, 150 (1940)*; *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 23, 975 (1940)*; *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 25, 1612 (1942)*; *H. Rosenmund, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 17, 176 (1943)*; *T. Reichstein, A. Katz, Pharm. acta Helv. 18, 521 (1943)*; *A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944)*; *C. W. Shoppee, Helv. 27, 246 (1944)*; *C. W. Shoppee, Helv. 27, 426 (1944)*.

²⁾ *A. Katz, T. Reichstein Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944)*.

³⁾ *W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. 88, 519 (1930)*.

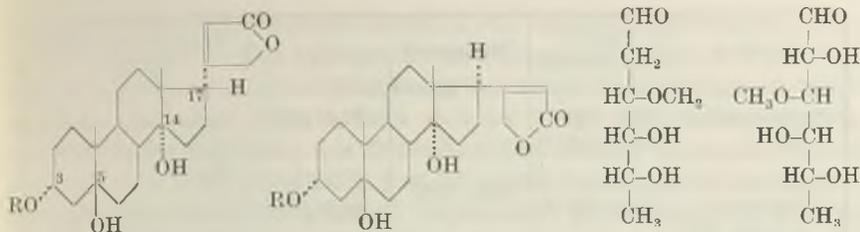
⁴⁾ *I. D. Lamb, S. Smith, Soc. 1936, 442*.

⁵⁾ *R. Tschesche, K. Bohle, B. 71, 654 (1938)*.

⁶⁾ *R. Tschesche, K. Bohle, W. Neumann, B. 71, 1927 (1938)*.

⁷⁾ *E. Bloch, R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 4, 289 (1939)*.

⁸⁾ Wegen Zuordnung der Raumformeln im obigen Sinne vgl. *C. W. Shoppee, Ann. Review Biochem. XI, 103 (1942) (bes. p. 123)*. Der Lactonring in den normalen Glykosiden ist nach *W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 273 (1941)* als α, β -ungesättigt formuliert. Auch *allo*-Periplocyamarin und *allo*-Periplogenin enthalten den U.-V.-Absorptionsspektren nach ²⁾ einen α, β -ungesättigten Lactonring; die Isomerie ist also nicht durch verschiedene Lage der Doppelbindung bedingt. Die Formulierung der Konfiguration in 3- und 5-Stellung ist willkürlich.



- | | | | |
|--|---|------------------|-----------------|
| I (R = H) Periplogenin | V (R = H) <i>allo</i> -Periplogenin | IX ¹⁾ | X ²⁾ |
| II (R = Cymarose-Rest) Periplocymarin | VI (R = Cymarose-Rest) <i>allo</i> -Periplocymarin | Cymarose | Digitalose |
| III (R = Digitalose-Rest) Emicymarin | VII (R = Digitalose-Rest) <i>allo</i> -Emicymarin | | |
| IV (R = CH ₃ CO-) Periplogenin-acetat | VIII (R = CH ₃ CO-) <i>allo</i> -Periplogenin-acetat | | |

Da uns weder genügend Periplocymarin (II) noch geeignete frische Strophanthussamen zur Gewinnung des nötigen Ferments zur Verfügung standen, um die Umlagerung von (II) in (VI) durchzuführen, wurde die Konstitution des letzteren auf indirektem Wege bewiesen. Zunächst haben wir eine etwas grössere Menge reines *allo*-Periplocymarin-acetat bereitet und es mit KHCO₃ in wässrigem Methanol³⁾ bei Zimmertemperatur verseift. Das so erstmals in reiner Form erhaltene freie *allo*-Periplocymarin (VI) besitzt, wie sich aus der Tabelle ergibt, äusserst ähnliche Eigenschaften wie das bekannte Periplocymarin (II), so dass es sich von diesem auch bei direktem Vergleich kaum unterscheiden lässt, insbesondere weil auch die Mischprobe beider Stoffe keine Schmelzpunktserniedrigung zeigt. Bei vorsichtiger saurer Hydrolyse lieferte das neue Glykosid (VI) neben *d*-Cymarose (IX) das bisher noch unbekanntere freie *allo*-Periplogenin (V), das wiederum sehr ähnliche Eigenschaften besass wie das bekannte Periplogenin (I). Acetylierung von (V) gab *allo*-Periplogenin-acetat (VIII), das sich von Periplogenin-acetat (IV) deutlich unterscheidet, so dass die Überführung in dieses Derivat die bisher sicherste Möglichkeit bietet, um (II) und (VI) bzw. ihre Acetate zu differenzieren. Das so erhaltene (VIII) erwies sich als identisch mit einem Präparat, das bereits früher⁵⁾ aus einem Glykosidgemisch isoliert und als vermutliches *allo*-Periplogenin-acetat (VIII) angesprochen worden war. Dass diese Annahme richtig war, geht aus den folgenden Ausführungen hervor.

¹⁾ Cymarose formuliert nach R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. **111**, 527 (1935).

²⁾ Digitalose formuliert nach O. Th. Schmidt, W. Mayer, A. Distelmaier, A. **555**, 27 (1943).

³⁾ T. Reichstein, J. von Euw, Helv. **21**, 1181 (1938).

⁴⁾ H. Rosenmund, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **17**, 176 (1942).

⁵⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

Substanz	Smp. ¹⁾ Kofler-Block	Mischprobe	$[\alpha]_D$	Färbung mit konz. H ₂ SO ₄
Periplocyamarin (II)	136—140°/ 210—213° ²⁾	130—138°	+ 27,6° (M) ³⁾	orange-braun → rot- braun → sepia → grün → blau
allo-Periplo- cyamarin (VI)	128—131° ⁴⁾		+ 48,3° (M) ⁴⁾	braun → schmutzig- braun → sepia → grün → blau
Acetat von II	128—136°/ 212—220° ⁵⁾	122—136°	+ 41,7° (Chl) ⁵⁾	braun-grün → grün, Rand blau → grau, Rand violett → blau
Acetat von VI	121—123° ⁴⁾		+ 52,3° (Chl) ⁴⁾	grün-braun → oliv, Rand blau → grau, Rand blau → blau
Periplogenin (I)	135—140°/ 233—235° ⁴⁾	135—140°/ 235—240°	+ 29,8° (M) ³⁾	rot-orange → orange → gelb → gelb, Rand blau → blau
allo-Periploge- nin (V)	220—250° ⁴⁾		+ 40,6° (M) ⁴⁾	gelb-orange → braun- orange → orange, Rand violett → gelb, Rand blau → blau
Periplogenin- acetat (IV)	230—242° ⁴⁾	180—195°	+ 46,7° (Chl) ⁵⁾	orange → rosa-orange → rosa-violett → blau
allo-Periploge- nin-acetat (VIII)	194—197°/ 212—220° ⁴⁾		+ 56,2° (Chl) ⁴⁾	gelb → orange, Rand violett → blau

M = Methanol, Chl. = Chloroform.

Lamb und *Smith*⁶⁾ isolierten aus *Strophanthus Eminii* die beiden isomeren Glykoside *Emicyamarin* (III) und *allo-Emicyamarin* (VII). Letzteres wurde schon früher von *Jacobs* und *Bigelow*⁷⁾ aus derselben

¹⁾ Die Schmelzpunkte fast aller hier angeführten Substanzen sind sehr stark von dem zum Umkrystallisieren benützten Lösungsmittel, von der sonstigen Vorbehandlung sowie der Erhitzungsart und -geschwindigkeit abhängig. Bezüglich früherer Schmelzpunktangaben vgl. die bei der spez. Drehung angegebene Originalliteratur und weitere Angaben daselbst.

²⁾ Diese Werte wurden nach Umkrystallisieren aus Methanol-Äther gefunden. Eine Probe Periplocyamarin aus *Periploca graeca*, die wir Herrn Dr. *A. Wettstein*, Basel, verdanken, schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol ursprünglich bei 130—135°, erstarrte wieder und schmolz dann bei 190—200°. Nach zweijährigem Lagern zeigte sie einen Schmelzpunkt von 212—215°. Nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser sinterte sie bei 135°, schmolz teilweise bei 180—185° und endgültig bei 212—215°. Nach Umkrystallisieren aus Methanol lag der Schmelzpunkt wieder bei 130—135°/200°.

³⁾ *A. Stoll*, *J. Renz*, *Helv.* **22**, 1193 (1939).

⁴⁾ Vgl. Exp. Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ *A. Katz*, *T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **19**, 231 (1944).

⁶⁾ *I. D. Lamb*, *S. Smith*, *Soc.* **1936**, 442.

⁷⁾ *W. A. Jacobs*, *N. M. Bigelow*, *J. Biol. Chem.* **99**, 521 (1933).

Droge erhalten. Beide wurden kürzlich von uns auch aus *Strophanthus kombé* gewonnen¹⁾. Das biologisch unwirksame *allo*-Emicymarin (VII) stellt bestimmt die *allo*-Verbindung des stark herzwirksamen Emicymarins (III) dar, denn es liess sich auch aus reinem Emicymarin durch Einwirkung eines aus *Strophanthus Eminii* bereiteten rohen Fermentpräparates erhalten²⁾. Für die saure Hydrolyse dieser Glykoside, die als Zuckerkomponente Digitalose (X)²⁾ enthalten, sind so energische Bedingungen erforderlich, dass es bisher nicht gelang, die Aglykone daraus in unversehrtem Zustand zu gewinnen. Emicymarin (III) lieferte dabei neben der erwähnten Digitalose (X) ein Anhydroperiplogenin²⁾ und ein Tri-anhydro-periplogenin²⁾, die beide auch aus Periplogenin (I) erhältlich sind²⁾³⁾. Die Möglichkeit, dass dem Emicymarin als Aglykon das Periplogenin zugrundeliegt, ist damit sehr wahrscheinlich gemacht, aber nicht bewiesen worden, denn es könnte sich auch um ein isomeres Aglykon handeln, das bei der Wasserabspaltung dieselben Anhydroderivate liefert wie (I). *allo*-Emicymarin (VII) gab bei energischer saurer Hydrolyse neben Digitalose (X) zwei Anhydro-genine²⁾⁴⁾, die mit den obigen isomer, aber nicht identisch waren und voraussichtlich als Mono- und Tri-anhydro-*allo*-periplogenin anzusprechen sind.

Um zunächst Sicherheit darüber zu erhalten, dass Emicymarin wirklich ein Derivat des Periplogenins (I) ist, dass ihm somit Formel (III) zukommt, wurde dieses Glykosid nach einer kürzlich von *Mannich* und *Stewart*⁵⁾ aufgefundenen Methode (Einwirkung von HCl in Aceton bei Zimmertemperatur) gespalten, mit deren Hilfe sie aus Ouabain (g-*Strophanthin*) erstmals das intakte Ouabaigenin (g-*Strophanthinid*) gewinnen konnten und die es auch in manchen anderen Fällen gestattet, aus schwer spaltbaren Glykosiden das Aglykon weitgehend unversehrt abzutrennen⁶⁾. Auf diese Weise gelang es in der Tat, aus Emicymarin neben Digitalose (X) reines Periplogenin (I) zu gewinnen, das als Acetat (IV) charakterisiert und durch Vergleich mit authentischem Material⁷⁾ aus *Periploca graeca* als solches identifiziert wurde. Damit ist der gesuchte Beweis erbracht, und aus den obigen Ausführungen folgt weiter, dass *allo*-Emicymarin (VII) als Aglykon das *allo*-Periplogenin (V) enthalten muss. Zur Gewinnung von authentischem *allo*-Periplogenin (V) wurde daher eine Probe reines *allo*-Emicymarin ebenfalls der Spaltung nach der Methode von

¹⁾ A. Katz, T. Reichstein, *Pharm. acta Helv.* **19**, 231 (1944).

²⁾ I. D. Lamb, S. Smith, *Soc.* **1936**, 442.

³⁾ W. A. Jacobs, N. M. Bigelow, *J. Biol. Chem.* **101**, 697 (1933).

⁴⁾ W. A. Jacobs, N. M. Bigelow, *J. Biol. Chem.* **99**, 521 (1933).

⁵⁾ C. Mannich, G. Stewart, *B.* **75**, 737 (1942).

⁶⁾ So konnte aus *Convallatoxin* neben *l*-Rhamnose erstmals intaktes *Strophanthinid* erhalten werden, T. Reichstein, A. Katz, *Pharm. acta Helv.* **18**, 521 (1943).

⁷⁾ Wir danken Herrn Professor A. Stoll, Basel, für dieses Material.

Mannich unterworfen, wobei es auch hier gelang, das Aglykon in intakter Form zu fassen. Es wurde wieder als Acetat (VIII) charakterisiert, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung mit dem aus *allo*-Periplocymarin (VI) gewonnenen Präparat völlig identisch war. Damit ist auch die Konstitution der neben Periplocymarin (II) aus *Strophanthus kombé* isolierten und als *allo*-Periplocymarin (VI) formulierten Verbindung vom Smp. 128—133° und $[\alpha]_D = +48,3^\circ$ bewiesen.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.)

Periplogenin (I) aus Emicymarin (III).

0,2 g Emicymarin (III) wurden in 10 cm³ Aceton gelöst, mit 0,1 cm³ konz. Salzsäure versetzt und 13 Tage bei 18° stehen gelassen. Die schwach gelbe Lösung wurde mit 5 cm³ Wasser versetzt, im Vakuum bei 20° vom Aceton befreit (schmieriger Niederschlag fällt aus) und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Der wässrige Rückstand diente zur Gewinnung der Digitalose. Die mit wenig Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 145 mg Rückstand. Umkrystallisieren aus Methanol-Äther gab 65 mg krystallisiertes Periplogenin (I) vom Smp. 135°. Die Mutterlauge (80 mg) wurde in 1,5 cm³ Methanol gelöst, mit 1,5 cm³ 0,1-n. Salzsäure versetzt und 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit Ag₂CO₃ wurde durch ein mit Ag₂CO₃ gedichtetes Filter genutscht, mit Methanol-Wasser gewaschen und das Filtrat mit H₂S von Ag-Ionen befreit, durch ein mit wenig Kohle gedichtetes Filter genutscht, im Vakuum eingengt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung diente ebenfalls zur Gewinnung von Digitalose. Aus der wie oben behandelten Chloroformlösung liessen sich noch 30 mg krystallisiertes Periplogenin gewinnen. Totalausbeute 95 mg = 67%. Nach zweimaligem Umkrystallisieren schmolz das farblose Präparat bei 135—140°¹⁾ 2). Es wurde 2 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet und zeigte die spez. Drehung $[\alpha]_D^{13} = +28,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,039$ in Methanol)¹⁾ 2).

10,383 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0,30^\circ \pm 0,02^\circ$

Eine Probe authentisches Periplogenin aus *Periploca graeca*, aus Methanol-Äther umkrystallisiert, schmolz bei 136—140°, die Mischprobe ebenso. Beide Präparate lösten sich in konz. H₂SO₄ zunächst rot-orange, die Farbe schlug allmählich (ca. 10 Minuten) nach gelb um, und schliesslich färbte sich die Lösung vom Rand her allmählich vollständig (nach 120 Minuten) blau.

Acetat (IV). 31 mg Periplogenin (I) aus (III) (Mutterlaugen vom Umkrystallisieren der Rohkrystalle) wurden mit 0,3 cm³ Acetanhydrid und 0,3 cm³ absolutem Pyridin wie früher beschrieben³⁾ acetyliert. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 20 mg analysenreines Acetat vom Smp. 235—242° (Sintern bei 225°). Zur Bestimmung

¹⁾ W. A. Jacobs, A. Hoffmann, J. Biol. Chem. **79**, 519 (1928), fanden für Periplogenin nach Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol Smp. 135—140°, manchmal auch 168—169°, nach Umkrystallisieren aus Methanol Smp. 235° (Sintern bei 140°) und $[\alpha]_D^{27} = +31,5^\circ$ ($c = 1,04$ in Alkohol).

²⁾ A. Stoll, J. Renz, Helv. **22**, 1193 (1939), fanden für Periplogenin, aus Methanol krystallisiert und im Hochvakuum getrocknet, Smp. 232° und $[\alpha]_D^{20} = +29,8^\circ$ ($c = 0,9224$ in Methanol).

³⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

der Drehung wurde $1\frac{1}{4}$ Stunden im Hochvakuum bei 60° , für die Analyse 2 Stunden bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{18} = +49,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,073$ in Chloroform).

10,274 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{13} = +0,53^\circ \pm 0,02^\circ$
 3,688 mg Subst. gaben $9,317 \text{ mg CO}_2$ und $2,722 \text{ mg H}_2\text{O}$
 $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,53) Ber. C 69,42 H 8,39%
 Gef. ,, 68,94 ,, 8,26%

Schmelzpunkt und Drehung stehen in guter Übereinstimmung mit den früher¹⁾ für authentisches Periplogenin-acetat (IV) aus *Periploca graeca* gefundenen Werten, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Acetat gab mit konz. H_2SO_4 eine orange Lösung, die sich beim Stehen blau färbte. Dieselbe Farbreaktion zeigte das authentische Acetat.

allo-Periplogenin (V) aus *allo*-Emicymarin (VII).

200 mg *allo*-Emicymarin wurden in 10 cm^3 Aceton gelöst, mit $0,1 \text{ cm}^3$ konz. Salzsäure versetzt und 13 Tage bei 18° stehen gelassen. Die gelbliche Lösung wurde hierauf im Vakuum auf $2,5 \text{ cm}^3$ eingengt und mit 5 cm^3 Wasser versetzt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der bei weiterem Einengen im Vakuum krystallin wurde. Abnutschen, Nachwaschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum gab 118 mg (= 83%) Rohkrystalle. Die Mutterlauge wurde wie bei der Spaltung des Emicymarins beschrieben nachhydrolysiert und aufgearbeitet, und gab noch wenige mg analoger Krystalle. Umkrystallisieren aus Methanol-Äther lieferte 90 mg farblose 4- bis 6-kantige Prismen, die rasch erhitzt bei etwa $250^\circ \pm 10^\circ$ (Zersetzungspunkt) schmolzen. Der Schmelzpunkt ist stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit und vom Grad des vorherigen Verreibens abhängig. Nach zweistündigem Trocknen im Hochvakuum bei 80° betrug die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{15} = +41,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,270$ in Methanol).

$12,690 \text{ mg}$ Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{15} = +0,52^\circ \pm 0,02^\circ$

Acetat (VIII). 28 mg *allo*-Periplogenin (V) aus (VII) (Mutterlauge von Umkrystallisieren der obigen Rohkrystalle) wurden wie früher¹⁾ beschrieben acetyliert und gaben 26 mg rohes Acetat. Aus Aceton-Äther wurde zunächst eine Gallerte erhalten, die nach Zusatz von wenig Aceton und vorsichtigem Wärmen in Lösung ging, worauf sich farblose Nadeln abschieden. Nach zweimaligem Umkrystallisieren schmolz das Präparat bei $189\text{--}192^\circ$; ein Wiedererstarren¹⁾ wurde bei diesem Präparat nicht beobachtet. Nach $1\frac{1}{4}$ stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 60° betrug die spez. Drehung $[\alpha]_D^{13} = +57,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0264$ in Chloroform).

$10,260 \text{ mg}$ Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{13} = +0,59^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

$3,730 \text{ mg}$ Subst. gaben $9,473 \text{ mg CO}_2$ und $2,800 \text{ mg H}_2\text{O}$
 $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,53) Ber. C 69,42 H 8,39%
 Gef. ,, 69,31 ,, 8,40%

Das Präparat gab mit konz. H_2SO_4 dieselbe Farbreaktion (orange \rightarrow blau) wie Periplogenin-acetat. Die Mischprobe mit dem früher aus einem Glykosidgemisch bereiteten und als *allo*-Periplogenin-acetat angesprochenen Präparat¹⁾ vom gleichen Schmelzpunkt gab keine Erniedrigung.

allo-Periplocymarin-acetat¹⁾.

550 mg reines, aus feuchtem Äther²⁾ umkrystallisiertes *allo*-Periplocymarin-acetat¹⁾ (farblose, zu Drusen angeordnete, glänzende Blättchen vom Smp. $121\text{--}125^\circ$)³⁾ wurden

¹⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944).

²⁾ Umkrystallisieren aus trockenem Äther gibt leicht Gallerten.

³⁾ Dieses Material wurde von Herrn W. Blome aus *Strophanthus kombé* gewonnen. Die früher beschriebene Methode ¹⁾ wurde etwas verbessert, worüber später berichtet wird.

zur Sicherheit nochmals über 17 g alkalifreiem Al_2O_3 ¹⁾ chromatographiert. Die Hauptmenge des Materials befand sich in 12 Fraktionen, die mit je 55 cm³ Benzol-Chloroform (1:1 und 1:3) eluiert waren. Jede dieser Fraktionen schmolz bei 119—123° und krystallisierte in Blättchen. Sie wurden daher vereinigt und zusammen aus feuchtem Äther umkrystallisiert. Es resultierten 445 mg farblose Blättchen vom Smp. 121—123°. Nach 1½-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 80° betrug die spez. Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = +52,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,357$ in Chloroform)²⁾.

13,560 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{14} = +0,71^\circ \pm 0,02^\circ$

allo-Periplocymarin (VI).

445 mg *allo*-Periplocymarin-acetat vom Smp. 121—123° wurden in 65 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 445 mg KHCO_3 in 22 cm³ Wasser versetzt und 9 Tage bei 18° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 20° auf ca. 10 cm³ eingengt, wobei reichlich farblose Krystallblättchen ausfielen, deren Abscheidung durch zweistündiges Stehen bei 0° möglichst vervollständigt wurde. Sie wurden abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen, im Vakuum getrocknet, wogen 400 mg und schmolzen bei 130—134°. Umkrystallisieren aus Methanol-Äther gab 367 mg farblose Krystalle vom Smp. 128—131°. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol-Wasser durch Einengen im Vakuum umkrystallisiert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über CaCl_2 ohne Vakuum bis zur Gewichtskonstanz (2 Tage) getrocknet. Smp. 130—134°. Nach der Analyse liegt ein Dihydrat vor.

3,723 mg Subst. gaben 8,665 mg CO_2 und 3,015 mg H_2O

3,806 mg Subst. gaben 0,210 mg Gewichtsverlust (6 Std. im Hochvakuum bei 100°)

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (570,69) Ber. C 63,13 H 8,83 H_2O 6,32%
 Gef. „ 63,52 „ 9,06 „ 5,84%

Die spez. Drehung einer 4 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +48,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,928$ in Methanol).

48,575 mg Subst. zu 2,5197 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,97^\circ \pm 0,02^\circ$

Eine Substanzprobe wurde unmittelbar vor der Verbrennung 6 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,596 mg Subst. gaben 8,928 mg CO_2 und 2,825 mg H_2O

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67%
 Gef. „ 67,49 „ 8,84%

Das Glykosid gibt eine blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion³⁾ und liefert genau wie Periplocymarin mit konz. H_2SO_4 eine braune Lösung, die sich beim Stehen über Sepia (nach ca. 5 Minuten) und Grün (60 Minuten) blau färbt (nach ca. 120 Minuten).

allo-Periplogenin (V) und Cymarose (IX) aus (VI).

97 mg *allo*-Periplocymarin (Mutterlauge des Analysenpräparats) wurden mit 5 cm³ Methanol und 5 cm³ 0,1-n. H_2SO_4 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Bei langsamem Einengen im Vakuum (bei 18°) und gelegentlichem Reiben begann die Krystallisation, die nach völligem Entfernen des Methanols durch mehrstündiges Stehen bei 0° möglichst vervollständigt wurde. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wog 66 mg und schmolz bei 210—230°. Ausschütteln der wässrigen Anteile mit Chloroform gab noch wenige mg. Die verbleibende wässrige Lösung

¹⁾ Al_2O_3 „Merck“, standardisiert nach Brockmann, wurde wiederholt mit Wasser, dann mit Methanol ausgekocht, im Vakuum getrocknet und durch Erhitzen im Vakuum auf 180—190° reaktiviert.

²⁾ Früher⁴⁾ wurde $[\alpha]_{\text{D}}^{11} = +53,9^\circ \pm 3^\circ$ gefunden.

³⁾ H. Kiliani, Arch. Pharm. 234, 273 (1896).

⁴⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944).

diente zur Isolierung der Cymarose. Die Rohkrystalle gaben aus Methanol-Äther farblose Prismen, die je nach Erhitzungsgeschwindigkeit bei 220—250° (Zersetzungspunkt) schmolzen, bei raschem Erhitzen gelegentlich sogar bis 260°. Die spez. Drehung einer 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{16} = +40,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,961$ in Methanol).

3,820 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,39^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,820 mg Subst. gaben 9,956 mg CO₂ und 3,051 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ (390,59) Ber. C 70,74 H 8,77%
Gef. „ 71,13 „ 8,94%

Die Substanz löst sich in konz. H₂SO₄ mit gelb-oranger Farbe, die nach ca. 10 Minuten in Gelb und vom Rand her allmählich vollständig (nach weiteren ca. 60 Minuten) in Blau übergeht. Periplogenin verhält sich fast gleich.

allo-Periplogenin-acetat (VIII) aus (VI).

41 mg *allo*-Periplogenin (V) aus (VI) (Mutterlauge des Analysenpräparates) wurden wie üblich acetyliert. Das Rohprodukt (48 mg) gab aus wenig Aceton mit Äther wie früher beobachtet¹⁾ eine Gallerte, die nach Zusatz von etwas mehr Aceton und leichtem Wärmen in Lösung ging, worauf sich 26 mg flache, gerade abgeschnittene Nadeln vom Smp. 190—195° abschieden. Nochmaliges Umkrystallisieren lieferte ein Präparat, das bei 194—197° schmolz, worauf die Schmelze gelegentlich wieder erstarrte, um bei 212—220° erneut zu schmelzen. Die spez. Drehung einer 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{15} = +56,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,200$ in Chloroform).

11,995 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,675^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,890 mg Subst. gaben 9,922 mg CO₂ und 2,887 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₆ (432,53) Ber. C 69,42 H 8,39%
Gef. „ 69,61 „ 8,30%

Die Mischprobe mit dem authentischen, aus *allo*-Emicymarin bereiteten Vergleichspräparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Cymarose. Die Isolierung der Cymarose aus den wasserlöslichen Anteilen geschah wie früher²⁾ beschrieben. Das im Hochvakuum bei 80° und 0,01 mm (Molekular Kolben) destillierte Rohprodukt (6 mg) krystallisierte aus wenig Äther beim Animpfen. Die mit Äther-Petroläther gewaschenen farblosen Nadeln schmolzen bei 80—84° nach vorherigem Sintern. Authentische Cymarose aus Cymarin schmolz unter denselben Bedingungen genau gleich, ebenso die Mischprobe.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eid. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

²⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. **23**, 475 (1940).

64. Über die Lipoide der Wuchshefen (*Torula utilis*).

I. Die Zusammensetzung der acetonlöslichen Lipoide

von R. Reichert.

(21. III. 45.)

Von den zahlreichen Veröffentlichungen über die Inhaltsstoffe von Wuchshefen (*Torula utilis*) befassen sich nur sehr wenige mit den Lipoiden. In den bisher vorliegenden Arbeiten von *H. Fink* und *F. Just*¹⁾, von *A. Bickel*²⁾, sowie von *K. Dirr* und *O. v. Soden*³⁾ werden nur sehr allgemeine und voneinander stark abweichende Angaben über den Gesamtgehalt der Hefe an Lipoiden gemacht. Während *Fink* und *Just* Werte zwischen 1,68 und 5,95 %, *Bickel* 3 % angeben, findet *Dirr* 6,4 %. Ebenso bewegen sich die Angaben über den Gehalt an Phospholipoiden zwischen 0,3 % (*Bickel*) und 4,5 % (*Dirr*). *Dirr*'s Angaben werden den tatsächlichen Verhältnissen am ehesten gerecht; *Fink* und *Bickel*'s Werte sind entschieden zu niedrig, da bei ihrem Extraktionsverfahren nur ein Bruchteil der Hefelipoide erfasst wird⁴⁾.

Einer eingehenden Untersuchung und Zerlegung in die einzelnen Bestandteile, wie sie von *M. S. Newman*, *R. J. Anderson* und *L. F. Salysbury*⁵⁾ bei den Lipoiden der Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) durchgeführt wurden, sind die Wuchshefe-Lipoide bis heute noch nicht unterworfen worden. Eine Untersuchung erschien um so aussichtsreicher, als eine Prüfung der Kennziffern der acetonlöslichen Lipoide auf grössere Unterschiede in der Zusammensetzung der Bierhefe-Lipoide und der Lipoide von Wuchshefen hinwies.

Als Ausgangsmaterial dienten 8 verschiedene Proben von *Torula utilis* (zum Ausgleich von Schwankungen in der Zusammensetzung der Lipoide), welche — nach der Plasmolyse — mittels innenbeheizter Walzentrockner auf einen Trockengehalt von durchschnittlich 93,1 % gebracht waren.

Zur Gewinnung der Gesamtlipoide wurde die Hefe mit warmem Methanol und Äther extrahiert, wobei man 6,40 % Lipoide (bezogen auf Hefetrockensubstanz) erhielt. Durch Fällung der Phospholipoide mit Aceton wurden die Gesamtlipoide in 59,9 % acetonlösliche Lipoide (3,83 % der Hefetrockensubstanz) und 37,7 % Phosphatide (2,41 % der Hefetrockensubstanz) zerlegt. „Acetonunlösliches Fett“⁶⁾ wurde nicht vorgefunden.

¹⁾ Bioch. Z. **300**, 84 (1939); Wschr. Brauerei **57**, 227 (1940).

²⁾ Bioch. Z. **310**, 355 (1942).

³⁾ Bioch. Z. **312**, 263 (1942).

⁴⁾ Vgl. *R. Reichert*, Helv. **27**, 961 (1944).

⁵⁾ J. Biol. Chem. **102**, 219, 229 (1933); **112**, 541 (1936).

⁶⁾ *M. S. Newman* und *R. J. Anderson*, J. Biol. Chem. **102**, 219 (1933).

Die analytischen Konstanten der acetonlöslichen Lipide weichen zum Teil stark von den bei *Newman* und *Anderson*¹⁾ angegebenen Werten für das Bierhefefett ab. Besser stimmen sie mit den von *K. Täufel* und Mitarbeitern²⁾ erhaltenen Zahlen überein; letztere sind allerdings in den Gesamtlipiden bestimmt worden (ohne vorherige Abtrennung der Phospholipide). Auffällig hoch ist die Säurezahl, die auf einen erheblichen Prozentsatz an freien Fettsäuren hinweist; dasselbe gilt von der Jodzahl, was auf einen höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren schliessen lässt. An Unverseifbarem enthalten die acetonlöslichen Lipide 12,3 %.

Der von *Newman* und *Anderson* angegebene Wert von 46,7% für den Gehalt der Bierhefe-Lipide an Unverseifbarem erscheint unverständlich hoch: Die bisher aus dem Unverseifbaren isolierten Substanzen (Sterine, Squalen, Kohlenwasserstoffe usw.) können nur einen Teil dieser 46,7% ausmachen; eingehende Untersuchungen über die restlichen Bestandteile stehen noch aus.

Die übrigen analytischen Konstanten weichen nur wenig von denen des Bierhefefettes ab.

Die Verseifung, die nach der üblichen Methode mit alkoholischer Kalilauge durchgeführt wurde, lieferte neben 77,3 % Fettsäuren 12,3 % Unverseifbares und 5,8 % wasserlösliche Bestandteile.

Die wasserlösliche Fraktion enthält keine Kohlenhydrate; sie besteht aus Glycerin, welches in Form der Tribenzoyl-Verbindung rein erhalten werden konnte.

Aus dem Unverseifbaren konnten Ergosterin (53 % des Unverseifbaren, 6,5 % der acetonlöslichen Lipide), Squalen (25 bzw. 3,1%) und eine noch nicht beschriebene Verbindung der Formel $C_{12}H_{24}O$ (10 bzw. 1,2 %) isoliert werden. Da letztere keine Doppelbindung enthält, handelt es sich vermutlich um ein Derivat des Cyclohexans. Ausserdem sind im Unverseifbaren noch in geringer Menge andere Sterine, sowie gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe oder Oxykohlenwasserstoffe vorhanden, die jedoch mangels Substanz nicht isoliert werden konnten.

Die Fettsäuren wurden nach dem üblichen Verfahren über die Bleiseifen in „feste“ und „flüssige“ Fettsäuren zerlegt. Die „festen“ Fettsäuren (13,4 % der Gesamtfettsäuren) enthielten neben 91 % gesättigten noch 9 % ungesättigte Fettsäuren; die gesättigten festen Fettsäuren machen demnach 12,2 % der Gesamtfettsäuren aus. Die „festen“ Fettsäuren wurden in die Methylester verwandelt und diese durch wiederholte Fraktionierung in binäre Gemische aufgespalten. Aus zwei Fraktionen konnten Palmitinsäure und Stearinsäure isoliert werden; ausserdem sind noch mindestens je eine Säure mit weniger als 16 und eine mit mehr als 18 Kohlenstoffatomen vorhanden,

1) *M. S. Newman* und *R. J. Anderson*, *J. Biol. Chem.* **102**, 219 (1933).

2) *Z. Unters. Lebensm.* **72**, 394 (1936).

jedoch in so geringer Konzentration, dass sie nicht identifiziert werden konnten. Vermutlich handelt es sich um Laurinsäure (oder Myristinsäure) und Arachinsäure¹). Die Zusammensetzung der festen gesättigten Säuren wurde aus den Verseifungsäquivalenten und den Jodzahlen der einzelnen Methylesterfraktionen berechnet.

Tabelle 1.
Zusammensetzung der festen gesättigten Fettsäuren.

	% der gesättigten festen Fettsäuren	% der Gesamtfettsäuren	% des acetone-löslichen Fettes
C ₁₄ -Säuren (und niedrigere) . .	2,3	0,3	0,2
Palmitinsäure	64,6	7,9	6,1
Stearinsäure	31,2	3,8	2,9
C ₂₀ -Säuren (und höhere) . . .	1,9	0,2	0,2
Gesättigte feste Fettsäuren . .	100,0	12,2	9,4

Die flüssigen (gesättigten und ungesättigten) Fettsäuren machen 87,8% der Gesamtfettsäuren aus. Sie wurden in die Methylester überführt und diese durch Vakuumdestillation von geringen Verunreinigungen abgetrennt. Ein Teil der Methylester wurde hydriert, der andere fraktioniert destilliert. Bei der Zerlegung der hydrierten Säuren über die Bleiseifen zeigte es sich, dass neben C₁₆- und C₁₈-Säuren noch flüssige gesättigte Säuren in geringer Menge vorhanden sind. Eine Bestimmung des Molekulargewichtes und eine Analyse des Silbersalzes scheint das Vorliegen einer Valeriansäure, die auch in den Lipoiden der Bierhefe vorkommt²), zu begründen. Eine Reindarstellung der Säure war jedoch infolge der geringen Menge erhaltener Substanz nicht möglich. Höhermolekulare flüssige gesättigte Fettsäuren, wie Tuberculostearinsäure oder Phthionsäure³), sind in den Lipoiden der Torulahefe jedenfalls nicht vorhanden.

Die bei der Hydrierung erhaltenen festen reduzierten Säuren bestanden nur aus Palmitin- und Stearinsäure. Die Palmitinsäure ist aus Palmitölsäure entstanden, welche aus den Methylestern der flüssigen Säuren durch wiederholte Fraktionierung in reinem Zustand isoliert werden konnte.

Die ungesättigten C₁₈-Säuren wurden nach dem üblichen Verfahren über die Bromderivate in Linolensäure, Linolsäure und Ölsäure zerlegt.

¹) Vgl. das Vorkommen von Laurin- und Arachinsäure in der Bierhefe: *A. Neville*, *Biochem. J.* **7**, 341 (1913); *J. S. MacLean* und *E. M. Thomas*, *Biochem. J.* **14**, 485 (1920).

²) *J. Weichherz* und *R. Merländer*, *Bioch. Z.* **239**, 21 (1931).

³) *R. J. Anderson* und *E. Chargaff*, *J. Biol. Chem.* **85**, 77 (1929).

Bei der Aufarbeitung der ungesättigten Säuren wurde allgemein das Verfahren der kalten Verseifung¹⁾ mit Vorteil angewendet; bei der Entbromierung der Brom-stearinsäuren z. B. kann man sich dann zwei Vakuumdestillationen ersparen.

Die prozentuale Zusammensetzung der flüssigen Fettsäuren, wie sie sich aus den experimentellen Untersuchungen ergibt, ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Bei der Berechnung der Zusammensetzung der Fettsäuren wurden eventuell vorliegende Oxysäuren nicht berücksichtigt. Die Acetylzahl des acetonlöslichen Fettes lässt es nicht ausgeschlossen erscheinen, dass auch im Hefefett Oxysäuren enthalten sind. Da sich jedoch bei der Aufarbeitung hierfür an keiner Stelle ein Hinweis finden liess, ist anzunehmen, dass die Acetylzahl z. T. von den Sterinen herrührt (Ergosterin hat eine theoretische Acetylzahl von 128), zum andern Teil von Mono- bzw. Diglyceriden.

Tabelle 2.

Zusammensetzung der flüssigen Fettsäuren.

	% der flüssigen Fettsäuren	% der Gesamtfettsäuren	% der acetonlöslichen Lipide
Linolensäure	5,0	4,4	3,4
Linolsäure	56,7	49,7	38,4
Ölsäure	24,5	21,5	16,7
Ungesättigte C ₁₈ -Säuren . . .	86,2	75,6	58,5
Palmitölsäure	8,6	7,6	5,9
Ungesättigte Fettsäuren . . .	94,8	83,2	64,4
Gesättigte flüssige Fettsäuren	5,2	4,6	3,5
Flüssige Fettsäuren	100,0	87,8	67,9

Experimenteller Teil.

Allgemeine Grundvoraussetzung ist, dass man möglichst unter Ausschluss von Luftsauerstoff und Licht arbeitet. Sämtliche Lösungsmittel werden vor dem Gebrauch frisch destilliert und mit Kohlendioxyd oder Stickstoff gesättigt. Diese und weitere Schutzmassnahmen, die mit Rücksicht auf die leichte Zersetzlichkeit zahlreicher Bestandteile getroffen wurden, sind selbstverständlich und werden im folgenden — zur Abkürzung der Abhandlung — nicht mehr besonders erwähnt.

Extraktion der Gesamtlipide.

1200 g feinst gepulverte Trockenhefe (93,1% Trockengehalt) werden mit 3,6 Liter Methanol 20 Stunden bei 40° geschüttelt. Die Lösung wird scharf abgesaugt, der Rückstand nochmals 20 Stunden mit 3 Liter Methanol behandelt und erneut abgesaugt. Hierauf erfolgt eine Extraktion des Rückstandes mit 3 Liter Äther. Die beiden Methanol-extrakte werden vereinigt, im Vakuum bei 40° auf 250 cm³ eingeengt, mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung versetzt, und die Suspension wird mit absolutem Äther erschöpfend extrahiert. Die beiden Ätherextrakte werden vereinigt, nach dem Trocknen über Natriumsulfat filtriert und abgedampft. Aus 8 verschiedenen Hefeproben, insgesamt 19,25 kg, wurden 1147 g Gesamtlipide erhalten, das sind 6,40% der Hefetrockensubstanz.

¹⁾ A. Rollett, Z. physiol. Ch. 62, 413 (1909).

Zerlegung der Gesamtlipoide.

1000 g rohe Lipoide werden in 1,2 Liter warmem absolutem Äther gelöst und nach dem Abkühlen mit 3,6 Liter absolutem Aceton versetzt, worauf sich die Phosphatide als ein braunes Öl abscheiden. Nach dreistündigem Stehen auf Eis ist die überstehende Lösung ganz klar und kann dekantiert werden. Die rohen Phospholipoide werden so oft aus Äther-Aceton umgefällt, bis sie sich nicht mehr als Öl, sondern in Form von schwach gelblich gefärbten Flocken ausscheiden (ca. achtmal), dann noch drei weitere Male. Sie wiegen nach dem Trocknen über konz. Schwefelsäure 377 g und werden für spätere Untersuchungen in einem braunen Exsikkator über Phosphorpentoxyd aufbewahrt. Die beim Umfällen anfallenden Mutterlaugen geben beim Eindampfen 38 g eines braunen Öles von der Jodzahl (*Hanus*) 109. Es wird mit dem acetonlöslichen Fett vereinigt.

Die bei der Fällung der Phosphatide erhaltene Lösung der acetonlöslichen Lipoide wird auf das halbe Volumen eingengt und auf 0° abgekühlt. Ausser einer geringen Menge rohen Ergosterins wird kein „acetonunlösliches Fett“¹⁾ ausgeschieden. Die Lösung wird vollständig zur Trockne gebracht, wobei 561 g acetonlösliche Lipoide in Form eines hellbraunen Öles anfallen.

Die Kennziffern der acetonlöslichen Lipoide.

Die Kennziffern werden nach den üblichen Methoden²⁾ bestimmt. Sie sind in der Tabelle 3 zusammengestellt; zum Vergleich sind die von *Newman* und *Anderson*¹⁾, sowie die von *K. Täufel*³⁾ gefundenen Werte für die Lipoide von *Saccharomyces cerevisiae* angegeben. *Newman* und *Anderson*'s Werte beziehen sich auf die acetonlöslichen Lipoide, *Täufel*'s Werte auf die Gesamtlipoide der Bierhefe.

Tabelle 3.
Kennziffern der acetonlöslichen Lipoide.

	Torula utilis	Saccharomyces cerevisiae	
		nach Newman und Anderson	nach Täufel
Verseifungszahl	180,7	109,6	156,6
Säurezahl	102,4	28,6	108,4
Esterzahl	78,3	81,0	48,2
Jodzahl (<i>Hanus</i>)	120,5	61,3	130,4
Reichert-Meissl-Zahl	6,1	2,3	7,4
Polenske-Zahl	0,5	0,5	3,4
Acetylzahl	19,8	20,2	nicht bestimmt
Fettsäuren in %	77,3	47,4	66,4
Unverseifbares in %	12,3	46,7	19,6

Verseifung der acetonlöslichen Lipoide.

120 g acetonlösliche Lipoide werden in 720 cm³ Alkohol und 120 cm³ 50-proz. wässriger Kalilauge gelöst, 6 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt, im Vakuum auf 300 cm³ eingengt und mit 600 cm³ Wasser versetzt. Dann wird sechsmal mit je 200 cm³ Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte zweimal mit je 100 cm³ 0,5-proz. Natronlauge und einmal mit 100 cm³ Wasser gewaschen. Die Waschwässer werden zur Seifenlösung hinzugefügt.

¹⁾ *M. S. Newman* und *R. J. Anderson*, *J. Biol. Chem.* **102**, 219 (1933).

²⁾ Official and Tentative Methods of Analyses of the Association of Official Agricultural Chemists, Washington 1930; *Lunge-Berl*, Chemisch-technische Untersuchungsmethoden, 7. Aufl., Bd. III, S. 558, Berlin 1923.

³⁾ *Z. Unters. Lebensm.* **72**, 394 (1936).

Die das Unverseifbare enthaltende goldgelb gefärbte Ätherlösung wird nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft; nach dem Trocknen im Exsikkator erhält man 14,8 g (12,3%) einer fast farblosen, teilweise krystallinen Substanz.

Zur Isolierung der Fettsäuren wird die Seifenlösung mit Salzsäure angesäuert und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser wird die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Die Fettsäuren bleiben in Form eines beweglichen braunen Öles zurück, welches nach dem Trocknen 92,7 g wiegt (77,3% der acetonlöslichen Lipide).

Insgesamt wurden 420 g acetonlösliches Fett aufgearbeitet und in 41,9 g Unverseifbares und 319 g Fettsäuren zerlegt.

Wasserlösliche Bestandteile.

Die (aus 120 g acetonlöslichen Lipiden erhaltene) wässrige Lösung wird im Vakuum auf 100 cm³ eingengt und nach Entfernung des ausgeschiedenen Kaliumchlorids vollständig zur Trockne gebracht. Nach dreimaligem Abdampfen mit je 20 cm³ absolutem Alkohol wird der Rückstand dreimal mit je 20 cm³ absolutem Alkohol ausgekocht, aus den vereinigten alkoholischen Auszügen das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand getrocknet. Er bildet ein braunes Öl vom Gewicht 6,9 g (5,8% der acetonlöslichen Lipide), welches in der Hauptsache aus rohem Glycerin besteht (Acroleingeruch beim Erhitzen mit Kaliumhydrogensulfat). Kohlenhydrate sind nicht vorhanden, wie der negative Ausfall der *Molisch-* und *Fehling-*Probe zeigt. Das rohe Glycerin wird im Vakuum destilliert, wobei sich ein Teil zersetzt. Die bei 12 mm Hg zwischen 170 und 180° übergehende Fraktion bildet ein gelbes Öl, welches 4,8 g wiegt. 2 g davon werden in 16 g Pyridin gelöst und 9 g Benzoylchlorid unter Kühlung zugetropft. Das Tribenzoat scheidet sich alsbald krystallin aus; es schmilzt nach dem Aufarbeiten¹⁾ und dreimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol scharf bei 75,5° (Mischprobe ebenso).

3,602 mg Subst. gaben 9,417 mg CO₂ und 1,584 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₆ Ber. C 71,26 H 4,99%
Gef. „ 71,30 „ 4,92%

Zerlegung des Unverseifbaren.

Die unverseifbaren Bestandteile bilden eine farblose, mit gelblichen Schmierem durchsetzte Krystallmasse von der Jodzahl 188. Der Ergosterinengehalt wurde kolorimetrisch²⁾ zu 53% bestimmt.

20 g werden mit 100 cm³ eiskaltem Petroläther (Sdp. 30—50°) angerieben, wobei die Schmierem glatt in Lösung gehen und farblose Krystalle ungelöst bleiben. Die Krystalle werden abzentrifugiert und zweimal mit je 30 cm³ kaltem Petroläther gewaschen.

Squalen.

Die Petrolätherlösungen werden vereinigt und hinterlassen nach dem Abdampfen 9,6 g eines braungelben Öles, welches mit 10 cm³ Benzol aufgenommen und an Aluminiumoxyd adsorbiert wird (Schichtlänge 20 cm, Querschnitt 1,3 cm ∅). Beim anschliessenden Eluieren mit dreimal je 10 cm³ Benzol werden die drei Eluate, deren intensive hellblaue Fluoreszenz im ultravioletten Licht bereits auf Squalen hinweist, gesondert aufgefangen und nach dem Abdampfen auf dem Wasserbad untersucht:

Eluat 1	1,8 g	Jodzahl 319	keine Fällung mit Digitonin
Eluat 2	2,9 g	Jodzahl 275	geringe Fällung mit Digitonin
Eluat 3	1,7 g	Jodzahl 229	Fällung mit Digitonin.

Aus Eluat 1, das zum grössten Teil aus Squalen besteht (theoret. Jodzahl des Squalens = 371) und keine Sterine mehr enthält, wird Squalen als Hexahydrochlorid wie folgt isoliert: Man löst 1,00 g Eluat 1 in 25 cm³ bei -5° mit Chlorwasserstoff gesättigtem

¹⁾ A. Einhorn und F. Hollandt, A. 301, 101 (1898).

²⁾ A. Heiduschka und H. Lindner, Z. physiol. Ch. 181, 20 (1929); F. Bilger u. Mitarb., Mikroch. 15, 119 (1934).

absolutem Aceton und leitet 3 Stunden lang bei -5° Chlorwasserstoffgas ein. Die Lösung färbt sich alsbald grünlichschwarz und es scheiden sich allmählich farblose Krystalle aus, die nach 24-stündigem Stehen bei 0° abgesaugt werden: 0,67 g. Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Aceton 136° . Mischprobe ebenso.

11,5214 mg Subst. gaben 15,7240 mg AgCl
 $C_{30}H_{56}Cl_6$ Ber. Cl 33,81 Gef. Cl 33,75%

Ergosterin.

Der in Petroläther unlösliche Anteil des Unverseifbaren (10,2 g) wird in heissem Alkohol gelöst, worauf sich beim Abkühlen das Ergosterin in Form der charakteristischen krystallinen Blättchen abscheidet. Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und aus Äther 163° (Mischprobe ebenso).

4,4971 mg Subst. gaben 13,9211 mg CO_2 und 4,5003 mg H_2O
 $C_{28}H_{44}O$ Ber. C 84,77 H 11,19%
 Gef. „ 84,42 „ 11,20%

Aus der Mutterlauge der ersten Ergosterinfällung erhält man beim Einengen noch 0,6 g rohes Ergosterin; beim völligen Abdampfen bleiben 1,0 g eines mit Krystallen durchsetzten Breies zurück. Die *Liebermann-Burchard*-Reaktion weist auf Kryptosterin hin¹⁾. Wegen der geringen Menge der zur Verfügung stehenden Substanz konnte indessen eine Isolierung nicht in Angriff genommen werden.

Verbindung $C_{12}H_{24}O$.

Zur Zerstörung der Sterine und des Squalens wird die von *Newman* und *Anderson*²⁾ modifizierte *Liebermann-Burchard*-Reaktion nach *A. Windaus* und *C. Resau*³⁾ verwendet.

8,4 g des Unverseifbaren werden in einem Scheidetrichter in 90 cm^3 Tetrachlorkohlenstoff gelöst, 17 cm^3 Essigsäure-anhydrid hinzugefügt und dann 5 cm^3 konz. Schwefelsäure unter Kühlung zuge tropft. Nach halbstündigem Stehen wird das schwarzgrüne Reaktionsgemisch mit 150 cm^3 Eiswasser zerlegt, der braun gefärbte Tetrachlorkohlenstoff abgelassen und die Reaktion noch einmal wiederholt, worauf die Tetrachlorkohlenstoffschicht nur noch schwach gelb gefärbt ist. Sie wird mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Es bleiben 2,41 g eines gelben Öles zurück, welches gesättigt ist (J. Z. = 0) und keine Sterine mehr enthält.

2,0 g dieses Öles werden im Vakuum bei 3 mm Hg destilliert.

Fraktion 1	Sdp. 135—150°	0,41 g
Fraktion 2	Sdp. 150—160°	1,02 g
Fraktion 3	Sdp. 160—210°	0,21 g
Fraktion 4	Rückstand	0,26 g

Fraktion 2 liefert bei erneuter Destillation 0,58 g eines bei 3 mm Hg zwischen 151 und 154° übergehenden farblosen Öles, dessen Summenformel sich aus den Analysendaten zu $C_{12}H_{24}O$ errechnet, das indessen nicht identifiziert werden konnte. Die Verbindung addiert kein Brom; es handelt sich offenbar um eine gesättigte monocyclische Verbindung, vermutlich um ein Derivat des Cyclohexans. $n_D^{20} = 1.4334$.

0,601 mg Subst. gaben mit 15,277 mg Campher (Smp. $179,0^{\circ}$; $K/1000 = 40,45^{\circ}$) eine Schmelzpunktserniedrigung von $8,7^{\circ}$.

3,282 mg Subst. gaben 9,364 mg CO_2 und 3,993 mg H_2O
 $C_{12}H_{24}O$ Ber. Mol.-Gew. 184,2 C 78,18 H 13,13%
 Gef. „ 182,9 „ 77,81 „ 13,61%

¹⁾ *H. Wieland* und *W. M. Stanley*, *A.* **489**, 31 (1931); *W. W. Oppel* und *A. A. Grigorjewa*, *Biochimija* **3**, 175 (1938).

²⁾ *J. Biol. Chem.* **102**, 219 (1933).

³⁾ *B.* **48**, 851 (1915).

Trennung der „festen“ von den flüssigen Fettsäuren.

Die Fettsäuren bilden ein dunkelbraunes Öl von der Jodzahl 148. 40,0 g werden in 75 cm³ Alkohol gelöst und mit 1,5-proz. Kalilauge neutralisiert. Die Lösung wird in 240 cm³ siedende 20-proz. Blei(II)-acetat-Lösung eingegossen, das Gemisch 5 Minuten im Sieden gehalten und dann unter ständigem Umschwenken abgekühlt. Nach dem Abgiessen der klaren wässrigen Lösung, Waschen des Niederschlages mit warmem Wasser und Entfernen des anhaftenden Wassers durch Abtropfen und Abtupfen mit einem Filterpapierröllchen wird der Niederschlag mit 250 cm³ absolutem Äther 5 Minuten geschüttelt und eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht. Die Suspension wird 20 Stunden lang auf 0° gehalten. Der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt, mit absolutem Äther gut ausgewaschen, in einen Scheidetrichter überführt, dort in 100 cm³ Äther suspendiert und mit 60 cm³ 25-proz. Salzsäure zerlegt. Die ätherische Lösung der „festen“ Fettsäuren wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und abgedampft. Es bleiben 5,2 g „feste“ Fettsäuren zurück (13,4% der Gesamtfettsäuren).

Das Filtrat, welches die Bleisalze der flüssigen Säuren enthält, wird in einem Scheidetrichter mit 250 cm³ 10-proz. Salzsäure geschüttelt. Die ätherische Lösung der flüssigen Säuren wird nach dem Waschen und Trocknen über Natriumsulfat abgedampft, wobei man 33,7 g flüssige Fettsäuren (86,6% der Fettsäuren) erhält.

Insgesamt wurden 280 g rohe Fettsäuren aufgearbeitet und in 35 g „feste“ und 238 g flüssige Säuren zerlegt.

Methylierung der „festen“ Fettsäuren.

Die „festen“ Fettsäuren bilden eine farblose Krystallmasse, welche ab 51° sintert und bei 53—54° schmilzt. Jodzahl = 19. 0,4634 g Subst. verbrauchten 17,55 cm³ 0,1-n. KOH, entsprechend einem mittleren Molekulargewicht von 264.

Aus der Jodzahl von 19 geht hervor, dass die „festen“ Fettsäuren noch ca. 10% ungesättigte Fettsäuren enthalten.

10,0 g werden in 130 cm³ absolutem Methanol gelöst, 1½ Stunden mit Salzsäuregas behandelt, dann noch 4 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des grössten Teiles Methanol wird mit viel Wasser verdünnt und ausgeäthert, die ätherische Lösung zweimal mit 0,5-n. Natronlauge und einmal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute 10,15 g.

Fraktionierung der Methylester.

Die Methylester der „festen“ Fettsäuren bilden eine farblose, weiche Krystallmasse, die sich bei 30° vollständig verflüssigt. Die Fraktionierung erfolgte im Vakuum von 1 mm Hg. Die Resultate sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Aus der Fraktion 22 erhält man nach erneuter Rektifikation reinen Palmitinsäuremethylester: Sdp._{1 mm} 130—132°. Smp. 27—28°. $n_D^{55} = 1,4262$.

Nach dem Verseifen mit 3-proz. alkoholischer Kalilauge und Umkrystallisieren aus Alkohol wird Palmitinsäure vom Smp. 62° erhalten. (Mischprobe ebenso.)

0,4508 g Subst. verbrauchten 17,55 cm³ 0,1-n. KOH

C₁₆H₃₂O₂ Ber. Mol.-Gew. 256 Gef. Mol.-Gew. 257

Aus der Fraktion 32 wird die Stearinsäure nach erneuter Rektifikation des Esters gewonnen. Der Ester geht bei 160—162° über. Smp. 38—39°. $n_D^{55} = 1,4301$. Nach dem Verseifen und Umkrystallisieren aus 90-proz. Alkohol erhält man reine Stearinsäure. Smp. 71° (Mischprobe ebenso).

0,3106 g Subst. verbrauchten 10,90 cm³ 0,1-n. KOH

C₁₈H₃₆O₂ Ber. Mol.-Gew. 284 Gef. Mol.-Gew. 285

Tabelle 4.
Fraktionierung der Methyl ester der „festen“ Fettsäuren.

Nr.	Sdp. 1 mm °C	Ge- wicht g	Ver- seif- Äqu.	Jod- zahl	C _{<16} -Säuren		C ₁₆ -Säuren		C ₁₈ -Säuren		C _{>18} -Säuren		Insg. Säuren		
					total g	ges. g	total g	ges. g	total g	ges. g	total g	ges. g	total g	ges. g	total g
Primäre Fraktionen:															
1	120—125	0,60	259,6	0	0,21	0,21	—	0,39	0,39	—	—	—	—	0,60	—
2	125—140	6,19	274,3	9,1	—	—	—	4,93	0,30	0,96	0,05	—	—	5,84	0,35
3	140—165	2,52	291,1	24,9	—	—	—	0,60	0,09	1,92	0,30	—	—	2,13	0,39
4	Rückstand	0,61	307,8	39,7	—	—	—	—	—	0,39	0,10	0,22	0,17	0,46	0,15
		9,92			0,21	0,21	—	6,22	0,39	3,27	0,45	0,22	0,17	9,03	0,89
Sekundäre Fraktionen:															
21	120—129	0,38	249,1	0	0,28	0,28	—	0,10	0,10	—	—	—	—	0,38	—
22	129—133	4,42	272,9	3,6	—	—	—	3,97	3,88	0,45	0,01	—	—	4,32	0,10
23	133—140	0,96	278,9	5,9	—	—	—	0,69	0,66	0,27	0,01	—	—	0,92	0,04
24	Rückstand	0,21	292,2	*	—	—	—	0,04	*	0,17	*	—	—	*	*
31	130—160	0,33	283,2	*	—	—	—	0,17	*	0,16	*	—	—	*	*
32	160—163	1,76	296,1	20,2	—	—	—	0,13	0,11	1,63	0,21	—	—	1,53	0,23
33	Rückstand	0,30	313,1	*	—	—	—	—	—	0,13	*	0,17	*	*	*

* Von den Fraktionen 24, 31 und 33 konnte lediglich eine Bestimmung des Verseifungsäquivalentes durchgeführt werden; auf die Bestimmung der Jodzahl musste mangels Substanz verzichtet werden.

Methylierung der flüssigen Fettsäuren.

Die flüssigen Fettsäuren bilden ein dunkelbraunes, leicht bewegliches Öl von der Jodzahl 145.

50 g werden mit 600 cm³ 3-proz. methanolischer Salzsäure 4 Stunden am Rückfluss gekocht, die Ester nach dem Abkühlen, Abdampfen des Methanols und Verdünnen mit Wasser ausgeäthert und durch Schütteln mit 0,5-n. Natronlauge von Spuren nicht umgesetzter Säuren befreit. Nach dem Abdampfen des Äthers und Trocknen des Rückstandes erhält man 50,2 g Ester. Die gesamten Ester werden, ohne zu fraktionieren, im Vakuum bei 1 mm Hg unter Kohlendioxyd überdestilliert, wobei man 48,8 g eines hellgelben Öles erhält: Jodzahl = 152. Der Rückstand, eine schwarze Schmiere, die aus polymerisierten Fettsäuren besteht, wiegt 1,08 g und ist nicht weiter untersucht worden.

Hydrierung der Ester der flüssigen Fettsäuren.

17,0 g Ester werden in 200 cm³ 96-proz. Alkohol gelöst und mit Platin aus 150 mg PtO₂ hydriert. Nach 4 Stunden ist die Hydrierung beendet. Wasserstoffverbrauch: 2635 cm³ (15°, 716 mm), das ist die aus der Jodzahl berechnete theoretische Menge. Die hydrierten Ester wiegen nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 17,0 g. Smp. 33 bis 35°, n_D⁵⁵ = 1,4296. Jodzahl = 1.

Feste reduzierte Fettsäuren.

13,18 g hydrierte Ester werden mit alkoholischer Kalilauge wie üblich verseift, wobei man 12,1 g freie Säuren vom Smp. 63—65° erhält. 8,88 g dieses Säuregemisches werden dann, wie oben beschrieben, nach dem Bleiseifenverfahren in 7,98 g feste reduzierte Säuren und 0,44 g flüssige gesättigte Fettsäuren zerlegt.

Zunächst wird das mittlere Molekulargewicht der festen reduzierten Fettsäuren bestimmt:

0,4491 g Subst. verbrauchten 15,95 cm³ 0,1-n. KOH
Gef. Mol.-Gew. 281,5

Wie die nachfolgende Vakuumdestillation zeigt, bestehen die festen reduzierten Säuren lediglich aus Palmitin- und Stearinsäure; aus dem mittleren Molekulargewicht lässt sich dann die prozentuale Zusammensetzung der Säuren zu 9,1% Palmitinsäure und 90,9% Stearinsäure berechnen. Beide Säuren können in Substanz isoliert werden: Nach mehrfacher sorgfältiger Fraktionierung im Vakuum von 1 mm erhält man aus 6,52 g Säuregemisch 0,35 g Palmitinsäure. Schmelzpunkt nach Umkrystallisieren aus Alkohol 62° (Mischprobe ebenso).

0,3003 g Subst. verbrauchten 11,72 cm³ 0,1-n. KOH
C₁₆H₃₂O₂ Ber. Mol.-Gew. 256 Gef. Mol.-Gew. 256

Aus den höher siedenden Fraktionen erhält man nach mehrmaligem Fraktionieren und Umkrystallisieren aus 90-proz. Alkohol Stearinsäure. Smp. 70—71° (Mischprobe ebenso).

0,5081 g Subst. verbrauchten 17,95 cm³ 0,1-n. KOH
C₁₈H₃₆O₂ Ber. Mol.-Gew. 284 Gef. Mol.-Gew. 283

Andere feste reduzierte Säuren sind nicht nachweisbar.

Flüssige gesättigte Fettsäuren.

Die gesättigten, flüssigen Fettsäuren (5,2% der gesamten flüssigen Säuren) konnten mangels Substanz nicht weiter in ihre Bestandteile zerlegt werden.

0,40 g werden einer Destillation mit Wasserdampf unterworfen; dabei können 0,35 g aus dem Destillat zurückgewonnen werden. Die Bestimmung des Molekulargewichtes und die Analyse des hergestellten Silbersalzes machen das Vorliegen einer Valeriansäure wahrscheinlich.

0,2907 g Subst. verbrauchten 27,45 cm³ 0,1-n. KOH
31,25 mg Subst. gaben 21,58 mg AgCl
C₅H₁₀O₂ Ber. Mol.-Gew. 102,1 C₅H₉O₂Ag Ber. Ag 51,63%
Gef. „ 105,9 Gef. „ 51,97%

Fraktionierung der Methylester der flüssigen Fettsäuren.
Palmitölsäure.

29,0 g Methylester der flüssigen Säuren werden einer mehrmaligen Fraktionierung im Vakuum von 1 mm Hg (CO₂-Atmosphäre) unterworfen. Hierbei erhält man schliesslich 1,8 g einer Fraktion, die bei 120—122° übergeht. $n_D^{20} = 1,4513$. Nach dem kalten Verseifen (wie unten beschrieben) und Umkrystallisieren aus Petroläther (Abkühlen auf -20°) erhält man reine Palmitölsäure. Smp. 32,5—33°.

0,4241 g Subst. verbrauchten	16,80 cm ³ 0,1-n. KOH
5,760 mg Subst. gaben	15,920 mg CO ₂ und 6,179 mg H ₂ O
0,2129 g Subst. verbrauchten	16,6 cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃
C ₁₆ H ₃₀ O ₂	Ber. Mol.-Gew. 254 C 75,52 H 11,89% J. Z. 99,8
Gef. „	252 „ 75,38 „ 12,00% „ 98,9

Kalte Verseifung der Methylester der ungesättigten C₁₈-Säuren¹⁾.

Die über 150° (1 mm Hg) siedenden Anteile der flüssigen Methylester werden vereinigt und wie folgt verseift:

25,0 g werden mit 250 cm³ 5-proz. alkoholischer Natronlauge über Nacht unter Stickstoff stehen gelassen. Die entstandene Gallerte wird mit 250 cm³ Wasser gelöst und zweimal mit je 100 cm³ Petroläther (Sdp. 30—50°) ausgeschüttelt. Die Seifenlösung wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und dreimal mit je 150 cm³ Petroläther ausgeschüttelt, der Petroläther mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Nach dem Trocknen bleiben 22,79 g flüssige Säuren als hellgelbes Öl zurück. J. Z. = 157.

0,5964 g Subst. verbrauchten	21,41 cm ³ 0,1-n. KOH
Gef. Mol.-Gew. 279	

Wie aus dem durchschnittlichen Molekulargewicht hervorgeht, liegen lediglich C₁₈-Säuren vor.

Bromierung der ungesättigten C₁₈-Säuren.

22,0 g ungesättigte C₁₈-Säuren werden in 180 cm³ absolutem Äther gelöst, auf -10° abgekühlt und 8 cm³ Brom im Verlaufe einer halben Stunde zugetropft. Nach dreistündigem Stehen bei -10° wird der Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Äther gewaschen und getrocknet: 3,43 g 9, 10, 12, 13, 15, 16-Hexabrom-stearinsäure (entsprechend 1,26 g Linolensäure). Smp. 175—177°, nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Benzol 180°. Die rohe Hexabrom-stearinsäure löst sich in heissem Benzol ohne Rückstand; es liegen also keine Octobromderivate vor.

0,8022 g Subst. verbrauchten	10,65 cm ³ 0,1-n. KOH
70,61 mg Subst. gaben	105,00 mg AgBr
C ₁₈ H ₃₀ O ₂ Br ₆	Ber. Mol.-Gew. 758 Br 63,28%
Gef. „	753 „ 63,28%

Aus dem Filtrat der Hexabrom-stearinsäurefällung wird der grösste Teil des Äthers abgedampft, 100 cm³ Petroläther (Sdp. 30—50°) zugegeben und die Lösung zwei Stunden lang auf -21° abgekühlt. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 12,72 g 9, 10, 12, 13-Tetrabrom-stearinsäure (Smp. 107—108°), entsprechend 5,94 g Linolensäure. Aus der Mutterlauge können nach Einengen und Abkühlen noch 0,21 g Tetrabrom-stearinsäure (entsprechend 0,09 g Linolensäure) gewonnen werden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Petroläther-Äthergemischen und aus Äther schmilzt das Präparat bei 114°.

0,7229 g Subst. verbrauchten	12,11 cm ³ 0,1-n. KOH
85,90 mg Subst. gaben	106,90 mg AgBr
C ₁₈ H ₃₂ O ₂ Br ₄	Ber. Mol.-Gew. 600 Br 53,29%
Gef. „	598 „ 52,96%

Die Mutterlauge der Tetrabrom-stearinsäurefällung wiegen nach dem Abdampfen und Trocknen 27,17 g. Der Bromgehalt wird bestimmt: 74,61 mg Subst. gaben 82,72 mg

¹⁾ Vgl. A. Rollett, Z. physiol. Ch. 62, 413 (1909).

AgBr, gef. 47,21% Br. Hieraus errechnet sich die Zusammensetzung des binären Gemisches zu 64,6% Tetrabrom-stearinsäure (17,55 g, entsprechend 8,18 g Linolsäure) und 35,4% Dibrom-stearinsäure (9,62 g, entsprechend 6,14 g Ölsäure). Die ungesättigten C_{18} -Säuren setzen sich nach diesen Ergebnissen aus 5,8% Linolensäure, 65,8% Linolsäure und 28,4% Ölsäure zusammen.

Zur Reindarstellung der Dibrom-stearinsäure werden die Mutterlaugen der Tetrabromidfällung in 70 cm³ Petroläther gelöst und in Zentrifugengläschen portionsweise auf -80° abgekühlt. Das ausfallende Dibromid wird kurz abzentrifugiert, die überstehende Lösung abgegossen, der Rückstand 15mal mit frischem Petroläther aufgewirbelt und nach dem Abkühlen auf -80° wieder zentrifugiert. Schliesslich werden 4,0 g eines Öles erhalten, das nach mehrfachem Unterkühlen und längerem Stehen bei 0° zu einer zähen, mit Krystallen durchsetzten Masse erstarrt; nach 4 Wochen ist es gänzlich durchkrystallisiert. Die Analyse erweist die Identität mit 9,10-Dibrom-stearinsäure. $n_D^{20} = 1,4951$.

0,6932 g Subst. verbrauchten 15,55 cm³ 0,1-n. KOH
 93,71 mg Subst. gaben 80,77 mg AgBr
 $C_{18}H_{34}O_2Br_2$ Ber. Mol.-Gew. 442 Br 36,15%
 Gef. „ 445 „ 36,68%

Linolensäure.

2,0 g Hexabrom-stearinsäure werden in 10 cm³ heissem 96-proz. Alkohol suspendiert, 2 Tropfen konz. Salzsäure zugegeben und 3,0 g Zinkstaub allmählich eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 1½ Stunden am Rückfluss gekocht, von unverbrauchtem Zink abfiltriert und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Nach Zugabe von 15 cm³ Wasser wird mit Petroläther ausgeschüttelt, der Petrolätherextrakt mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand, 0,7 g, wird kalt verseift und aufgearbeitet, wie oben beschrieben. Nach dem Destillieren im Hochvakuum erhält man 0,58 g wasserhelle Linolsäure. Smp. -15°, $n_D^{20} = 1,4797$.

0,4290 g Subst. verbrauchten 15,38 cm³ 0,1-n. KOH
 0,0961 g Subst. verbrauchten 20,22 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$
 $C_{18}H_{30}O_2$ Ber. Mol.-Gew. 278 J. Z. 274
 Gef. „ 279 „ 267

Linolsäure.

10 g Tetrabrom-stearinsäure werden allmählich in 90 cm³ siedend heissen Alkohol, der 12 g Zinkstaub enthält, eingetragen. Ab und zu werden einige Tropfen konz. wässriger Salzsäure zugegeben. Das Gemisch wird dann noch eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei der Linolensäure. Nach Destillation im Hochvakuum erhält man 4,2 g farblose Linolsäure. Smp. -8 bis -7°. $n_D^{20} = 1,4690$.

0,4961 g Subst. verbrauchten 17,71 cm³ 0,1-n. KOH
 0,1105 g Subst. verbrauchten 15,78 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$
 $C_{18}H_{32}O_2$ Ber. Mol.-Gew. 280 J. Z. 181
 Gef. „ 280 „ 181

Ölsäure.

Bei der Entbromierung von 5,0 g Dibrom-stearinsäure, genau nach der bei der Tetrabrom-stearinsäure angegebenen Methode, erhält man 2,5 g Ölsäure, die nach zweimaliger Destillation im Hochvakuum bei 13° schmilzt. $n_D^{20} = 1,4587$.

0,5007 g Subst. verbrauchten 17,69 cm³ 0,1-n. KOH
 0,1880 g Subst. verbrauchten 13,29 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$
 $C_{18}H_{34}O_2$ Ber. Mol.-Gew. 282 J. Z. 89,9
 Gef. „ 283 „ 89,7

Herrn Prof. Dr. P. Karrer sei an dieser Stelle der Dank für die Bereitstellung der Hydrierapparatur im Chem. Institut der Universität Zürich ausgesprochen.

Versuchslaboratorium der Cellulosefabrik
 Attisholz A.-G. vorm. Dr. B. Sieber.

65. Rectification à l'article concernant :
Etude critique des réactifs des cations.

13. Réactifs des cations des éléments des terres rares et de l'yttrium

par P. Wenger et R. Duckert.

(Collaboratrice Mlle Y. Ruseoni)

(22 III 45)

A propos des réactifs généraux des cations des terres rares, nous donnons un mode opératoire pour une séparation partielle des éléments rares. Au cours de la description de la méthode, nous empruntons à A. A. Noyes et W. C. Bray, Chem. Review **1**, 287 (1925), la séparation de certains éléments précipités à l'état d'hydroxydes et d'hydrates d'oxydes au moyen de l'acide fluorhydrique. Or, une erreur dactylographique a fait écrire *acide chlorhydrique* (p. 275, ligne 25). Nous prions les lecteurs de bien vouloir rectifier.

Nous tenons à signaler également que la même erreur s'est produite dans le *2e Rapport de la Commission des Réactions et Réactifs analytiques nouveaux*, paru chez Wepf, Bâle, en 1945, (page 112, lignes 13 et 14).

Genève, Laboratoire de Chimie Analytique et de Microchimie
de l'Université.

66. Production d'ozone par action de radiations ultraviolettes, émises
par la lampe à vapeur de mercure, sur l'oxygène comprimé ou liquéfié

par E. Briner et H. Karbassi.

(23 III 45)

La question de la production d'ozone par les radiations ultraviolettes est loin d'être éclaircie, malgré les nombreuses recherches auxquelles elle a donné lieu. Il n'y a notamment pas accord sur les longueurs d'onde limites des radiations qui sont efficaces pour cette production, ainsi que sur le mécanisme de celle-ci.

Pour préciser le problème, revenons sur quelques points essentiels: Comme on l'a rappelé, dans un article précédent¹⁾, Warburg²⁾ avait enregistré la formation d'ozone par l'action des radiations de longueur d'onde 2060 et 2530 Å., émises par des étincelles jaillissant entre des électrodes de zinc. Cet auteur avait été conduit à opérer sur de l'ozone

¹⁾ Briner et Perrotlet, Helv. **23**, 1480 (1940).

²⁾ Sb. Preuss. Akad. **1911**, 746; **1912**, 216; **1913**, 644; **1914**, 872; Z. El. Ch. **26**, 56 (1920); **27**, 133 (1921).

comprimé (à 100 et 300 atm.) afin d'augmenter l'absorption de la lumière par l'oxygène, la première condition à remplir pour qu'une radiation produise une action photochimique étant qu'elle soit absorbée par le système (règle de *Grothus-Draper*). En effet, l'absorption de la lumière par l'oxygène est encore très faible dans cette région du spectre (coefficient d'extinction moléculaire $\epsilon < 0,001$); elle augmente fortement au-dessous de 2000 Å. pour passer de la structure en bandes fines à une forte bande continue, avec maximum très marqué ($\epsilon = 213$) à 1450 Å.

Or, selon le mécanisme proposé par *Warburg* lui-même :



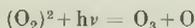
qui comporte le rendement quantique 2, la formation de O_3 par la radiation $\lambda = 2530$ Å. ne s'accorde pas avec les énergies de dissociation de la molécule O_2 . En effet, cette dissociation s'effectue en deux atomes O normaux; elle exige 117,3 Cal. par mol-gr. Le quantum correspondant doit être calculé par l'équation $E = 284\,800/\lambda$, déduite du principe d'équivalence photochimique d'*Einstein*, et dans laquelle E est l'énergie (en Cal.) absorbée par le processus photochimique et λ la longueur d'onde (en Å.) de la radiation active. On trouve ainsi $\lambda = 2427$ Å. D'autre part, si la dissociation s'accomplit, comme on l'admet généralement¹⁾, en un atome normal et un atome activé (à l'état ¹D), elle demande une énergie de 163 Cal., correspondant à un quantum encore plus élevé, celui de la radiation 1750 Å. Cette dernière longueur d'onde est à la limite de convergence des bandes de vibration, conformément à ce qui se passe pour les dissociations photochimiques, bien étudiées, des molécules Cl_2 , Br_2 , I_2 , qui donnent bien un atome normal et un atome activé. D'ailleurs, plusieurs auteurs²⁾ considèrent que les radiations efficaces du spectre pour la production d'ozone se trouvent dans la région de cette bande d'absorption.

Pour expliquer la production d'ozone par la radiation 2530 Å, dans les expériences de *Warburg*, certains auteurs³⁾ ont supposé que l'action photochimique initiale consiste en une activation de la molécule d'oxygène avec processus ultérieur, selon :



Il faut remarquer que, s'il s'agit de porter la molécule d'oxygène à son premier état d'activation (état ¹ Σ), l'énergie à fournir est seulement de 37 Cal., ce qui correspond, selon la relation donnée ci-dessus, à $\lambda = 7700$ Å., donc à une radiation de la région rouge du spectre visible. Comme l'ozone ne se forme certainement pas dans ces conditions, il faudrait supposer, pour ce type de mécanisme, une intervention d'états d'activation correspondant à des niveaux énergétiques de beaucoup supérieurs. Mais, jusqu'à présent, les données expérimentales manquent totalement à l'appui d'un tel mécanisme.

D'autres auteurs⁴⁾ admettent que les radiations agissent sur les molécules doubles (O_2)² d'oxygène, selon :



Cette dernière interprétation s'appuie principalement sur le fait que l'absorption dans l'oxygène comprimé croît proportionnellement au carré de la concentration⁵⁾, c'est-à-dire

¹⁾ *Herzberg*, Z. physikal. Ch. [B] **10**, 189 (1930).

²⁾ Notamment *Vaughan et Noyes*, Am. Soc. **52**, 559 (1930); *Eucken et Patat*, Z. physikal. Ch. [B] **33**, 459 (1936).

³⁾ Notamment *Riesenfeld*, Z. anorg. Chem. **142**, 729 (1929); *Krüger et Zickermann*, Z. Phys. **99**, 428 (1936).

⁴⁾ Notamment *Wulj*, Am. Soc. **50**, 2596 (1927); *Finkelnburg et Steiner*, Z. Phys. **79**, 69 (1932); do. **90**, 1 (1934); voir aussi sur ce sujet *Bonhöffer et Harteck*, Grundlagen der Photochemie (1933) p. 251.

⁵⁾ *Salow et Steiner*, Z. Phys. **99**, 137 (1936). La présence de molécules O_2^2 a permis *Lewis* (Am. Soc. **46**, 2027 (1925)) de rendre compte de la susceptibilité magnétique anormale de l'oxygène. Cependant, *W. Heilpern* (Helv. phys. acta **14**, 327 (1941)) a constaté que, dans l'intervalle de pression de 148 jusqu'à 622 mm. Hg, l'absorption augmente seulement proportionnellement à $p^{1,55}$ et non à p^2 .

de la pression, alors que, selon la loi de *Beer*, l'absorption devrait augmenter linéairement avec la concentration ou la pression.

Il convient aussi de noter ici que les bandes d'absorption présentées par l'oxygène liquide ont également été interprétées¹⁾ en faisant intervenir l'existence de molécules doubles (O_2)². Nous reviendrons sur ce point plus loin, à propos des résultats de nos essais.

Calculons maintenant l'énergie absorbée par la réaction photochimique ci-dessus. La chaleur dégagée par la formation de la molécule double (O_2)² à partir de 2 O_2 étant de 0,142 Cal.²⁾ — valeur évidemment très faible par rapport à la chaleur de formation de la molécule simple O_2 à partir des atomes O — on obtient, pour la chaleur de formation de la molécule double à partir des atomes O , la valeur 234,7 Cal.; et, de celle-ci, on déduit, pour l'énergie cherchée (en tenant compte de la chaleur de formation 142 Cal. de l'ozone à partir des atomes O) la valeur —92,7 Cal. La longueur d'onde du quantum correspondant est de 3075 Å. Ce mécanisme serait donc capable de rendre compte de la formation de O_3 par la radiation $\lambda = 2530$ Å.

Le but de ces recherches est d'apporter une nouvelle contribution à cette question, en étudiant plus spécialement les conditions de formation de l'ozone au moyen de la lampe à mercure, ce qui se justifie, car cet instrument est le plus couramment utilisé pour la production de la lumière ultraviolette.

Dans le précédent travail³⁾ auquel il a été fait allusion, on avait enregistré la production d'ozone en faisant circuler de l'oxygène comprimé à près de 60 atm. dans un tube de silice transparente, à parois épaisses, soumis à la lumière d'une lampe à vapeur de mercure au travers d'une plaque filtrante arrêtant pratiquement la totalité des radiations de longueurs d'onde inférieure à 2200 Å. Comme dans l'oxygène circulant à la pression ordinaire dans ces mêmes conditions la formation d'ozone n'avait pas été constatée, on avait conclu à l'influence déterminante de la pression sur cette formation; ce qui était en faveur d'une action photochimique sur les molécules doubles (O_2)².

Ce point étant particulièrement important pour l'étude du problème posé, nous avons repris ces essais en utilisant un appareillage amélioré, permettant d'opérer dans des conditions expérimentales beaucoup plus précises. Les résultats obtenus n'ont pas confirmé les précédents, dans ce sens que — comme on l'exposera plus loin, dans la partie expérimentale — l'interposition de la plaque filtrante a réduit l'ozone formé à des quantités très faibles, de l'ordre des erreurs d'expérience. Il faut donc admettre que, dans l'oxygène à la pression atmosphérique ou comprimé jusqu'à la pression de 60 atm., ce sont les radiations de longueur d'onde inférieures à 2200 Å., émises par la lampe à vapeur de mercure, qui sont actives pour la production de l'ozone.

¹⁾ *Ellis et Kneser*, Z. Phys. **86**, 583 (1933).

²⁾ *Ellis et Kneser*, loc. cit. Cette valeur est de l'ordre de grandeur de celle, 0,128 Cal., indiquée par *Lewis* (loc. cit.).

³⁾ *E. Briner et E. Perrotet*, loc. cit.

Ces faits ne sont guère conciliables avec les observations de *Warburg*. Il faut remarquer cependant que cet expérimentateur s'est servi, pour la production de lumière ultra-violette, non pas de la lampe à mercure, qui agit d'une manière continue, mais d'étincelles jaillissant entre des électrodes de zinc, à la cadence de 23 à 100 par seconde; et d'autre part, qu'il a opéré à des pressions plus élevées allant de 100 à 300 atm.

Sur le premier point, comme il s'agit d'un corps, l'ozone, qui se forme aussi bien qu'il se détruit, sous l'influence des radiations et que ces réactions comportent des processus où peuvent intervenir des particules actives de durée de vie plus ou moins longue, on peut penser qu'une source lumineuse intermittente n'est pas identique à une source continue dans les effets photochimiques produits¹).

Quant à l'influence d'une pression supérieure à celle que nous avons utilisée, il ne semble pas qu'il faille attribuer la divergence à cette cause seule, car, à près de 60 atm., nous aurions dû enregistrer, dans nos essais, la formation de quantités d'ozone, peut-être plus faibles que celles obtenues par *Warburg* à 100 atm., mais appréciables cependant, en raison de la sensibilité de la méthode utilisée pour l'analyse.

Il faut remarquer en effet que la plaque filtrante interposée laisse passer, en ne les affaiblissant que peu, toute la série des raies de Hg de $\lambda > 2500 \text{ \AA.}$, notamment la raie de résonance $\lambda = 2531$ particulièrement intense et voisine de $\lambda = 2530$ du zinc qui, dans les essais de *Warburg*, s'est montrée active pour la production de O_3 .

Mais nous pouvons être encore plus catégoriques sur cette question, car une analyse de nos résultats montre qu'en fait la compression n'est pas favorable à la production photochimique de l'ozone. En effet, en faisant circuler une même masse gazeuse d'oxygène sous des pressions croissantes dans le tube soumis au rayonnement, on augmente la durée de séjour des molécules dans ce tube, et par conséquent aussi la durée de l'action photochimique s'exerçant sur elles. Or, en ramenant à une même durée les quantités de O_3 formées (ou les concentrations de O_3 réalisés), comme le veut la proportionnalité de l'effet photochimique avec le temps, nous avons constaté que ces quantités diminuent lorsque la pression s'élève. Il faut remarquer d'ailleurs que, dans les essais de *Warburg*, les rendements de production de l'ozone sont aussi plus faibles à 300 atm. qu'à 100 atm.

¹ Dans le mémoire précité (*E. Briner et E. Perrottet*, loc. cit.), on avait relevé quelques résultats plus favorables, obtenus en supprimant et rétablissant la lumière à la cadence de 40 à 50 fois par minute. Nous nous proposons de reprendre aussi ces essais dans des conditions expérimentales plus précises, cette question méritant d'être approfondie pour elle-même, car l'intermittence de la lumière ne devrait pas avoir d'effet, comme on l'admet généralement, sur le quantum des radiations actives pour un processus photochimique donné.

Nous noterons encore, d'après nos observations, qu'en prolongeant la durée de passage de l'oxygène dans le tube éclairé, on parvient à une limite de concentration, atteinte lorsque la lumière détruit autant d'ozone qu'elle n'en forme. En tenant compte aussi de la décomposition purement thermique de l'ozone, ce résultat permet d'interpréter l'action défavorable de la compression sur la production photochimique de ce corps. Il suffit pour cela d'admettre un effet accélérateur de la compression plus marqué sur la décomposition que sur la formation de O_3 .

Le motif principal pour lequel *Warburg* a été amené à opérer sur l'oxygène comprimé était avant tout la réalisation d'une absorption plus forte de la lumière par l'oxygène. Or il y a un moyen d'accroître encore davantage cette absorption que par une compression à 100—300 atm.; il consiste à soumettre aux radiations l'oxygène à l'état liquide. Dans une autre série de mesures, nous avons donc fait agir les radiations ultra-violettes de la lampe à mercure sur l'oxygène liquide, ce qui, à notre connaissance du moins, n'avait pas été fait jusqu'à présent.

L'absorption de la lumière par l'oxygène liquide a été étudiée par divers expérimentateurs¹⁾. Toutefois, nous avons déterminé à nouveau cette absorption, dans les conditions mêmes où l'oxygène liquide est soumis à l'action de la lumière ultraviolette. Nous avons constaté ainsi plusieurs bandes d'absorption déjà bien connues par les mesures antérieures; mais, surtout, une très forte absorption continue, en dessous de $\lambda = 2600 \text{ \AA}$. Une telle absorption résulte de l'épaisseur de la couche d'oxygène liquide pur, environ 2 cm.; car, lorsque l'oxygène liquide est dilué dans l'azote, des bandes séparées signalées antérieurement dans l'oxygène liquide apparaissent dans cette région. Avec l'accroissement de la concentration d'oxygène liquide dans le mélange, ces bandes s'élargissent et se fondent en une seule. Ainsi, les conditions d'une forte absorption, recherchées par *Warburg*, ont été réalisées dans nos essais, puisque la concentration de l'oxygène dans le liquide est de l'ordre de celle que l'on atteindrait en comprimant le gaz à près de 1000 atm.

Or, les essais comparatifs ont montré que, si l'éclairement de l'oxygène liquide au travers des parois du récipient par la lampe à mercure produisait de l'ozone, l'interposition du filtre signalé plus haut supprime cette production. Ce sont donc bien aussi les radiations de longueur d'onde inférieure à 2200 \AA . qui se montrent actives pour la formation de l'ozone dans l'oxygène liquide. Comme les proportions des molécules doubles (O_2)² doivent être élevées²⁾ en raison du fort abaissement de température qui favorise beaucoup la polymérisation, on ne peut plus invoquer l'intervention de ces molécules pour expliquer la production d'ozone dans les essais de *Warburg* sous l'action de la radiation $\lambda = 2530 \text{ \AA}$. Les essais de cet auteur ayant

¹⁾ Notamment *Dewar*, Proc. Roy. Soc. **46**, 222 (1890); *Gullien*, C. r. **198**, 1223 et 1486 (1934); *Mac Lemnan, Smith et Wilhelm*, Trans. Roy. Soc. Canada, Sect. III, **24**, 65 (1930); *Ellis et Kneser* (déjà cités).

²⁾ *Ellis et Kneser* (loc. cit.) admettent que ces proportions sont au moins 50%, estimation qui concorde avec celle de *Lewis* (loc. cit.).

été faits sur de l'oxygène fortement comprimé, mais à la température ordinaire, on pourrait penser que nos résultats négatifs étaient dûs à une action défavorable des basses températures de l'oxygène liquide (-184°). Mais *Eucken*¹⁾ a reconnu au contraire que l'abaissement de température — il a opéré aux températures de 27° , -65° et -187° C. sur l'oxygène gazeux à faible pression — augmente la production d'ozone par les radiations ultraviolettes. De notre côté, nous avons constaté également que les radiations ultraviolettes non filtrées de la lampe à mercure engendraient de l'ozone dans l'oxygène gazeux, aussi bien aux basses températures de l'oxygène immédiatement après sa vaporisation qu'à la température ordinaire, mais que l'interposition de la plaque filtrante absorbant les radiations de longueurs d'onde $\lambda < 2200$ Å. arrête ce phénomène dans les deux cas.

D'autre part, il convient de rappeler que l'ozone, contenu dans l'atmosphère à un état d'extrême dilution et dont le rôle est, malgré cela, si important comme écran pour les radiations ultraviolettes de courte longueur d'onde, se forme photochimiquement dans les hautes couches, au-dessus de celles (25 à 30 km.) correspondant au maximum de concentration²⁾. Or, à l'altitude 40 km. les pressions de l'oxygène sont très faibles (inférieures à 1 mm. Hg), ce qui veut dire que les molécules polymérisées doivent y être en proportions minimales.

Cet ensemble de constatations n'est donc pas en accord avec la théorie, selon laquelle l'ozone serait produit photochimiquement par une action des radiations sur les molécules polymérisées d'oxygène.

Des deux autres mécanismes proposés et rappelés plus haut, celui qui fait intervenir l'activation des molécules d'oxygène n'est compatible avec la production d'ozone par les radiations ultraviolettes de $\lambda < 2200$ Å. que si l'activation atteint des niveaux supérieurs, que l'on ne peut guère préciser en l'état actuel de nos connaissances.

Reste la formation de l'ozone par les radiations dont la limite supérieure est 1750 Å., et qui sont capables de provoquer la dissociation de la molécule O_2 en un atome normal d'oxygène et un atome activé, en déclenchant par conséquent le mécanisme caractérisé plus haut. En adoptant ce mécanisme, ce serait, selon nos essais, les radiations émises par la lampe à mercure dans cette région du spectre auxquelles il faudrait attribuer l'efficacité.

Dans la plupart des tables, on ne donne généralement, pour l'arc au mercure — et c'est cette forme de décharge qui se produit dans la lampe — que les raies à partir de 1849 Å. et au-dessus. Nous relevons ci-après la liste des raies de l'arc au mercure, avec leurs intensités indiquées entre (), en allant jusqu'à 3200 Å. pour les nécessités d'un calcul qui sera exposé ultérieurement.

¹⁾ Z. physikal. Ch. **107**, 436 (1923).

²⁾ Voir, sur ce sujet, notamment les publications de *F. W. P. Götz* dans *Ergebnisse der kosmischen Physik*, Bd. I (1931) et Bd. III (1938) et celle, parue récemment dans *Vjschr. Naturf. Ges. Zürich* **89** (1944), intitulée „Der Stand des Ozonproblems“.

Région de 1849 à 3200 Å., 3131(7), 3125(8), 3021(5), 2967(5), 2843(5), 2803(5), 2750(4), 2698(3), 2652(5), 2636(10), 2534(4), 2482(3), 2399(3), 2378(3), 2224(4), 1942(10), 1849(10).

L'exploration de la région de longueurs d'onde inférieures, qui nécessite l'emploi d'une optique de fluorine, en raison de la transparence affaiblie de la silice pour l'ultra-violet lointain, n'a été faite que par quelques expérimentateurs. Ci-après les raies trouvées¹⁾.

1849(100)²⁾, 1774,9(5), 1649,8(8), 1518,6(3).

D'après le mécanisme de production de l'ozone qui vient d'être rappelé, les raies actives sont celles dont la longueur d'onde est inférieure à $\lambda = 1750$ Å. Les seules correspondant à cette condition sont donc $\lambda = 1649,8$ et $1518,6$ Å.; mais leur intensité, déjà relativement faible, doit être encore atténuée par le passage au travers des parois de silice, dont la transparence diminue notablement pour la lumière de longueur d'onde inférieure à 1850 Å.

C'est pour cette raison que des expérimentateurs, comme *Eucken* et *Patat*³⁾, qui se sont servi des radiations ultraviolettes fournies par l'étincelle d'aluminium, ont réduit autant que possible l'épaisseur de la paroi de silice séparant la chambre à étincelle de l'oxygène.

Sur l'absorption des radiations ultra-violettes lointaines par le quartz, on est renseigné par les recherches de *Scheibe*. Cet auteur indique⁴⁾ qu'une lame de silice d'une épaisseur de $1,12$ mm. manifeste une transparence bonne pour $\lambda = 1600$ Å. et encore appréciable pour $\lambda = 1550$ Å.

Or, la paroi d'une lampe à mercure a une épaisseur d'au moins 1 mm. De plus, les tubes de laboratoire utilisés par nous pour les essais sur l'oxygène sous pression ont des parois, l'un de 1 mm., l'autre de 2 mm. d'épaisseur. C'est donc dans un cas une couche de 2 mm. de silice, et dans l'autre de 3 mm. que doivent traverser les radiations pour parvenir à l'oxygène gazeux. Dans le récipient à double paroi, destiné aux essais sur l'oxygène liquide, il faut compter 1 mm. d'épaisseur pour chaque paroi, ce qui fait aussi une épaisseur totale de 3 mm. de silice à franchir par la lumière ultra-violette.

Ainsi, la radiation $1649,8$ Å. doit subir, après ces passages, une atténuation assez marquée dans son intensité. Quant à la radiation $1518,6$ Å., elle sera pratiquement arrêtée; cela d'autant plus que son intensité est beaucoup plus faible que celle de $\lambda = 1649,8$ Å. C'est donc, de toutes les raies du mercure, cette dernière qui pourrait, seule, entrer en ligne de compte pour la production de l'ozone si le mécanisme du phénomène est celui exposé plus haut, impliquant au début

¹⁾ Relevées dans Handbuch der Spektroskopie, de *Kayser* et *Konen*, 7, 2ème livraison (1930), page 678.

²⁾ C'est la raie qui termine la série plus haut, avec l'intensité 10 pour cette série; elle pourra être utilisée, pour l'estimation d'une répartition d'énergie, comme terme de passage au groupe des raies de longueur d'onde inférieure, dans lequel elle figure avec l'intensité 100.

³⁾ Dans son premier travail, *Eucken* (loc. cit. p. 440) indique une épaisseur de $\frac{3}{4}$ mm.; *Eucken* et *Patat* (loc. cit. p. 464) parlent d'une chambre à étincelles de parois extrêmement minces, laissant passer plus de la moitié de la lumière de la radiation 1720 Å.

⁴⁾ p. 365 de son mémoire (Z. physikal. Ch. [B] 5, 355 (1929)).

la dissociation de la molécule d'oxygène en un atome normal et un atome activé¹).

Il faut alors se demander si les quantités d'ozone trouvées dans nos essais sont en rapport avec ce que l'on peut attendre de la radiation 1649,8 Å., agissant selon le mécanisme envisagé. Pour répondre à cette question, nous avons procédé à un calcul, qui, en raison de son caractère grossièrement approximatif, ne pourra conduire qu'à des vérifications d'ordre de grandeur. Elles suffiront cependant pour écarter ou conserver le mécanisme examiné.

Il s'agit, en somme, d'évaluer le nombre de quanta de lumière de $\lambda = 1650 \text{ \AA.}$ qui arrivent sur le tube et d'en déduire la quantité d'ozone formée à raison de 2 molécules O_3 par quantum, comme le prévoit le mécanisme²).

Le calcul est conduit comme suit: la lampe, au régime de 3 ampères sous 40 volts, consomme 120 joules par seconde. De cette énergie, d'après les indications données sur le rendement lumineux de la lampe à vapeur de mercure, la fraction 0,0085 est convertie en radiations ultra-violettes de λ inférieur à 3200 Å. Selon les intensités relatives données plus haut, des différentes raies du mercure de cette série, la raie 1649,8 Å. représente environ 8/1000 de l'énergie lumineuse des radiations de longueur d'onde inférieure à 3200 Å. De plus, pour notre dispositif expérimental, on peut évaluer à 2/100 la fraction de l'énergie, rayonnée dans l'espace cylindrique autour de la lampe, qui arrive sur le tube³).

On trouve ainsi que celui-ci reçoit, par minute, l'énergie:

$$W = 9,810^{-3} \text{ joules} = 9,810^4 \text{ ergs.}$$

D'autre part, cette énergie est liée au nombre n de quanta de $\lambda = 1650 \text{ \AA.}$ par:

$$W = n h \nu = \frac{6,5 \times 10^{-27} \times 3 \times 10^{10} n}{1650 \times 10^{-8}} \text{ ergs.}$$

A raison de 2 molécules O_3 par quantum, on obtiendrait donc, par minute:

$$\frac{2 n}{6 \times 10^{23}} \text{ mol/gr.} = \frac{16 n}{10^{23}} \text{ gr.}$$

Or, entre autres résultats de nos essais (voir plus loin), nous trouvons pour l'une des mesures, se rapportant à l'oxygène comprimé à la pression de 5 kg. et d'une durée de 19 minutes, $1,25 \times 10^{-4}$ gr. d'ozone, valeur 5 fois plus forte que la valeur calculée, $2,5 \times 10^{-5}$.

Dans une autre mesure, se rapportant à l'oxygène comprimé à 25 kg. et d'une durée de 30 minutes, nous avons trouvé $4,7 \times 10^{-4}$ gr. d'ozone, ce qui représente une valeur 12 fois plus forte que la valeur calculée, $3,9 \times 10^{-5}$.

Ainsi, les quantités d'oxygène enregistrées sont bien supérieures aux valeurs calculées. Elles le seraient encore davantage si l'on tenait

¹ A ce sujet, il faut relever que *Eucken* et *Patat* (loc. cit. p. 465) expriment l'opinion que des raies de l'étincelle d'aluminium qu'ils ont utilisée, ce sont les deux radiations $\lambda = 1719$ et $\lambda = 1721 \text{ \AA.}$ qui engendrent l'ozone, et non pas les deux autres, de plus grande longueur d'onde ($\lambda = 1846,9$ et $\lambda = 1869,2 \text{ \AA.}$); cela précisément parce que les deux premières se trouvent dans la bande d'absorption continue de longueur d'onde inférieure à 1750 Å.

² Il y a lieu de remarquer, à ce propos, que des auteurs indiquent, comme méthode actinométrique commode pour évaluer l'énergie lumineuse fournie par une radiation ultra-violette lointaine, le dosage de l'ozone formé par cette radiation, à raison de 2 molécules O_3 par quantum (p. 267 du mémoire de *Groth* (Z. El. Ch. 45, 262 (1939))); cela implique donc l'adoption du mécanisme envisagé.

³ Cette fraction est certainement un peu trop élevée, car elle ne tient pas compte des radiations rayonnées de chaque côté de cet espace cylindrique.

compte, pour l'évaluation de la lumière sur le tube, de l'absorption par le quartz de la radiation $\lambda = 1649,8 \text{ \AA.}$; d'après les données indiquées ci-dessus, cette absorption que l'on a négligée dans le calcul doit être assez forte.

Il faut donc conclure de ces résultats que, pour la production photochimique de l'ozone, le mécanisme basé sur la dissociation initiale de la molécule d'oxygène en deux atomes, l'un à l'état normal, l'autre activé, ne peut être retenu, du moins sous la forme qu'on lui donne généralement, qui comporte le rendement quantique 2. Ce rendement devrait être en effet beaucoup plus élevé, ce qui impliquerait une réaction en chaîne. Une telle réaction serait d'ailleurs assez plausible, si l'on remarque qu'au point de vue de leur réactivité ultérieure les deux atomes d'oxygène ne sont pas identiques. Effectivement, l'atome actif, en se combinant avec une molécule d'oxygène, fournira une molécule d'ozone détenant un supplément d'énergie, lequel pourra être utilisé à nouveau, par transfert, selon un mécanisme, encore à établir, de réaction en chaîne.

A propos de l'intervention d'un mécanisme de ce type, on notera qu'il peut expliquer l'influence exercée sur la production photochimique de l'ozone par la présence, dans l'oxygène, de gaz étrangers (CO_2 , N_2)¹⁾, de même que l'effet dû à la compression dont il a été question plus haut.

Mais si nos mesures et l'examen critique auquel elles ont conduit ont permis de circonscrire le problème de la formation de l'ozone par l'action de la lumière ultra-violette, d'autres essais sont encore nécessaires pour préciser le mécanisme de cette action.

Partie expérimentale²⁾.

Production d'ozone dans l'oxygène comprimé; lumière ultra-violette non filtrée.

Le dispositif expérimental est à peu près le même que celui décrit et représenté par une figure, à laquelle nous renvoyons, dans le mémoire déjà cité³⁾. Rappelons qu'il comprend essentiellement:

1^o Un cylindre de 2 litres de capacité environ, contenant l'oxygène comprimé (Bo dans la figure).

2^o Un tube en laiton (T dans la figure), vissé d'un côté à l'orifice du cylindre et à l'autre extrémité duquel est fixé le tube en silice transparente à parois épaisses. Comme nous avons apporté diverses améliorations à cette partie de l'appareil, nous les décrirons ci-après, d'après la figure 1 ci-dessous, qui permet de se rendre compte de divers détails. Le tube de laiton (B ici fig. 1) porte, vissée à son extrémité, une pièce C, également en laiton, sur laquelle est fixé, au moyen d'une cire spéciale (marque *Dekotinsky*), le tube de silice transparente D. L'étanchéité des joints est assurée par des rondelles de

¹⁾ E. Briner, G. Papazian et H. Karbassi, *Helv.* **25**, 892 (1942); thèse H. Karbassi, Genève, 1944.

²⁾ Un exposé plus complet sur cette partie se trouve dans la thèse de H. Karbassi, Genève 1944.

³⁾ E. Briner et E. Perrottet, loc. cit.

fibre et le gaz est filtré à cet endroit à travers des rondelles de toile huilée. Le tube de quartz servant de chambre de réaction a les dimensions suivantes:

$l = 18 \text{ cm.}; d_{\text{in}} = 0,8 \text{ cm.}; d_{\text{ex}} = 1 \text{ cm.}$
pour des pressions $< 25 \text{ kg/cm}^2$.

$l = 15 \text{ cm.}; d_{\text{in}} = 0,6 \text{ cm.}; d_{\text{ex}} = 1 \text{ cm.}$
pour des pressions de $25 \text{ à } 60 \text{ kg/cm}^2$.

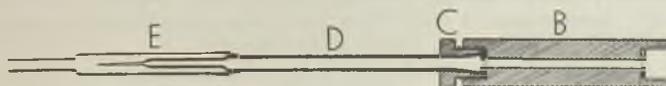


Fig. 1.

L'une des extrémités de ce tube est évasée pour permettre de le fixer dans la pièce de laiton, et l'autre se termine par une tubulure étroite pouvant être étirée en un capillaire très fin, à l'aide duquel on peut réaliser un débit convenable en fonction de la pression du gaz. Un capuchon de verre (E), adapté à cette extrémité par l'intermédiaire d'un caoutchouc „antiozone“, protège la tubulure et permet en même temps de relier le tube de silice au reste de l'appareil.

3° Un robinet à trois voies (marqué R_1 dans l'ancienne figure).

4° Un ballon de 5 litres, de capacité (Ba dans l'ancienne figure) dans lequel on peut faire le vide.

5° Un manomètre à mercure (M_1 de l'ancienne figure) servant à mesurer la pression dans le ballon et jouant en même temps le rôle de soupape en vue d'éviter une surpression en fin d'expérience.

6° Une lampe à vapeur de mercure à parois de silice (L), servant de source lumineuse.

7° Eventuellement, la plaque filtrante (F de l'ancienne figure).

Pour la mise en marche de l'essai, notons les points suivants:

Le cylindre a été rempli d'oxygène à une pression mesurée par un manomètre métallique. On adapte ensuite au cylindre le dispositif comportant le tube de silice. Dans le ballon de 5 litres, qui sera relié ensuite au circuit, on introduit, après avoir fait le vide, 25 cm^3 d'une solution de KI à 5% fraîchement préparée. On a pris soin de bien mouiller la paroi intérieure du ballon avec la solution pour avoir une plus grande surface de contact. On installe ensuite la lampe et, éventuellement, le filtre. Ces préparatifs terminés, on commence l'essai en ouvrant toute grande la valve de sortie de l'oxygène du cylindre; la pression dans le tube de silice est donc celle qui règne dans le cylindre. L'expérience achevée, on procède au dosage de l'ozone formé, en titrant avec une solution 0,01 N de thiosulfate; réactif colorimétrique, empoids d'amidon. De la quantité d'ozone trouvé, on déduit la concentration de ce gaz dans l'oxygène. Les concentrations étant de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-6} , l'absorption de l'ozone produit n'aurait pu être réalisée en faisant circuler simplement l'oxygène contenant de l'ozone dans un flacon renfermant KI; car l'absorption est, dans ces conditions, très incomplète¹⁾. C'est pourquoi il a été nécessaire d'utiliser la méthode décrite, qui permet de laisser le gaz très dilué en ozone en contact pendant un temps suffisamment long avec la solution d'iodure de potassium pour réaliser une absorption complète.

RÉSULTATS DES ESSAIS.

Ils sont donnés dans les tableaux qui suivent. Voici, comment est calculée la durée d'éclairement, désignée par T et exprimée en minutes dans les tableaux:

T est le temps mis par les molécules gazeuses pour parcourir la longueur d'éclairement 10,6 cm. du tube de silice soumis aux rayonnements de la lampe; c'est donc la durée de séjour du gaz dans cette partie du tube. T est donné par les relations:

$$T = \frac{v}{d} = \frac{v p \theta}{V} = \frac{\pi r^2 l p \theta}{V}$$

¹⁾ E. Briner et H. Paillard, *Helv.* **17**, 234 (1934).

v est le volume en cm^3 de la partie éclairée du tube de silice; d est le débit du gaz en $\text{cm}^3/\text{min.}$ à la pression p en kg/cm^2 régnant dans le cylindre et dans le tube; d'autre part, V étant le volume du ballon en cm^3 (5000 cm^3), Θ la durée de l'expérience en minutes, c'est-à-dire la durée de remplissage du ballon à $p = 1 \text{ kg./cm}^2$, le débit en $\text{cm}^3/\text{min.}$ sera V/Θ à $p = 1$, et $V/p\Theta = d$ à la pression p . Enfin, $v = \pi r^2 l$; r , rayon intérieur du tube de silice et l , la longueur éclairée ($10,6 \text{ cm.}$) du tube. Les autres colonnes du tableau se rapportent à la température, mesurée dans le voisinage du tube (t), au nombre de cm^3 (n) de thio-sulfate $0,01 \text{ N}$ correspondant à l'iode libéré par l'ozone dans l'iodure de potassium et à C , concentration volumétrique de l'ozone dans l'oxygène.

Tableau 1.

p	Θ	T	t	n	$C \times 10^5$
5	212	1,13	28	7,05	15,8
5	180	0,96	28	6,11	13,7
5	96	0,51	28	2,65	5,93
5	35	0,19	28	0,83	1,86
5	19	0,10	28	0,52	1,16

Tableau 2.

p	Θ	T	t	n	$C \times 10^5$
25	528	14,05	25	18	40,32
25	204	5,44	25	12,05	26,99
25	158	4,21	25	9,48	21,24
25	99	2,64	25	7,52	16,85
25	67	1,78	25	4,34	9,73
25	30	0,80	25	1,64	3,69
25	30	0,80	25	1,94	4,35

Ces deux séries de résultats ont été obtenues avec le tube de silice de diamètre intérieur 8 mm. et d'épaisseur 1 mm. Sur le graphique de la figure 2, elles se rapportent respectivement aux courbes I et II. On notera, à durée égale de l'action photochimique, la forte diminution de la concentration (c'est-à-dire de la quantité d'ozone formée) lorsqu'on passe de $p = 5$ à $p = 25$, donc en opérant à une pression 5 fois plus élevée.

Tableau 3.

p	Θ	T	t	n	$C \times 10^5$
40	407	17,35	24	12,5	28,00
40	142	6,07	24	9	22,00
40	57	2,42	24	5,35	12,00
40	29	1,25	24	3,1	6,85
40	9,6	0,41	24	1,05	2,35

Cette série a été faite avec le tube de diamètre intérieur 6 mm. et d'épaisseur 2 mm. L'épaisseur de la paroi de silice étant plus grande, les résultats à égale durée d'éclairage ne sont pas exactement comparables, car, en raison de l'absorption, proportionnelle

à l'épaisseur, des radiations de courte longueur d'onde qui sont actives, l'intensité lumineuse transmise dans l'oxygène doit être un peu plus faible dans ce tube que dans l'autre. La courbe III du graphique, qui concerne ces essais, est notablement en dessous de II et surtout de I.

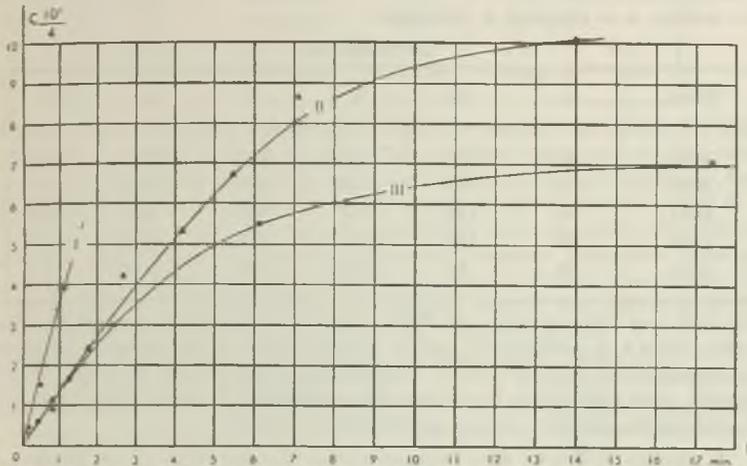


Fig. 2.

On remarquera l'allure caractéristique des courbes; au début, les concentrations en ozone, soit les quantités d'ozone formées, croissent à peu près linéairement avec les durées; mais, ensuite, les courbes II et III relatives aux essais aux pressions 25 et 40 kg/cm², pour lesquels on a pu prolonger suffisamment la durée, tendent à devenir parallèles à l'axe des durées. Autrement dit, avec l'accroissement du temps d'éclairement, les concentrations en ozone atteignent des limites, réalisées lorsque la lumière détruit autant de molécules d'ozone qu'elle n'en produit. Au sujet de la décomposition des molécules d'ozone, il importe d'ajouter qu'elle s'accomplit aussi sans action de la lumière; c'est la décomposition dite thermique, dont la vitesse augmente fortement avec l'élévation de température.

Ces remarques permettent d'interpréter l'effet défavorable dû à la compression sur la production photochimique de l'ozone, telle que nous l'avons constatée. Il suffit, pour cela, d'admettre que des deux effets opposés qui se produisent: formation et décomposition de l'ozone, c'est le dernier qui est davantage accéléré par la compression. Or, comme divers auteurs l'ont établi¹⁾, la décomposition de l'ozone, aussi bien thermique que photochimique, s'accomplit selon des processus en chaînes où interviennent des particules actives, dont la désactivation peut être notablement favorisée par la compression.

Production d'ozone dans l'oxygène comprimé; lumière ultra-violette filtrée.

Les essais de ces séries nous ont permis de comparer les résultats obtenus, avec et sans filtration de la lumière ultra-violette, toutes autres conditions égales. Le filtre employé est une plaque en verre W. G. 8²⁾, qui absorbe intégralement les radiations de $\lambda < 2200 \text{ \AA.}^3)$. Au-dessus, l'absorption diminue notablement, de telle façon que, vers 2530 Å. (radiation

¹⁾ Notamment *Beretta et Schuhmacher*, Z. physikal. Ch. [B] 17, 417 (1932); voir aussi, sur cette question, *Schuhmacher*, Chemische Gasreaktionen, 1938.

²⁾ Fabriqué par *Schott & Gen.*, Jéna.

³⁾ Nous avons constaté nous-mêmes cette absorption sur les spectrogrammes obtenus à l'aide soit de la lampe à mercure, soit d'une lampe à hydrogène.

fournie par l'étincelle de zinc, capable, selon *Warburg*, de produire de l'ozone dans l'oxygène comprimé), 80% de la lumière est transmise. Il convient donc, pour comparer à l'intensité égale de lumière dans cette région, pour les essais avec et sans filtre, de multiplier, pour ces derniers, par 0,8 la quantité d'ozone formée, c'est-à-dire le nombre n de cm^3 de thiosulfate mesurés.

Le tableau 4 se rapporte à ces essais.

Tableau 4.

Filtre	p	Θ	T	t	n	0,8 n
sans	25	167	4,45	25°	10,1	8,08
avec	25	167	4,45	25°	<0,05	—
sans	40	144	6,4	25°	8,3	6,64
avec	40	144	6,4	25°	<0,05	—
avec	60	92	5,85	25°	<0,05	—

On voit que l'interposition du filtre dans tout l'intervalle de pression exploré, c'est-à-dire jusqu'à $p = 60 \text{ kg/cm}^2$, réduit l'ozone formé à des quantités inférieures à celles correspondant à $0,05 \text{ cm}^3$ 0,01 N. Estimant que celles-ci sont de l'ordre des erreurs d'expérience, nous admettrons donc que, dans ces essais, ce sont les radiations de $\lambda < 2200 \text{ \AA}$. qui, seules, agissent pour la production de l'ozone.

Production de l'ozone dans l'oxygène liquide; lumière filtrée ou non filtrée.

Dans ces essais, nous avons soumis à l'action des radiations de la lampe à mercure l'oxygène liquide renfermé dans un petit récipient à double paroi, en silice transparente, que nous avons fait construire à cet effet. Ses dimensions sont: diam. int. = 1,8 cm., $l = 10 \text{ cm}$., capacité 20 cm^3 environ.

Auparavant, nous avons déterminé, par des examens spectrographiques, l'absorption de la lumière ultra-violette par l'oxygène liquide, cela en interposant le récipient à double paroi plein d'oxygène liquide entre le faisceau de lumière ultra-violette, émis par une lampe à hydrogène, et la fente du spectrographe. Nous avons constaté, sur les plaques photographiques, que la lumière est pratiquement arrêtée par l'oxygène liquide dans la région du spectre en dessous de 2600 \AA . Sur la plaque relative à l'absorption par l'oxygène liquide, nous avons noté encore d'autres bandes d'absorption¹⁾ dans la région de 2640 à 2900 \AA .

Nous avons examiné aussi des mélanges d'oxygène et d'azote liquide. Dans ce cas, lorsque l'oxygène est en proportion relativement faible, l'absorption se manifeste en dessous de 2600 \AA . par une série de bandes séparées¹⁾. L'augmentation de concentration de l'oxygène, lorsqu'on passe des mélanges à l'oxygène liquide pur, fait que ces bandes se soudent pour constituer une bande continue, en dessous et jusqu'à 2600 \AA . Ainsi, les conditions de forte absorption par l'oxygène, recherchées par *Warburg*, sont bien réalisées dans l'oxygène liquide.

Les résultats des essais sont donnés dans le tableau 5. Il y a lieu de noter que, au cours de l'essai, l'oxygène liquide s'évapore et qu'une partie, de plus en plus grande de la colonne soumise à l'action de la lampe, est occupée par une phase gazeuse constituée par de l'oxygène à une température un peu plus élevée que le point d'ébullition (-184°). Dans certains essais, on a ajouté de l'oxygène liquide, de façon à compenser les pertes par évaporation. Mais, pour limiter l'action photochimique à l'oxygène liquide, on a pris la précaution de masquer, par un écran, la partie gazeuse de la colonne.

Pour l'analyse de l'ozone formé, on a procédé comme suit: l'oxygène liquide contenant l'ozone est mis en présence de la solution d'iodure de potassium, qui se congèle. Le dosage se fait ensuite sur cette solution, après qu'elle est revenue à la température ordinaire, en ayant absorbé tout l'ozone produit.

¹⁾ Bandes relevées déjà par les auteurs cités plus haut dans la première partie.

Tableau 5.

filtre	T	t	n	0,8 n
sans	13,5 min.	- 184°	0,9	0,7
avec	13,5 min.	- 184°	< 0,05	—
sans	10 min.	- 184°	0,8	0,6
avec	15 min.	- 184°	< 0,05	—

Comme il ressort de ces résultats, de l'ozone est produit par action des radiations de la lampe à mercure sur l'oxygène liquide. Mais, de même que pour l'oxygène comprimé, la formation d'ozone est réduite à des quantités de l'ordre des erreurs d'expérience, lorsqu'on interpose le filtre arrêtant les radiations de longueur d'onde inférieure à 2200 Å.

Il est à remarquer cependant que les quantités d'ozone formées sont, à durée égale, passablement plus faibles que dans les essais sur l'oxygène comprimé. Nous pensons qu'il faut attribuer ces résultats au fait que l'action photochimique s'exerce sur la partie superficielle, située en face de la lampe, de l'oxygène liquide; cette partie, ne se renouvelant pas, retient les radiations actives dont les longueurs d'onde, d'après nos essais, sont inférieures à 2200 Å. En déterminant au spectrographe l'absorption de l'oxygène liquide dans le récipient à double paroi, après l'essai, on constate en effet que la bande continue d'absorption s'est avancée de 2600 à 2700 Å. environ, ce qui est dû à la présence, dans la couche superficielle, de l'ozone dont l'absorption est très forte dans cette région du spectre.

RÉSUMÉ.

En utilisant des dispositions expérimentales et des méthodes de travail appropriées, on a étudié la production d'ozone par action, sur l'oxygène comprimé ou liquéfié, des radiations ultra-violettes, filtrées ou non filtrées, émises par la lampe à vapeur de mercure.

Il a été reconnu qu'en soumettant l'oxygène à des durées d'éclaircissement égales, la compression du gaz diminuait les rendements de production de l'ozone.

L'interposition d'un filtre arrêtant les radiations de $\lambda < 2200$ Å. supprime la formation de l'ozone, aussi bien dans l'oxygène gazeux comprimé que dans l'oxygène liquide. Sous cette dernière forme, l'oxygène absorbe cependant très fortement la lumière de longueur d'onde $\lambda < 2600$ Å., donc en particulier la radiation $\lambda = 2530$ Å., qui s'est montrée active dans d'autres recherches (*Warburg*).

Les constatations faites, dans ce travail, sur la formation photochimique de l'ozone, et la discussion générale de ce problème à laquelle elles ont conduit, montrent qu'aucun des mécanismes proposés jusqu'ici, tout au moins tels qu'ils ont été formulés, n'est entièrement satisfaisant. Notamment le mécanisme assez souvent admis, basé sur la dissociation, comme action photochimique initiale, de la molécule d'oxygène en deux atomes, devrait être complété par une réaction en chaîne amorcée par celui des deux atomes qui est activé.

Laboratoires de Chimie technique, théorique
et d'Electrochimie, Université de Genève,
mars 1945.

67. Versuche zur Synthese des β -Biotins. (Vitamin H.)

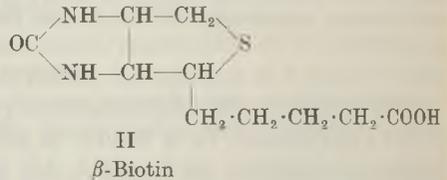
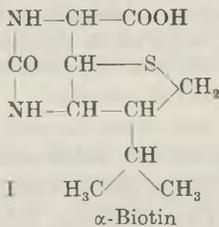
1. Mitteilung.

Synthese des 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophans

von O. Schnider, J.-P. Bourquin und A. Grüssner.

(24. III. 45.)

Beim Studium der als Bios II bezeichneten Wuchsstoffe für Mikroorganismen war es Kögl und Mitarbeitern gelungen, aus Eigelb eine kristallisierende Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}O_3N_2S$ zu isolieren¹⁾, welche schon in sehr grosser Verdünnung auf Hefekulturen eine wachstumsfördernde Wirkung ausübte. Auf Grund von Abbaureaktionen²⁾ und Teilsynthesen schrieben sie dieser Verbindung später die Formel I³⁾ zu.



Inzwischen hatten *du Vigneaud*, *P. György* und Mitarbeiter aus Ochsenleber⁴⁾ und Milch⁵⁾ den Vitamin H genannten Wirkstoff isoliert⁶⁾, welcher die bei Eiereiweiss-Überfütterung an Warmblütern auftretenden Nährschäden zu heilen vermag. Sie wiesen nach, dass ihm die gleiche Elementarzusammensetzung und die gleichen biologischen Eigenschaften zukommen wie der von Kögl aus Eigelb isolierten Verbindung und ermittelten für ihn die Formel II⁷⁾⁸⁾⁹⁾.

¹⁾ *F. Kögl, B. Tönnes, Z. physiol. Ch.* **242**, 43 (1936); *F. Kögl und L. Pons, Z. physiol. Ch.* **269**, 61 (1941).

²⁾ *F. Kögl, Th. J. de Man, Z. physiol. Ch.* **269**, 81 (1941); *F. Kögl, H. Erxleben, J. H. Verbeek, Z. physiol. Ch.* **276**, 63 (1942).

³⁾ *F. Kögl, E. J. ten Ham, Z. physiol. Ch.* **279**, 141 (1943); *Naturwiss.* **31**, 208 (1943).

⁴⁾ *V. du Vigneaud, D. B. Melville, K. Hofmann, P. György, C. S. Rose, Sci.* **92**, 609 (1940).

⁵⁾ *D. B. Melville, K. Hofmann, E. Hague, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem.* **142**, 615 (1942).

⁶⁾ *V. du Vigneaud, K. Hofmann, D. B. Melville, P. György, J. Biol. Chem.* **140**, 643 und 763 (1941).

⁷⁾ *K. Hofmann, D. B. Melville, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem.* **141**, 207 (1941); *Sci.* **94**, 308 (1941); *J. Biol. Chem.* **144**, 513 (1942); *ibid.* **145**, 101 (1942).

⁸⁾ *G. W. Kilmer, M. D. Armstrong, G. B. Brown, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem.* **145**, 495, 503 (1942); *ibid.* **146**, 475 (1943).

⁹⁾ *D. B. Melville, A. W. Moyer, K. Hofmann, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem.* **146**, 487 (1943).

Bei dem direkten Vergleich¹⁾ der beiden aus Eigelb und Leber isolierten Wirkstoffe stellte Kögl einige Unterschiede im physikalisch-chemischen Verhalten fest, welche in den nachstehenden Tabellen angeführt sind.

Tabelle 1.
Vergleich der freien Biotine

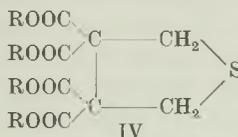
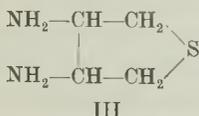
Präparat	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{21^\circ}$ für 1-proz. Lsg. in 0,1-n. NaOH
1. α -Biotin (aus Eigelb)	220°	+ 51°
2. β -Biotin (aus Leber)	232—233°	+ 91°
3. β -Biotin <i>du Vigneaud</i> (aus Leber, bzw. Milch)	230—232°	+ 92°

Tabelle 2.
Vergleich der Methylester

Präparat	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{21^\circ}$ für 1-proz. Lsg. in Chloroform
1. α -Biotin-methylester	161—162°	+ 47°
2. β -Biotin-methylester	163—164°	+ 39°
3. β -Biotin-methylester <i>du Vigneaud</i>	166—167°	+ 57°

Im Hefetest zeigte das β -Biotin die doppelte Wirksamkeit des α -Biotins. Im Hinblick auf diese Befunde²⁾ wurde das aus Eigelb isolierte Biotin als α -Biotin von dem β -Biotin aus Leber unterschieden.

Du Vigneaud konnte durch Erwärmen des β -Biotins mit Bariumhydroxyd den Harnstoffring unter CO₂-Abspaltung³⁾ öffnen und die daraus isolierte Aminosäure gab mit Phosgen wiederum das biologisch aktive β -Biotin⁴⁾. Denselben Ringschluss konnte *du Vigneaud* auch noch mit dem offenen Diaminosulfon ausführen und erhielt dabei das β -Biotinsulfon⁵⁾. Dagegen wurde aus dem aus Thiophan-3,3,4,4-tetracarbonsäure-äthylester IV dargestellten 3,4-Diaminothiophan III mit Phosgen kein cyclischer Harnstoffring erhalten⁶⁾.



¹⁾ F. Kögl, J. H. Verbeek, H. Erxleben, W. A. J. Borg, Z. physiol. Ch. **279**, 121 (1943).

²⁾ F. Kögl, E. J. ten Ham, Z. physiol. Ch. **279**, 143 (1943).

³⁾ K. Hofmann, D. B. Melville und V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. **141**, 207 (1941).

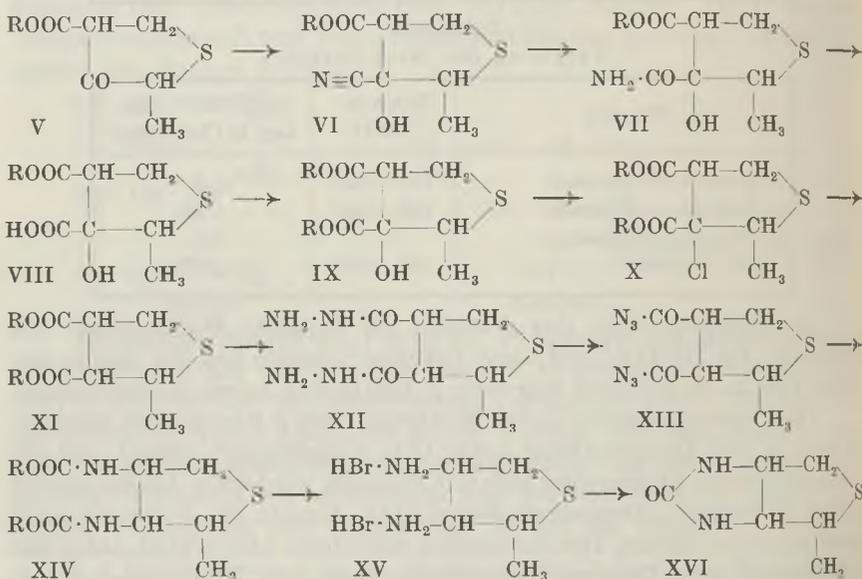
⁴⁾ D. B. Melville, K. Hofmann und V. du Vigneaud, Sci. **94**, 308 (1941).

⁵⁾ K. Hofmann, D. B. Melville und V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. **145**, 101 (1942).

⁶⁾ G. W. Kilmer, M. D. Armstrong, G. B. Brown und V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. **145**, 495, 503 (1942).

Aus diesen Tatsachen zog *du Vigneaud* den Schluss, dass in der Verbindung III die Aminogruppen in der *trans*-Form vorliegen, was die Bildung eines Harnstoffringes erschwert, bzw. verunmöglicht, und dass dagegen die aus β -Biotin durch Öffnung des Harnstoffringes erhaltene Diaminoverbindung die *cis*-Form vorstellt. Nach dieser Annahme würde die Angliederung des Imidazolringes nur zum Ziele führen, wenn die Aminogruppen in *cis*-Stellung zum Thiophanring stehen.

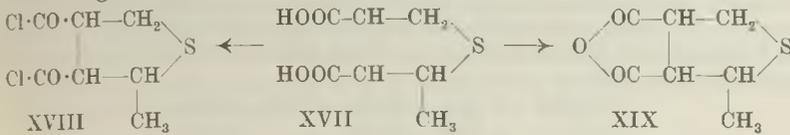
Unsererseits wurden die Möglichkeiten zur Synthese des β -Biotins II zuerst an Hand einer Modellsubstanz, des 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophans XVI studiert. Ausgehend von dem von *P. Karrer*¹⁾ beschriebenen 2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester V wurde nach folgendem Schema vorgegangen:



Der Thiophanon-carbonsäure-ester V wurde mit Kaliumcyanid und Salzsäure in das Cyanhydrin VI übergeführt. Die Verbindung VI konnte durch Kochen mit verdünnter Salzsäure über das Säureamid VII zur Carbonsäure VIII verseift und zum Oxy-dicarbonsäure-diäthylester IX verestert werden. Die Oxygruppe von IX wurde mit Thionylchlorid in Pyridin durch Chlor ersetzt. Das Chlor von Verbindung X konnte mit Zinkstaub in Essigsäure bei Gegenwart von Natriumjodid wegreduziert werden. Aus dem Dicarbonsäure-diäthylester XI und Hydrazinhydrat entsteht das Dihydrazid XII und mittels eines *Curtius*'schen Abbaues über das Diazid XIII das Diurethan XIV, welches durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende

¹⁾ *P. Karrer, H. Schmid, Helv. 27, 124 (1944).*

Diamino-dihydrobromid XV gespalten wurde. Das Diamin XV wurde durch das Diureid-, Dipikrat-, Dibenzoyl- und Diacetylderivat identifiziert. Das Diamin XV gab, mit Phosgen behandelt, die cyclische Verbindung XVI.



Dasselbe Diurethan XIV wurde auch erhalten, als man den Dicarbonsäure-diester XI zur entsprechenden Dicarbonsäure XVII verseifte, mit Thionylchlorid das Disäurechlorid XVIII darstellte und dieses dem von *Naegeli* modifizierten *Curtius*'schen Abbau über das Diazid XIII unterwarf.

Durch Erwärmen der Dicarbonsäure XVII mit Essigsäure-anhydrid wurde das Anhydrid der 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonsäure XIX erhalten.

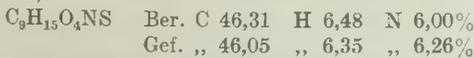
Im Gegensatz zu *du Vigneaud* ist es uns also gelungen, ein synthetisches Diaminothiophanderivat XV darzustellen, welches mit Phosgen den Ringschluss zu XVI eingeht. Ob die Seitenkette, in unserem Falle die Methylgruppe, im Verlauf der Synthese die Lage der Aminogruppen günstig beeinflusst hat, kann vorläufig nicht beantwortet werden.

Auf die Isolierung von Isomeren des 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophans XVI, die sich während der Synthese gebildet haben könnten, wurde verzichtet.

Experimenteller Teil.

- a) 2-Methyl-3-oxo-thiophan-3-carbonsäureamid-4-carbonsäure-äthylester. VII.

Zu 18,8 g 2-Methyl-3-oxo-thiophan-4-carbonsäure-äthylester¹⁾ in 50 cm³ peroxyd-freiem Äther wurden 8 g fein pulverisiertes Kaliumcyanid zugegeben. Unter Rühren und Eiskühlung tropfte man sehr langsam 9 cm³ konz. Salzsäure zu und rührte noch 2 Stunden lang. Man verdampfte den Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur. Der zurückbleibende 2-Methyl-3-oxo-3-cyan-thiophan-4-carbonsäure-ester VI wurde nicht isoliert, sondern sofort mit je 30 cm³ konz. Salzsäure und 30 cm³ Alkohol verdünnt und 4 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Der Alkohol und das Wasser wurden im Ölbad abdestilliert. Zum Rückstand wurde absoluter Alkohol gegeben, wobei Ammoniumchlorid ausfiel. Man destillierte aus dem Filtrat mehrmals ein Gemisch von absolutem Alkohol mit Benzol ab, um eine möglichst wasserfreie Lösung zu erhalten und veresterte sie durch 2-maliges Kochen mit je 50 cm³ absolutem Alkohol und 50 cm³ Benzol bei Anwesenheit von einigen Tropfen konz. Schwefelsäure. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen und bei 0° mit Natriumhydrogencarbonatlösung schwach alkalisch gestellt. Dabei fielen ca. 3 g des Oxysäureamids VII vom Smp. 155—157° (aus Athanol-Wasser) aus, die abgenutzt wurden. Die weitere Aufarbeitung dieses „Benzol-filtrates“ siehe unter c).



¹⁾ P. Karrer, H. Schmid, Helv. 27, 124 (1944).

b) 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3-carbonsäure-4-carbonsäure-äthylester. VIII.

2 g 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3-carbonsäureamid-4-carbonsäure-äthylester wurden mit konz. Salzsäure und Alkohol (1 : 1) am Rückfluss 4 Stunden lang erwärmt. Nach dem Verdampfen des Alkohols nahm man den Rückstand in peroxydfreiem Äther und Soda-lösung auf. Der Sodaauszug wurde mit Salzsäure angesäuert und erneut ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers erhielt man den Oxyhalbester VIII. Er schmilzt, aus Wasser umgelöst, bei 114—115°.

$C_7H_{10}O_5S$	Ber. S 13,69	$-OC_2H_5$	19,23%
	Gef. „ 13,70	„	19,46%

c) 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester. IX.

Das unter a) erhaltene „Benzolfiltrat“ engte man ein und destillierte den Rückstand. Dabei erhielt man ca. 2 g einer Fraktion vom Sdp._{0,05 mm} 101—102°, deren Analysendaten auf den Oxy-dicarbon-säure-diäthylester IX stimmen.

$C_{11}H_{18}O_5S$	Ber. C 50,34	H 6,91	S 12,23%
	Gef. „ 50,68	„ 6,00	„ 12,06%

d) Direktes Verfahren. Man gelangte aus dem 2-Methyl-3-oxo-thiophan-4-carbon-säure-ester V zum 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester IX, ohne die Zwischenstufen VI, VII und VIII zu isolieren, nach folgendem Verfahren, wobei die Ausbeute verbessert wurde.

Zu 18,8 g des Thiophanons V, in 50 cm³ peroxydfreiem Äther gelöst, wurden unter Eiskühlung und Rühren 8 g fein pulverisiertes Kaliumcyanid zugegeben. Man tropfte langsam 9 cm³ konz. Salzsäure zu und rührte 2 Stunden lang. Nach Abdekantieren der ätherischen Lösung von der Wasserschicht verdampfte man den Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur. Zum Rückstand werden 30 cm³ konz. Salzsäure und 30 cm³ Spritz zugegeben und ca. 4 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Bei abwärtssteigendem Kühler wurden langsam innerhalb von 6 Stunden Alkohol, dann 20-proz. Salzsäure abdestilliert. Nach dieser Zeit wiederholte man den ganzen Prozess nach Zugabe von je 30 cm³ konz. Salzsäure und Alkohol. Man destillierte wiederum 6 Stunden lang das Alkohol-Salzsäuregemisch langsam ab. Der Destillationsrückstand wurde mehrmals mit Benzol-Alkohol im Vakuum entwässert, wobei Ammoniumchlorid ausfiel und abgenutzt wurde. Man veresterte den wasserfreien Rückstand bei Zimmertemperatur 2mal mit Alkohol und Salzsäuregas. Nach dem Einengen im Vakuum bei 40° wurde der Rückstand in Eiswasser gegossen und in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Man erhielt dabei ca. 12,5 g des Oxy-diesters IX vom Sdp._{0,05 mm} 101—102°. Aus der Natriumhydrogencarbonatlösung können noch ca. 1—2 g des Oxyhalbesters VIII isoliert werden.

2-Methyl-3-chlor-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester. X.

Man löste 50 g 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester in 100 cm³ Chloroform auf, und unter Eiskühlung wurden sodann 32 g Pyridin und darauf 48 g Thio-nylchlorid zutropft. Nach 2-stündigem Stehen unter Eiskühlung erwärmte man langsam auf dem Wasserbad innerhalb 50 Minuten auf 80°. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die mit Calciumchlorid getrocknete Chloroformlösung wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels im Hochvakuum destilliert. Der Chlor-dicarbon-säure-diäthylester X destilliert bei 0,1 mm zwischen 100—103° = 37 g.

$C_{11}H_{17}O_4Cl$	Ber. C 47,04	H 6,10	S 11,43	Cl 12,62%
	Gef. „ 46,84	„ 5,97	„ 12,41;	11,71 „ 10,67; 11,52%

Infolge der Ähnlichkeit der Siedepunkte der Chlorverbindung X und ihres Ausgangsmaterials IX kann kein ganz analysenreines Präparat erhalten werden.

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonssäure-diäthylester. XI.

Zu 16,8 g 2-Methyl-3-chlor-thiophan-3,4-dicarbonssäure-diäthylester, der mit 300 cm³ 80-proz. roher Essigsäure und 15 g Natriumjodid vermischt war, wurden unter Röhren bei Zimmertemperatur innerhalb von 4 Stunden 90 g Zinkstaub in kleinen Portionen eingetragen. Es wurde über Nacht geröhrt. Das ausgefallene Zinkacetat wurde abgenutzt und mit 80-proz. Essigsäure nachgewaschen. Nach Verdampfen der Essigsäure im Vakuum bei 40°, wobei noch mehr Zinkacetat ausfiel, wurde der Rückstand in Benzol-Wasser aufgelöst, neutral gewaschen und im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 12 g des Dicarbonssäure-diäthylesters XI vom Sdp._{0,02 mm} 98—101°.

C ₁₁ H ₁₈ O ₄ S	Ber. C 53,61	H 7,36	S 13,02%
	Gef. ,, 53,04	,, 7,42	,, 12,83%

Die Substanz enthält noch Spuren von Chlor.

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonssäure-dihydrazid. XII.

5 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonssäure-diäthylester, gelöst in 20 cm³ absolutem Äthanol, wurden am Rückfluss mit 4 g Hydrazinhydrat während 48 Stunden erwärmt. Beim Abkühlen fielen 1,2 g Dihydrazid aus, das aus Wasser umgelöst, den Smp. 241—242° zeigte.

C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₄ S	Ber. N 25,68	S 14,70%
	Gef. ,, 25,83	,, 14,37%

2-Methyl-3,4-diurethano-thiophan. XIV. (Curtius'scher Abbau).

0,44 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonssäure-dihydrazid wurden mit 1,7 cm³ 3-n. Salzsäure und 10 cm³ peroxydfreiem Äther vermischt. Unter Eiskühlung und häufigem Schütteln tropfte man 0,35 g Natriumnitrit, in 2 cm³ Wasser gelöst, zu. Nach einigen Minuten waren die beiden Schichten klar geworden. Man dekantierte den Äther ab, trocknete ihn rasch über Calciumchlorid und verdampfte ihn im Vakuum bei Zimmertemperatur.

Das zurückbleibende Diazid XIII (0,4 g) wurde in 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst und ca. 30 Minuten lang auf 70° erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung nachgelassen hatte. Man verdünnte mit Wasser bis zur beginnenden Krystallisation und kühlte ab. Das ausgefallene Diurethan XIV wurde aus Alkohol-Wasser umgelöst. Smp. 182—183°.

C ₁₁ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	Ber. C 47,79	H 7,29	N 10,15	S 11,60%
	Gef. ,, 47,66	,, 7,06	,, 10,24	,, 11,33%

2-Methyl-3,4-diamino-thiophan-dihydrobromid. XV.

Man erwärmte 2,0 g 2-Methyl-3,4-diurethano-thiophan mit 20 cm³ 45-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Stunde lang am Rückfluss auf 110—113° (innere Temperatur), wobei lebhaft Kohlendioxydentwicklung eintrat. Nach dem Einengen im Vakuum löste man den festen Rückstand aus Wasser-Alkohol um. Das Diamino-dihydrobromid XV schmilzt unter Zersetzung bei 225—227°. Da die erhaltenen Mikroanalysendaten nicht scharf übereinstimmten, wurden zur weiteren Identifizierung folgende 4 Derivate dargestellt:

1. Mit Kaliumcyanat das Diureidderivat. Smp. 262° (Zers.) (aus Wasser).

C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₄ S	Ber. C 38,50	H 6,46	S 14,70%
	Gef. ,, 38,77	,, 6,19	,, 14,96%

2. Mit Pikrinsäure das Dipikrat. Smp. 243° (aus Wasser).

C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₈ S	Ber. N 18,98	S 5,34%
	Gef. ,, 18,66	,, 5,50%

3. Mit Benzoylchlorid das Dibenzoylderivat. Smp. 271—272° (aus Alkohol-Wasser).

C ₁₉ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	Ber. C 67,02	H 5,92	N 8,23%
	Gef. ,, 67,18	,, 6,21	,, 8,30%

4. Mit Essigsäure-anhydrid das Diacetylderivat. Smp. 260—261° (aus Wasser).

C ₉ H ₁₆ O ₂ N ₂ S	Ber. N 12,96	S 14,83%
	Gef. ,, 13,20	,, 14,70%

2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan. XVI.

3,3 g 2-Methyl-3,4-diaminothiophan-dihydrobromid wurden unter Rühren mit 20 cm³ 1-n. Natronlauge versetzt, wobei klare Lösung eintrat. Unter guter Kühlung wurden nun gleichzeitig 24 cm³ 1-n. Natronlauge und 1,10 g Phosgen eingetropfelt und zwar so, dass immer schwach phenolphthaleinalkalische Reaktion vorherrschte. Man verwendete eine 20-proz. Phosgen-Toluollösung. Man rührte 1 Stunde lang, nutschte den ausgefallenen Bicyclus XVI ab und löste ihn aus Alkohol-Wasser um. Der Schmelzpunkt liegt über 350° C. Die Substanz verkohlt jedoch, wenn man sie längere Zeit bei dieser Temperatur hält. Der Bicyclus XVI ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, Eisessig, schwerer in Aceton und Benzol, schwer in Wasser.

C ₈ H ₁₀ ON ₂ S	Ber. C 45,54	H 6,37	N 17,72	S 20,28%
	Gef. ,, 45,74	,, 6,68	,, 17,43	,, 19,82%

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure. XVII.

Man erwärmte 22,14 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-diäthylester und 42 g Bariumhydroxyd in 120 cm³ Wasser und 120 cm³ Sprit zusammen 2 Stunden lang am Rückfluss. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die Lösung mit Schwefelsäure ionenfrei gemacht, vom Bariumsulfat abgenutscht und im Vakuum eingeeengt. Die freie Dicarbonensäure XVII vom Smp. 60° gibt in Benzol eine schön krystallisierende Doppelverbindung, die nur schwer das Benzol verliert.

0,95 g der Dicarbonensäure XVII wurden in 20 cm³ Wasser mit Bariumhydroxyd-lösung genau neutralisiert und darauf im Vakuum bei 50° eingeeengt. Das Bariumsalz ist leicht wasserlöslich. Nach dem Einengen im Vakuum löste man das Bariumsalz aus Wasser-Alkohol um. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 250°.

C ₇ H ₈ O ₄ SBa	Ber. S 9,85	Ba 42,20%
	Gef. ,, 9,78	,, 41,54%

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-dichlorid. XVIII.

Zu 5,7 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure, gelöst in 57 cm³ Benzol, tropfte man am Rückflusskühler 14,28 g Thionylchlorid. Nach ½ Stunde ist die Reaktion beendet. Nach dem Einengen destillierte man im Vakuum und erhielt 3 g des Disäurechlorids vom Sdp. 12 mm 135—137°.

C ₇ H ₈ O ₂ SCl ₂	Ber. S 14,12	Cl 31,24%
	Gef. ,, 14,42	,, 31,04%

2-Methyl-3,4-diurethano-thiophan. XIV. (Naegeli-Curtius'scher Abbau.)

2,7 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-dichlorid löste man in 27 cm³ Benzol. Dazu wurden 1,85 g fein pulverisiertes und mit wenig Hydrazinhydrat aktiviertes Natriumazid gegeben. Man erwärmte langsam am Rückfluss, bis die Reaktion beendet war, filtrierte vom Natriumchlorid und etwas Natriumazid ab und engte im Vakuum ein.

Der ca. 2,2 g wiegende Rückstand des Diazids XIII wurde mit 5 cm³ absolutem Alkohol versetzt und schwach erwärmt, wobei eine lebhaftere Reaktion eintrat. Nachdem die Stickstoffentwicklung beendet war, verdünnte man mit wenig Wasser, wobei das Diurethan XIV ausfiel. Es schmilzt nach dem Umlösen aus Wasser-Alkohol bei 182—183° und gibt mit dem Diurethan, das durch den gewöhnlichen Curtius'schen Abbau erhalten wurde, keine Schmelzpunktserniedrigung.

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-anhydrid. XIX.

5,7 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure wurden zusammen mit 57 cm³ Essigsäure-anhydrid 1 Stunde lang am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen der Essigsäure und des Essigsäure-anhydrids im Vakuum erhielt man im Hochvakuum das Anhydrid XIX als leicht gelbgefärbtes Öl vom Sdp. 0,04 mm 99—100°. Nach einiger Zeit begann das Anhydrid XIX zu krystallisieren.

C ₇ H ₈ O ₃ S	Ber. C 48,81	H 4,68	S 18,63%
	Gef. ,, 49,05	,, 4,69	,, 18,23%

68. Versuche zur Synthese von β -Biotin. (Vitamin H.)

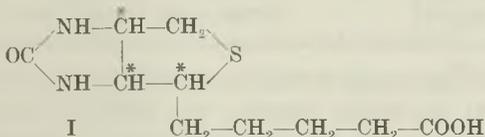
2. Mitteilung.

Synthese von *d, l*-2-(ω -Carboxybutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophanen (*d, l*- ψ - β -Biotin, *d, l*-iso- β -Biotin und *d, l*- β -Biotin)

von A. Grüssner, J.-P. Bourquin und O. Schnider.

(24. III. 45.)

In einer vorläufigen Mitteilung erwähnen *Harris* und Mitarbeiter¹⁾, dass ihnen unter Voraussetzung der von *du Vigneaud*²⁾ für das β -Biotin aufgestellten Formel I (vgl. 1. Mitteilung³⁾)



die Synthese einer optisch aktiven Verbindung gelungen sei, welche sich als mit dem natürlichen β -Biotin identisch erwiesen habe. Sie geben an, dass von den 4 Racemverbindungen, welche infolge der mit Sternchen bezeichneten 3 asymmetrischen C-Atome denkbar sind, 2 in Wegfall kommen, weil nach den Literaturangaben^{4) 5)} und nach Versuchen am mechanischen Modell zwei o-kondensierte 5-Ringe nur dann existenzfähig sind, wenn die beiden planaren Ringe in cis-Stellung zueinander stehen. Die synthetisierte, mit dem natürlichen Biotin identische Verbindung würde demgemäss einer der 4 optischen Antipoden sein, welche in den beiden möglichen Racemverbindungen enthalten sind. Die Angaben über den Gang der Synthese werden jedoch von den amerikanischen Autoren¹⁾ für später in Aussicht gestellt⁶⁾, da

“the details of procuring best yields of desired intermediates, methods of resolution and other stereochemical problems, etc., are not completely worked out to our satisfaction for a detailed publication as a journal article”.

Im Gegensatz zu den Erwartungen von *Harris* (l. c.) konnten wir nun 3 racemische Modifikationen des 2-(ω -Carboxybutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophans I darstellen, nämlich das *d, l*- β -Biotin

¹⁾ S. A. *Harris*, D. E. *Wolf*, R. *Mozingo* und K. *Folkers*, *Sci.* **97**, 447 (1943).

²⁾ D. B. *Melville*, A. W. *Meyer*, K. *Hofmann*, V. *du Vigneaud*, *J. Biol. Chem.* **146**, 487 (1943).

³⁾ 1. Mitteilung *Helv.* **28**, 510 (1945).

⁴⁾ *Linstead* und *Meade*, *Soc.* **1934**, 935; *Cook* und *Linstead*, *ibid* **1934**, 946, 956.

⁵⁾ *Grigsby*, *Hind*, *Chanley* und *Westheimer*, *Am. Soc.* **64**, 2606 (1942).

⁶⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen ist uns die auf anderem Wege durchgeführte Synthese des Biotins von *Harris* und Mitarbeitern durch eine Zusammenfassung in der *Nature* **155**, 309 (1945) bekannt geworden.

Ic und 2 isomere Verbindungen Ia und Ib, die wir als *d,l-ψ-β*-Biotin und *d,l-iso-β*-Biotin bezeichnet haben. Die Schmelzpunkte sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt. Die Mischprobe zwischen dem synthetischen *d,l-β*-Biotin und dem natürlichen optisch aktiven *β*-Biotin¹⁾ gibt eine Schmelzpunktserniedrigung von 12°.

Tabelle.
Vergleich der 3 stereoisomeren *d,l-β*-Biotine.

Substanz	Smp. der freien Säure	Smp. des Methylesters	Biologische Aktivität
1. <i>β</i> -Biotin (Naturprod.)	235—236 ^{0 2)}	166—167 ^{0 3)}	aktiv
2. <i>d,l-β</i> -Biotin	234—235 ⁰	130—132 ⁰	aktiv
3. <i>d,l-ψ-β</i> -Biotin	222 ⁰	149 ⁰	inaktiv
4. <i>d,l-iso-β</i> -Biotin	182—183 ⁰	166—167 ⁰	inaktiv

Diese 3 Antipodenpaare wurden einwandfrei als verschieden identifiziert. Sowohl die freien Säuren wie auch die Methylester geben bei der Bestimmung der Mischschmelzpunkte untereinander starke Schmelzpunktserniedrigungen. Dementsprechend müssen ein, bzw. zwei Racemate in der *cis*-Form und zwei, bzw. ein Racemat in der *trans*-Form vorliegen. Da jedoch die 3 Racemate unter ziemlich mild verlaufenden Reaktionsbedingungen nebeneinander entstehen, ist das Vorhandensein einer grossen Spannung der *trans*-Modifikation kaum wahrscheinlich.

Um das stereochemische Problem weiter abzuklären, werden die 4 möglichen racemischen *β*-Biotine durch die schematischen Formeln A bis D wiederzugeben versucht. In den Schemata A und B stehen beide Ringe in *cis*-Stellung zueinander. Die Seitenkette ist das eine Mal oberhalb (A), das andere Mal unterhalb (B) der Ebene des Schwefelringes gezeichnet. Dasselbe gilt für die beiden *trans*-Formen C und D. Wird der Schwefelring durch Eliminierung des Schwefels geöffnet, so reduzieren sich infolge Wegfalles eines Asymmetriezentrums die möglichen Modifikationen auf die beiden racemischen Imidazolidon-Verbindungen E und F (Desthiobiotine).

Es gelang *du Vigneaud*⁴⁾, aus dem natürlichen optisch aktiven *β*-Biotin-methylester durch Abspaltung des Schwefels den optisch aktiven Desthiobiotin-methylester vom Smp. 69—70° darzustellen.

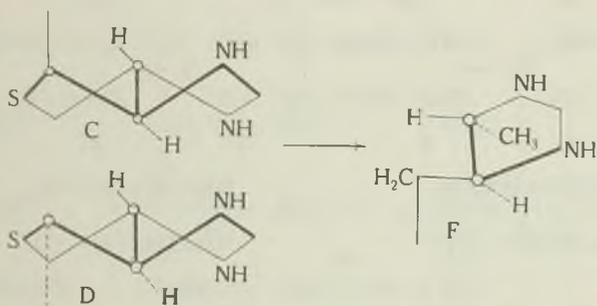
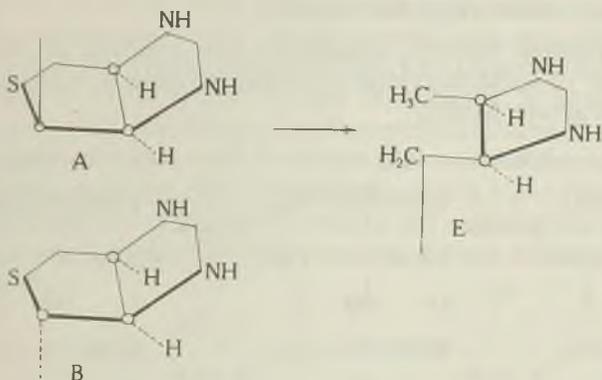
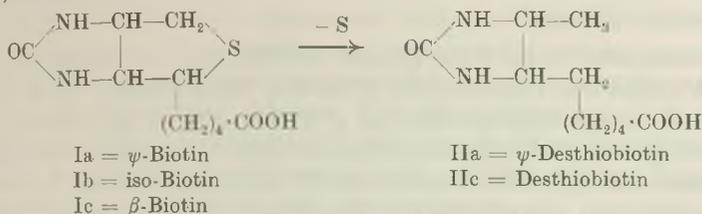
¹⁾ Das optisch aktive Vergleichspräparat verdanken wir Herrn Prof. Dr. T. Reichstein, Basel.

²⁾ Das optisch aktive Vergleichspräparat verdanken wir Herrn Prof. Dr. T. Reichstein, Basel.

³⁾ *V. du Vigneaud, K. Hofmann, D. B. Melville und P. György, J. Biol. Chem.* **140**, 643 und 763 (1941).

⁴⁾ *V. du Vigneaud, D. B. Melville, K. Folkers, D. E. Wolf, R. Mozingo und J. C. Keresztesy mit S. A. Harris, J. Biol. Chem.* **146**, 475 (1943).

Dieses Desthiobiotin ist biologisch aktiv auf *Saccharomyces cerevisiae*¹⁾.



Wir konnten nach *du Vigneaud*²⁾ aus dem *d,l*- ψ -Biotin Ia ein *d,l*-Desthiobiotin vom Smp. 148—149^o erhalten und bezeichnen es als *d,l*- ψ -Desthiobiotin IIa. Dieses *d,l*- ψ -Desthiobiotin ist auf *Saccharomyces cerevisiae* biologisch unwirksam.

Andererseits wurde von uns ein synthetisches *d,l*-Desthiobiotin IIc vom Smp. 141—142^o dargestellt³⁾, welches die von *du Vigneaud*

¹⁾ *V. du Vigneaud, K. Dittmer, D. B. Melville, Sci. 99, 203 (1944).*

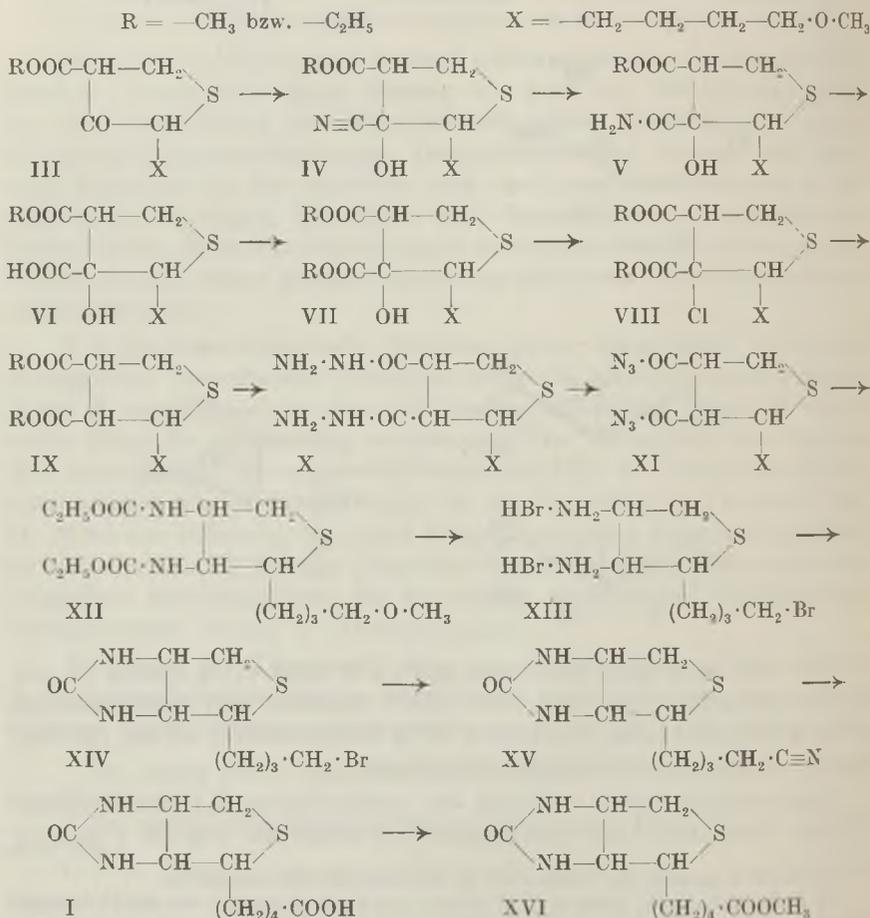
²⁾ *D. B. Melville, K. Dittmer, G. B. Brown und V. du Vigneaud, Sci. 98, 497 (1943).*

³⁾ Über die Synthese des biologisch aktiven *d,l*-Desthiobiotins siehe nächste Mitteilung.

angegebene biologische Aktivität besitzt. Die Mischprobe des *d,l*- ψ -Desthiobiotins und des *d,l*-Desthiobiotins zeigte eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es uns gelungen ist, 3 der 4 möglichen racemischen β -Biotine darzustellen. Es kann mit Sicherheit gesagt werden, dass im β -Biotin und im ψ - β -Biotin je ein Vertreter der möglichen racemischen *cis*- bzw. *trans*-bicyclischen Modifikationen vorliegt. Die Zugehörigkeit des *iso*- β -Biotins, des dritten der 4 möglichen stereoisomeren Racemate, konnte wegen Materialmangel noch nicht abgeklärt werden.

Die Synthese verläuft, ausgehend von dem von *H. Schmid*¹⁾ beschriebenen 2-(ω -Methoxybutyl)-3-oxo-thiophan-4-carbonsäure-ester III über folgende Stufen:

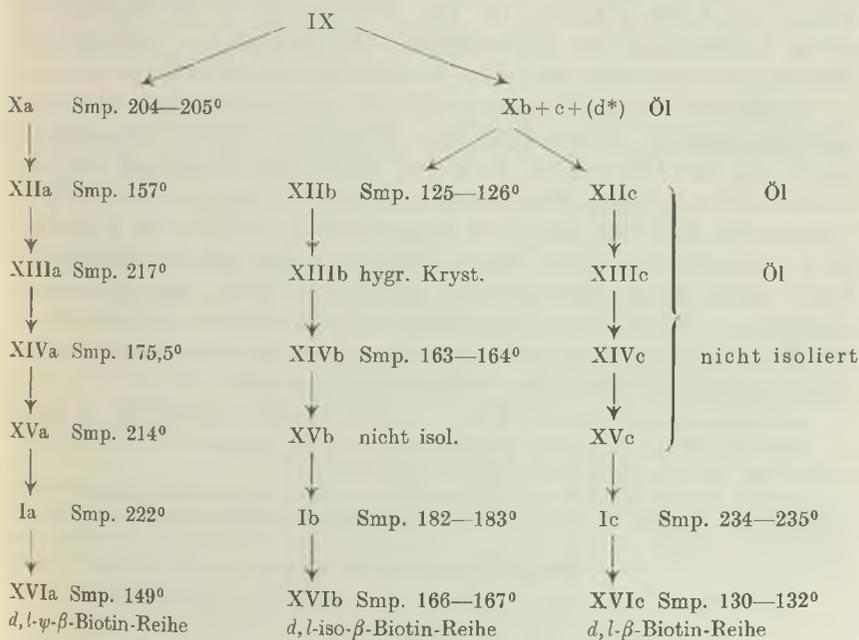


¹⁾ *H. Schmid*, *Helv.* **27**, 128 (1944).

Der Thiophanon-carbonsäure-ester III wurde mit Kaliumcyanid und Salzsäure in das krystallisierte Cyanhydrin IV übergeführt. Dieses konnte durch Kochen mit verdünnter Salzsäure über das Säureamid V zur Carbonsäure VI verseift und zum Oxy-dicarbonsäure-diester VII verestert werden. Die Zwischenstufen V und VI wurden als krystallisierte Verbindungen isoliert. Die Oxygruppe von VII wurde mit Hilfe von Thionylchlorid in Pyridin durch Chlor ersetzt und das Chlor der so erhaltenen Verbindung VIII mit Zinkstaub in Essigsäure in Gegenwart von Natriumjodid wegreduziert.

Die ganze Synthese vom Thiophanon-carbonsäureester III bis zum Dicarbonsäure-diester IX wurde sowohl mit dem Methyl-ester als auch mit dem Äthylester durchgeführt. Der Dicarbonsäure-diester IX wurde mit Hydrazinhydrat in das Dihydrazid X umgewandelt.

Die folgende Tabelle bringt eine Zusammenstellung der Synthese mit den Schmelzpunkten der Vertreter der stereoisomeren Reihen. In der a-Reihe resultiert als Endprodukt das *d, l-ψ-β*-Biotin Ia, in der b-Reihe das *d, l*-iso-*β*-Biotin Ib und in der c-Reihe das *d, l-β*-Biotin Ic. Die vierte mögliche Modifikation (d) konnte bisher noch nicht isoliert werden.



*) Die 4. Modifikation (d) konnte bisher nicht isoliert werden.

a-Reihe. Synthese von *d, l-ψ-β*-Biotin Ia. Das aus dem Dicarbonsäure-ester IX erhaltene Dihydrazid Xa gab nach dem Curtius'schen Abbau über das Diazid XI das Diurethan XIIa,

welches mit Bromwasserstoffsäure in das Diamino-dihydrobromid XIIIa übergeführt wurde, wobei die Methoxygruppe in der Seitenkette gleichzeitig durch Brom ersetzt wird. Nach dem Ringschluss mit Phosgen konnte der Bicyclus XIVa erhalten werden, aus welchem durch Kochen mit Kaliumcyanid in Alkohol das Nitril XVa gewonnen wurde. Nach alkalischer Verseifung und Ansäuern erhielten wir das *d,l*- ψ - β -Biotin Ia, welches mit Diazomethan in den Methylester XVIa übergeführt wurde. Sowohl die freie Säure als auch der Methylester waren auf *Saccharomyces cerevisiae* unwirksam.

b-Reihe. Synthese von *d,l*-iso- β -Biotin Ib. Nach der Abscheidung des krystallisierten Dihydrazids Xa wurde die ölige Mutterlauge Xb, c, d, auf die gleiche Weise wie in der a-Reihe in das Diurethan XIIb, c, d übergeführt. Durch chromatographische Trennung des öligen Diurethangemisches wurde das krystallisierte Diurethan XIIb isoliert. Nach Behandeln mit Bromwasserstoffsäure wurde eine hygroskopische, krystallisierte Masse XIIIb erhalten, welche nach Ringschluss mit Phosgen den Bicyclus XIVb gab. Die krystallisierte Verbindung wurde mit Kaliumcyanid in das Nitril XVb übergeführt, auf dessen Isolierung verzichtet wurde, und gab nach Verseifung mit Alkali das *d,l*-iso- β -Biotin Ib. Den Methylester XVIIb erhielten wir durch Veresterung mit Diazomethan. Im biologischen Test auf *Saccharomyces cerevisiae* war die Iso-Verbindung unwirksam.

c-Reihe. Synthese von *d,l*- β -Biotin Ic. Nach der chromatographischen Abtrennung des Diurethans XIIb (Benzoleluat) wurde das mit Chloroform erhaltene Eluat ohne Isolierung der Zwischenstufen denselben Reaktionen unterworfen, wie dies in der a- bzw. b-Reihe der Fall war. Das Verseifungsprodukt, welches das *d,l*- β -Biotin Ic enthielt, wurde mit Diazomethan verestert und der Methylester XVIIc durch chromatographische Reinigung isoliert. Aus dem reinen Methylester wurde durch Verseifung das krystallisierte *d,l*- β -Biotin Ic erhalten, welches sowohl auf *Saccharomyces cerevisiae* wie auf *Lactobacillus casei* die erwartete Biotinwirkung zeigte.

Die Auswertungen wurden in unserer mikrobiologischen Abteilung (Dr. M. Walter und Fräulein I. Weiss) ausgeführt und von Herrn Prof. Dr. Schopfer, Bern bestätigt. Wir danken ihm auch an dieser Stelle für seine Bemühungen.

Bei der Bereitstellung der vielen Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte haben die Herren Dr. Azelrod, Dr. Rey-Bellel, Dr. Roniger und Dr. Urban tatkräftig mitgewirkt.

Experimenteller Teil.

2-(ω -Methoxybutyl)-3-oxy-3-cyan-thiophan-4-carbonsäure-äthylester IV.

Zu einer Lösung von 193 g Thiophanon-carbonsäure-ester III¹⁾ in 400 cm³ Äther wurden 59,5 g pulverisiertes Kaliumcyanid gegeben. Unter Rühren und Eiskühlung wurden 78,8 cm³ konz. Salzsäure innerhalb von 8 Stunden zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht in Eiswasser stehen gelassen und das auskrystallisierte Cyanhydrin

¹⁾ H. Schmid, Helv. 27, 128 (1944).

mit Kaliumchlorid von der Ätherlösung durch Absaugen getrennt. Das Cyanhydrin wurde vom Kaliumchlorid durch Auflösen in Chloroform getrennt, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum bei 30° Badtemperatur zur Trockne gebracht. Als Rückstand wurden 123 g vom Smp. 88° korr. gewogen. Aus der Ätherlösung krystallisieren nach Eindampfen noch 11 g Cyanhydrin aus. Die Ausbeute beträgt somit 134 g = 63,2%. Der ölige Rückstand, 87 g, wurde wiederum mit der entsprechenden Menge Kaliumcyanid wie oben angesetzt und ergab nochmals 35 g reines Cyanhydrin. Bei wiederholtem Einsetzen des öligen Rückstandes kann die Ausbeute praktisch die theoretisch berechnete erreichen. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther ergab die Analyse folgende Werte:

$C_{13}H_{21}O_4NS$	Ber. C 54,30	H 7,35%
	Gef. „ 54,52	„ 7,25%

Methylester: Smp. 81,5—83,5° korr.

$C_{12}H_{19}O_4NS$	Ber. C 52,72	H 7,00	N 5,12%
	Gef. „ 52,68	„ 7,07	„ 5,14%

2-(ω -Methoxybutyl)-3-oxy-thiophan-3,4-dicarbon säure-diäthylester VII.

145 g Cyanhydrin IV wurden in einem Gemisch von 300 cm³ konz. Salzsäure, 150 cm³ Wasser und 550 cm³ Alkohol 48 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde bei 50° Badtemperatur im Vakuum eingedampft und durch abermaliges Abdampfen mit absolutem Alkohol getrocknet. Nach Auflösen des Rückstandes in absolutem Alkohol konnten durch Filtrieren 21,2 g Ammoniumchlorid = 79,8% abgetrennt werden. Die alkoholische Lösung wurde mit absolutem Alkohol auf 1000 cm³ aufgefüllt und unter Eiskühlung mit trockenem Salzsäuregas gesättigt. Nach 24-stündigem Stehen wurde der Alkohol im Vakuum abgedampft und der Rückstand darauf nochmals mit Hilfe von Alkohol und Salzsäure verestert. Nach Einengen der alkoholischen Lösung wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Benzollösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert und ergab 96,6 g Oxyester VII vom Sdp._{0,07 mm} 145—147°. Ausbeute: 57,3%.

$C_{13}H_{20}O_6S$	Ber. C 53,87	H 7,83	S 9,58%
	Gef. „ 53,75	7,89	„ 9,53%

Dimethylester: Sdp._{0,09 mm} 146—149°.

$C_{13}H_{22}O_6S$	Ber. C 50,96	H 7,23	—OCH ₃ 30,38%
	Gef. „ 51,16	„ 7,38	„ 29,73%

Aus dem Destillationsrückstand wurde eine krystallisierte Verbindung isoliert, welche sich als 2-(ω -Methoxybutyl)-3-oxy-thiophan-3-carbonsäureamid-4-carbonsäure-äthylester V erwies. Sie schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther bei 123—124° korr.

$C_{13}H_{25}O_5NS$	Ber. C 51,13	H 7,59%
	Gef. „ 51,12	„ 7,66%

Aus der Natriumhydrogencarbonatlösung fällt beim Ansäuern eine feste Substanz aus, welche den 2-(ω -Methoxybutyl)-3-oxy-thiophan-3-carbonsäure-4-carbonsäure-äthylester VI darstellt. Es wurden 27 g erhalten. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther war der Smp. 113—114° korr.

$C_{13}H_{22}O_6S$	Ber. C 50,96	H 7,23	S 10,45%
	Gef. „ 50,76	„ 7,32	„ 10,43%

2-(ω -Methoxybutyl)-3-chlor-thiophan-3,4-dicarbon säure-diäthylester VIII.

114 g Oxy-dicarbon säure-ester VII wurden in 236 cm³ Chloroform gelöst und mit 54,3 cm³ absolutem Pyridin und 47,2 cm³ Thionylchlorid unter Eiskühlung versetzt. Die

Lösung wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur und $\frac{1}{2}$ Stunde bei 50—60° gehalten und am Ende noch 10 Minuten gekocht. Die Gasentwicklung hört nie vollständig auf. Nach Abkühlung wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Wasser und eiskalter Hydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Teilvakuum eingedampft. Der Chloresther siedet unter 0,03 mm bei 138—143° und wurde in einer Ausbeute von 102,6 g = 85,3% erhalten.

$C_{15}H_{25}O_5SCl$	Ber. C 51,05	H 7,14	Cl 10,04%
	Gef. „ 50,46	„ 7,03	„ 10,11%

Dimethylester: Sdp._{0,03 mm} 134—137°.

$C_{13}H_{21}O_5SCl$	Ber. C 48,07	H 6,51%
	Gef. „ 48,39	„ 6,71%

2-(ω -Methoxybutyl)-thiophan-3,4-dicarbon säure-diäthylester IX.

102,5 g Chloresther VIII wurden in 1520 cm³ 80-proz. Essigsäure gelöst und mit 68,2 g Kaliumjodid versetzt. Bei einer Temperatur von maximal 20—25° wurden unter Rühren 460 g Zinkstaub (*Merck*) innert 4 Stunden in kleinen Portionen eingetragen. Nach Stehenlassen über Nacht wurde vom auskrystallisierten Zinkacetat filtriert, mit 80-proz. Essigsäure nachgewaschen und die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Benzol verteilt und die Benzollösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die noch mit Wasser neutralgewaschene Benzollösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es wurden 89 g Dicarbon säure-ester vom Sdp._{0,03 mm} 148—150° erhalten, was einer Ausbeute von 94,5% entspricht.

$C_{15}H_{26}O_5S$	Ber. C 56,57	H 8,22	S 10,07%
	Gef. „ 55,99	„ 7,92	„ 9,53%

Dimethylester: Sdp._{0,03 mm} 141—143°.

$C_{13}H_{22}O_5S$	Ber. C 53,76	H 7,63	S 11,04%
	Gef. „ 53,45	„ 7,49	„ 10,89%

2-(ω -Methoxybutyl)-thiophan-3,4-dicarbon säure-dihydrazid Xa.

89 g Dicarbon säure-diäthylester IX wurden in 460 cm³ Methanol mit 56,2 g Dihydrazinhydrat 72 Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich das Dihydrazid Xa in farblosen Nadeln ab und zeigt einen Schmelzpunkt von 204—205° korr. Dasselbe Dihydrazid wird auch aus dem entsprechenden Dimethylester erhalten. Die nicht krystallisierenden Mutterlaugen werden später bei der Herstellung von XIIb und c besprochen. Die Analyse ergab:

$C_{11}H_{22}O_3N_4S$	Ber. C 45,49	H 7,63	N 19,29%
	Gef. „ 45,37	„ 7,63	„ 19,63%

2-(ω -Methoxybutyl)-3,4-diurethano-thiophan. XIIa.

13,4 g Dihydrazid Xa wurden in 38,5 cm³ 3-n. Salzsäure gelöst, mit 370 cm³ peroxydfreiem Äther überschichtet und unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz 8,13 g Natriumnitrit in 46 cm³ Wasser langsam zuge tropft. Die Reaktionstemperatur betrug 0 bis +2°. Die Ätherschicht wurde im Scheidetrichter abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und bei 25° im Vakuum zur Trockne gebracht. Das ölige Diazid wurde mit 324 cm³ absolutem Alkohol versetzt und auf 70° erwärmt. Bei 65° fing die Stickstoffabspaltung an und war in ca. 30 Minuten beendet. Die alkoholische Lösung wurde mit demselben Volumen Wasser versetzt. Beim Abkühlen krystallisiert das Diurethano XIIa in einer Ausbeute von 8 g entsprechend 51,2% der Theorie aus. Die feinen farblosen Nadeln zeigten einen Smp. von 157° korr. Die noch teilweise krystallisierenden Mutterlaugen wurden bisher nicht eingehend untersucht.

$C_{15}H_{28}O_5N_2S$	Ber. C 51,68	H 8,10	N 8,04	S 9,20%
	Gef. „ 51,72	„ 8,20	„ 8,16	„ 9,12%

2-(ω -Brombutyl)-3,4-diamino-thiophan-dihydrobromid XIIIa.

7,0 g Diurethan XIIIa wurden in 80 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure auf 120 bis maximal 123° erwärmt. Bei 90° Innentemperatur begann die Kohlendioxydabspaltung, welche nach 40 Minuten beendet war. Um die Methoxygruppe vollständig zu verseifen, ist es am vorteilhaftesten, eine weitere Stunde auf diese Temperatur zu erhitzen. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum bei 40—50° zur Trockne gebracht, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit einer Spur Kohle entfärbt und im Vakuum eingedampft. Nach Anreiben mit Methanol und Absaugen wurden 6 g Krystallisat erhalten. Nach Umlösen aus wenig Wasser und Aceton zeigt es den Schmelzpunkt von 217° korr.

C ₈ H ₁₉ N ₂ SBr ₃	Ber. N 6,75	Br 57,77	S 7,72%
	Gef. ,, 6,91	,, 56,35	,, 7,52%

2-(ω -Brombutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan XIVa.

6 g Diamino-dihydrobromid XIIIa wurden in 3 cm Wasser gelöst, mit 29 cm³ n. Natriumhydroxydlösung versetzt und unter Eiskühlung und Rühren mit 8,45 cm³ Toluol-Phosgenlösung (20% Phosgen) und 35 cm³ n. Natronlauge unter gleichzeitigem Eintropfen der Lauge und der Toluol-Phosgenlösung so versetzt, dass das p_H der Lösung stets 7—8 betrug. Das Reaktionsprodukt wurde nach Zugabe von Eisessig im Vakuum zur Trockne gebracht und mit wenig Wasser angerührt. Das in Wasser schwerlösliche Produkt zeigte nach Umlösen aus Methanol einen Schmelzpunkt von 175,5° korr. Die Ausbeute betrug 4,2 g.

C ₉ H ₁₅ ON ₂ BrS	Ber. C 38,71	H 5,42	N 10,03	Br 28,62	S 11,48%
	Gef. ,, 38,91	,, 5,44	,, 10,44	,, 28,51	,, 11,64%

2-(ω -Cyanbutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan XVa.

1,5 g 2-(ω -Brombutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan XIVa wurden in 20 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g Kaliumcyanid in 1 cm³ Wasser auf dem Dampfbad 20 Stunden gekocht. Die alkoholische Lösung wurde im Vakuum eingedampft, mit 10 cm³ Wasser angerieben, die Krystalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es wurden 0,9 g vom Smp. 194—198° erhalten. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser und Methanol-Isopropylalkohol stieg der Schmelzpunkt auf 210—212° korr.

C ₁₀ H ₁₅ ON ₃ S	Ber. C 53,35	H 6,71	N 18,7	S 14,25%
	Gef. ,, 53,04	,, 6,59	,, 18,1	,, 14,36%

2-(ω -Carboxybutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan.
d, l- ψ - β -Biotin Ia.

220 mg Nitril XVa wurden mit 4 cm³ n. Natronlauge 1 Stunde auf 70° erwärmt. Die klare Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gestellt und abgekühlt, worauf das *d, l*- ψ - β -Biotin krystallisiert ausfiel. Nach dem Umlösen aus Wasser zeigte es den Schmelzpunkt von 221—222° korr. und ergab folgende Analysenwerte:

C ₁₀ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	Ber. C 49,20	H 6,61	N 11,46	S 13,10%
	Gef. ,, 49,03	,, 6,74	,, 11,42	,, 13,35%

Der mit Diazomethan hergestellte *d, l*- ψ - β -Biotin-methylester XVIa zeigte nach Umlösen aus Methanol einen Schmelzpunkt von 149° korr.

C ₁₁ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	Ber. C 51,19	H 7,03	N 10,83%
	Gef. ,, 50,75	,, 6,76	,, 10,50%

4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-pentyl)-2-oxo-tetrahydro-imidazol.
d, l- ψ -Desthiobiotin IIa.

100 mg *d, l*- ψ - β -Biotin Ia wurden in 30 cm³ 0,5-proz. Sodalösung gelöst und mit 5 g bei 50° hergestelltem Raney-Nickel während 15 Minuten auf 75° erhitzt. Nach Abkühlen, Zentrifugieren, Waschen der Nickelabscheidung mit 4 cm³ Sodalösung und zwei-

maligem Waschen mit Wasser wurde die Lösung mit Salzsäure angesäuert und im Vakuum auf ein Volumen von 4—5 cm³ eingengt. Es kristallisierten 70 mg *d, l*-ψ-Desthio-biotin aus, welches nach Umlösen aus Wasser einen Schmelzpunkt von 148—149° korr. zeigt.

C ₁₀ H ₁₈ O ₃ N ₂	Ber. C 56,05	H 8,47%
	Gef. ,, 56,10	,, 8,30%

Methylester: Smp. 96—97° korr.

2-(ω-Methoxybutyl)-3,4-diurethano-thiophan XIIb.

65 g nicht kristallisierende Dihydrazid-Mutterlaugen, welche nach Abtrennung von Xa und nach Eindampfen des Alkohols zurückblieben, wurden in 193 cm³ 3-n. Salzsäure gelöst, mit 1900 cm³ peroxydfreiem Äther überschichtet und unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 40,5 g Natriumnitrit in 200 cm³ Wasser versetzt. Das entstandene Diazid wurde mit Alkohol wie bei der Darstellung von XIIa erwärmt und die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wog 60 g und wurde auf einer Säule von 1500 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Benzol- und Benzol-Äther-(1:1)-Eluat kristallisierte in feinen Nadeln und zeigte nach Umlösen aus Benzol-Petroläther einen Schmelzpunkt von 125—126° korr. Es konnten 4,5 g dieses Diurethans XIIb isoliert werden. Das Chloroformeluat des Chromatogramms, welches 15 g wog und nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, wird später in der c-Reihe bei der Herstellung des racemischen β-Biotins erwähnt.

C ₁₅ H ₂₈ O ₅ N ₂ S	Ber. C 51,68	H 8,10	S 9,20%
	Gef. ,, 51,48	,, 7,98	,, 9,32%

2-(ω-Brombutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan XIVb.

1,8 g Diurethan XIIb wurden in 30 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stunden auf 120—125° erwärmt, im Vakuum bei 50° Badtemperatur zur Trockne gebracht, in Wasser gelöst, mit 0,1 g Kohle entfärbt, filtriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand stellte eine hygroskopische Krystallmasse dar (XIIb), welche ohne Isolierung in 10 cm³ n. Natronlauge gelöst und mit 4 cm³ Toluol-Phosgenlösung (20% Phosgen) und 10 cm³ n. Natronlauge versetzt wurde. Nach Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Nach Einengen der Chloroformlösung kristallisierte das 2-(ω-Brombutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan XIVb aus. Die aus Methanol umgelösten Krystalle zeigten einen korrigierten Schmelzpunkt von 163—164° und gaben mit XIVa vom Smp. 175,5° eine Schmelzpunktserniedrigung von 30°.

C ₉ H ₁₅ ON ₂ BrS	Ber. C 38,71	H 5,42	Br 28,62%
	Gef. ,, 38,69	,, 5,53	,, 28,97%

2-(ω-Carboxybutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan.
d, l-iso-β-Biotin Ib.

400 mg 2-(ω-Brombutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan XIVb wurden 20 Stunden in 20 cm³ absolutem Alkohol mit einer Lösung von 100 mg Kaliumcyanid in 0,5 cm³ Wasser am Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der Lösung zur Trockne wurde der Rückstand mit 5 cm³ n. Natronlauge 2 Stunden auf 90° erwärmt. Nach Filtration der alkalischen Lösung, Ansäuern mit Salzsäure auf congosaure Reaktion und Eindampfen zur Trockne wurde der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen, die Lösung durch Filtration von anorganischen Salzen getrennt und abermals eingengt. Der mit wenig Wasser angeriebene Rückstand kristallisierte nach kurzer Zeit und zeigte nach Umlösen aus Wasser einen Schmelzpunkt von 182—183° korr.

C ₁₀ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	Ber. C 49,20	H 6,61%
	Gef. ,, 49,38	,, 6,69%

Der mit Diazomethan bereitete Methylester XVIIb schmolz nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 166—167° korr.

2-(*o*-Carbomethoxybutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan.
d, l- β -Biotin-methylester XVIc.

Das bei der chromatographischen Trennung der Urethane erhaltene Chloroformeluat, 15 g (XIIIc), wurde mit 200 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stunden auf 120—125° erwärmt und nach Eindampfen zur Trockne und Auflösen in Wasser mit 2 g Kohle entfärbt. Der nach Eindampfen der wässerigen Lösung erhaltene Sirup (12 g) enthält das Diamino-dihydrobromid XIIIc, dessen Isolierung nicht versucht wurde.

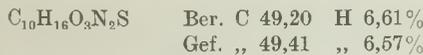
12 g Sirup XIIIc wurden in 58 cm³ n. Natronlauge gelöst und mit 17 cm³ Toluol-Phosgenlösung (20-proz.) und 60 cm³ n. Natronlauge wie bei der Herstellung der isomeren Verbindung XIVa versetzt. Der nach Eindampfen der Lösung zurückbleibende Rückstand wurde mit Chloroform ausgezogen und der nach dem Einengen der Chloroformlösung erhaltene Sirup mit 1,1 Mol Kaliumcyanid in Alkohol 20 Stunden gekocht. Nach Abdampfen des Alkohols wurde das rohe Cyanid mit verdünnter Natronlauge durch zwei-stündiges Erwärmen auf 90° verseift. Die filtrierte alkalische Lösung wurde nach Ansäuern mit Salzsäure im Vakuum zur Trockne gebracht und durch 3-maliges Abdampfen mit Methanol vollständig getrocknet. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und die Lösung mit Diazomethan verestert. Der nach Eindampfen der Lösung zurückbleibende Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und von unlöslichen festen Anteilen filtriert. Der acetonlösliche Teil wog nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 7,2 g. Der dunkelbraune Sirup wurde in 500 cm³ Benzol gelöst und auf 210 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Zum Eluieren wurden für jede Fraktion je 250 cm³ Lösungsmittel verwendet.

Fraktion Nr.	Lösungsmittel	g	Prüfung auf biolog. Aktivität*)
1—15	Benzol	Öl 0,75	inaktiv
16—27	Chloroform	„ 1,88	45 mg rac. Biotin
28—31	Aceton	„ 0,75	20 mg „
32—40	Aceton	Smp. 120—30° 0,11	110 mg „
41—45	Aceton : Methanol (8 : 2)	Öl 0,2	4 mg „
46—53	„ „	„ 0,58	29 mg „
54—60	Aceton : Methanol (1 : 1)	„ 2,09	inaktiv
61—70	Methanol	„ 0,7	inaktiv

*) Die zur Chromatographie eingesetzten 7,2 g enthielten nach der Auswertung von Prof. Dr. Schopfer 274 mg racemisches Biotin. Die Auswertungen der einzelnen Fraktionen wurden in unserem Laboratorium ausgeführt.

Die Fraktionen 32—40 wurden zusammen aus Essigester umkristallisiert und der so erhaltene *d, l*- β -Biotin-methylester XVIc zeigte einen Schmelzpunkt von 130—132° korr. Es wurden 105 mg erhalten.

Das aus dem Methylester XVIc durch Verseifen mit verdünnter Natronlauge erhaltene *d, l*- β -Biotin Ic schmolz nach Umlösen aus Wasser bei 234—235° korr. Die Mischprobe mit optisch aktivem natürlichem β -Biotin gab eine Schmelzpunktserniedrigung von 12°.



Wissenschaftliches Laboratorium der
F. Hoffmann-La Roche & Co., A.-G., Basel.

69. Versuche zur Synthese des β -Biotins. (Vitamin H.)

3. Mitteilung.

Synthese von 4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-pentyl)-2-oxo-tetrahydroimidazol und 4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-butyl)-2-oxo-tetrahydroimidazol (*d,l*-Desthiobiotin und *d,l*-nor-Desthiobiotin)

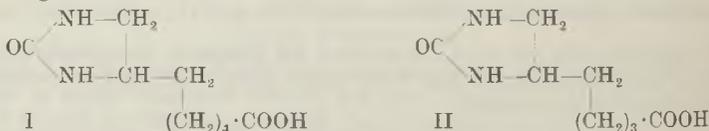
von J.-P. Bourquin, O. Schnider und A. Grüssner.

(24. III. 45.)

In der 2. Mitteilung¹⁾ wurden die beiden möglichen stereoisomeren racemischen Desthiobiotine, das *d,l*- ψ -Desthiobiotin und das *d,l*-Desthiobiotin in bezug auf ihre Zugehörigkeit zu den stereoisomeren β -Biotinen besprochen. Die folgende Tabelle orientiert über die Schmelzpunkte und das mikrobiologische Verhalten dieser Verbindungen an Kulturen von *Saccharomyces cerevisiae*²⁾ im Vergleich zu dem Desthiobiotin, das von *du Vigneaud* aus natürlichem β -Biotin erhalten worden war.

Substanz	Smp. der freien Säure	Smp. des Methylesters	Biologische Aktivität
1. Natürliches, optisch aktives Desthiobiotin (<i>du Vigneaud</i>)	156—158 ^{0 3)}	69—70 ^{0 4)}	aktiv
2. Synthetisches <i>d,l</i> -Desthiobiotin	141—142 ⁰	63—65 ⁰	aktiv
3. Synthetisches <i>d,l</i> - ψ -Desthiobiotin ⁵⁾	148—149 ⁰	96—97 ⁰	inaktiv

*Du Vigneaud*⁶⁾ hat auch die zwei niedrigeren Homologen des *d,l*-Desthiobiotins und des *d,l*-nor-Desthiobiotins, nämlich das 5-(ω -Carboxy-n-pentyl)-2-oxo-tetrahydroimidazol I und das 5-(ω -Carboxy-n-butyl)-2-oxo-tetrahydroimidazol II dargestellt und biologisch unwirksam gefunden⁶⁾.



Es ist uns gelungen, das biologisch aktive Desthiobiotin III, das von *du Vigneaud* aus natürlichem β -Biotin durch Entschwefelung mit

¹⁾ 2. Mitteilung, Helv. 23, 517 (1945).

²⁾ K. Dittmer, D. B. Melville und V. du Vigneaud, Sci. 99, 204 (1944).

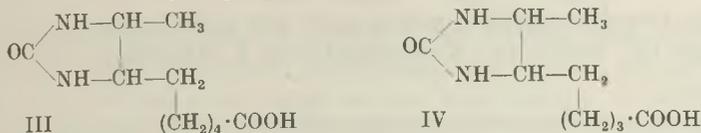
³⁾ D. B. Melville, Am. Soc. 66, 1422 (1944).

⁴⁾ V. du Vigneaud, D. B. Melville, K. Folkers, D. E. Wolf, R. Mozingo, J. C. Kesztesy und S. A. Harris, J. Biol. Chem. 146, 475 (1943).

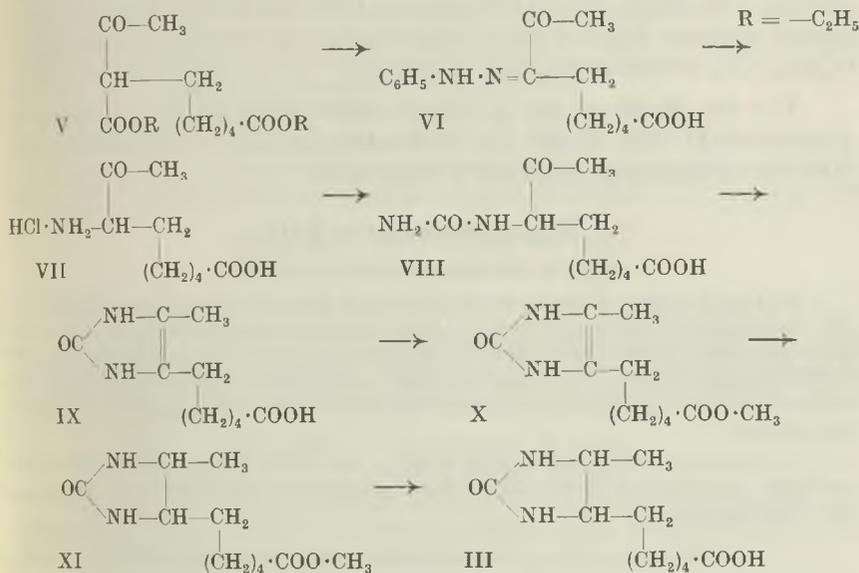
⁵⁾ Siehe 2. Mitteilung, Helv. 28, 517 (1945).

⁶⁾ V. du Vigneaud und K. Dittmer, Sci. 100, 130 (1944).

Raney-Nickel erhalten worden war, in Form der Racemverbindung auch auf synthetischem Wege darzustellen. Nach dem gleichen Gang wurde auch das *nor*-Desthiobiotin IV erhalten, welches in der Seitenkette um eine Methylengruppe ärmer ist.



Die biologische Prüfung¹⁾ dieser zwei Substanzen zeigte, dass das synthetische *d,l*-Desthiobiotin auf *Saccharomyces cerevisiae* β -Biotinwirkung ausübt. Dagegen ist das *d,l*-*nor*-Desthiobiotin völlig inaktiv.



Unsere Synthese ging vom α -Aceto-korksäure-diäthylester V aus, welchen wir aus Acetessigester und ω -Brom-capronsäure-äthylester erhielten. Er ging beim Verrühren mit Kalilauge und Kuppeln mit diazotiertem Anilin in das 7-Phenylhydrazon der 7,8-Diketo-pelargonsäure VI über. Das Phenylhydrazon VI wurde in salzsaurer Lösung unter gewöhnlichem Druck bei Anwesenheit von Palladiumkohle katalytisch zum Amino-hydrochlorid VII hydriert. Mit Kaliumcyanat wurde das Hydrochlorid der 7-Amino-8-keto-pelargonsäure VII in das entsprechende Ureid VIII übergeführt, welches sofort unter Wasserabspaltung und Ringschluss das Imidazolon IX lieferte. Die freie Säure IX wurde mit Methanol und Salzsäuregas zum Methylester X

¹⁾ Die Auswertung wurde in unserer mikrobiologischen Abteilung (Dr. M. Walter und Fräulein I. Weiss) ausgeführt. Das Ergebnis wurde von Herrn Prof. Dr. Schöpfer in Bern, dem wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen, bestätigt.

verestert und bei 200° unter 230 Atm. H₂-Druck mit Kieselgur-Nickel zum Imidazolidon-methylester XI hydriert. Mit Bariumhydroxyd konnte der Methylester des *d,l*-Desthiobiotins XI zum *d,l*-Desthiobiotin III verseift werden.

Die Druckhydrierung gelang auch mit dem Natriumsalz des Imidazolons IX, wobei das Natriumsalz des *d,l*-Desthiobiotins erhalten wurde.

Das in guter Ausbeute erhaltene *d,l*-Desthiobiotin III zeigte nach mehrmaligem Umlösen aus Wasser oder Isopropylalkohol den unveränderten Schmelzpunkt von 134,5—135°, klarer Schmelzpunkt ab 145° (*Kofler-Block* 141—142°). Aus der Mutterlauge konnte ein Krystallisat vom Smp. 154—155°, sint. ab 146° (*Kofler-Block* 160—162°), isoliert werden. Beide Verbindungen gaben die für das Desthiobiotin C₁₀H₁₈O₃N₂ errechneten Analysenwerte.

Für die Synthese des *d,l*-nor-Desthiobiotins IV wurde als Ausgangsprodukt an Stelle des ω -Brom-capronsäure-äthylesters der δ -Brom-valeriansäure-äthylester verwendet.

Experimenteller Teil.

α -Aceto-korksäure-diäthylester V.

Zu 4,6 g Natrium, gelöst in 80 cm³ absolutem Äthanol, wurden unter Eiskühlung 52 g Acetessigester und hierauf 44,6 g ω -Brom-capronsäure-ester zugetropft. Nach Zugabe einer Spur Natriumjodid wurde am Rückfluss bei einer Temperatur von 80—90° 9 Stunden lang erwärmt. Vom Natriumbromid wurde abgenutscht und wie üblich aufgearbeitet, wobei 73 g α -Aceto-korksäure-diäthylester V vom Sdp._{12 mm} 185—187° erhalten wurden.

α -Aceto-pimelinsäure-diäthylester. Aus 105 g δ -Brom-valeriansäure-ester und 130 g Acetessigester wurden 32 g α -Aceto-pimelinsäure-diäthylester vom Sdp._{12 mm} 175—179° erhalten.

7-Phenylhydrazon der 7,8-Diketo-pelargonsäure VI.

In Anlehnung an die von *Feofilaktov*¹⁾ für Monocarbonsäuren beschriebene Methode wurden unter Eiskühlung 27,2 g α -Aceto-korksäure-ester während 24 Stunden mit 12 g Ätzkali in 400 cm³ Wasser verrührt. Am anderen Tag wurde die Lösung durch Hinzufügen von ca. 46 cm³ 3-n. Salzsäure lackmussauer gestellt.

Daneben wurden 9,3 cm³ Anilin mit 52 cm³ Wasser und 26 cm³ konz. Salzsäure übergossen. Nach Zugabe von 90 g Eis tropfte man unter äusserer Kühlung 7 g Natriumnitrit in 28 cm³ Wasser gelöst zu. Ausserdem wurde noch eine Pufferlösung, bestehend aus 34 g Natriumacetat, gelöst in 120 cm³ Wasser, vorbereitet.

Zu der eben neutralisierten Lösung der Aceto-korksäure wurden unter Eiskühlung auf einmal die Diazolösung und die Pufferlösung zugegeben. Ein gelbes Öl, welches allmählich fest wurde, fiel aus. Die Krystallisation konnte durch Zugabe von 50 cm³ Ather beschleunigt werden. Nach 3-stündigem Rühren wurde abgenutscht und aus Methanol umgelöst. Es wurden 22 g vom Smp. 138—139° erhalten.

C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂	Ber. C 65,17	H 7,29	N 10,16%
	Gef. „ 65,03	„ 7,45	„ 9,76%

¹⁾ *W. W. Feofilaktov, C. 1940, II, 617, 1279.*

6-Phenylhydrazon der 6,7-Diketo-caprylsäure. Aus 51,6 g α -Aceto-pime-linsäure-diäthylester wurden 38,0 g 6-Phenylhydrazon der 6,7-Diketo-caprylsäure vom Smp. 160—161° erhalten.

$C_{14}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 64,08	H 6,91	N 10,68%
	Gef. ,, 63,85	,, 6,94	,, 10,61%

4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-pentyl)-2-oxo-dihydro-imidazol IX.

13,8 g 7-Phenylhydrazon der 7,8-Diketo-pelargonsäure, gelöst in 150 cm³ Methanol und 50 cm³ Wasser, wurden nach Zugabe von 9 cm³ konz. Salzsäure mit Palladiumkohle (0,2 g Pd) bei gewöhnlichem Druck hydriert. Nach Abnutschen der Palladiumkohle und Einengen des Filtrates wurde der Rückstand, das Hydrochlorid VII, in 75 cm³ Wasser gelöst und mit 12 g Kaliumcyanat in 25 cm³ Wasser langsam versetzt. Dabei soll durch Zugabe von verdünnter Salzsäure die Reaktion stets schwach kongosauer gehalten werden. Das entstandene Ureid VIII verlor sofort 1 Mol Wasser und ging unter Ringschluss in das Imidazol IX über. Nach 2-stündigem Rühren wurde abgenutscht. Durch Lösen in verdünntem Ammoniak konnte die Imidazol-carbonsäure IX vom Phenylharnstoff getrennt werden. Nach dem Ansäuern wurde das Filtrat etwas eingeeengt, der Krystallbrei abgenutscht und aus Methanol umgelöst. Smp. 167—169°.

$C_{10}H_{16}O_3N_2$	Ber. C 56,57	H 7,60	N 13,20%
	Gef. ,, 55,95	,, 7,66	,, 13,41%

4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-butyl)-2-oxo-dihydro-imidazol. Aus 52,4 g 6-Phenylhydrazon der 6,7-Diketo-caprylsäure wurden 13,6 g Säure vom Smp. 214—216° erhalten.

$C_9H_{14}O_3N_2$	Ber. C 54,52	H 7,12%
	Gef. ,, 54,54	,, 7,09%

4-Methyl-5-(ω -carbomethoxy-n-pentyl)-2-oxo-dihydro-imidazol X.

Aus 13,6 g 4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-pentyl)-2-oxo-dihydro-imidazol IX wurden nach Veresterung mit methanolischer Salzsäure bei 0° 9,2 g 2mal umgelöster Methylester X erhalten. Er schmilzt, aus Methanol umgelöst, nach vorherigem sehr starkem Sintern bei 193—195°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 58,39	H 8,01%
	Gef. ,, 58,16	,, 7,85%

4-Methyl-5-(ω -carbomethoxy-n-butyl)-2-oxo-dihydro-imidazol. 12,7 g 4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-butyl)-2-oxo-dihydro-imidazol gaben 10,2 g Methylester vom Smp. 194,5—197°, mit vorherigem starkem Sintern.

$C_{10}H_{16}O_3N_2$	Ber. C 56,59	H 7,59%
	Gef. ,, 56,77	,, 7,43%

4-Methyl-5-(ω -carbomethoxy-n-pentyl)-2-oxo-tetrahydro-imidazol XI bzw. *d, l*-Desthiobiotin-methylester.

8,7 g des Imidazol-methylesters X wurden in 40 cm³ Methanol gelöst und mit 3 g Kieselgur-Nickel¹⁾ während 3 Stunden bei 200° C unter 210—230 Atm. Wasserstoffdruck hydriert. Nach Abnutschen des Kieselgur-Nickels und Einengen der Lösung konnte das zurückbleibende dicke Öl im Hochvakuum ohne Zersetzung destilliert werden. Sdp._{0,03 mm} 194—197°. Man erhielt dabei 6,5 g Imidazolidon-methylester XI, welcher allmählich fest wird und aus absolutem Äther umgelöst wurde. Smp. 60—63° (Kofler-Block Smp. 63—65°).

$C_{11}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 57,87	H 8,83%
	Gef. ,, 58,06	,, 8,75%

4-Methyl-5-(ω -carbomethoxy-n-butyl)-2-oxo-tetrahydro-imidazol, bzw. *d, l*-nor-Desthiobiotin-methylester. 4,2 g 4-Methyl-5-(ω -carbomethoxy-n-

¹⁾ H. Adkins und C. F. Winans, Am. Soc. 55, 4172 (1933).

butyl)-2-oxo-dihydro-imidazol wurden unter Druck hydriert. Der rohe ölige Rückstand konnte nicht ohne Zersetzung destilliert werden. Er krystallisiert nur sehr schwer. Der rohe Methylester wurde deshalb mittels 6,3 g Bariumhydroxyd verseift und die freie Säure nach Umlösen aus Wasser, bzw. Isopropylalkohol mit Diazomethan wieder verestert. Smp. 66—67° (aus Methanol). (Kofler-Block Smp. 64—65°.)

$C_{10}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 56,05	H 8,47%
	Gef. ,, 56,14	,, 8,43%

4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-pentyl)-2-oxo-tetrahydro-imidazol III,
bzw. *d, l*-Desthiobiotin.

8,8 g *d, l*-Desthiobiotin-methylester wurden mit 18,3 g Bariumhydroxyd in 300 cm³ Wasser gelöst und $\frac{1}{2}$ Stunde lang am Rückfluss auf 120° erwärmt. Nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure wurde das ausgefallene Bariumsulfat heiss durch ein Kohlefilter abgenutscht. Beim Einengen im Vakuum bei 40° fiel das *d, l*-Desthiobiotin aus. Es wurde aus Wasser oder Isopropylalkohol umgelöst. Erhalten wurden 4,5 g vom Smp. 134,5 bis 135°, klarer Smp. ab 145°. (Kofler-Block Smp. = 141—142°.)

$C_{10}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 56,05	H 8,47%
	Gef. ,, 56,11	,, 8,44%

Weder durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser oder Isopropylalkohol noch durch Lösen in Ammoniak und Fällen mit verdünnter Salzsäure konnte der Schmelzpunkt erhöht werden. Aus der Mutterlauge wurde eine Substanz vom Smp. 154—155° (schwaches Sintern ab 146°) isoliert (Kofler-Block Smp. 160—162°). Die Mikroverbrennung gab auch für diese Verbindung auf Desthiobiotin stimmende Werte.

$C_{10}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 56,05	H 8,47	N 13,07%
	Gef. ,, 56,22	,, 8,59	,, 12,80%

Hydrierung als Natriumsalz. 2,8 g 4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-pentyl)-2-oxo-dihydro-imidazol IX wurden in 50 cm³ Wasser mit 2-n. Sodalösung genau lackmusneutral gestellt. Nach Zugabe von 5 g Kieselgur-Nickel und 20 cm³ Wasser wurde bei 200° unter 200 Atm. hydriert. Nach Abnutschen des Kieselgur-Nickels und Einengen im Vakuum bei 40° bis zu $\frac{1}{3}$ des Volumens wurde mit Essigsäure angesäuert, wobei das *d, l*-Desthiobiotin III ausfiel. Durch Auflösen in Ammoniak und Ausfällen mit Essigsäure konnte die Substanz gereinigt werden. Man löste sie noch aus Wasser und Isopropylalkohol um. Smp. 134,5—135°, klarer Smp. ab 145°. (Kofler-Block Smp. 141—142°.)

$C_{10}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 56,05	H 8,47	N 13,07%
	Gef. ,, 56,14	,, 8,24	,, 12,80%

4-Methyl-5-(ω -carboxy-n-butyl)-2-oxo-tetrahydro-imidazol, bzw. *d, l* nor-Desthiobiotin. Das nach der Hochdruckhydrierung erhaltene rohe Öl wurde mit Bariumhydroxyd verseift und die freie Säure aus Wasser, bzw. Isopropylalkohol umgelöst. Smp. 152—154°. (Kofler-Block Smp. 158—160°.)

$C_9H_{16}O_3N_2$	Ber. C 53,98	H 8,05	N 13,98%
	Gef. ,, 53,83	,, 8,00	,, 13,62%

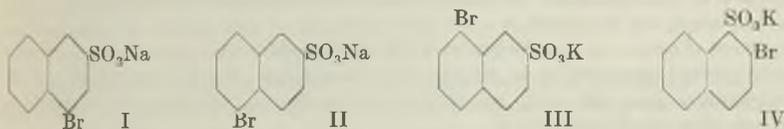
Wissenschaftliches Laboratorium der
F. Hoffmann-La Roche & Co., A.-G., Basel.

70. Contribution à l'étude des acides bromo-naphtalène-sulfoniques

par Roger Mercanton¹⁾ et Henri Goldstein.

(27. III. 45.)

L'acide 4-bromo-naphtalène-2-sulfonique était inconnu; nous décrivons la préparation de son sel sodique (I), à partir de l'acide sulfonique aminé correspondant (réaction de *Sandmeyer*), et de quelques autres dérivés. D'autre part, nous apportons quelques compléments à l'étude des dérivés des acides 5,2-, 8,2- et 2,1-bromo-naphtalène-sulfoniques; ici encore, nous avons pris comme point de départ les acides sulfoniques aminés correspondants.



Le 5-bromo-naphtalène-2-sulfonate de sodium (II) avait déjà été obtenu, par la même méthode, par *Cohen, Cook, Hewett et Girard*²⁾; mais ces auteurs n'avaient préparé aucun autre dérivé. D'autre part, *Cumming et Muir*³⁾ ont préparé le 2-bromo-1-sulfonate de potassium (IV) et quelques autres dérivés. En outre, *Salkind et Belikowa*⁴⁾ ont obtenu, par bromuration de l'acide naphtalène- β -sulfonique, un mélange des acides 5,2- et 8,2-naphtalène-sulfoniques; ils ont isolé ces deux acides et en ont préparé un certain nombre de dérivés, en particulier les sels II et III; la position de l'atome de brome a été établie par transformation des deux acides en dibromo-naphtalènes correspondants, sous l'action du pentabromure de phosphore.

De notre côté, nous avons contrôlé la constitution des composés I—IV en les transformant en dibromo-naphtalènes correspondants, d'après la méthode décrite dans des cas analogues par *Beattie et Whitmore*⁵⁾ (formation intermédiaire des acides sulfiniques, puis des composés organo-mercuriels correspondants).

¹⁾ Extrait de la thèse de *Roger Mercanton*, Lausanne, 1937. Quelques vérifications ont été effectuées en collaboration avec *M. Walter Hohenstein*.

²⁾ Soc. 1934, 656.

³⁾ J. Roy. techn. Coll. 3, 562 (1936); C. 1936, II, 973. Notre travail, dont le début date de 1935, était déjà en cours lorsque ce mémoire a paru.

⁴⁾ C. 1936, I, 4431.

⁵⁾ Soc. 1934, 50.

Partie expérimentale.

(Tous les points de fusion ont été corrigés.)

Afin d'éviter des répétitions, nous nous bornerons à indiquer les modes opératoires détaillés dans le cas des dérivés 4,2; sauf indication contraire, les dérivés correspondants des autres séries ont été obtenus et purifiés de la même façon et ils présentent des solubilités analogues.

4-Bromo-naphtalène-2-sulfonate de sodium (I).

On dissout 22,3 gr. d'acide 4-amino-naphtalène-2-sulfonique¹⁾ dans 120 cm³ d'eau et 4 gr. de soude caustique, puis on ajoute, en agitant énergiquement, 40 cm³ d'acide bromhydrique à 40%; l'acide précipite à l'état finement divisé. On introduit, par petites portions et en l'espace d'un quart d'heure, une solution de 7 gr. de nitrite de sodium dans 15 cm³ d'eau, en évitant que la température dépasse 5° (l'appareil est muni d'un agitateur mécanique et plonge dans un mélange réfrigérant); puis on agite encore pendant un quart d'heure et ajoute finalement une petite quantité d'urée, afin de décomposer l'acide azoteux en excès.

On dissout, d'autre part, 15 gr. de bromure de cuivre(I) dans 80 cm³ d'acide bromhydrique à 40% et introduit, par petites portions, la suspension du diazoïque, en agitant et en maintenant la température à 70° par chauffage au bain-marie; il se produit un vif dégagement d'azote; on chauffe encore à 75—80° pendant une demi-heure, puis on précipite le produit par addition de chlorure de sodium solide. Rendement: 22 gr., soit 71%. On recristallise dans une petite quantité d'eau bouillante, alcalinisée par la soude caustique, en présence de noir animal.

Paillettes presque incolores, très solubles dans l'eau bouillante, beaucoup moins solubles à froid. Pour l'analyse, la substance a été recristallisée à plusieurs reprises dans une petite quantité d'eau bouillante, puis séchée à 110—120°.

4,192 mgr. subst. ont donné 0,959 mgr. Na₂SO₄
 C₁₀H₆O₃BrSNa Calculé Na 7,44 Trouvé Na 7,41%

4-Bromo-naphtalène-2-sulfonate d'argent.

On dissout 62 gr. de sel de sodium dans 200 cm³ d'eau chaude et ajoute 40 gr. de nitrate d'argent dissous dans 100 cm³ d'eau; on essore après refroidissement, lave avec un peu d'eau et sèche à 80°. Rendement: 68 gr., soit 86%. Le produit brut a été utilisé tel quel pour la préparation des éthers-sels.

4-Bromo-naphtalène-2-sulfonate de méthyle.

On chauffe à l'ébullition, à reflux, pendant une heure 20 gr. de sel d'argent, 200 cm³ de benzène sec et 10 gr. d'iodure de méthyle, puis on élimine l'iodure d'argent par filtration et évapore la solution benzénique à sec. On cristallise dans le tétrachlorure de carbone. Rendement: 11 gr., soit 73%.

Petites aiguilles aplaties presque incolores, fondant à 132°, solubles à froid dans l'acétone, le chloroforme, le benzène et le toluène, à chaud dans l'alcool et le tétrachlorure de carbone, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole.

4,097 mgr. subst. ont donné 6,606 mgr. CO₂ et 0,956 mgr. H₂O
 C₁₁H₉O₃BrS Calculé C 43,87 H 3,01%
 Trouvé „ 44,00 „ 2,61%

4-Bromo-naphtalène-2-sulfonate d'éthyle.

On traite 20 gr. de sel d'argent par 12 gr. d'iodure d'éthyle, en procédant de la même manière que pour l'éther méthylique correspondant. Rendement: 10 gr., soit 64%.

¹⁾ Voir Helv. 28, 320 (1945), note ³⁾.

— Aiguilles aplaties presque incolores, fondant à 90°; les solubilités dans les divers dissolvants sont analogues à celles de l'éther méthylique.

4,514 mgr. subst. ont donné 7,613 mgr. CO₂ et 1,453 mgr. H₂O

C₁₂H₁₁O₂BrS Calculé C 45,72 H 3,52%
 Trouvé „ 46,02 „ 3,60%

4-Bromo-naphtalène-2-sulfochlorure.

On mélange 50 gr. de sel de sodium, soigneusement séché et pulvérisé, avec 50 gr. de pentachlorure de phosphore; il se produit un dégagement de chaleur et la masse se liquéfie; après refroidissement, on verse le mélange, par petites portions, sur de la glace pulvérisée et broie soigneusement; après fusion de la glace, on essore, délaie à nouveau dans de l'eau glacée, essore, puis sèche sur une assiette poreuse. Rendement: 49 gr., soit 99%. On purifie en cristallisant, à plusieurs reprises, dans le tétrachlorure de carbone. — Prismes presque incolores, fondant à 112,5°, solubles à froid dans le benzène, le toluène, l'éther, le chloroforme et l'acétone, à chaud dans le tétrachlorure de carbone, peu solubles dans l'éther de pétrole.

0,1990 gr. subst. ont donné 0,1540 gr. BaSO₄

C₁₀H₆O₂ClBrS Calculé S 10,49 Trouvé S 10,63%

4-Bromo-naphtalène-2-sulfamide.

On introduit 25 gr. de sulfochlorure, bien pulvérisé, dans un mélange de 125 cm³ d'ammoniaque concentrée et 125 cm³ d'alcool, puis on chauffe au bain-marie pendant une demi-heure. On dilue ensuite avec de l'eau et essore après refroidissement. Rendement: 22 gr., soit 94%. On purifie par cristallisation dans l'alcool. — Aiguilles et paillettes incolores, fondant à 183,5°, solubles à froid dans l'acétone, à chaud dans l'alcool, le benzène et le toluène, moins facilement solubles dans l'éther, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole.

0,5961 gr. subst. ont exigé 20,52 cm³ HCl 0,1 n (Kjeldahl)

C₁₀H₈O₂NBrS Calculé N 4,90 Trouvé N 4,82%

4-Bromo-naphtalène-2-sulfanilide.

On introduit, par petites portions, 25 gr. de sulfochlorure en poudre fine dans 25 cm³ d'aniline, en chauffant au bain-marie; on continue le chauffage pendant une demi-heure, en remuant avec une baguette de verre. Après refroidissement, la masse est broyée avec de l'acide chlorhydrique très dilué, en excès, afin d'éliminer l'aniline, puis essorée et lavée à l'eau. Rendement: 28 gr., soit 94%. On purifie par cristallisation dans l'alcool bouillant. — Aiguilles incolores, fondant à 172°, solubles à froid dans l'acétone, à chaud dans l'alcool, le benzène, le toluène et le chloroforme, très peu solubles dans l'éther et le tétrachlorure de carbone, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole.

0,4480 gr. subst. ont exigé 12,46 cm³ HCl 0,1 n (Kjeldahl)

C₁₆H₁₂O₂NBrS Calculé N 3,87 Trouvé N 3,90%

5-Bromo-naphtalène-2-sulfonate de sodium (II).

Nous avons traité l'acide 5-amino-naphtalène-2-sulfonique d'après le mode opératoire décrit pour l'isomère 4,2; le composé II étant beaucoup moins soluble dans l'eau froide que l'isomère I, il n'est pas nécessaire d'ajouter du chlorure de sodium pour provoquer sa précipitation. Rendement: 74%¹⁾. — Paillettes incolores.

¹⁾ Cohen, Cook, Hewett et Girard, loc. cit., ont utilisé la même méthode, mais ces auteurs indiquent un rendement beaucoup plus faible. Salkind et Belikowa, loc. cit., ont obtenu le même composé à partir de l'acide naphtalène-β-sulfonique, par bromuration.

0,2705 gr. subst. ont donné 0,1636 gr. AgBr
 0,1668 gr. subst. ont donné 0,1261 gr. BaSO₄
 C₁₀H₆O₃BrSNa Calculé Br 25,85 S 10,14%
 Trouvé ,, 25,74 ,, 10,38%

5-Bromo-naphtalène-2-sulfonate d'argent.

Obtenu d'après la même méthode que l'isomère 4,2, mais en travaillant en solution plus diluée. Rendement: 96%.

5-Bromo-naphtalène-2-sulfonate de méthyle.

Aiguilles aplaties et paillettes incolores, fondant à 110°.

5,766 mgr. subst. ont donné 9,37 mgr. CO₂ et 1,60 mgr. H₂O
 C₁₁H₉O₃BrS Calculé C 43,87 H 3,01%
 Trouvé ,, 44,35 ,, 3,11%

5-Bromo-naphtalène-2-sulfonate d'éthyle.

Paillettes incolores, fondant à 125°.

6,122 mgr. subst. ont donné 10,28 mgr. CO₂ et 1,91 mgr. H₂O
 C₁₂H₁₁O₃BrS Calculé C 45,72 H 3,52%
 Trouvé ,, 45,82 ,, 3,49%

5-Bromo-naphtalène-2-sulfochlorure.

Aiguilles aplaties incolores, fondant à 100° (*Salkind* et *Belikowa* indiquent 96°).

0,2190 gr. subst. ont donné 0,1683 gr. BaSO₄
 C₁₀H₆O₂ClBrS Calculé S 10,49 Trouvé S 10,56%

5-Bromo-naphtalène-2-sulfamide.

Paillettes fondant à 225° (*Salkind* et *Belikowa* indiquent 219—220°); les solubilités dans les divers dissolvants sont plus faibles que celles de l'isomère 4,2.

0,4514 gr. subst. ont exigé 15,64 cm³ HCl 0,1 n (*Kjeldahl*)
 C₁₀H₈O₂NBrS Calculé N 4,90 Trouvé N 4,85%

5-Bromo-naphtalène-2-sulfanilide.

Petits prismes incolores, fondant à 207,5°; les solubilités dans les divers dissolvants sont plus faibles que celles de l'isomère 4,2.

0,8919 gr. subst. ont exigé 23,63 cm³ HCl 0,1 n (*Kjeldahl*)
 C₁₆H₁₂O₂NBrS Calculé N 3,87 Trouvé N 3,71%

8-Bromo-naphtalène-2-sulfonate de potassium (III).

Nous avons traité l'acide 8-amino-naphtalène-2-sulfonique d'après le mode opératoire décrit pour l'isomère 4,2, mais en remplaçant l'hydroxyde, le nitrite et le chlorure de sodium par les composés correspondants du potassium. Rendement: 61%. — Petits prismes incolores, très solubles dans l'eau bouillante, assez facilement dans l'eau froide¹⁾.

0,2482 gr. subst. ont donné 0,1460 gr. AgBr
 0,2496 gr. subst. ont donné 0,1777 gr. BaSO₄
 C₁₀H₆O₃BrSK Calculé Br 24,57 S 9,86%
 Trouvé ,, 25,03 ,, 9,78%

¹⁾ *Salkind* et *Belikowa*, loc. cit., ont obtenu le même composé à partir de l'acide naphtalène-β-sulfonique, par bromuration.

8-Bromo-naphtalène-2-sulfonate d'argent.

Obtenu à partir du sel de potassium correspondant, d'après la méthode décrite pour l'isomère 4,2. Rendement: 88%.

8-Bromo-naphtalène-2-sulfonate de méthyle.

Tables incolores, fondant à 97°.

5,492 mgr. subst. ont donné 8,86 mgr. CO₂ et 1,53 mgr. H₂O

C ₁₁ H ₉ O ₃ BrS	Calculé C 43,87	H 3,01%
	Trouvé „ 44,02	„ 3,12%

8-Bromo-naphtalène-2-sulfonate d'éthyle.

Aiguilles aplaties et paillettes incolores, fondant à 92,5°.

4,825 mgr. subst. ont donné 8,14 mgr. CO₂ et 1,50 mgr. H₂O

C ₁₂ H ₁₁ O ₃ BrS	Calculé C 45,72	H 3,52%
	Trouvé „ 46,04	„ 3,48%

8-Bromo-naphtalène-2-sulfochlorure.

Longues aiguilles aplaties incolores, fondant à 120—121,5° (Salkind et Belikowa indiquent la même température).

0,2369 gr. subst. ont donné 0,1808 gr. BaSO₄

C ₁₀ H ₆ O ₂ ClBrS	Calculé S 10,49	Trouvé S 10,48%
---	-----------------	-----------------

8-Bromo-naphtalène-2-sulfamide.

Longues aiguilles incolores, fondant à 193° (Salkind et Belikowa indiquent 187 à 188°).

0,5090 gr. subst. ont exigé 17,38 cm³ HCl 0,1 n (Kjeldahl)

C ₁₀ H ₆ O ₂ NBrS	Calculé N 4,90	Trouvé N 4,78%
--	----------------	----------------

8-Bromo-naphtalène-2-sulfanilide.

Paillettes incolores, fondant à 170°.

0,8898 gr. subst. ont exigé 24,24 cm³ HCl 0,1 n (Kjeldahl)

C ₁₆ H ₁₂ O ₂ NBrS	Calculé N 3,87	Trouvé N 3,82%
---	----------------	----------------

2-Bromo-naphtalène-1-sulfonate de potassium (IV).

Nous avons traité l'acide 2-amino-naphtalène-1-sulfonique d'après le même mode opératoire que l'isomère 8,2. Rendement: 70%. — Petits cristaux incolores, très solubles dans l'eau bouillante, beaucoup moins solubles à froid¹⁾.

0,2887 gr. subst. ont donné 0,1702 gr. AgBr

0,1859 gr. subst. ont donné 0,1360 gr. BaSO₄

C ₁₀ H ₆ O ₃ BrSK	Calculé Br 24,57	S 9,86%
	Trouvé „ 25,09	„ 10,05%

2-Bromo-naphtalène-1-sulfonate d'argent.

Obtenu à partir du sel de potassium correspondant, d'après la méthode décrite pour l'isomère 4,2. Rendement: 87%.

¹⁾ Cumming et Muir, loc. cit., ont préparé ce composé d'après un mode opératoire presque identique.

2-Bromo-naphtalène-1-sulfonate de méthyle.

Tablettes allongées incolores, fondant à 93°.

5,691 mgr. subst. ont donné 9,17 mgr. CO₂ et 1,54 mgr. H₂O

C₁₁H₉O₃BrS Calculé C 43,87 H 3,01%

Trouvé „ 43,97 „ 3,03%

2-Bromo-naphtalène-1-sulfonate d'éthyle.

Aiguilles aplaties incolores, fondant à 65,5°.

5,307 mgr. subst. ont donné 8,88 mgr. CO₂ et 1,68 mgr. H₂O

C₁₂H₁₁O₃BrS Calculé C 45,72 H 3,52%

Trouvé „ 45,66 „ 3,54%

2-Bromo-naphtalène-1-sulfochlorure.

Prismes incolores, fondant à 98° (*Cumming* et *Muir* indiquent 97°).

0,2716 gr. subst. ont donné 0,2110 gr. BaSO₄

C₁₀H₆O₂ClBrS Calculé S 10,49 Trouvé S 10,67%

2-Bromo-naphtalène-1-sulfamide.

Petites aiguilles incolores, fondant à 145° (*Cumming* et *Muir* indiquent 140°).

0,5871 gr. subst. ont exigé 20,24 cm³ HCl 0,1 n (*Kjeldahl*)

C₁₀H₈O₂NBrS Calculé N 4,90 Trouvé N 4,83%

2-Bromo-naphtalène-1-sulfanilide.

Petits prismes incolores, fondant à 144°.

0,9646 gr. subst. ont exigé 25,48 cm³ HCl 0,1 n (*Kjeldahl*)

C₁₆H₁₂O₂NBrS Calculé N 3,87 Trouvé N 3,70%

Transformation des acides bromo-naphtalène-sulfoniques en dibromo-naphtalènes¹⁾.

On chauffe à une température un peu inférieure au point d'ébullition un mélange de 1 gr. de sulfite acide de sodium, 1,2 gr. de soude caustique et 50 cm³ d'eau, puis on introduit, par petites portions et en agitant énergiquement, 3 gr. de bromo-naphtalène-sulfochlorure; la solution est filtrée à chaud, puis acidifiée par l'acide sulfurique à 60%; l'acide bromo-naphtalène-sulfonique cristallise par refroidissement; on essore et lave à l'eau froide.

On dissout 5,5 gr. d'acide bromo-naphtalène-sulfonique dans la quantité juste nécessaire de soude caustique à 30% et introduit cette solution dans un mélange de 6 gr. de chlorure de mercure (II) et 150 cm³ d'eau, en chauffant à l'ébullition et agitant énergiquement; le chlorure bromonaphtyl-mercurique précipite et il se produit un dégagement d'anhydride sulfureux; lorsque ce dégagement est terminé, on essore à chaud et lave à l'eau bouillante.

A un mélange de 4,4 gr. de composé mercuriel et 75 cm³ d'alcool, chauffé à reflux, on ajoute par petites portions une solution contenant 1,6 gr. de brome et 1,2 gr. de brome de potassium; le composé mercuriel entre peu à peu en solution; on filtre à chaud, concentre à petit volume et précipite par addition d'eau; on cristallise dans l'alcool dilué.

¹⁾ Nous avons utilisé les modes opératoires décrits dans des cas analogues par *Beattie* et *Whitmore*, *Am. Soc.* 55, 1567 (1933) et *Soc.* 1934, 50; voir aussi *Organic Syntheses*, Collective volume I, 7, 505 et 120 (1932).

A partir des 4,2-, 5,2-, 8,2- et 2,1-bromo-naphtalène-sulfochlorures, nous avons obtenu respectivement les composés suivants:

- 4,2 = 1,3-dibromo-naphtalène, p. de f. 64° (littérature¹): 64°)
- 5,2 = 1,6-dibromo-naphtalène, p. de f. 57° (littérature²): 56°)
- 8,2 = 1,7-dibromo-naphtalène, p. de f. 75° (littérature¹): 75°)
- 2,1 = 1,2-dibromo-naphtalène, p. de f. 67° (littérature¹): 67—68°).

Nutley, N. J., Research Laboratories of
Hoffmann-La Roche Inc., et Lausanne,
Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

71. Etude critique des réactifs des cations.

15. Réactifs des cations de l'indium

par P. Wenger et R. Duckert

(Collaboratrice Mlle Y. Rusconi).

(27 III 45)

Faisant suite aux études récemment parues sur les terres rares et l'uranium³), nous donnons ici les résultats qui concernent l'indium.

Bien que la littérature n'offre pas beaucoup de possibilités, nous avons pu choisir des réactifs précis et de spécificité assez grande pour que nous puissions les recommander. Il faut cependant faire remarquer qu'il est à peu près exclu de distinguer l'un de l'autre le gallium et l'indium, sans recourir à des méthodes de séparation quantitative.

Nous nous sommes référés, comme d'habitude, à la liste des réactifs publiée par la Commission Internationale des Réactions et Réactifs analytiques nouveaux (Premier Rapport), ainsi qu'à la littérature publiée au cours des années 1937 à 1943.

Nos principes critiques ont été les mêmes que précédemment pour les études 1 à 14.

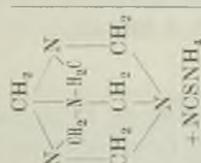
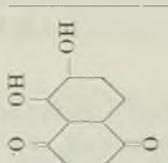
1. Réactifs des ions de l'indium dont nous ne recommandons pas l'emploi.

¹) Cf. *Beilstein*, Org. Chem., 4. Aufl., 5, 549.

²) Cf. *Beilstein*, Erstes Erg.-werk, 5, 263; il s'agit d'une donnée de *Forsling* (1891). D'après *Claus* et *Philipson*, J. pr. [2] 43, 51 (1891), le p. de f. est 61°; d'autre part, *Armstrong* et *Rossiter*, Ch. Z. 16, 114 (1892), indiquent 57° (?).

³) *Helv.* 28, 274 et 291 (1945).

2. Réactifs des ions de l'indium dont nous recommandons l'emploi.

N°	Réactifs	Bibliographie	Caractéristiques de la réaction	Sensibilité (Limite de perceptibilité)	Limite de dilution	Spécificité
In ⁺⁺⁺ 17	<p>Hexaméthylène-tétramine (urotropine) + thiocyanate d'ammonium</p>  <p>Hexaméthylènetétramine solide thiocyanate d'ammonium solide</p>	1—3	<p>II—III*) 20°—60° ↓ □ rose</p>	3 [M] ^{0,01}	1:3,3 × 10 ³ 10—3,32	n. O ou n. * : Cu, Cd, As, W, Al, Cr, Zn, Mn, Ni, alcalino-terreux, alcalins Sensibilité diminuée par : Pb, Sn, Fe ⁺⁺⁺ , Se * : Co
In ⁺⁺⁺ 19	<p>Dihydroxy-1,2-anthraquinone (abizarine)</p>  <p>Sol. saturée d'alizarine dans C₂H₅OH</p> <p>Ammoniaque concentrée</p> <p>Sol. saturée ac. borique dans H₂O</p> <p>Sol. saturée de FN₃ dans H₂O</p> <p>Sol. de NCK à 10% dans H₂O</p>	4	<p>IV (HONH₄) puis II (BO₃H₃) 20° □ v</p>	0,06[B] ^{0,03}	1:5 × 10 ⁵ 10—5,70	n. O ou n. * : As, W, Tl, Mg, alcalins Sensibilité diminuée par : Cr * : Pb, Bi, Pd, Pt, U, Ga O : + + + cat. Ces ions qui réagissent doivent être masqués; ils ne font alors que réduire la sensibilité. Masqués par F ⁻ : Al, Fe ⁺⁺⁺ , Ce ⁺⁺⁺ , terres rares, Y, Zr, Ti, Be, Sc, alcalino-terreux Masqués par NC ⁻ : Ag, Hg, Cu, Cd, Zn, Mn, Co, Ni

2. Touche sur papier filtre (B).

*) Voir les signes conventionnels et les abréviations à la fin de l'article.

ABREVIATIONS.

(Adoptées par la «Commission Internationale des Réactifs».)

B: papier filtre	20°: température à laquelle doit être faite la réaction
M: microscope	↓: précipité
II: acide	□: coloration
III: neutre	v: violet
IV: alcalin	

exemple: ↓□v = précipité violet

○: réaction identique

n. ○: ne réagit pas (permet de discriminer)

*: gêne la réaction

n. *: réagit, mais sans amener de perturbation

+++ cat. = un grand nombre de cations

0,3[A]^{0,03} (symbole de *Feigl*) = sur la plaque de touche, on peut distinguer 0,3 μg(γ) de l'élément dans un volume de 0,03 ml (cm³)

1:100 000 = limite de dilution

BIBLIOGRAPHIE.

- 1) *A. Martini*, *Mikroch.* **6**, 28 (1928).
- 2) *A. Martini*, *Trabajos 2e congr. quim. Buenos-Aires 1924*, 67.
- 3) *A. A. Benedetti-Pichler* et *W. F. Spikes*, *Introduction to the microtechnique of inorganic qualitative analysis*. Douglaston N. Y. 1935, p. 224.
- 4) *A. S. Komarowsky* et *N. S. Poluektoff*, *Mikroch.* **16**, 227 (1934/35).

Genève, Laboratoire de Chimie Analytique et
de Microchimie de l'Université.72. Über die Photochemie des Tetrabenzoyl-äthylens V¹⁾

von H. Keller und H. v. Halban.

(28. III. 45.)

Wie *K. Rast*²⁾ gefunden hatte, gibt es zwei feste Formen des Tetrabenzoyl-äthylens, die sich durch ihre Lichtempfindlichkeit unterscheiden. Während die von *Andres*³⁾ dargestellte, von uns als Form A bezeichnete Form sich im Licht rasch gelb färbt (Bildung von B), ist die zweite als A' bezeichnete Form gegen Licht unempfindlich.

Von *Rast* werden A und A' als dimorphe Formen von Tetrabenzoyl-äthylen bezeichnet, wobei die A'-Modifikation als die bei gewöhnlicher Temperatur stabile Form angesprochen wird.

Rast erwähnt, dass Tetrabenzoyl-äthylen aus Alkohol niemals anders als in der A-Form, aus CS₂ niemals anders als in der A'-Form auskristallisiere. Er macht weiter

¹⁾ *Keller, H.* und *v. Halban, H.*, *Helv.* **28**, 59 (1945), und die dort angeführten früheren Veröffentlichungen.

²⁾ *Rast, K.*, *Diss. Würzburg (1922)*; *v. Halban, H.* und *Rast, K.*, *Z. physikal. Ch.* **107**, 303 (1931) (*Bodenstein-Festband*).

³⁾ *Andres, A.*, *Diss. Strassburg (1911)*.

auf die ausserordentlich leichte Umwandlung der A'-Form in die A-Form aufmerksam. So konnte er zeigen, dass beim Umkrystallisieren von A' aus einer Reihe von Lösungsmitteln immer A entsteht, beim Erwärmen der festen A'-Form tritt ebenfalls eine Umwandlung in A ein.

Diese von *Rast* gemachten Beobachtungen wurden von uns nachgeprüft und durch eine Reihe weiterer Versuche ergänzt. Dabei zeigte es sich, dass die *Rast*'sche Deutung der beiden Formen als Polymorphie nicht aufrecht erhalten werden kann.

Aus den im folgenden besprochenen Versuchen geht vielmehr hervor, dass es sich um zwei isomere Tetrabenzoyl-äthylene handelt.

Vorerst haben auch wir eindeutig festgestellt, dass A und A' gleiche Bruttozusammensetzung haben, auch die Schmelzen von A' bleiben vollkommen gewichtskonstant, es kann also keine Solvatbildung die photochemische Inaktivität von A' erklären. (*Rast*).

Weiter haben wir Proben von A' geschmolzen, d. h. in A verwandelt und die Lichtabsorption der so vorbehandelten Proben verglichen (mit der photoelektrischen Zweizellenanordnung¹) mit ebenfalls geschmolzenen, sowie auch mit nicht geschmolzenen A-Proben. Wir konnten so eindeutig zeigen, dass die Umwandlung von A' in A quantitativ verläuft (s. exp. Teil).

Rast stellt A' durch Umkrystallisieren von A aus CS₂ dar, wobei er betont, dass A aus CS₂ stets nur als A' ausfalle. Wir konnten nun einwandfrei zeigen, dass die Bildung von A' aus A nicht einer spezifischen Wirkung eines Lösungsmittels auf A bedarf, sondern es lässt sich A' aus A in jedem Lösungsmittel unter Einhaltung ganz bestimmter Versuchsbedingungen darstellen.

Ganz allgemein, und im Gegensatz zu *Rast*, kann gesagt werden, dass es nicht gelingt, aus A in irgendeinem Lösungsmittel nur A' herzustellen.

So haben wir stets auch aus CS₂ beide Formen erhalten, wobei A' den weitaus grösseren Anteil darstellt²).

Wird z. B. A aus CCl₄ umkrystallisiert, so kann man je nach den Versuchsbedingungen praktisch nur A oder A- und A'-Krystalle erhalten. Wird A in CCl₄ gekocht und die klare Lösung sofort abgekühlt, so erhält man A-Krystalle, wird dagegen A in CCl₄ bei 25° bis zur Sättigung gelöst, die Lösung nachher durch Zugabe von Petroläther verdünnt (in Petroläther ist sowohl A als auch A' äusserst schwer löslich), so fallen neben wenig A- auch A'-Krystalle aus.

Auch in Dioxan und Benzol haben wir analoge Verhältnisse wie bei CCl₄. Während die oben beschriebenen Versuche sich alle zur

¹) v. Halban, H. und Siedentopf, K., Z. physikal. Ch. **100**, 208 (1922); Kortüm, G. und v. Halban, H., Z. physikal. Ch. [A] **170**, 212 (1934); Keller, H. und v. Halban, H., Helv. **27**, 702 (1944).

²) Die Beobachtung von *Rast*, dass aus CS₂ stets nur A' erhalten werde, ist offensichtlich durch seine Darstellungsmethode bedingt, denn er wäscht das auskrystallisierte Krystallgemenge mehrmals mit CS₂, wobei natürlich die leichter lösliche Komponente, in diesem Falle A, herausgewaschen wird.

präparativen Darstellung von A' eignen (das in Lösung existierende Gleichgewicht zwischen A und A' ist offensichtlich derart, dass neben viel A' wenig A vorhanden ist), beanspruchen die weiteren Versuche mehr theoretisches Interesse.

Da die Umwandlung von A' in A durch Temperaturänderungen hervorgerufen wird, haben wir weitere Versuche bei konstanter Temperatur ausgeführt, um über Bildung und Umwandlung von A in A' und umgekehrt Aussagen machen zu können.

Wir haben kalt gesättigte (20⁰) Lösungen von A resp. A' hergestellt, dann je einen Tropfen der filtrierten Lösung auf einen Objektträger gebracht, das Lösungsmittel verdunstet und die entstandenen Krystalle nach ihrer Belichtung unter dem Polarisationsmikroskop untersucht. Die A-Krystalle färben sich bei der Belichtung sofort gelb an, während A' farblos bleibt, weiter sind die Krystallformen von A und A' sehr verschieden, so dass auf diese Art die Entscheidung, ob A oder A' vorliegt, mühelos und sicher getroffen werden kann. Wir konnten so nicht nur nachweisen, dass in allen untersuchten Lösungsmitteln immer beide Krystallformen auftreten, unabhängig davon, ob A oder A' als Ausgangslösung verwendet wurde, sondern in vielen Fällen konnte nach der Art und Weise, wie die Krystalle im Tropfen verteilt waren, auf Löslichkeitsunterschiede zwischen A und A' im betreffenden Lösungsmittel geschlossen werden.

Es sind z. B. in CS₂ sämtliche A-Krystalle am Rande des Tropfens zu finden, das deutet darauf hin, dass in CS₂ A die leichter lösliche Form darstellt¹⁾, in Benzol dagegen finden wir A' als letzte Krystalle, die den Tropfen abschliessen, so dass in Benzol offenbar A' als leichter lösliche Komponente angesprochen werden muss (siehe Taf. I, Fig. 1). Diese mehr qualitativen Aussagen über A und A' und deren Löslichkeit konnten durch weitere Versuche bestätigt werden.

Zur Illustration seien aus dieser Versuchsreihe folgende Beispiele erwähnt: Fig. 1a zeigt eine Probe einer A'-Lösung in CH₃COOH, die dunkeln Flecke sind fein verfilzte A'-Nadeln, während der zusammenhängende Krystallhaufen A darstellt. Es sei hier erwähnt, dass Eisessig das beste Lösungsmittel ist, um reinstes A herzustellen (beim Umkrystallisieren aus der heissen Lösung).

Das in Fig. 1b gezeigte Bild entspricht einer A-Lösung in Alkohol, auch hier sind die feinen Nadeln der A'-Krystalle deutlich von den derberen A-Krystallen unterscheidbar (d. h. wieder, dass die Beobachtung von *Rast*, dass Tetrabenzoyl-äthylen aus Alkohol immer nur als A ausfalle, nur zutrifft, wenn die Lösung erwärmt wird, genau wie im Falle des Eisessigs, denn in beiden Lösungsmitteln ist A schwer löslich und offensichtlich ist die Umwandlungsgeschwindigkeit von A in A' hier kleiner im Vergleich zur Krystallisationsgeschwindigkeit.)

¹⁾ Bei diesen Versuchen begann die Krystallisation stets in der Mitte des Tropfens und endete am Rand.



Fig. 1.
A' in CH_3COOH
(im polarisiert. Licht aufgenommen)



Fig. 1 a.
A' in CH_3COOH



Fig. 1 b.
A in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$



Fig. 1 c.
A in Essigester

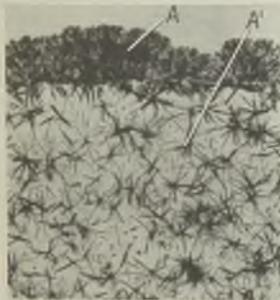


Fig. 1 d.
A' in CS_2

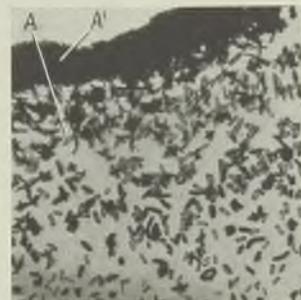


Fig. 1 e.
A' in C_6H_6

Besonders überzeugend ist die Aufnahme einer A-Lösung in Essigester (Fig. 1c), wo die A'-Krystalle sich ebenfalls von den A-Krystallen deutlich unterscheiden.

Fig 1d zeigt einen Ausschnitt aus einem Tropfen einer A'-Lösung in CS₂. Aus der Randpartie ist zu entnehmen, dass die A-Krystalle den Abschluss des Tropfens bilden, also die leichter lösliche Komponente darstellen, während in einer A'-Lösung in Benzol die Verhältnisse gerade umgekehrt sind, wie Fig. 1e zeigt.

Die nachstehende Zusammenstellung orientiert über die Löslichkeitsverhältnisse dieser Mikropräparate.

Lösungsmittel	leichter lösliche Komponente (Krystalle am Rand)
CS ₂	A
Dioxan	A'
Benzol	A'
CCl ₄	A
Essigäther	nicht sicher feststellbar
Essigsäure	nicht sicher feststellbar
Alkohol	A

Aus diesen Versuchen geht eindeutig hervor, dass die Bildung von A' unabhängig von der Natur des Lösungsmittels ist, ferner ist die Bildung und Umwandlung von A' in A, resp. A in A', reversibel.

Um auch dem Einwand, dass die Bildung von A- und A'-Krystallen bei diesen Mikropräparaten auf in der Luft vorhandene Krystallkeime zurückzuführen sei, zu begegnen, haben wir die Darstellung von A' aus A aus Benzol in CS₂ durch „aseptische“¹⁾ Krystallisation auf präparativer Basis ausgeführt.

Es wurde eine Probe A in Benzol aseptisch fraktioniert umkrystallisiert. Aus der ersten Fraktion wurde A neben wenig A' und aus der Mutterlange A' erhalten, d. h. also, dass in Übereinstimmung mit den Befunden an den Mikropräparaten A' als die in Benzol leichter lösliche Form gefunden wurde. Zu den gleichen Resultaten gelangt man, wenn statt A, A' aseptisch fraktioniert umkrystallisiert wird.

Wird A, resp. A', in CS₂ aseptisch umkrystallisiert, so kann ebenfalls ein Gemenge von A- und A'-Krystallen isoliert werden. Die an den Mikropräparaten von A, resp. A' in CS₂ beobachtete Erscheinung, dass A' offenbar die schwerer lösliche Komponente darstellt, konnte auf folgende Weise einwandfrei bestätigt werden. Es wurde ein Gemenge von A- und A'-Krystallen (1:1) wiederholt mit wenig CS₂ gekocht, der ungelöste Anteil wurde jeweils abfiltriert, getrocknet und belichtet. Die A'-Krystalle bleiben farblos, während die A-Krystalle sich rasch gelb färben. Nach dem dritten Aufkochen mit frischem CS₂ war dieses A/A'-Gemenge einheitlich geworden, d. h. die A-Krystalle waren vollständig verschwunden. Wir haben hier also die umgekehrten Löslichkeitsverhältnisse wie beim Benzol.

Diese Tatsachen lassen eine Dimorphie zwischen A und A' als äusserst unwahrscheinlich erscheinen, denn die eine der beiden

¹⁾ Vgl. Weygand, C., B. 62, 562 (1929).

Formen müsste als instabile Modifikation den grösseren Dampfdruck aufweisen, d. h. bei gegebener Temperatur müsste z. B. A' in allen Lösungsmitteln die kleinere Löslichkeit als A aufweisen (bei der von *Rast* vertretenen Ansicht, dass A die labile Modifikation darstelle¹).

Es erschien uns deshalb wünschenswert, hier die beobachteten Löslichkeitsunterschiede durch quantitative isotherme Löslichkeitsmessungen zu vervollständigen. Leider kann nur in einigen wenigen Lösungsmitteln die Löslichkeit von A, resp. A', quantitativ bestimmt werden, während in den meisten Lösungsmitteln die Umwandlung von A in A' zu rasch erfolgt.

Es wurde z. B. gefunden, dass beim Schütteln von A (im Überschuss) in Benzol oder Dioxan bei 25° schon nach einer Stunde eine Umwandlung von A in A' eintrat, so dass der aus der klaren Lösung durch Abdunsten des Lösungsmittels erhaltene Rückstand keine Anhaltspunkte über die Löslichkeit von A im betreffenden Lösungsmittel geben kann.

Da quantitative Löslichkeitsbestimmungen unter diesen Umständen wenig aussichtsreich erscheinen, haben wir uns nur qualitativ bei gegebener Temperatur über die Löslichkeitsverhältnisse von A resp. A' orientiert.

Wir haben Gemenge von A und A' (1:1) mit verschiedenen Lösungsmitteln so lange ausgewaschen, bis nur noch eine der beiden Formen übrig blieb. Durch Belichtung des Rückstandes kann sofort entschieden werden, ob A oder A' die schwerer lösliche Komponente darstellt. In Übereinstimmung mit den Versuchen mit den Mikropräparaten kann festgestellt werden, dass A' in Dioxan, Benzol und Aceton leichter löslich ist als A, während in CS₂, CCl₄ und Alkohol A die leichter lösliche Komponente bildet. Das heisst also, vom thermodynamischen Standpunkt aus betrachtet ist eine Dimorphie zwischen A und A' ausgeschlossen.

Während in Lösung die Umwandlung von A in A' umkehrbar verläuft, konnte in fester Phase sowohl von uns als auch von *Rast* bei Temperaturerhöhung nur eine einseitige Umwandlung von A' in A festgestellt werden; auch durch Impfen konnte eine Umwandlung von A in A' nicht erreicht werden.

Werden trockene A'-Proben im Thermostaten erwärmt, so erfolgt eine Umwandlung in A und zwar wurde festgestellt, dass mit abnehmender Temperatur die Umwandlungsgeschwindigkeit kleiner wurde, so ist bei 45° erst nach zwei Wochen die Umwandlung merkbar. Bei Zimmertemperatur konnte an einer mit A geimpften Probe von A' auch nach mehr als einem Jahr keine Umwandlung festgestellt werden.

¹) Auch im Falle der Isomerie muss sich aus jedem Lösungsmittel dieselbe Form beim Einengen ausscheiden, wenn es sich um Systeme handelt, bei denen sich das homogene Gleichgewicht eingestellt hat und keine Übersättigungen auftreten. Vgl. die von *O. Dimroth* im Anschluss an *van't Hoff* angestellten Überlegungen und experimentellen Untersuchungen, A. 377, 141 (1910).

Während so selbst durch kleine Temperaturerhöhungen eine Umwandlung von A' in A mit bemerkenswerter Leichtigkeit bewirkt werden kann, lässt sich A' in fester, trockener Form durch noch so starkes Bestrahlen mit ultravioletttem Licht (oder Sonnenlicht) nicht verändern, es bleibt A' farblos, selbst wenn die Belichtung Monate oder sogar Jahre dauert.

Weiter ist es uns gelungen, zu zeigen, dass A und A' sich in Lösung verschieden verhalten, wobei vorweg erwähnt sei, dass es sich um experimentell sehr heikle Versuche handelt.

Wir haben versucht, auf spektrographischem Wege direkt etwa vorhandene Unterschiede der A- und A'-Lösungen nachzuweisen, wir konnten dabei feststellen, dass in verschiedenen Spektralgebieten wohl kleine, aber immer noch über die Fehlergrenzen der Aufnahmetechnik hinausgehende Unterschiede zwischen dem A- und dem A'-Spektrum auftreten. (Beachtenswert ist, dass sich die beiden Spektren überschneiden. Es kann rein qualitativ die Einstellung des Gleichgewichtszustandes in A- resp. A'-Lösungen verfolgt werden.) Wie Fig. 2 zeigt, besteht ein Unterschied zwischen dem A- und dem A'-Spektrum, wenn beide Lösungen sofort nach ihrer Herstellung spektrographiert werden. Werden nun von diesen beiden Lösungen nach 24 Stunden nochmals die Spektren aufgenommen, so ist kein Unterschied mehr festzustellen (Fig. 2a).

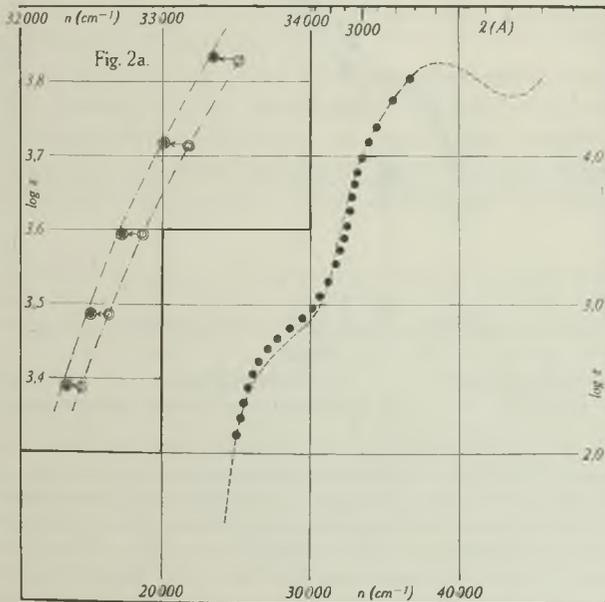


Fig. 2.

----- A in CCl_4
----- A in Dioxan

—●— A' in CCl_4 (sofort aufgenommen)
● A' nach 24 h aufgenommen

● A' in Dioxan

Es sei noch darauf hingewiesen, dass es uns bis jetzt nicht gelungen ist, diese Versuche quantitativ reproduzierbar zu gestalten, sicher reproduzierbar sind sie nur in qualitativer Beziehung, was ja für die hier interessierenden Probleme vollauf genügt. Die Frage, ob überhaupt die beschriebenen Versuche quantitativ erfasst werden können, möchten wir vorläufig offen lassen, da ohne Zweifel eine Reihe von Faktoren hier berücksichtigt werden muss. Sowohl aus diesem Grunde, als auch weil die Unterschiede zwischen den Spektren der Lösungen von A und A' tatsächlich die Fehlergrenze der Methodik nur wenig überschreiten und deshalb besonders für Fernerstehende vielleicht nicht als genügender Beweis einer bestehenden Verschiedenheit erscheinen mögen, haben wir versucht, auf andern Wegen diese Verschiedenheit über jeden Zweifel sicher zu stellen.

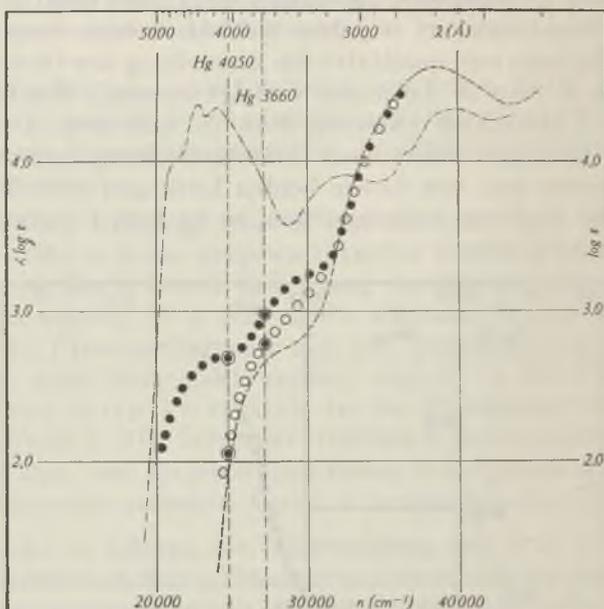


Fig. 3.

----- A in Dioxan ----- B in Hexan ● A' in CCl₄
 ○ A in CCl₄ ● A/A' in CCl₄ photoelektrisch gemessen

Werden z. B. zwei Proben von A und A' in CCl₄ gelöst und sofort belichtet, so gelingt bei geeigneter Wahl der Versuchsbedingungen der Nachweis der verschiedenen Lichtempfindlichkeit der beiden Lösungen. Interessanterweise färbt sich die A'-Lösung (A' als Krystall ist photochemisch inaktiv) rasch intensiv gelb, während die A-Lösung nach der gleichen Belichtungszeit noch nahezu farblos bleibt. Wie spektrographische Aufnahmen und Extinktionsmessungen bei Hg 366 mμ und Hg 405 mμ (mit der photoelektrischen Zwei-Zellenanordnung)¹⁾ zeigen, ist ein deutlicher Unterschied in der Licht-

¹⁾ v. Halban, H. und Siedentopf, K., Z. physikal. Ch. **100**, 208 (1922); Kortüm, G. und v. Halban, H., Z. physikal. Ch. [A] **170**, 212 (1934); Keller, H. und v. Halban, H., Helv. **27**, 702 (1944).

absorption beider belichteten Lösungen im Spektralgebiet von 300—400 $m\mu$ feststellbar, während im ultravioletten Spektralgebiet sich beide Spektren mit dem Spektrum des Tetrabenzoyl-äthylens decken (Fig. 3). Das erklärt sich daraus, dass bei diesen Versuchen durch die Lichteinwirkung nur etwa 2% des Tetrabenzoyl-äthylens in die gelbe Verbindung B verwandelt wurde, was sich im kurzwelligeren Teil des Spektrums nicht auswirkt¹⁾.

Wie schon aus den vorerwähnten Versuchen hervorgeht, ist offenbar ein Gleichgewicht zwischen A und A' in Lösung vorhanden, wobei vorderhand keine genaueren Aussagen über die Zeit, die zur Einstellung des Gleichgewichtszustandes notwendig ist, gemacht werden können. Immerhin zeigen die Unterschiede in der Lichtempfindlichkeit der beiden Lösungen, dass die Einstellung des Gleichgewichtes nicht momentan erfolgt.

Werden A- und A'-Lösungen in CCl_4 nach ihrer Herstellung 24 Stunden im Dunkeln aufbewahrt und erst dann belichtet, so ist kein Unterschied in der Intensität der Gelbfärbung beider Lösungen festzustellen. (S. exp. Teil.)

Auch der Nachweis, dass Temperaturerhöhungen die Einstellung des stationären Gleichgewichtes sehr stark beschleunigen, kann durch Messung der Lichtabsorption von entsprechend vorbehandelten und belichteten A- resp. A'-Lösungen erbracht werden. Wir haben frisch hergestellte A- und A'-Lösungen in CCl_4 sofort während fünf Minuten auf 60° erwärmt und nach ihrer Abkühlung auf Zimmertemperatur belichtet. Auch bei diesen Lösungen konnte kein Unterschied in der Gelbfärbung festgestellt werden.

Durch die Feststellung, dass die Verschiedenheit von A und A' nicht auf den festen Zustand beschränkt ist, sondern dass auch die Lösungen Unterschiede aufweisen, die erst nach einiger Zeit verschwinden, ist der Nachweis erbracht, dass es sich hier nicht um Dimorphie handelt, sondern dass A und A' isomere Verbindungen darstellen²⁾.

1) Wie aus den beschriebenen Versuchen hervorgeht, ist unter dem „Spektrum von Tetrabenzoyl-äthylens“ ein Spektrum zu verstehen, das zustande kommt, nachdem sich das Gleichgewicht zwischen A und A' in der Lösung eingestellt hat.

2) Hückel, W. und Wenzke, U., Z. physikal. Ch. **193**, 132 (1944) haben gefunden, dass die beiden Formen des α -Indanols, die bei 40°, bzw. 55° schmelzen, auch in Lösung noch Unterschiede zeigen, die erst nach mehreren Tagen (bei Zimmertemperatur) verschwinden. Die Autoren vermuten, dass dem Schmelzpunkt bei 40° das racemische Gemenge, dem bei 55° das Racemat entspricht und weisen darauf hin, dass nach Beobachtungen von W. Hückel und Ch. Kühn, B. **70**, 2479 (1937) die Umwandlung eines racemischen Gemisches in das Racemat Zeit braucht. Darnach wäre der Schmelzpunkt bei 40° ein eutektischer Punkt, bei dem zwei feste Phasen mit der Schmelze im Gleichgewicht stehen. Wenn nun Hückel und Wenzke sagen: „Hierdurch ist der Beweis dafür erbracht, dass zwei Modifikationen eines Stoffes auch in Lösung eine gewisse Lebensdauer haben können. Darüber hinaus ist im Sonderfall des α -Indanols als Ursache der Polymorphie mit Sicherheit ein Unterschied in der Art der Assoziation festzustellen . . .“ scheint uns das unverständlich. Wenn man das Racemat einerseits, das racemische Gemenge (zweiphasig) andererseits als „zwei Modifikationen eines Stoffes“ bezeichnet,

Wir sind uns der Schwierigkeit voll bewusst, die eine Deutung der Isomerie bei Tetrabenzoyl-äthylen zur Folge hat, denn wie beim α -Indanol, kommen hier verschiedene räumliche Formen der Molekel kaum in Frage. Bei der von *Andres*¹⁾ und von uns²⁾ vertretenen Ansicht über die Konstitution des Tetrabenzoyl-äthylens haben wir es mit einer starren Molekel zu tun, bei der das Auftreten von Stereoisomeren nicht sehr wahrscheinlich ist. Es ist immerhin denkbar, dass beim Tetrabenzoyl-äthylen nicht alle vier Benzoylgruppen in einer Ebene liegen, so dass dadurch das Auftreten zweier A-Formen ermöglicht würde. Wir möchten an dieser Stelle nochmals ausdrücklich darauf hinweisen, dass die von uns vertretene²⁾ Ansicht über die Konstitution des Tetrabenzoyl-äthylens (A) von allen möglichen Varianten zwar die wahrscheinlichste darstellt, aber wir haben bereits früher²⁾ auf gewisse Eigenschaften des Tetrabenzoyl-äthylens aufmerksam gemacht, für die wir keine Erklärung geben konnten. (Spektren, Abbaureaktionen, Hydrazinderivate.)

Nachdem wir mit physikalisch-chemischen Methoden nachweisen konnten, dass A und A' isomere Verbindungen darstellen, ergab sich für uns die zwingende Notwendigkeit, den Nachweis der Isomerie mit rein chemischen Methoden nachzuprüfen, denn beim Vorliegen von Isomerie sollte es auch möglich sein, isomere Derivate von A und A' herzustellen.

Es ist uns gelungen, Versuchsbedingungen zu finden, unter denen die Darstellung von isomeren Phenyl- und p-Nitrophenylhydrazinderivaten von A resp. A' gelingt³⁾.

Wird A, resp. A' mit Phenylhydrazin in der Weise umgesetzt, dass die Reaktion mit dem Kettoreagens rascher erfolgt als die Umwandlung von A in A' (resp. umgekehrt), so erhält man aus A und A' verschiedene Phenylhydrazinderivate und zwar aus A' zwei untereinander verschiedene.

Wie die Stickstoff- und die Molekulargewichtsbestimmungen zeigen, ist eines der beiden A'-Derivate mit demjenigen von A isomer, während wir über das zweite A'-Derivat vorläufig keine weiteren Aussagen machen möchten, da diese Versuche noch nicht abgeschlossen sind.

verliert dieser Ausdruck die Bedeutung, die ihm bisher allgemein beigelegt wurde. Übrigens müsste man dann z. B. die Keto- und Enolform des Acetessigesters auch als „zwei Modifikationen“ bezeichnen und dass diese „auch in Lösung eine gewisse Lebensdauer haben können“ ist doch längst bekannt.

Es scheint uns zweckmässig, wenigstens vorläufig, von Polymorphie nur dann zu sprechen, wenn sich in den Lösungen der verschiedenen festen Formen keine Unterschiede beobachten lassen. Vgl. *Weygand, C.*, Hand- und Jahrb. d. chem. Physik, 2, III, C; besonders S. 127, 164.

¹⁾ *Andres, A.*, Diss. Strassburg (1911).

²⁾ *Keller, H.* und *v. Halban, H.*, Helv. 27, 1253 (1944).

³⁾ *A. Andres* versuchte ebenfalls die Ketogruppen im Tetrabenzoyl-äthylen mit Phenylhydrazin nachzuweisen, jedoch ohne Erfolg.

Die aufgenommenen Absorptionsspektren der beiden isomeren Phenylhydrazinderivate von A und A' zeigen einen deutlichen Unterschied in der Lichtabsorption. (Fig 4).

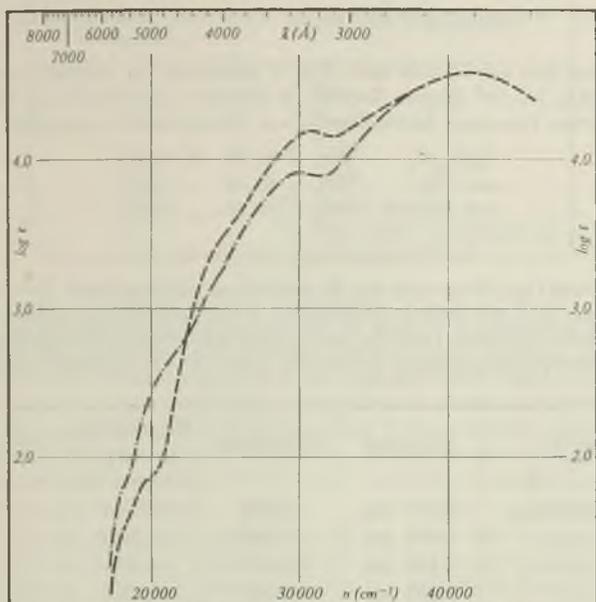


Fig. 4.

----- Phenylhydrazinderivat von A in C_2H_5OH
 ——— Phenylhydrazinderivat von A' in C_2H_5OH

Auch mit p-Nitrophenylhydrazin lassen sich verschiedene Derivate von A und A' herstellen, wir werden in einer späteren Mitteilung auf diese eben begonnenen Versuche zurückkommen.

Wie früher mit physikalisch-chemischen Methoden nachgewiesen werden konnte, lässt sich A' quantitativ in A umwandeln. Dass diese Umwandlung von A' in A unter dem Einfluss erhöhter Temperatur sehr rasch erfolgt, geht auch daraus hervor, dass, wenn A' in eine kochende alkoholische Lösung von essigsauerm Phenylhydrazin eingetragen wird, nur das entsprechende Hydrazon von A entsteht.

Experimenteller Teil.

1. Darstellung von A'.

Die Darstellung von A' aus A wurde bereits in der Dissertation von K. Rast¹⁾ beschrieben, worauf wir hier verweisen möchten.

A' lässt sich in guter Ausbeute auch durch fraktionierte aseptische²⁾ Krystallisation aus Benzol gewinnen. Es wurde eine Probe A in Benzol gekocht und die Lösung von un-

¹⁾ Rast, K., Diss. Würzburg (1922); v. Halban, H. und Rast, K., Z. physikal. Ch. **107**, 303 (1931) (Bodenstein-Festband).

²⁾ Bei diesen Versuchen begann die Krystallisation stets in der Mitte des Tropfens und endete am Rand.

gelöstem A abfiltriert, die Lösung wurde im Thermostaten bei 35° über Nacht stehen gelassen und dann vom ausgeschiedenen A (mit wenig A') abgetrennt. Die Mutterlauge wurde nun auf 8—10° abgekühlt, worauf die Hauptmenge des Tetrabenzoyl-äthylens als A' ausfiel.

Auch durch Verdünnen der abgekühlten Mutterlauge mit Petroläther liess sich A' ausfällen.

Weiter lässt sich aus Dioxan oder CCl₄ A' gewinnen. Es wurden Proben von A in Dioxan, resp. CCl₄ bei 25° längere Zeit (2—3 Stunden) geschüttelt und dann aus den klaren, abfiltrierten Lösungen durch Zugabe von Petroläther A' ausgefällt.

C ₃₀ H ₂₀ O ₄	Ber. C	81,06	H	4,54%
aus CS ₂	Gef. „	81,02	„	4,68%
aus Benzol	Gef. „	80,95	„	4,62%

2. Umwandlung von A' in A.

a) Quantitative Messungen: Es wurden A'-Proben durch Erhitzen auf 200° in A umgewandelt und mit analog behandelten, sowie auch mit nur entsprechend eingewogenen A-Proben verglichen. Über die mit der photoelektrischen Zwei-Zellenanordnung¹⁾ ausgeführten Extinktionsmessungen bei der Hg-Linie 366 m μ orientiert folgende Tabelle:

Substanz	Einwaage	E gemessen	E auf 6 mg berechnet	Mittelwert
A' geschmolzen	6,000 mg	0,2303	0,2303	
A' „	6,000 mg	0,2289	0,2289	
A' „	6,120 mg	0,2347	0,2301	
A' „	5,997 mg	0,2301	0,2303	
A' „	5,924 mg	0,2257	0,2287	
A' „	5,980 mg	0,2287	0,2295	0,2296
A geschmolzen	6,020 mg	0,2303	0,2296	
A „	6,010 mg	0,2302	0,2298	
A „	6,000 mg	0,2278	0,2278	
A „	6,010 mg	0,2301	0,2297	0,2292
A	5,990 mg	0,2305	0,2309	
A	6,355 mg	0,2445	0,2309	
A	5,896 mg	0,2272	0,2278	
A	5,983 mg	0,2270	0,2277	
A	6,053 mg	0,2314	0,2294	0,2293

b) Qualitative Beobachtungen: Auch durch blosses Erwärmen (nicht bis zum Schmelzpunkt) lässt sich A' leicht in A umwandeln. Es wurden zwei getrennte Versuchsreihen ausgeführt. Wir erwärmten A' mit A geimpft und A' ungeimpft in Thermostaten auf verschiedene Temperaturen. Die erwärmten Proben wurden dann im einen Falle mit den entsprechenden, nicht erwärmten, aber ebenfalls geimpften Blindproben zusammen belichtet und so die Umwandlung von A' in A als Funktion der Temperatur sichergestellt. Die ungeimpften Proben wurden nach der Erwärmung direkt belichtet. Es wurde eine Umwandlung von A' in A bis auf eine Badtemperatur von 45° herunter

¹⁾ v. Halban, H. und Siedentopf, K., Z. physikal. Ch. **100**, 208 (1922); Kortüm, C. und v. Halban, H., Z. physikal. Ch. [A] **170**, 212 (1934); Keller, H. und v. Halban, H., Helv. **27**, 702 (1944).

festgestellt und zwar unabhängig, ob geimpfte oder ungeimpfte Proben von A' erwärmt wurden. Über die zur merkbaren Umwandlung benötigte Zeit gibt nachfolgende Tabelle Aufschluss.

Temperatur im Thermostaten	Dauer der Erwärmung
86°	1 Tag
75°	2 Tage
66°	2 Tage
53°	6 Tage
45°	14 Tage
20°	28 Tage ohne Umwandlung

3. Löslichkeitsbestimmungen von A, resp. A'.

Die zu den Löslichkeitsbestimmungen von A, resp. A' verwendeten Proben wurden im Achatmörser fein pulverisiert und durch ein engmaschiges Haarsieb gesiebt.

a) Quantitative Bestimmungen: Es wurden Proben von A, resp. A' in Alkohol suspendiert und in einem verschlossenen lichtdichten Gefäß zwei Stunden im Thermostaten bei 25° geschüttelt. Hierauf wurden diese Proben filtriert, und in einem abgemessenen Volumen der Lösung wurde nach dem Abdunsten des Lösungsmittels der gelöste A, resp. A'-Anteil bestimmt.

Bei 25° löst sich in Alkohol

- 9,2 mg A/10 cm³ Lösung und 7,6 mg A'/10 cm³ Lösung
- 9,0 mg A/10 cm³ Lösung und 7,2 mg A'/10 cm³ Lösung
- 8,4 mg A/10 cm³ Lösung und 6,8 mg A'/10 cm³ Lösung

Weitere quantitative Löslichkeitsbestimmungen in anderen Lösungsmitteln ergaben Resultate, aus denen geschlossen werden konnte, dass die Umwandlung von A in A' während des Versuchs bereits eingesetzt hatte.

b) Qualitative Beobachtungen: Es wurden Krystallgemenge (1:1) von A und A' (fein pulverisiert wie oben angeführt) auf einer Glasfilternutsche mit Lösungsmitteln (25°) ausgewaschen, abgesaugt und mit Petroläther nachgewaschen. Der trockene Rückstand wurde dann belichtet, um festzustellen, welche der beiden Formen ausgewaschen wurde. Diese Proben wurden so oft ausgewaschen, bis nur noch eine Form übrig blieb. Nachfolgende Tabelle orientiert über die auf diese Art erkannten Löslichkeitsverhältnisse von A und A'.

Lösungsmittel	Leichter lösliche Form
Benzol	A'
Dioxan	A'
Aceton	A'
Alkohol	A
Schwefelkohlenstoff . .	A
Tetrachlorkohlenstoff . .	A

3. Belichtungsversuche mit A und A' in CCl₄.

Zur Belichtung haben wir Lösungen von A und A' (möglichst gleiche Konzentration) auf folgende Art hergestellt. Proben von A, resp. A' (5—6 mg) wurden in dünnwandige Reagensgläser (Jenaer-Glas) eingewogen und in 10 cm³ CCl₄ gelöst, worauf die

Reagensgläser zugeschmolzen wurden. Diese möglichst rasch hergestellten A-, resp. A'-Lösungen wurden sofort in genau definiertem Abstand unter einer Hg-Philoralampe (aufgeschnittene Lampe) während einer Stunde belichtet. Nach der Belichtung wurden die Reagensgläser aufgeschnitten und aus den belichteten Lösungen durch entsprechende Verdünnung mit CCl_4 die zur Extinktionsmessung benötigte Konzentration hergestellt.

Weitere A/A'-Lösungen wurden nach ihrer Herstellung 24 Stunden im Dunkeln aufbewahrt und erst dann belichtet und in der gleichen Art die Lichtabsorption gemessen.

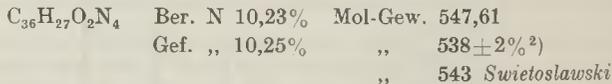
Schliesslich wurden A/A'-Lösungen nach ihrer Herstellung in zugeschmolzenem Glas 5 Minuten auf 60° erwärmt und, nachdem die Lösungen sich wieder auf Zimmertemperatur abgekühlt hatten, belichtet.

Über die Messresultate dieser Versuchsreihe orientiert nachfolgende Tabelle. Die Konzentrationen der A- und A'-Lösungen wurden derart eingestellt, dass die gemessenen Extinktionen unmittelbar miteinander verglichen werden konnten, die Messungen wurden mit der photoelektrischen Zwei-Zellenanordnung¹⁾ bei der Hg-Linie $366 \text{ m}\mu$ ausgeführt.

Versuchsanordnung	E gemessen ($d = 2 \text{ cm}$) Hg 366 $\text{m}\mu$	
	A	A'
A/A' in CCl_4 sofort	0,2762	0,3834
nach der Herstellung	0,2687	0,3840
belichtet und gemessen	0,2007	0,3882
	0,2579	0,3700
A/A' in CCl_4 auf 60°	0,3332	0,3366
erwärmt usw.	0,3366	0,3358
	0,3405	0,3383
A/A' in CCl_4 24 Stunden	0,2056	0,2027
im Dunkeln aufbewahrt,	0,2806	0,2832
dann belichtet usw.	0,2812	0,2801

4. Darstellung der Phenylhydrazinderivate von A und A'.

1 g A wurde in 25 cm^3 Alkohol suspendiert, dann $2,5 \text{ cm}^3$ Phenylhydrazin in $2,5 \text{ cm}^3$ 50-proz. Essigsäure zugegeben und vier Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die abfiltrierte klare Lösung wurde mit Wasser versetzt bis zur Ausflockung des Hydrazons. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Hellrote Krystalle vom Smp. $108-110^\circ$.



A' wurde in analoger Weise wie A mit Phenylhydrazin umgesetzt. Wir erhielten tiefbraunrote Krystalle, doch ist es uns bis heute nicht gelungen, ein gut definiertes Präparat darzustellen (die Versuche zur Darstellung werden fortgesetzt). Wir verzichten deshalb vorläufig auf eine Wiedergabe von C-, H-, N- und Molekulargewichtsbestimmungen.

¹⁾ v. Halban, H. und Siedentopf, K., Z. physikal. Ch. **100**, 208 (1922); Kortüm, G. und v. Halban, H., Z. physikal. Ch. [A] **170**, 212 (1934); Keller, H. und v. Halban, H., Helv. **27**, 702 (1944).

²⁾ Mit Tetrabrommethan als Lösungsmittel.

Ein weiteres Derivat konnte auf folgende Weise hergestellt werden. 1 g A' wurde in 100 cm³ Alkohol suspendiert, dann eine Mischung von 2 cm³ Phenylhydrazin und 2 cm³ 50-proz. Essigsäure zugegeben. Unter öfterem Schütteln wurde die Lösung 2 × 24 Stunden stehen gelassen. Aus der filtrierten Lösung wurde das Hydrazon mit Wasser ausgefällt, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Grüne Kristalle von Smp. 106°. Wird A in der gleichen Weise mit Phenylhydrazin umgesetzt wie in der obigen Vorschrift A', so erhält man dasselbe Phenylhydrazinderivat von A wie beim Arbeiten mit der ersten Darstellungsmethode. Mischsmp. mit Hydrazon von A = 98°.

C₃₈H₂₇O₂N₄ Ber. N 10,23% Mol-Gew. 547,61
 Gef. „ 10,13% „ 539 ± 2%¹⁾; 545 ± 1%²⁾

Sämtliche Molekulargewichte wurden nach der von uns etwas modifizierten³⁾ kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmungsmethode von K. Rast⁴⁾ ausgeführt, wo andere Methoden herangezogen werden mussten, sind solche spez. vermerkt.

Sämtliche Absorptionsspektren wurden mit einer Anordnung, die in den Arbeiten von H. v. Halban, G. Kortüm und B. Szigeti; H. v. Halban und M. Litmanowitsch⁵⁾ beschrieben worden ist (vergl. auch Diss. von B. Szigeti⁶⁾), aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden absoluter Alkohol, Dioxan und Tetrachlorkohlenstoff verwendet. Während der käufliche Alkohol genügend spektral-rein war, mussten Dioxan und CCl₄ gereinigt werden (vergl. H. v. Halban und M. Litmanowitsch⁷⁾ und K. Hess und H. Fram⁸⁾, sowie Schmitz-Dumont⁹⁾.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der E.T.H. (Herr W. Manser) ausgeführt.

Den Frl. U. Lauchenaue, G. Fleckenstein und C. Ebnöther sind wir für ihre experimentelle Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Das für die Mikroaufnahmen verwendete Polarisationsmikroskop verdanken wir einer Zuwendung der Jubiläumsspende für die Universität Zürich.

Der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, die uns durch Überlassung einer grösseren Menge der Ausgangsmaterialien unterstützte, sei auch an dieser Stelle verbindlichst gedankt.

Zürich, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.
 März 1945.

1) Mit Tetrabrommethan als Lösungsmittel.

2) Mit Cyclopentadecanon als Lösungsmittel.

3) Keller, H. und v. Halban, H., Helv. 27, 1439 (1944).

4) Rast, K., B. 55, 1051, 3727 (1922).

5) v. Halban, H., Kortüm, G. und Szigeti, B., Z. El. Ch. 42, 628 (1936); v. Halban, H. und Litmanowitsch, M., Helv. 24, 44 (1940).

6) Szigeti, B., Diss. Zürich (1937).

7) v. Halban, H. und Litmanowitsch, M., Helv. 26, 771 (1943).

8) Hess, K. und Fram, H., B. 71, 2627 (1938).

9) Schmitz-Dumont, W., Ch. Z. 21, 511 (1897).

73. Contribution à l'étude de l'action oxydante du peroxyde de benzoyle, en présence d'iode, sur quelques carbures d'hydrogène non saturés

par A. Perret et R. Perrot.

(28 III 45)

Les nombreux travaux consacrés à l'étude du problème de l'action du peroxyde de benzoyle sur les hydrocarbures ont conduit à deux interprétations du mécanisme de réaction. Ces dernières ont le grand mérite de rendre compte de nombreux faits.

La différence essentielle qui caractérise notre contribution à l'étude de ce problème d'avec celle de nos prédécesseurs, consiste dans le fait que nous avons systématiquement opéré en présence d'iode, utilisé comme catalyseur.

La présence de cet élément modifie assez profondément l'image de l'évolution de la réaction, telle qu'elle découle des interprétations proposées. Ceci nous engage à commencer par le rappel de leurs caractéristiques.

Pour *Wieland et Rasuwajew*¹⁾ la manifestation primaire de la réactivité du peroxyde de benzoyle est la formation d'une combinaison d'addition avec une molécule de l'hydrocarbure jouant en même temps le rôle de dissolvant. Ensuite, par une réaction intramoléculaire, l'hydrocarbure est déshydrogéné. La moitié de la molécule de peroxyde de benzoyle est transformée en acide benzoïque, tandis que l'autre reste benzoxyle subit une décarboxylation accompagnée de la soudure de l'hydrocarbure déshydrogéné avec le reste phényle provenant du peroxyde.

L'ensemble est exprimé assez simplement par le schéma suivant:



Les lignes en pointillé représentent la localisation des scissions.

L'expérience vérifie régulièrement qu'à partir d'un hydrocarbure aromatique de forme R'H, on isole un carbure du type R—R', alors qu'à partir d'un peroxyde de formule R'—COO—OOC—R' et d'un hydrocarbure en RH on parvient au même composé R—R', mais dans le premier cas on isole un acide en R—COOH, tandis que dans le second il est de forme R'—COOH.

Ces faits confèrent à cette représentation un grand intérêt, bien que l'existence du composé d'addition primaire ne soit pas démontrée.

Elle a le mérite d'exprimer que le point de moindre résistance dans la molécule de peroxyde se trouve au milieu de la chaîne des atomes d'oxygène. Il est aisé de concevoir, lors d'une réaction avec un composé hydrogéné, qu'un de ses atomes se fixera à l'oxygène

¹⁾ A. 480, 160 (1930).

pour former un acide carboxylique, mais il est plus difficile de comprendre les raisons de la décarboxylation du reste acyde-oxyle restant.

Du point de vue qualitatif, ce schéma constitue un guide précieux. La vérification quantitative, bien qu'imparfaite, fournit la preuve que l'évolution du système initial se fait d'une façon prépondérante dans le sens qu'il exprime.

L'interprétation proposée par *Böeseken et Hermans*¹⁾ rejette l'hypothèse de l'existence d'une combinaison d'addition du dissolvant avec le peroxyde. Elle la remplace par celle d'une double décomposition se passant entre eux.

L'effet primaire consiste dans la permutation d'un reste aryle au moins provenant du peroxyde avec le radical de l'hydrocarbure conformément à :



Dans ces mêmes conditions, l'hydrogène du carbure peut à son tour participer à l'échange d'un reste aryle dans la molécule du peroxyde suivant :



Cette réaction devient donc génératrice de l'hydrocarbure R'R, caractéristique de la réaction.

Dès lors, l'évolution ultérieure de l'ensemble sera déterminée par les stabilités respectives des peroxydes en présence.

Il est naturel de prévoir que l'acyde-formyle-peroxyde doit être peu stable et se prêter à la décarboxylation spontanée. Il devient le générateur de gaz carbonique et d'acide carboxylique.

Par contre, le peroxyde dissymétrique fournira par sa décomposition thermique encore de l'hydrocarbure R'R et du gaz carbonique. Ceci est conforme au comportement des peroxydes sous l'action d'une élévation de température²⁾.

En outre, ce schéma explique facilement la formation d'esters observée surtout dans le cas des peroxydes aryl-aliphatiques³⁾ comme résultat d'une décarboxylation intramoléculaire incomplète, et également celle d'acides carboxyliques dont un atome d'hydrogène est remplacé par un aryle ou un alcoyle.

En particulier, la formation d'une petite quantité d'acide p-phénylbenzoïque lors de l'action du peroxyde de benzoyle sur le benzène s'interprète comme résultat d'un cas particulier de décarboxylation intramoléculaire⁴⁾.

Le schéma de *Böeseken et Hermans* rend compte de possibilités réactionnelles plus étendues que celui de *Wieland et Rasuwajew* sans cependant être supérieur quant à la vérification quantitative. Il explique d'une façon particulièrement élégante la formation de gaz carbonique comme conséquence de l'instabilité de l'acyde-formyle peroxyde. *Wieland*⁵⁾ souligne que le fait d'envisager une réaction spontanée de double échange, aboutissant à un peroxyde moins stable que celui de départ, présente en soi quelque chose de peu plausible.

¹⁾ A. 519, 133 (1935).

²⁾ Fichter et Fritsch, Helv. 6, 329 (1923).

³⁾ Wieland, Schapiro et Metzger, A. 513, 93, 1934.

⁴⁾ Böeseken et Gaster, R. 49, 102 (1930).

⁵⁾ A. 532, 175 (1937).

Nous ne pensons pas que cette objection infirme le schéma de *Böeseken*, car le concept de stabilité des peroxydes envisagés est mal défini. Il s'agit en effet davantage de vitesse de transformation plus ou moins grande que de stabilité thermodynamique. On peut penser d'ailleurs qu'il n'est pas exclu, que même si thermodynamiquement les deux peroxydes sont de stabilité différente, il se forme une petite quantité du moins stable par une réaction équilibrée du plus stable avec l'hydrocarbure servant de dissolvant. Si sa vitesse d'évolution est beaucoup plus grande, on conçoit que les choses puissent se passer dès lors conformément à l'hypothèse de *Böeseken*.

Dans toute recherche analytique concernant les produits de réaction des peroxydes avec les hydrocarbures, ces schémas constituent incontestablement des guides très précieux.

Par contre, la multiplicité des produits formés et surtout l'absence de molécules dont la constitution révèle clairement l'action oxydante de l'oxygène du peroxyde, font penser qu'aucun des schémas proposés n'interprète complètement les possibilités réactionnelles de ce composé.

Le fait que ces réactions ne se produisent qu'à chaud, montre que le peroxyde exige une énergie d'activation assez élevée pour entrer en réaction. C'est très vraisemblablement à cette particularité qu'est due la multiplicité des produits qui caractérise sa réaction avec les hydrocarbures.

On peut prévoir que lorsque ce peroxyde aura la possibilité d'entrer en réaction avec des molécules elles-mêmes activées, la réaction se fera suivant un schéma plus simple et même il sera possible qu'elle se produise au voisinage de la température ordinaire.

Des faits conformes à cette hypothèse nous paraissent être présentés dans les résultats expérimentaux d'un travail récent de *Wieland* et *A. Meyer*¹⁾.

Ces auteurs ont montré qu'en faisant réagir le radical triphénylméthyle en milieu benzénique sur le peroxyde de benzoyle, on obtient avec un rendement dépassant 50 % du benzoate de triphénylméthyle, du tétraphénylméthane et de l'acide benzoïque.

Ici, par réaction avec le radical triphénylméthyle, la coupure du peroxyde se fait au milieu du pont d'oxygène et comme la formation de gaz carbonique joue un rôle effacé, le radical benzoxyle disparaît par déshydrogénation du benzène, dont le radical phényle se soude au triphénylméthyle pour former le tétraphénylméthane.

Ce schéma vérifié chez d'autres peroxydes et d'autres carbures présente un grand intérêt.

En effet, pour entrer en réaction avec un radical qui constitue une forme moléculaire activée, il n'est pas nécessaire que le peroxyde

¹⁾ A. 551, 249 (1942).

soit porteur d'une énergie d'activation notable. La marche de la réaction devient beaucoup plus conforme à ce que devrait être la manifestation du pouvoir oxydant du peroxyde, puisque la formation du benzoate de triphénylméthyle conserve un fragment de sa molécule et que le second exerce l'action oxydante qu'on doit attendre, en déshydrogénant du benzène.

Débutant à l'état initial par la mise en jeu d'un radical, il n'y a pas lieu d'être surpris que la réaction en engendre d'autres par une réaction en chaîne.

En outre dans ces conditions, la multiplicité des produits de réaction qui est une caractéristique de l'évolution du système formé par le peroxyde et le dissolvant est considérablement réduite.

La diminution considérable du dégagement de gaz carbonique nous apparaît être le signe de ce que l'on peut considérer comme la « normalisation » de l'action oxydante du peroxyde de benzoyle.

Cette évolution « normalisée » peut se retrouver également en absence de toute intervention initiale de radicaux. En effet, *Reynhart*¹⁾, dans l'étude de l'action du peroxyde de benzoyle sur le benzène en présence de chlorure d'aluminium, s'est également trouvé en présence d'un système dans lequel une des espèces moléculaires au moins est activée. Il est donc naturel que la réaction fournisse comme produit principal du benzoate de phényle et de l'acide benzoïque en s'accompagnant d'une libération très faible de gaz carbonique.

La réaction qui se produit pour un optimum de température situé vers 0° C. constitue bien un autre exemple de réaction d'oxydation « normalisée ».

Dans ce cas, le peroxyde effectue une déshydrogénation du benzène par un oxydo-réduction dans laquelle l'acide benzoïque est la forme réduite du radical benzoxyle et le benzoate de phényle le produit d'oxydation.

Nous nous sommes proposés de rechercher l'existence d'autres substances, capables par leur présence dans le milieu de réaction, de réduire l'énergie d'activation de ce peroxyde dans son action sur les hydrocarbures non saturés. Ceci dans l'intention de donner un fondement expérimental à ces considérations suggérées par l'examen des travaux de nos prédécesseurs.

Nous avons étudié l'action catalysante exercée par l'iode qui se signale d'une façon si efficace dans les réactions d'halogénéation par exemple. Ce choix fut d'ailleurs déterminé par les intéressants résultats auxquels a donné lieu l'utilisation du complexe iodo-argento-benzoïque de *Simonini*²⁾ dans la synthèse de glycols dibenzoylés³⁾ à partir de carbures à liaisons éthyléniques.

¹⁾ R. 46, 54 (1927).

²⁾ M. 13, 320 (1892); 14, 81 (1893).

³⁾ Ch. Prévost, C. r. 196, 1129 (1933); 197, 1661 (1933).

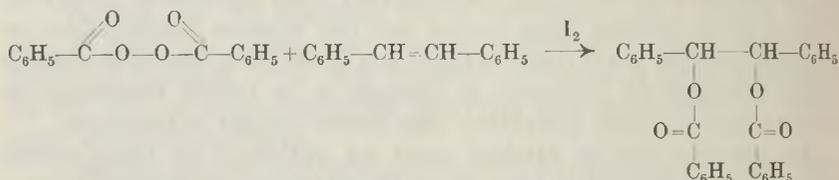
L'obtention de glycols dibenzoylés à partir de ces complexes faisait espérer qu'en présence d'un activateur approprié, le peroxyde de benzoyle les fournirait également.

Avec les hydrocarbures éthyléniques, il était naturel d'escompter une réaction plus simple qu'avec un carbure aromatique et par ce fait, mettre en évidence clairement le mécanisme de la réaction. Il est cependant important de souligner ici que la réaction de l'iode avec le benzoate d'argent ne fournit pas de peroxyde de benzoyle!

Nous avons effectivement trouvé que le produit de réaction avec le stilbène est le même, qu'on opère avec le complexe iodo-argento-benzoïque ou avec le peroxyde de benzoyle en présence d'iode.

Nous avons obtenu le même dibenzoate de stilbène diol.

En présence d'iode, le peroxyde de benzoyle ne cède au cours de sa réaction avec le stilbène qu'environ 10% de gaz carbonique correspondant à la décomposition théorique. La formation largement prédominante du dibenzoate de stilbène diol (rendement atteignant 85%) montre qu'il doit résulter d'une réaction pouvant se représenter par :



En l'absence d'iode, on n'obtient pas de dibenzoate et la réaction présente la complexité des réactions non « normalisées ». Par contre, en présence de ce catalyseur, le peroxyde agit conformément à son pouvoir oxydant en transformant le carbure d'hydrogène en glycol benzoylé. Tout se passe comme si en présence de l'activateur, la rupture du peroxyde se produisait au niveau du pont d'oxygène en fournissant deux restes benzoxylés, fixés rapidement sur la double liaison de l'hydrocarbure.

Il n'est guère possible de faire, dans nos conditions expérimentales, la preuve de l'existence de ces radicaux. Il est vraisemblable même qu'ils n'apparaissent pas à l'état libre pour les raisons suivantes :

L'effet activateur de l'iode ne s'exerce qu'à condition de choisir une concentration relativement élevée, environ 30% de la concentration du peroxyde. Pour des concentrations de l'ordre de 10% l'effet ne s'observe plus nettement.

Si l'iode n'agit qu'en concentration élevée, on est conduit à penser que c'est la conséquence de l'établissement d'un équilibre avec le peroxyde faisant apparaître du benzoyle hypoiodite.

Dès lors la benzoylation du stilbène relève du même mécanisme que dans le cas de la synthèse du benzoate de stilbène-diols par la

méthode du complexe iodo-argento-benzoïque dont la composante active est le benzoyle hypoiodite.

A cette interprétation, on peut objecter que la réaction devrait fournir, non pas le dibenzoate, mais le benzoate de l'iodhydrine correspondante. Dans le cas du stilbène, nous n'avons jamais obtenu ce composé.

Nous pensons que son absence est liée au peu de stabilité de la liaison de l'iode à la double liaison du stilbène. Le grand volume de l'atome d'iode fait que sa liaison est très fragile, tandis que la benzylation donne lieu à un composé stable et de plus, peu soluble dans le tétrachlorure de carbone utilisé comme dissolvant. Nous pensons que c'est précisément la fragilité de la liaison de l'iode au carbone qui conditionne la spécificité de l'action de l'iode dans la « normalisation » des réactions du peroxyde.

Chez les halogènes, l'iode est seul à présenter cette propriété, car la liaison du chlore et du brome avec le carbone est trop résistante.

Il est intéressant de comparer l'action du peroxyde de benzoyle sur les carbures à doubles liaisons à celle qu'exerce l'acide perbenzoïque. Un travail de *Prileshajew*¹⁾ a montré que cet acide transforme les éthyléniques en époxydes. Il y a manifestation bien claire du pouvoir oxydant de l'acide perbenzoïque. Il s'exprime d'ailleurs, comme dans le cas de l'eau oxygénée, par la cession d'un atome d'oxygène.

Le peroxyde de benzoyle, conformément à sa nature de dérivé diacylé de l'eau oxygénée, fournit le glycol diacylé correspondant à l'époxyde que donnerait l'acide perbenzoïque. Dans les deux cas il s'agit donc d'une même réaction d'oxydation.

L'intervention comme forme transitoire de dérivés iodacylés mérite d'être prise en considération. Il est d'abord bien certain que des composés de ce type existent. Par exemple, le bromure de benzoxyle²⁾ a été étudié dans son action sur le cyclohexène. Par contre, l'iodure de benzoxyle n'a pas encore été isolé, mais un travail récent de *Oldham et Ubbelohde*³⁾ démontre l'existence d'iodures d'acyles dérivant d'acides gras saturés.

Indépendamment du parallélisme de réaction existant entre le produit formé à partir du peroxyde de benzoyle en présence d'iode et celui qui apparaît sous l'action du complexe de *Simonini*, nous pensons qu'effectivement l'iodure de benzoyle est une des formes intermédiaires importante d'addition des fragments de la molécule de peroxyde. En effet, dans le cas du cyclohexène nous avons isolé à côté du dibenzoate du diol correspondant, un produit iodé et benzoylé que nous n'avons pas cristallisé. Par chauffage dans une dis-

¹⁾ B. 42, 4811 (1909).

²⁾ *Bockemüller et Hoffmann*, A. 519, 189 (1935); *Ushakov et Tchistow*, B. 68, 826 (1935).

³⁾ Soc. 1941, 368.

persion benzénique de benzoate d'argent, il nous fournit le même dibenzoate de diol. C'est donc qu'il s'est formé très probablement l'iodhydrine du glycol. Si ce composé n'apparaît pas dans le cas du stilbène, c'est dû sans doute à l'effet de la présence du groupement phényle qui affaiblit la liaison de l'iode à l'atome de carbone voisin et permet ainsi son remplacement facile par le reste benzoxyle.

Si l'ensemble des faits que nous avons observés ne permet pas de donner une interprétation certaine du mécanisme de la réaction, il a le mérite de montrer clairement que le peroxyde de benzoyle peut réagir en subissant une scission au milieu de la chaîne de ses atomes d'oxygène. Le rendement très élevé avec lequel s'obtient le produit de dibenzoylation du stilbène le prouve.

Ce mode de réaction nous paraît devoir jouer un rôle important dans les réactions de ce peroxyde chez les carbures aryl-aliphatiques possédant une chaîne éthylénique. Nous l'avons vérifié également dans le cas du styrolène et du diphényléthylène dissymétrique.

Il s'étend d'ailleurs au cas des composés cyclo-oléfiniques comme l'a montré le comportement du cyclohexène qui nous a fourni également du cyclo-hexanediol-dibenzoate.

Les carbures aromatiques en présence d'iode et de peroxyde de benzoyle ont par contre manifesté leur état de non saturation particulière en donnant lieu à la substitution d'un atome d'hydrogène par le reste benzoyle.

C'est ainsi que le benzène se transforme en benzoate de phényle avec un rendement s'élevant à 80 % du peroxyde mis en jeu. Il n'y a pas lieu d'être surpris de ne plus observer d'addition symétrique sur la double liaison, puisque c'est précisément ici une manifestation caractéristique de l'« état aromatique ». L'action de l'iode peut être envisagée comme étant identique à celle qu'il exerce dans le cas des composés éthyléniques. L'hypothèse de la participation de l'iodure de benzoxyle fournit l'image suivante: Comme effet primaire, il se produira une addition symétrique sur une double liaison et comme effet secondaire, le retour à la configuration aromatique s'accompagnera de la libération d'une molécule d'acide iodhydrique. Celle-ci fournira, avec le peroxyde n'ayant pas encore participé à la réaction, une molécule d'acide benzoïque et une molécule d'iodure de benzoxyle.

La transformation peut se poursuivre dès lors jusqu'à consommation du peroxyde présent.

De même que dans le cas des composés oléfiniques, ce schéma ne fait pas prévoir de libération de gaz carbonique. Cependant la réaction se passant vers 80°, il est inévitable qu'une fraction du peroxyde participe à une réaction parasite qui en soit génératrice. Le dosage de ce gaz fournit d'ailleurs le moyen de mettre en évidence l'influence catalytique de l'iode. Nous avons fréquemment effectué cette mesure en chauffant, en tubes scellés sous vide, le même système

de réaction en présence et en absence d'iode. La production de gaz carbonique est toujours beaucoup plus grande en absence de catalyseur (jusqu'à six fois plus grande).

Il est aisé de prouver ainsi, que l'action de l'iode est différente de celle qui eût consisté à favoriser la décarboxylation du peroxyde, grâce à la formation d'iodeure de phényle.

La régularité avec laquelle se produit la benzoxylation chez les carbures à doubles liaisons et son rendement élevé nous paraissent prouver d'une façon indirecte, que le peroxyde de benzoyle subit une scission génératrice de deux radicaux benzoxyles. Il faut cependant que le système chimique qui en est générateur les stabilise. Par exemple, par réaction avec de l'iode, ou leur donner la possibilité d'entrer en réaction immédiate avec un autre radical ou avec un hydrocarbure dont l'aptitude réactionnelle est augmentée par formation d'un composé d'addition avec du chlorure d'aluminium, comme dans le cas de la réaction étudiée par *Reynhart*¹).

Nous nous sommes proposés également de vérifier, si cette représentation de l'action de l'iode fournit également une image conforme à l'expérience dans le cas de l'action du peroxyde de benzoyle sur le triphénylméthane.

Wieland et *Indest*²) ont fait une étude détaillée de cette réaction, en absence de catalyseur et de dissolvant. La grande réactivité de l'hydrogène du carbone méthinique leur a permis d'isoler jusqu'à 0,56 moles de benzoate de triphénylméthyle par molécule de peroxyde. Ce résultat constitue un exemple très rare, dans le cas de ce peroxyde, de formation abondante d'esters, qui d'ailleurs est accompagnée de gaz carbonique (0,77 mol.), d'acide benzoïque (0,4 mol.) et de benzène (0,26 mol.).

Ces produits d'accompagnement montrent que la réaction s'est déroulée suivant un processus interprétable par le schéma de *Böeseken* et *Hermans*.

En présence d'iode, nous avons constaté que la formation du benzoate de triphénylméthyle devient largement prédominante et atteint un rendement de 80 à 90 %, alors que la formation de gaz carbonique est réduite proportionnellement.

L'hypothèse de l'intervention de radicaux benzoxyles, stabilisés par l'iode rend compte également ici, du résultat expérimental. La formation du benzoate de triphénylméthyle peut être envisagée comme résultant de l'action du benzoyle hypoiodite sur l'hydrogène du carbone méthinique, rendu mobile par l'action conjuguée des trois phényles. L'acide iodhydrique ainsi formé régénère l'iode en s'accompagnant d'une quantité équivalente d'acide benzoïque par la réduction d'une molécule de benzoyle hypoiodite.

L'évolution globale se résume donc à une oxydation directe du triphénylméthane.

¹) loc. cit.

²) A. 532, 186 (1937).

Résultats expérimentaux¹⁾.

1^o Carbures éthyléniques.

a) Peroxyde de benzoyle et stilbène.

On chauffe au bain d'huile à température réglée à 80°, pendant 48 heures, les quantités de matière suivantes: 2 gr. (11 m.mol.²⁾) de stilbène, 2,7 gr. (11 m.mol.) de peroxyde de benzoyle, 2 gr. (7,8 m.mol.) d'iode dans 25 cm³ de tétrachlorure de carbone.

L'iode consommé au cours de la réaction atteint 1 m.mol. Le poids de stilbène-diol-dibenzoate brut est de 3,5 gr. Rendement 83%. P. de f. (produit purifié) = 247^o³⁾.

Parmi les produits secondaires formés, nous n'avons isolé que du gaz carbonique et de l'iodeure de phényle. Il est important de souligner que l'acide benzoïque n'apparaît pas. Ce résultat est de grande importance, car il apporte la démonstration du fait que vis-à-vis de carbures éthyléniques le peroxyde de benzoyle peut s'additionner symétriquement sur la double liaison.

La mise en évidence de l'influence catalysante de l'iode peut se faire en suivant le même mode opératoire, mais en le supprimant du mélange initial.

On n'obtient pas de dibenzoate de stilbène-diol, mais par contre de l'acide téréphtalique dont l'origine est le résultat de la manifestation du pouvoir oxydant du peroxyde à l'égard du tétrachlorure de carbone, le produit primaire étant soit l'acide p-trichlorométhyl-benzoïque, soit l'acide téréphtalique mono-chloro-carboxylé. Le traitement à la potasse aqueuse du produit de réaction ne nous permet d'isoler que l'acide di-carboxylique. En outre une petite partie du tétrachlorure de carbone, servant de dissolvant, est oxydée en phosgène.

Cette différence considérable d'évolution en absence d'iode est bien conforme à ce que l'on pouvait attendre de la réaction non catalysée d'un oxydant fort. Le stilbène ne limite pas le potentiel d'oxydation du peroxyde de benzoyle parce que le milieu de réaction ne contient pas l'activateur lui permettant d'entrer en réaction par l'intermédiaire de ses fragments benzoxylés.

Il est d'un intérêt considérable de mesurer le taux de décarboxylation du peroxyde au cours de sa réaction avec le stilbène.

Nous avons choisi les conditions suivantes: Le mélange est chauffé en tube scellé sous vide. Le tube est ensuite ouvert en le raccordant à une burette à mercure. Le gaz carbonique est dosé par absorption dans la potasse caustique.

Composition du système à l'état initial:

1 gr. (5,7 m.mol) de stilbène, 1,3 gr. (5,7 m.mol.) de peroxyde de benzoyle, 0,7 gr. (2,7 m.mol.) d'iode. Dissolvant: 15 cm³ tétrachlorure de carbone. Température: 80°. Durée: 48 heures.

Vol. réduit CO₂ = 20,0 cm³ (0,88 m.mol.). Ce gaz carbonique provient principalement de la réaction: I₂ + (C₆H₅COO)₂ → 2 CO₂ + 2 C₆H₅I. Le résultat de ce dosage est donc bien conforme à celui de l'essai nous ayant fourni le dibenzoate de stilbène-diol. Le taux de décarboxylation est très faible, comparé à celui de la coupure de la molécule en restes benzoxylés.

Nous avons également étudié l'évolution du système formé par le peroxyde de benzoyle et le tétrachlorure de carbone sous l'action d'une élévation de température.

Cette recherche était rendue nécessaire par l'observation de la formation d'acide téréphtalique en absence d'iode.

¹⁾ Les produits utilisés ont été, soit préparés au laboratoire, soit des produits du commerce purifiés avant l'emploi.

²⁾ m.mol. = Milli-mol.

³⁾ Les propriétés du produit ainsi obtenu ont été comparées à celles d'un échantillon préparé par le procédé de *Prévost*, loc. cit., mettant en jeu le complexe iodo-argentique de *Simonini*. L'identité est complète.

Nous avons opéré en tubes de verre fermés sous vide, chauffés à la température de 80° pendant 48 heures. Voici quelques résultats:

a) Absence d'iode.

Mis en jeu: 2 gr. (8,2 m.mol.) peroxyde et 20 gr. CCl_4 . Vol. réduit du CO_2 formé = 224 cm^3 (10 m.mol.). Nombre de mol. CO_2 formées par mol. de peroxyde = 1,21. Acide carboxylique formé: Acide téréphtalique chloré. P. M. par acidimétrie: 208. Autres produits d'altération du dissolvant: Traces de phosgène et hexachloroéthane en quantité assez abondante.

b) Présence d'iode.

1° Mis en jeu: 1 gr. (4,1 m.mol.) peroxyde et 0,5 gr. (2 m.mol.) d'iode dans 20 gr. de CCl_4 . Vol. réduit du CO_2 formé: 104 cm^3 (4,6 m.mol.). Nombre de mol. CO_2 formées par mol. peroxyde: 1,13. Acide carboxylique formé: Acide téréphtalique chloré en quantité peu abondante. Pas d'hexachloroéthane.

2° Mis en jeu: 1 gr. (4,1 m.mol.) peroxyde et 1,5 gr. (5,9 m.mol.) d'iode dans 20 gr. CCl_4 . Volume réduit du CO_2 formé: 185 cm^3 (8,2 m.mol.). Nombre de mol. CO_2 pour une mol. peroxyde: 2,00. Pratiquement pas d'acides carboxyliques isolables.

Ces résultats montrent qu'en absence d'accepteur pour les restes benzoxyles formés, la réaction dominante devient la décarboxylation par formation d'iodure de phényle. Elle devient de plus en plus complète quand la concentration de l'iode s'accroît.

Par contre, en absence d'iode, c'est l'oxydation du tétrachlorure qui a lieu¹⁾ et fournit les fragments moléculaires nécessaires à la synthèse de l'acide téréphtalique et de l'hexachloroéthane.

Mais ceci n'explique pas l'abondante formation de gaz carbonique. Nous pensons que son origine réside dans la formation de diphenyle par la décomposition thermique du peroxyde et de chlorobenzène résultant de l'action du chlore provenant de l'oxydation du tétrachlorure sur les produits de fragmentation du peroxyde.

Influence du dissolvant sur la marche de la réaction du peroxyde de benzoyle avec le stilbène.

Le tétrachlorure de carbone a été choisi pour son inertie chimique. Le choix a été heureux pour autant qu'on opère en présence de catalyseur.

Dans une partie de nos recherches nous avons utilisé le benzène. Les rendements de benzoxylation sont moins élevés. La raison de cette différence est due à la participation du benzène à la réaction de benzoxylation. Cependant le stilbène réagit avec une vitesse plus grande grâce à sa liaison franchement éthylénique.

Voici un bilan de réaction correspondant à ces conditions: Mis en jeu: 2 gr. (11 m.mol.) stilbène, 2,7 gr. (11 m.mol.) peroxyde, 0,7 gr. (7,8 m.mol.) d'iode, 30 cm^3 benzène. Chauffage à 80°. Durée: 50 heures. Iode consommé au cours de la réaction: 0,3 gr. (1,2 m.mol.). Poids de stilbène-diol-dibenzoate: 2,1 gr. Rendement: 46%.

Produits secondaires: Acide benzoïque, gaz carbonique, iodure de phényle et benzoate de phényle.

En opérant en tube scellé sous vide pour doser, dans le cas du dissolvant benzène, le gaz carbonique formé, nous avons obtenu 0,6 m.mol. de gaz carbonique à partir de 5,5 m.mol. de stilbène, 5,5 m.mol. de peroxyde et 2,7 m.mol. d'iode dans 15 cm^3 de benzène.

Il est donc clair que la marche de la réaction dans ce dissolvant est conforme au schéma de la benzoxylation par les fragments de la molécule de peroxyde. La différence de rendement en dibenzoate de ω, ω' -diphényl-éthane-diol n'est due qu'à la participation du benzène à la benzoxylation.

Comme complément à la question du rôle du dissolvant dans cette réaction, nous avons tenu à vérifier que la formation du dibenzoate du stilbène-diol se produit aussi, quand l'iode est présent, par le simple chauffage à sec des trois composants du mélange.

¹⁾ Bözseken et Gelissen, R. 43, 869 (1924), ont décrit déjà l'obtention de l'acide ω -trichloro-toluïque, de l'hexachloroéthane accompagné de COCl_2 et de CO_2 dans des conditions voisines des nôtres. Cependant ces auteurs n'ont pas étudié l'action de l'iode.

La liquéfaction se fait au voisinage de 80° C. Elle est suivie d'une réaction assez vive fournissant comme produit principal le dibenzoate attendu.

Ce résultat souligne une fois de plus l'importance du rôle joué par l'iode dans le mécanisme de l'action du peroxyde de benzoyle sur le stilbène.

b) Stilbène et acétyl-benzoyle peroxyde.

Ce cas présente l'intérêt de se rapporter à un peroxyde mixte¹⁾ dont la molécule est fragile. Il eût été intéressant d'observer la fixation simultanée du reste acétoxyyle et du benzoyle sur la molécule de carbure éthylénique. Or, le peu de stabilité de l'acétoxyyle ne nous a permis de saisir que du dibenzoate de ω, ω' -diphényl-éthane-diol en conduisant la réaction dans les conditions décrites plus haut.

c) Styrolène et peroxyde de benzoyle.

Nous avons choisi le même mode opératoire que dans le cas du stilbène. Les quantités mises en jeu ont été les suivantes: 3 gr. styrolène (29,4 m.mol.), 6 gr. (24,8 m.mol.) peroxyde, 2 gr. (8,2 m.mol.) iode, 40 cm³ de tétrachlorure de carbone. Chauffage à 80°. Durée 48 heures.

Iode consommé au cours de la réaction: 2,26 m.mol. Acide benzoïque formé: 13,9 m.mol. Poids du dibenzoate de phényl-éthane-diol: 2 gr. Indice de saponification du produit purifié (P. de f. = 94—95°) 322. (Théorie: 326.) Rendement: 25%.

Ces résultats montrent que ce carbure se prête moins favorablement à la dibenzoxylation que le stilbène. Ceci est conforme à ce que l'on pouvait attendre. Le styrolène est altérable, tant par sa tendance à polymériser, tout spécialement en présence de peroxyde, que par l'oxydabilité de son groupement méthylénique. Effectivement au cours de l'évaporation de la masse de réaction, on isole une quantité assez importante de goudrons. L'essentiel est qu'on retrouve ici encore le produit d'addition des deux restes benzoxyyles provenant du peroxyde. Le rendement pourrait vraisemblablement être sérieusement amélioré en maintenant la température entre 50 et 60°.

Cet hydrocarbure permet également d'illustrer d'une façon fort suggestive l'influence catalysante de l'iode sur sa réaction avec le peroxyde de benzoyle. Nous avons appliqué la technique décrite dans le cas du stilbène.

Voici quelques résultats.

a) Absence d'iode.

Chauffage en tube scellé de: 1 cm³ styrolène (10,8 m.mol.), 1,3 gr. (5,4 m.mol.) peroxyde, 15 cm³ tétrachlorure de carbone. Température: 80°. Durée: 48 heures. Volume réduit de CO₂ = 140 cm³, correspondant à 6,25 m.mol.

b) Présence d'iode.

Mis en jeu dans les mêmes conditions: 1 cm³ (10,8 m.mol.) styrolène, 1,3 gr. (5,4 m.mol.) peroxyde, 1 gr. (3,96 m.mol.) iode.

Volume réduit du CO₂ formé = 24 cm³ correspondant à 1,07 m.mol.

d) Diphényl-éthylène dissymétrique et peroxyde de benzoyle.

Le comportement observé avec le styrolène donnait de l'intérêt à l'étude de la réaction du peroxyde de benzoyle avec cet hydrocarbure. Les deux carbones étant phénylés, cette molécule a moins de chances de se comporter comme le styrolène quant à la possibilité de polymériser. Quant à l'oxydation, il est connu qu'elle peut faire disparaître le groupement méthylène en conduisant à la benzophénone ou donner lieu, par une transposition, à la désoxybenzoïne²⁾.

La réaction avec le peroxyde de benzoyle a été exécutée conformément au mode opératoire ordinaire.

Les quantités suivantes ont été mises en jeu:

¹⁾ Sa préparation a été faite d'après le mode opératoire préconisé par *Nef*, A. 298. 284 (1897). ²⁾ *Tiffeneau*, C. r. 134, 1506 (1902).

10 gr. (55 m.mol.) carbure, 13 gr. (55 m.mol.) peroxyde, 5 gr. (25 m.mol.) iode et 55 cm³ tétrachlorure de carbone. Température: 80°, durée 60 heures¹⁾. Consommation d'iode par la réaction: 5,5 m.mol. Acide benzoïque formé: 45 m.mol. Poids de dibenzoate de diphenyl-éthane-diol brut: 10 gr., ce qui conduit au rendement approximatif de 44%. Après cristallisation dans l'alcool le produit présente le p. de f. 96—97°. Indice de saponification: 241 (théorie: 266).

Il est donc bien certain qu'on a à faire au dérivé provenant de la benzoxylation de l'hydrocarbure mis en jeu. Cependant notre échantillon présente un point de fusion inférieur à celui du produit correspondant déjà décrit²⁾. *Prévost*, par la méthode du complexe iodo-argento-benzoïque, a obtenu un dibenzoate du diol correspondant de p. de f. 108°. Nous avons cependant comparé notre échantillon à un produit obtenu en reproduisant la synthèse de *Prévost* et constaté qu'ils étaient identiques. Le produit de comparaison présentait une anomalie du point de fusion et de l'indice de saponification du même ordre de grandeur que celle de l'échantillon provenant de la benzoxylation par le peroxyde de benzoyle. Elle est peut-être due au fait que la purification à laquelle nous avons soumis ces produits, à savoir la cristallisation dans l'alcool, a exercé une légère débenzoxylation du diol.

Il est cependant loisible de conclure que dans le cas de cet hydrocarbure éthylénique, on retrouve également la dibenzoxylation caractéristique du comportement du peroxyde de benzoyle en présence d'iode.

Par mesure du dégagement de gaz carbonique en effectuant cette même réaction en tube scellé, nous avons obtenu lors de la mise en jeu de 5,5 m.mol. de peroxyde et de carbure, en présence et en absence d'iode, respectivement 0,6 m.mol. et 3,5 m.mol. de CO₂.

e) *Tétraphényl-éthylène et peroxyde de benzoyle.*

L'affaiblissement de l'état non saturé de la double liaison résultant de l'accumulation des restes phényles empêche ici la dibenzoxylation par les fragments du peroxyde de benzoyle même sous l'action catalysante de l'iode.

En résumé chez les carbures d'hydrogène éthyléniques non cycliques passés en revue, le seul exemple bien conforme à l'hypothèse de la dibenzoxylation caractéristique de l'action du peroxyde de benzoyle est celui du stilbène. Grâce à la substitution symétrique par les restes phényles, cette molécule ne peut pas se prêter à la déshydrogénation aussi facilement que les autres éthyléniques examinés.

f) *Cyclohexène et peroxyde de benzoyle.*

L'intérêt présenté par l'étude de cet hydrocarbure vient de ce qu'il possède une double liaison localisée dans le cycle carboné. En outre, un travail récent de *Farmer* et *Michael*³⁾ donne une image très complète de la réactivité de cette molécule avec le peroxyde de benzoyle sous l'action d'une élévation de température en absence de catalyseur. Ces auteurs ayant fait monter la température presque à 140°, en absence de diluant inerte, retrouvèrent dans les nombreux produits formés les manifestations habituelles de la décomposition thermique du peroxyde. Il est cependant intéressant de souligner la netteté des effets oxydants exprimés par des déshydrogénations aboutissant à des condensations de cycles et par l'apparition de fonctions alcool partiellement estérifiées par l'acide benzoïque.

Par contre, dans les conditions que nous avons choisies, en présence d'iode, l'étude de cette réaction a présenté des particularités fort importantes pour préciser le mécanisme de la benzoxylation par le peroxyde de benzoyle.

¹⁾ Il importe ici d'opérer au voisinage de 70—80°, car vers 55—65° la vitesse de réaction est trop faible. P. ex. à 55—60°, au bout de 100 heures, le peroxyde est encore présent dans le mélange.

²⁾ *Prévost*, C. r. 197, 1661 (1933).

Nous avons pu observer que la réaction se faisait en deux phases. Dans la première, il y a formation du benzoate du 2-iodo-cyclohexanol¹⁾. Ensuite par contact avec la solution contenant le peroxyde, ce composé se transforme graduellement en dibenzoate de cyclohexane-diol qui, d'après la valeur de son point de fusion, doit être le dérivé trans. Les conditions de dibenzoylation du cyclohexène sont au point de vue de la température assez différentes de celles des réactions précédemment décrites.

Il faut opérer au voisinage de 50°; ceci diminue la formation de goudrons et celle de produits secondaires compliquant la séparation.

La marche de la réaction peut se résumer comme suit:

A l'état initial, le mélange a la composition: 4 gr. (48 m.mol.) cyclohexène, 11,2 gr. (48 m.mol.) peroxyde, 6 gr. (23,6 m.mol.) iode et 50 cm³ tétrachlorure de carbone. Au bout de 50 heures à la température de 50°, il y a consommation de 5,14 gr. iode (20,2 m.mol.). Par contre, le peroxyde subsiste en quantité abondante.

La réaction est poursuivie à cette même température encore 150 heures.

Par dosage de l'iode on constate qu'au bout de cette durée, la consommation d'iode a rétrogradé à 3,48 gr. (13,7 m.mol.).

Cette rétrogradation de l'iode consommé est le résultat de la transformation graduelle du benzoate de 2-iodo-cyclohexanol¹⁾ en dibenzoate de cyclohexane-diol.

La séparation des acides formés accessoirement fournit 1 gr. d'acide benzoïque.

Après élimination de l'iode et de l'acide benzoïque restants, l'évaporation à température ordinaire permet d'isoler 6 gr. de matière solide enrobée de masse visqueuse.

La matière solide cristallisée dans l'alcool à 75°, après passage au noir animal, fournit 3 gr. de dibenzoate de cyclohexane-diol de p. de f. 93—94°²⁾.

Par contre, le filtrat formé de la masse très visqueuse est formé principalement du benzoate de 2-iodo-cyclohexanol²⁾. En effet, après l'avoir dilué par le benzène, on le chauffe à reflux avec du benzoate d'argent. Par filtration on sépare l'iodure d'argent et le benzoate en excès et isole dans le filtrat du dibenzoate de cyclohexane-diol.

Les deux échantillons sont identiques entre eux et également au produit synthétisé à titre de comparaison par la méthode au complexe iodo-argento-benzoïque appliquée au cas du cyclohexène.

L'indice de saponification a la valeur de 349 (théorie 357). Les purifications assez nombreuses demandées pour obtenir le point de fusion de 94° ne permettent pas de calculer une valeur correcte du rendement. Ce défaut n'a pas grande importance, car cet essai présente l'intérêt capital de montrer que la dibenzoylation par le peroxyde de benzoyle en présence d'iode, met en jeu comme produit intermédiaire, l'iodure de benzoyle.

Dans le cas de cet hydrocarbure, en opérant en tube scellé vers 80°, nous avons trouvé que pour une mise en jeu de 5,5 m.mol. de peroxyde, en présence de 2,5 m.mol. d'iode et 5,5 m.mol. de cyclohexène il n'y a formation que de 0,36 m.mol. de CO₂. La décarboxylation est donc considérablement limitée par le fait que le peroxyde participe principalement aux réactions de benzoxylation.

2° Carbuures aromatiques.

a) Benzène et peroxyde de benzoyle.

L'étude détaillée du rôle de l'iode sur la réaction du peroxyde de benzoyle avec le benzène présente un assez grand intérêt, car plusieurs auteurs l'avaient, avant nous, décrite très soigneusement en absence de ce catalyseur.

¹⁾ Soc. 1942, 513.

²⁾ Le dibenzoate de cyclohexane-diol a été décrit déjà par Brunel, C. r. 136, 384 (1903), qui l'a obtenu par action de l'anhydride benzoïque sur le cyclohexène en présence d'iode et d'oxyde d'argent, donc par un mode opératoire dans lequel intervient le complexe de *Simonini*.

Le plus ancien travail consacré à cette question est celui de *Lippmann*¹⁾. En opérant en tube scellé au voisinage de la température de 140° cet auteur mit en évidence qualitativement les principaux produits de la réaction. Ce sont: CO₂, diphényle, anhydride benzoïque, acide benzoïque et des résines.

Plus récemment *Böeseke et Gelissen*²⁾, et *Gelissen et Hermans*³⁾ ont publiés des résultats analytiques assez complets concernant cette même réaction, conduite en employant du benzène en grand excès, à reflux. En plus des produits déjà décrits, ils ont isolé du terphényle et même du quaterphényle. Chacun d'eux est environ dix fois moins abondant que le diphényle. Le terphényle avait été d'ailleurs aussi isolé par *Fichter et Pritsch*⁴⁾ dans les produits formés au cours de la décomposition explosive du peroxyde de benzoyle.

Il est naturel d'envisager la formation de ces polyphényles comme étant la trace d'apparition de radicaux phényles, respectivement phényles déshydrogénés dans le cours de la transformation du peroxyde. Ceci est l'œuvre de l'action oxydante exercée par le peroxyde de benzoyle.

La réaction dominante reste cependant la décarboxylation, accompagnée de la formation de diphényle.

Dans cette évolution non « normalisée » du peroxyde, son mode d'action, par mise en jeu de ses fragments benzoxyles, ne joue qu'un rôle très effacé. En effet *Gelissen et Hermans*³⁾, à partir de 60 gr. de peroxyde dissous dans 200 gr. de benzène et chauffé à reflux, n'ont isolé que 1 gr. de benzoate de phényle, composé dont l'apparition montre l'éventualité d'une participation de restes benzoxyles.

Il y a lieu d'être surpris que ce type de produit d'oxydation soit si peu abondant. Il était normal d'attendre une transformation du carbure aromatique en phénol, comme les règles classiques⁵⁾ de l'oxydation biologique le faisait espérer. Qu'il n'en soit pas ainsi, est pour nous une nouvelle manifestation du fait que la réactivité de ce peroxyde ne devient « normale » qu'en présence d'un catalyseur diminuant la grandeur de l'énergie d'activation.

*Gelissen et Hermans*⁶⁾ ont montré qu'en présence de chlorure d'aluminium anhydre vers 0°, le rendement en benzoate de phényle s'élève jusqu'à 26,8%, tandis qu'avec le chlorure ferrique anhydre, il atteint environ 13%.

*Reynhart*⁷⁾, par l'étude quantitative des mêmes réactions, montre qu'en présence de chlorure d'aluminium, utilisé en proportion moléculaire relativement au peroxyde, le taux de décarboxylation n'atteint que 1% et le rendement en benzoate de phényle 90% vers 0° C.

Ces résultats montrent que les catalyseurs modifient considérablement le mode de réaction du peroxyde de benzoyle. L'obtention, comme produit principal, du benzoate de phényle constitue une preuve de « normalisation » de son comportement, puisqu'elle est bien conforme à son pouvoir oxydant.

Il y avait donc un grand intérêt à rechercher si, en présence d'iode, la benzoxylation se produirait également. D'emblée on devait attendre que cette réaction prendrait un aspect différent de celui que nous avons décrit chez les hydrocarbures éthyléniques. En effet, l'ensemble des facteurs de constitution du cycle benzénique déterminant ce que l'on appelle son état aromatique, fera prédominer la réaction de substitution, bien que celle-ci soit très probablement précédée d'une addition sur la double liaison. La forme benzénique étant plus stable que la forme cyclohexadiénique, l'aboutissement est l'obtention d'un dérivé benzénique substitué.

Les manifestations de la benzoxylation du benzène par le peroxyde de benzoyle devront être caractérisées par la formation de benzoate de phényle et d'acide benzoïque en quantités équimoléculaires.

¹⁾ M. 7, 521 (1886).

³⁾ B. 58, 285 (1925).

²⁾ R. 43, 869 (1924).

⁴⁾ Helv. 6, 335 (1923).

⁵⁾ *Thomas*, Manuel de Biochimie, Masson, Paris 1936, p. 591.

⁶⁾ B. 58, 479 (1925).

⁷⁾ R. 46, 54 (1927).

L'expérience a permis de vérifier l'équivalence fondamentale exigée par cette représentation.

Nous avons opéré dans les conditions suivantes: 10 gr. (41,2 m.mol.) de peroxyde, 2 gr. (8,25 m.mol.) de I_2 et 50 cm³ de benzène sont portés à 70—75° pendant 72 heures.

Après élimination de l'iode restant par lavage à $Na_2S_2O_3$ et de l'acide benzoïque par lavage à Na_2CO_3 , l'évaporation du dissolvant fournit un résidu de phénylbenzoate brut de 7,5 gr. (38,8 m.mol.). La consommation d'iode s'est élevée à 0,93 gr. (3,7 m.mol.) et l'acide benzoïque retrouvé à 4,3 gr. (35,5 m.mol.).

La réaction s'accompagnant de dégagement de gaz carbonique, l'iode est consommé par la transformation d'une partie du peroxyde en iode de phényle. Cependant cette réaction secondaire ne se fait qu'à un taux assez faible, puisqu'elle ne met en jeu que 5,1 millimol de peroxyde. Le diphenyle n'est pratiquement pas isolable.

Des chiffres de ce bilan, bien qu'entachés des erreurs résultant des séparations, il ressort clairement que l'iode exerce bien l'action catalytique attendue. Il y a correspondance satisfaisante entre le benzoate de phényle et l'acide benzoïque formés. En outre, le taux de participation du peroxyde de benzoyle à la benzoxylation, atteignant une valeur dépassant 80%, montre que, compte tenu de la nature aromatique de l'hydrocarbure utilisé, il s'agit bien ici de la même réaction que celle qui fut observée avec les dérivés à liaison éthylénique vraie. Le rôle de l'iode est d'agir par action de masse, sur la coupure du peroxyde en deux restes benzoxyles, en s'y combinant pour former l'iodure de benzoyle. Il est donc possible d'expliquer par le même schéma les caractéristiques de la réaction du peroxyde de benzoyle avec le stilbène et avec le benzène.

En mesurant le dégagement de gaz carbonique par la méthode décrite plus haut, l'effet de l'iode sur la marche de la réaction s'exprime d'une façon tout à fait comparable à ce qui fut observé chez les composés éthyléniques. En mettant en jeu 1 gr. (4,1 m.mol.) de peroxyde et 8 gr. de benzène (100 m.mol.) en absence d'iode, on dose 6,0 m.mol. de gaz carbonique, alors qu'en présence d'iode, on n'en trouve que 1,3 m.mol.

L'action du complexe iodo-argentique de l'acide benzoïque sur le benzène, étudiée par Birkenbach et Meisenheimer¹⁾, a conduit ces auteurs à l'interpréter en envisageant la participation de l'iodure de benzoyle. Ces auteurs expliquent la formation de benzoate de phényle par l'action directe de C_6H_5COOI sur le benzène où il agit par substitution. En outre, cet ester se forme simultanément par l'effet de la température sur le complexe de Simonini. Cependant, malgré l'accomplissement simultané de ces deux réactions, dans le cas du benzoate d'argent, le rendement en ester ne dépasse pas 20%, alors que la formation d'iodure de phényle atteint 35%. Le rôle attribué à l'iodure de benzoyle, dans ce cas, est conforme à celui que nous lui avons donné dans le schéma que nous proposons pour la benzoxylation du benzène par le peroxyde de benzoyle en présence d'iode.

La transformation du benzène en dérivé du phénol, accompagnée de la formation d'une molécule d'acide benzoïque, exprime bien le fait que le peroxyde s'est comporté en oxydant à l'égard du dissolvant. Le rendement élevé de la transformation montre que l'iode a été le catalyseur ayant « normalisé » sa réactivité. Pour donner une base expérimentale plus étendue à cette conclusion, nous avons étendu l'application de notre mode opératoire à quelques autres hydrocarbures aromatiques.

b) Toluène et peroxyde de benzoyle.

Plusieurs auteurs ont fait état déjà de résultats obtenus par l'action directe de ce peroxyde sur ce carbure. Lippmann²⁾, en plus de CO_2 , C_6H_5COOH , a isolé un hydrocarbure en $C_{14}H_{12}$ qu'il considéra comme le benzylidène-toluylène.

W. Dietrich³⁾, et indépendamment de lui Gelissen et Hermans⁴⁾ identifièrent cet hydrocarbure qui n'est autre que le p-méthyl-diphényle accompagné d'une petite quantité de dérivé ortho.

¹⁾ B. 69, 723 (1936).

²⁾ Loc. cit.

³⁾ Helv. 8, 149 (1925).

⁴⁾ B. 58, 476 (1928).

Il ne semble pas que la formation de benzoate de crésyle ait été observée.

En présence d'iode, la réaction présente les mêmes caractéristiques qu'avec le benzène. Bien que le rendement en benzoate de crésyle soit un peu plus faible, sa formation s'accompagne d'acide benzoïque. La consommation de l'iode est par contre un peu plus élevée.

Nous avons obtenu les résultats suivants à partir de: 9 gr. (37,1 m.-mol.) peroxyde, 2 gr. (7,85 m.mol.) iode et 50 cm³ toluène chauffé à 70° pendant 80 heures.

Iode consommé: 1,6 gr. (6,3 m.mol.).

Acide benzoïque isolé: 4,4 gr. (36,0 m.mol.).

Benzoate de crésyle (liquide): 5 gr. (23,6 m.mol.). Indice de saponification: 261 (théorie: 266). Rendement: 63,5%.

La consommation d'iode a pour conséquence la destruction d'un nombre égal de millimol. de peroxyde, que l'iode prenne part à l'iodation du toluène ou à la décarboxylation accompagnée d'iodure de phényle. La plus grande partie de la différence entre l'acide benzoïque retrouvé et le nombre de millimol. de benzoate isolé doit avoir pour origine la décarboxylation du peroxyde avec formation du diphényle ou de méthyl-diphényle.

Les dérivés iodés, isolés après distillation de l'excès de toluène, constituent un mélange d'ortho- et de para-iodo-toluène. Quant au benzoate liquide à la température ordinaire, il est formé vraisemblablement d'un mélange où domine le dérivé ortho. En soumettant les crésols isolés après saponification à la trinitration, on a cependant isolé une faible quantité de trinitro-méta-crésol.

Il est donc probable que la benzylation du toluène par le peroxyde de benzoyle fournisse un mélange des trois isomères de disubstitution, mais avec large prédominance du dérivé ortho.

Nous n'avons pas constaté de formation d'alcool benzylique. Comme signe d'altération du groupement méthyle, nous avons cependant observé la présence de traces d'iodure de benzyloxy reconnaissable à ses propriétés très fortement lacrymogènes.

c) *p*-Xylène, diphényle, naphthalène et peroxyde de benzoyle.

Nous nous sommes bornés, avec ces trois hydrocarbures, à faire une étude surtout qualitative de l'application du mode opératoire habituel.

Avec le *p*-xylène, en présence d'iode, l'évolution de la transformation est semblable à celle que nous avons décrite dans le cas du toluène. (Rapport de concentration: 1 mol. peroxyde pour 20 mol. *p*-xylène.)

Le phénol du benzoate formé fondant à 73—74° est le 2-oxy-1,4-diméthyl-benzène.

Le cas du diphényle présente un intérêt particulier, dû au fait de la formation de ce carbure dans la décomposition du peroxyde sous l'action d'une élévation de température, à l'état pur¹⁾ ou en solution dans les hydrocarbures²⁾, ou même à l'état pur sous l'action du rayonnement ultraviolet³⁾.

Dans nos conditions expérimentales, en présence d'iode, et où le diphényle fondu joue le rôle de dissolvant (le rapport des concentrations est de 1 mol. peroxyde pour 10 mol. diphényle), le peroxyde de benzoyle fournit le benzoate de *p*-oxy-diphényle par la réaction habituelle en s'accompagnant de la formation d'acide benzoïque. Après saponification, nous avons isolé l'oxy-diphényle qui a présenté un point de fusion de 154°. Cette valeur est inférieure à celle qui correspond au *p*-oxy-diphényle qui est de 164—165°. Comme il n'y a pas de doutes qu'il s'agisse d'un oxy-diphényle, l'anomalie du point de fusion provient sans doute de la présence d'une petite quantité de dérivé ortho.

¹⁾ Fichter et Fritsch, *Helv.* 6, 329 (1923).

²⁾ Lippmann, loc. cit.; Bösesken et Gelissen, loc. cit.

³⁾ Fichter et Schnider, *Helv.* 13, 1428 (1930).

Par contre, en absence d'iode, la formation d'ester ne s'observe pas. Nous n'avons isolé que de l'acide benzoïque et du terphényle.

Le naphthalène dans ces mêmes conditions s'est aussi prêté d'une façon élégante à la benzoxylation. Par chauffage vers 90° du mélange (rapport des concentrations de 1 mol. de peroxyde pour 30 mol. de naphthalène), nous avons obtenu en présence d'iode, le benzoate d' α -naphtol.

L' α -naphtol isolé après saponification et après purification a présenté le p. de f. 96°.

Ces quelques exemples démontrent bien qu'en présence d'iode, le peroxyde de benzoyle transforme conformément à sa nature oxydante les carbures aromatiques en phénols acylés.

d) *Chloro- et bromo-benzène et peroxyde de benzoyle.*

La substitution dans le cycle benzénique par un halogène diminue généralement la réactivité des autres atomes d'hydrogène de la molécule. Il importait de vérifier si, dans ce cas, la benzoxylation par le peroxyde de benzoyle était encore possible.

Nous avons appliqué le mode opératoire habituel: 10 gr. (41 m.mol.) peroxyde, 4 gr. (15,7 m.mol.) iode et 45 gr. (397 m.mol.) chlorobenzène.

Chauffage à 80° durant 85 heures.

Iode consommé au cours du chauffage: 3,7 gr. (14,5 m.mol.)

Acide carboxylique formé: acide benzoïque.

Poids de chlorophénol distillant sous vide à 95—96°/13 mm. Hg et provenant de la saponification du benzoate: 1,3 gr. (10 m.mol.).

Insaponifiable 1 gr. formé par un mélange d'ortho- et para-iodo-chlorobenzène. Le chlorophénol obtenu est formé par un mélange des isomères ortho et para. Il est possible, par benzoxylation, d'isoler les deux dérivés. Leurs poids respectifs permettent de fixer approximativement leurs teneurs à 25% d'ortho et 75% de para.

Le rendement en chlorophénol atteignant 24% montre que la benzoxylation est encore possible avec un rendement notable dans le cas des halogénobenzènes. La vitesse de réaction de cet hydrocarbure étant plus faible que celle du benzène, la participation de l'iode à la décarboxylation du peroxyde augmente considérablement.

D'autre part l'isolement du chloro-iodo-benzène montre que lorsque la benzoxylation est rendue plus difficile, le pouvoir oxydant du peroxyde est mis à contribution dans l'iodation directe du cycle.

En tube scellé (chauffage 48 heures à 80°) en absence d'iode 5,36 m.mol. peroxyde dissoutes dans 100 m.mol. de chlorobenzène ont fourni 5,5 m.mol. de CO₂.

Par contre, dans les mêmes conditions en présence de 2,7 m.mol. d'iode, on n'obtient que 2,6 m.-mol. CO₂.

Le comportement du bromobenzène est comparable en tous points. Il fournit également à la benzoxylation un mélange de para- et d'ortho-bromo-phénol, accompagné de para- et ortho-iodo-bromo-benzène, avec un rendement du même ordre de grandeur.

e) *Nitrobenzène et peroxyde de benzoyle.*

La diminution du rendement de benzoxylation chez les halogénobenzènes faisait attendre que ce type de réaction ne se produirait plus avec le nitrobenzène, comme conséquence de la faible tendance à se prêter aux réactions de substitution.

D'autre part, l'étude de l'action de l'iode sur la réaction de ce dérivé avec le peroxyde de benzoyle présentait un intérêt particulier par le fait qu'elle avait déjà fait l'objet d'une communication de *Wieland et Heymann*¹⁾ en absence de catalyseur.

Nous avons chauffé 10 gr. (41 m.mol.) peroxyde, 50 gr. (405 m.mol.) nitrobenzène et 4 gr. (15,5 m.mol.) iode à 75° pendant 55 heures.

¹⁾ A. 513, 105 (1934).

La quantité d'iode restant est inférieure à 0,5 m.mol. L'acide carboxylique formé est l'acide benzoïque. Par contre, le benzoate de nitrophénol n'est pas présent. L'iodeure de phényle et les autres produits iodés sont perdus lors de la distillation sous vide du nitrobenzène en excès. On isole, après lavage du résidu de distillation à la potasse, 3 gr. de matière passant à 172°/14 mm. qui consiste en un mélange d'ortho- et para-nitrodiphényle.

Dans le cas de cet hydrocarbure se prêtant peu favorablement aux réactions de substitution, la benzoxylation ne se produit pratiquement pas. Le peroxyde évolue sous l'action conjuguée de la chaleur et de l'iode, en se décarboxylant, avec formation d'iodeure de phényle. D'autre part ses produits de fragmentation entrent en réaction de conjugaison avec le dissolvant suivant la voie exprimée par le schéma du RH.

En opérant en tube scellé, le dosage du gaz carbonique a permis de retrouver ces caractéristiques.

Les conditions ont été les suivantes (chauffage 48 heures à 80°): 6,2 m.mol. peroxyde, 90 m.mol. nitrobenzène et 3 m.mol. iode. CO₂ formé: 5,9 m.mol.

En absence d'iode, cette valeur ne s'élève qu'à 4,3 m.mol.

L'abondance plus grande du gaz carbonique en présence d'iode est bien conforme à une évolution se faisant principalement suivant le schéma du RH, mais accompagnée de formation d'iodeure de phényle.

3° Triphénylméthane et peroxyde de benzoyle.

Aux conditions expérimentales de l'étude que *Wieland et Indest*¹⁾ ont consacré à cette question, nous avons apporté deux modifications en opérant en solution de tétrachlorure de carbone et en présence d'iode.

Le mélange formé de 4 gr. (16,8 m.mol.) triphénylméthane, 4,1 gr. (16,8 m.mol.) peroxyde et 2,6 gr. (10 m.mol.) iode dans 50 cm³ CCl₄ a été chauffé 100 heures à 80°.

La consommation d'iode a atteint 3 m.mol. Le poids de l'acide benzoïque isolé s'est élevé à 2,3 gr. (19 m.mol.). Par évaporation du dissolvant, on obtient 4,8 gr. de triphénylméthyle-benzoate, présentant l'indice de saponification de 156 (théorie 154). Le rendement s'élève à 84%.

La mesure du gaz carbonique accompagnant la réaction de benzoxylation a été effectuée ici également en utilisant la technique décrite plus haut.

Les conditions ont été les suivantes: Durée de chauffage: 48 heures à 80°. Nous avons opéré en présence d'un excès de carbure par rapport au peroxyde, soit: 2 gr. (8,1 m.mol.) triphénylméthane et 1,5 gr. (6,1 m.mol.) peroxyde et 5 cm³ CCl₄ comme dissolvant. Gaz carbonique formé: 6,5 m.mol.

En présence de 3 millimol. d'iode, sa formation descend à 0,2 m.mol.

L'action catalysante exercée par l'iode sur les manifestations du pouvoir oxydant de ce peroxyde apparaît ici très clairement.

Ecole de Chimie de Mulhouse et Université
de Neuchâtel.

¹⁾ Loc. cit.

74. Über die diastereomeren Cycloheptano-2,3-pyrrolidine

von V. Prelog und U. Geyer.

(29. III. 45.)

Die diastereomeren Cycloheptano-2,3-pyrrolidine VIa und VIb sind deshalb interessant, weil man erwarten konnte, dass sie sich zu einem Stickstoffanalogon VII des Kohlenwasserstoffs Azulen¹⁾ dehydrieren lassen würden.

Die hydrierten bicyclischen Basen VIa und VIb liessen sich auf dem durch die Formeln I—VI wiedergegebenen Wege herstellen²⁾. Die Kalium-Verbindung des Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylesters wurde mit β -Phenoxy-äthyl-bromid umgesetzt und der erhaltene β -Keto-carbonsäure-ester I mit methylalkoholischer Kalilauge gespalten. Als Hauptprodukt bildete sich dabei das 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cycloheptanon-(2) (II); daneben entstanden etwa 8% d. Th. an α -(β -Phenoxy-äthyl)-korsäure (III). Die Spaltung mit Lauge verläuft demnach in diesem Falle verschieden von der früher beschriebenen Spaltung des analogen 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylesters, aus welchem unter gleichen Bedingungen 75% an α -(β -Phenoxy-äthyl)-adipinsäure erhalten wurden²⁾. Das Oxim des 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cycloheptanons-(2) gab bei der Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol ein Gemisch der diastereomeren 1-(β -Phenoxy-äthyl)-2-amino-cycloheptane (IV). Wir verzichteten auf die Isolierung der Isomeren und führten das Reduktionsprodukt durch Erhitzen im Einschlussrohr mit rauchender Bromwasserstoffsäure auf 100° in das Gemisch der diastereomeren 1-(β -Brom-äthyl)-2-amino-cycloheptan-hydrobromide (V) über. Durch Behandlung mit verdünnter Natronlauge entstand daraus ein Gemisch der diastereomeren Cycloheptano-2,3-pyrrolidine (VIa und VIb). Die Trennung der beiden Isomeren gelang durch chromatographische Analyse der N-Benzoyl-Derivate an Aluminiumoxyd. Aus den reinen N-Benzoyl-Derivaten wurden dann die freien Basen durch Hydrolyse mit Salzsäure erhalten. Da die physikalischen Eigenschaften — Dichte und Brechung — der beiden Cycloheptano-2,3-pyrrolidine sehr nahe beieinander liegen, stellten wir zur Charakterisierung der beiden Diastereomeren mehrere kristallisierte Derivate her.

Vor kurzem haben wir die Synthese eines Cyclopentano-2,3-pyrrolidins auf einem analogen Wege beschrieben. Die Reduktion des 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-oxims mit Natrium und ab-

¹⁾ Vgl. *Pl. A. Plattner*, *Helv.* **24**, 283 E (1941).

²⁾ Vgl. dazu die Herstellung von Cyclopentano-2,3-pyrrolidin von *V. Prelog* und *S. Szpilfogel*, *Helv.* **28**, 178 (1945).

dem Abdestillieren des Methylalkohols erhielten wir auf übliche Weise 67,2 g neutrale Anteile. Da durch mehrfache fraktionierte Destillation im Vakuum aus diesen kein analysenreines 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cycloheptanon-(2) erhalten werden konnte, wurde ein kleiner Teil davon mit *Girard*-Reagens T behandelt. 1,40 g der neutralen Anteile wurden in 20 cm³ absolutem Methanol gelöst und 1 Stunde mit 1,50 g *Girard*-Reagens T und 0,9 cm³ Eisessig gekocht. Das auf -10° abgekühlte Reaktionsprodukt wurde mit 15 g Eis, 15 g Wasser und 0,75 g Natriumcarbonat versetzt und sofort fünfmal bei -5° mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen des ätherischen Auszuges blieben 110 mg eines Rückstandes zurück, welcher aus Alkohol und Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert bei $96,5^{\circ}$ schmolz und als α, β -Diphenoxy-äthan¹⁾ identifiziert werden konnte. Die wässrige Lösung, welche die ketonischen Anteile enthielt, wurde mit 12 cm³ 4-n. Schwefelsäure versetzt, mit Äther überschichtet und bei Zimmertemperatur 20 Stunden stehen gelassen. Durch Ausschütteln mit Äther erhielten wir 1,24 g eines farblosen Öls, welches im *Hickman*-Kolben bei 0,3 mm zwischen $120-122^{\circ}$ destillierte. Die Hauptfraktion (1,11 g, 82% d. Th.) wurde zur Analyse nochmals mit einer Mikrokolonne nach *L. C. Craig* rektifiziert.

4,026 mg Subst. gaben 11,436 mg CO₂ und 3,106 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₂ Ber. C 77,55 H 8,68%
Gef. „ 77,52 „ 8,63%

Oxim. 50,0 g des rohen Ketons wurden durch 6-stündiges Kochen am Rückfluss mit einer filtrierten Hydroxylamin-acetat-Lösung aus 22,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 50,0 g Natriumacetat in 250 cm³ Methanol umgesetzt.

Nach dem Einengen der methanolischen Lösung wurde sie mit etwas heissem Wasser versetzt und bei -10° krystallisieren gelassen. Durch Umlösen der ausgeschiedenen Krystalle aus Petroläther erhielten wir 42,6 g eines bei $66-68^{\circ}$ schmelzenden Produktes, welches aus demselben Lösungsmittel bis zum konstanten Smp. $71,5-72^{\circ}$ umkrystallisiert wurde. Zur Analyse wurde bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,852 mg Subst. gaben 10,308 mg CO₂ und 2,916 mg H₂O

C₁₅H₂₁O₂N Ber. C 72,84 H 8,56%
Gef. „ 73,03 „ 8,47%

α -(β -Phenoxy-äthyl)-korsäure (III).

Neben den neutralen Anteilen wurden bei der Spaltung des 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylesters mit methanolischer Kalilauge 6,14 g (8% d. Th.) saure Anteile erhalten. Zur Reinigung führten wir die Säure in ihren Dimethylester über. 0,48 g der Säure wurden mit 25 cm³ 3,6-proz. methanolischer Salzsäure 48 Stunden stehen gelassen und dann 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ester wurde auf übliche Weise isoliert und zur Analyse zweimal im Kragenkolben bei 0,01 mm (Badtemperatur $185-192^{\circ}$) destilliert; Ausbeute 0,40 g.

3,448 mg Subst. gaben 8,484 mg CO₂ und 2,470 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₅ Ber. C 67,06 H 8,13%
Gef. „ 67,15 „ 8,02%

0,30 g des Dimethylesters gaben nach 3-stündigem Kochen mit 20 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge 270 mg einer krystallinen Säure, welche zur Analyse aus Benzol-Petroläther umgelöst und bei 75° im Hochvakuum getrocknet wurde; Smp. $101,5-105,5^{\circ}$.

3,802 mg Subst. gaben 9,091 mg CO₂ und 2,541 mg H₂O

C₁₆H₂₂O₅ Ber. C 65,29 H 7,53%
Gef. „ 65,25 „ 7,48%

¹⁾ Das für die Synthese verwendete und nach *Organic Syntheses* 9, 72 (1929) hergestellte β -Phenoxy-äthyl-bromid enthielt trotz sorgfältigem Fraktionieren etwas α, β -Diphenoxy-äthan.

1-(β-Phenoxy-äthyl)-2-amino-cycloheptane (IV).

In einem mit *Dimroth*-Kühler und Rührer versehenen Dreihalskolben wurden zu einer siedendheissen Lösung von 20,0 g 1-(β-Phenoxy-äthyl)-cycloheptanon-(2)-oxim in 1 Liter absolutem Alkohol innert 15 Minuten durch ein etwa 1 m langes, mit Wasser gekühltes, breites Steigrohr 100 g Natrium zugegeben. Nach weiteren 5 Minuten hatte sich das Natrium vollständig gelöst. Aus dem mit 1 Liter Wasser verdünnten Gemisch destillierte man zuerst den Alkohol ab, worauf die Reaktionsprodukte in Äther aufgenommen und auf übliche Weise in neutrale und basische Anteile aufgetrennt wurden. Die neutralen Anteile bestanden aus dem unveränderten Ausgangsmaterial, von welchem 1,77 g regeneriert werden konnten. Durch Destillation der Basen in einem *Hickman*-Kolben erhielten wir 15,5 g (90% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0,01 mm} 117—118°. Zur Analyse wurde nochmals rektifiziert.

3,690 mg Subst. gaben 10,428 mg CO₂ und 3,249 mg H₂O

C₁₅H₂₃ON Ber. C 77,20 H 9,94%
Gef. „ 77,12 „ 9,85%

Mit Pikrinsäure gab die Base, welche offenbar ein Gemisch der Diastereomeren darstellt, ein aus wässrigem Methanol in gelben Nadeln krystallisierendes Pikrat vom Smp. 146—147°, welches zur Analyse bei 40° im Hochvakuum getrocknet wurde.

3,716 mg Subst. gaben 7,440 mg CO₂ und 1,855 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₈N₄ Ber. C 54,54 H 5,67%
Gef. „ 54,64 „ 5,60%

1-(β-Brom-äthyl)-2-amino-cycloheptane (V).

13,6 g des 1-(β-Phenoxy-äthyl)-2-amino-cycloheptans wurden mit 10 g 48-proz. Bromwasserstoffsäure neutralisiert und zur Trockne im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Hydrobromid erhitzen wir mit 90 cm³ 68-proz. Bromwasserstoffsäure im Einschliessrohr 3 Stunden auf 90—100°. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Benzol ausgeschüttelt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Durch Auflösen des Trockenrückstandes in Aceton und Übersichten mit Äther liessen sich nur 3,35 g eines zwar krystallinen, aber uneinheitlichen Hydrobromids erhalten, dessen weitere Reinigung nur mit grossen Verlusten möglich war. Durch Eindampfen der Mutterlauge wurde ein öliges Produkt erhalten. Wir verzichteten deshalb auf eine Isolierung der beiden Isomeren und verwendeten für den Ringschluss die uneinheitlichen Gemische der Hydrobromide. Sowohl das krystallisierte, als auch das ölige Präparat gaben dabei die beiden diastereomeren Cycloheptano-2,3-pyrrolidine.

Aus dem erwähnten krystallinen Hydrobromid wurde mit Pikrinsäure ein Pikrat hergestellt, welches nach Umlösen aus 50-proz. Methanol in hellgelben Nadeln vom Smp. 104—105° krystallisierte. Zur Analyse wurde bei 45° im Hochvakuum getrocknet.

3,820 mg Subst. gaben 5,625 mg CO₂ und 1,592 mg H₂O

C₁₅H₂₁O₇N₄Br Ber. C 40,10 H 4,71%
Gef. „ 40,18 „ 4,66%

Cycloheptano-2,3-pyrrolidine (VI).

13,42 g des nichtkrystallisierten Gemisches der beiden 1-(β-Brom-äthyl)-2-amino-cycloheptan-hydrobromide wurden in 5 Liter Wasser gelöst und die Lösung in 8 Liter 0,1-n. Natronlauge während 12 Stunden bei 45—50° unter Rühren eingetropt. Aus dem Reaktionsgemisch wurden die flüchtigen Basen mit Wasserdampf destilliert und auf übliche Weise durch Ausschütteln mit Äther isoliert. Nach vorsichtigem Abdampfen des Äthers mit einer *Wadmer*-Kolonnen destillierten wir den Rückstand in einem *Hickman*-Kolben, wobei das Gemisch der Cycloheptano-2,3-pyrrolidine als ein farbloses Öl bei 11 mm zwischen 80—85° übergang; Ausbeute 5,32 g (86% d. Th.). Ein zur Analyse nochmals rektifiziertes Produkt zeigte folgende Eigenschaften:

Sdp._{12 mm} 85–86°; $d_4^{20} = 0,9445$; $n_D^{20} = 1,4891$; $n_D^{20} = 1,4916$; $n_D^{20} = 1,4982$; $n_D^{20} = 1,5032$

3,772 mg Subst. gaben 10,744 mg CO₂ und 4,130 mg H₂O

3,652 mg Subst. gaben 0,340 cm³ N₂ (23°, 727 mm)

C₉H₁₇N Ber. C 77,63 H 12,31 N 10,06%

Gef. „ 77,73 „ 12,27 „ 10,27%

Zur Trennung der beiden Diastereomeren wurde das Gemisch benzoyliert. 4,33 g des Basengemisches in 5 cm³ Äther und 1,8 g Kaliumhydroxyd in 7 cm³ Wasser wurden durch starkes Schütteln in eine Suspension übergeführt und dazu 4,4 g Benzoylchlorid in 6 cm³ Äther tropfenweise zugegeben. Nach 2 Stunden Stehen konnten die Benzoyl-Derivate auf übliche Weise durch Ausschütteln mit Äther, Waschen mit verdünnter Natronlauge und Salzsäure und Eindampfen der ätherischen Lösung gewonnen werden. Das erhaltene Produkt schmolz bei etwa 80–86° und wog 7,19 g (95% d. Th.). Durch fraktioniertes Umkrystallisieren aus Petroläther liess sich daraus das Benzoyl-Derivat des α -Isomeren vom Smp. 107–108,5° gewinnen. Die Isolierung der beiden Isomeren gelang jedoch nur durch Anwendung chromatographischer Analyse.

3,6 g des Gemisches der N-Benzoyl-Derivate wurden an 110 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1–2)¹⁾ chromatographiert. Pro Fraktion wurden je 150 cm³ des Eluats aufgefangen (vgl. Tab. 1).

Die Fraktionen 1–6 enthielten praktisch reines N-Benzoyl- α -cycloheptano-2,3-pyrrolidin, die Fraktionen 16–19 N-Benzoyl- β -cycloheptano-2,3-pyrrolidin. Aus den Zwischenfraktionen 7–15 konnten durch Wiederholung der chromatographischen Trennung weitere Mengen der reinen Isomeren gewonnen werden.

Tabelle 1.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat g	
1–6	Benzol	2,00	Smp. 107–108,5°
7	Benzol	0,09	Smp. 104–105°
8	Benzol	0,08	Smp. 100–102°
9	Benzol	0,07	Smp. 89–95°
10	Benzol	0,06	Smp. 87–89°
11	Benzol	0,05	Smp. 80–86°
12	Benzol	0,05	Smp. 87,5–88,5°
13	Äther	0,17	Smp. 71–77°
14	Äther	0,21	Smp. 71–73°
15	Äther	0,16	Smp. 72–80°
16–19	Äther	0,36	Smp. 82–86°
20–25	Äther	0,19	Smp. 73–78°
26–27	Äther	Spuren	
28	Methanol	0,09	ölig

α -Cycloheptano-2,3-pyrrolidin.

N-Benzoyl-Derivat. Durch Umlösen aus Petroläther erhielten wir aus den Fraktionen 1–6 des Chromatogramms (Tabelle 1) farblose Blättchen vom Smp. 109°, welche zur Analyse bei 40° im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,672 mg Subst. gaben 10,613 mg CO₂ und 2,847 mg H₂O

C₁₆H₂₁ON Ber. C 78,97 H 8,70%

Gef. „ 78,87 „ 8,68%

¹⁾ H. Brockmann und H. Schodder, B. 74, 73 (1941).

Zur Herstellung der freien Base wurden 3,03 g des N-Benzoyl-Derivates mit 30 cm³ konz. Salzsäure 15 Stunden am Rückfluss verseift. Die Benzoesäure und das unverseifte Ausgangsmaterial (10 mg) wurde mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wässrigen salzsauren Lösung wurde die Base in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Zur Analyse fraktionierten wir zuerst in einer Mikro-Kolonne nach *L. C. Craig* und destillierten darauf in einem *Hickman*-Kolben. Das erhaltene farblose Öl zeigte folgende Eigenschaften: Sdp._{11 mm} 86—87°; $d_4^{20} = 0,9440$; $n_D^{20} = 1,4891$; $n_D^{20} = 1,4914$; $n_D^{20} = 1,4982$; $n_D^{20} = 1,5033$

Mol. Refraktion	M _α	M _D	M _γ - M _α
Ber. C ₉ H ₁₇ N ^{(-C)₂}	42,76	42,96	1,112
Gef.	42,58	42,75	1,046
EM	-0,18	-0,21	0,066
Σ M	-0,13	-0,15	-6%

3,276 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (19°, 724 mm)
 C₉H₁₇N Ber. N 10,06 Gef. N 9,97%

Bei einem Hydrierungsversuch (110 mg Base in 5 cm³ Feinsprit, Katalysator aus 10 mg vorhydriertem Platinoxid) wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

Das Pikrat der Base krystallisierte aus wässrigem Alkohol in tiefgelben Nadeln vom Smp. 139—140°. Zur Analyse wurde bei 45° im Hochvakuum getrocknet.

3,848 mg Subst. gaben 6,935 mg CO₂ und 1,841 mg H₂O
 C₁₅H₂₀O₇N₄ Ber. C 48,90 H 5,47%
 Gef. „ 49,18 „ 5,35%

Das N-3,5-Dinitro-benzoyl-Derivat bildete nach Umlösen aus Benzol-Petroläther gelbliche Prismen vom Smp. 144—145°. Zur Analyse wurde bei 85° im Hochvakuum getrocknet.

3,665 mg Subst. gaben 7,743 mg CO₂ und 1,894 mg H₂O
 C₁₆H₁₉O₅N₃ Ber. C 57,65 H 5,75%
 Gef. „ 57,66 „ 5,78%

Das N-Phenyl-harnstoff-Derivat krystallisierte beim Zusammengeben von Phenylisocyanat mit der Base in farblosen verfilzten Nadeln, die sich aus Benzol-Petroläther umlösen liessen. Zur Analyse wurde die bei 160° schmelzende Verbindung bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,884 mg Subst. gaben 10,625 mg CO₂ und 2,970 mg H₂O
 C₁₆H₂₂ON₂ Ber. C 74,38 H 8,58%
 Gef. „ 74,65 „ 8,56%

β-Cycloheptano-2,3-pyrrolidin.

N-Benzoyl-Derivat. Aus den Fraktionen 16—19 des Chromatogramms erhielten wir durch Umkrystallisieren aus tiefsiedendem Petroläther farblose Blättchen, welche bei 86—87° schmolzen und mit dem N-Benzoyl-Derivat des α-Isomeren eine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,794 mg Subst. gaben 10,962 mg CO₂ und 2,909 mg H₂O
 C₁₆H₂₁ON Ber. C 78,97 H 8,70%
 Gef. „ 78,85 „ 8,58%

Die durch Verseifung des N-Benzoyl-Derivates mit Salzsäure erhaltene freie Base zeigte folgende Eigenschaften: Sdp._{11 mm} 82—85°; $d_4^{20} = 0,9461$; $n_D^{20} = 1,4892$; $n_D^{20} = 1,4919$; $n_D^{20} = 1,4983$; $n_D^{20} = 1,5033$.

Mol. Refraktion	M_{α}	M_D	$M_{\gamma} - M_{\alpha}$
Ber. $C_9H_{17}N^{(-C)_2}$	42,76	42,96	1,112
Gef.	42,49	42,68	1,038
EM	- 0,27	0,28	- 0,074
ΣM	- 0,20	- 0,20	- 7%

2,780 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N₂ (16°, 734 mm)

$C_9H_{17}N$ Ber. N 10,06 Gef. N 10,06%

Ein Hydrierungsversuch (70 mg Base in 5 cm³ Feinsprit, Katalysator aus 10 mg vorhydriertem Platinoxid) fiel negativ aus.

Die Base gab nach der Benzoylierung wieder das ursprüngliche N-Benzoyl-Derivat, welches sich auch bei der chromatographischen Analyse als vollkommen einheitlich zeigte. Sie verträgt demnach das Kochen mit Salzsäure und lagert sich dabei nicht einmal teilweise in die stereoisomere Base um.

Das Pikrat bildete aus Benzol gelbe Nadeln vom Smp. 120—121°. Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,794 mg Subst. gaben 6,802 mg CO₂ und 1,870 mg H₂O

$C_{15}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 48,90 H 5,47%

Gef. ,, 48,93 ,, 5,51%

Das N-3,5-Dinitro-benzoyl-Derivat krystallisierte aus Benzol-Petroläther in gelblichen Nadeln vom Smp. 123°, welche mit dem N-3,5-Dinitro-benzoyl-Derivat des α -Isomeren eine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,879 mg Subst. gaben 8,209 mg CO₂ und 2,006 mg H₂O

$C_{16}H_{19}O_5N_3$ Ber. C 57,65 H 5,75%

Gef. ,, 57,75 ,, 5,79%

Das N-Phenyl-harnstoff-Derivat schmolz nach Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 132—133,5° und gab mit dem entsprechenden Derivat des α -Isomeren ebenfalls eine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,677 mg Subst. gaben 10,004 mg CO₂ und 2,826 mg H₂O

$C_{16}H_{22}ON_2$ Ber. C 74,38 H 8,58%

Gef. ,, 74,25 ,, 8,60%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

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

75. Untersuchungen über Organextrakte.

(8. Mitteilung¹⁾).

Über die Isolierung von 3-Desoxy-equilenin aus dem Harn trächtiger Stuten

von V. Prelog und J. Führer.

(29. III. 45.)

Aus dem Harn trächtiger Stuten ist bereits eine grosse Anzahl von Steroiden isoliert worden²⁾, deren Mannigfaltigkeit einen interessanten Einblick in die komplizierten und wenig erforschten Vorgänge des Steroid-Stoffwechsels gewährt. Die stark komplexe Zusammensetzung solcher Harnes lässt vermuten, dass darin noch weitere, bisher nicht beschriebene Verbindungen enthalten sind. Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die Lipoide und besonders über die Steroide des Säugetierkörpers haben wir deshalb eine Untersuchung der Inhaltsstoffe des Harnes trächtiger Stuten begonnen.

Als Ausgangsmaterial standen, unter anderem, die neutralen Anteile zur Verfügung, welche bei der technischen Herstellung der oestrogenen Hormone aus 200 000 Liter Harn als Nebenprodukt erhalten worden sind³⁾. Mit einem kleineren Anteil dieses Ausgangsmaterials, der aus etwa 14 000 Liter Harn stammte, führten wir zuerst eine vorläufige Untersuchung durch. Da die Arbeit in grösserem Maßstab voraussichtlich längere Zeit in Anspruch nehmen wird, berichten wir kurz über einige bisher erhaltene Ergebnisse.

Nach der alkalischen Hydrolyse des Ausgangsmaterials wurden die neutralen Anteile einer Molekular-Destillation unterworfen und die leichter flüchtigen Anteile, welche bei Drucken unter 0,001 mm bis 140° übergingen, mit *Girard*-Reagens T⁴⁾ behandelt. Aus den

¹⁾ 7. Mitt. Helv. 28, 350 (1945).

²⁾ Es wurden bisher unseres Wissens insgesamt etwa 26 Steroide erhalten, davon gehören 10 (9) der C₁₈-Reihe, 4 (5) der C₁₉-Reihe und 12 der C₂₁-Reihe an. Vgl. A. Butenandt und H. Hoffmeister, Z. physiol. Ch. 259, 222 (1939); A. Girard und Mitarb., C. r. 194, 909, 1020 (1932); 195, 981 (1932); 196, 137 (1933); G. A. D. Haslewood, G. F. Marrian, und E. R. Smith, Biochem. J. 28, 1316 (1934); R. D. H. Heard, Am. Soc. 60, 493 (1938); R. D. H. Heard und M. M. Hoffman, J. Biol. Chem. 135, 801 (1940); 138, 651 (1941); R. D. H. Heard und A. F. McKay, J. Biol. Chem. 131, 371 (1939); 140, LVI (1941); H. Hirschmann und O. Wintersteiner, J. Biol. Chem. 122, 303 (1938); 126, 737 (1938); J. D. Jacobs und E. Laqueur, R. 58, 77 (1939); R. E. Marker und Mitarb., Am. Soc. 59, 1373, 2297 (1937); 60, 210, 1559, 1561, 1565, 2442, 2931 (1938); 61, 2537 (1939); G. F. Marrian und G. A. D. Haslewood, Biochem. J. 26, 1227 (1932); R. Oppenauer, Z. physiol. Ch. 270, 97 (1941); D. van Stolk und R. L. de Lenchere, C. r. 205, 395 (1939); O. Wintersteiner, E. Schwenk, H. Hirschmann und B. Whitman, Am. Soc. 58, 2652 (1936).

³⁾ Für die Überlassung des Ausgangsmaterials danken wir der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel.

⁴⁾ A. Girard und G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).

erhaltenen Fraktionen konnten durch sorgfältige chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd drei neue kristallisierte Verbindungen isoliert werden.

Die erste dieser Verbindungen ist ein neutrales Keton $C_{18}H_{18}O$ vom Smp. $155-157^{\circ}$ mit einem $[\alpha]_D = +117^{\circ}$. Es besitzt im U.V. ein charakteristisches Absorptionsspektrum, welches dem von *F. A. Askew*¹⁾ aufgenommenen Absorptionsspektrum von 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthren sehr ähnlich ist (vgl. Fig. 1). Unter den

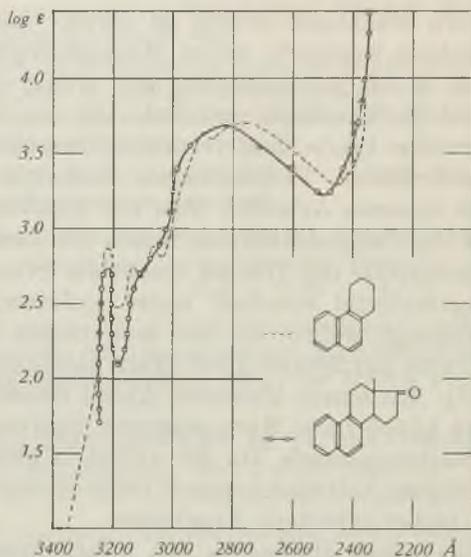
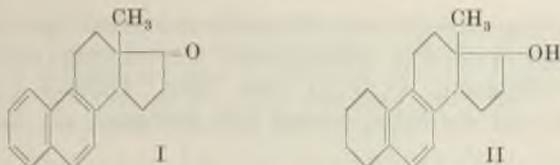


Fig. 1.

naheliegenden Annahmen, dass das bisher nicht beschriebene Keton der Steroid-Reihe angehöre und dass die Keto-Gruppe sich in 17-Stellung des Perhydro-cyclopenteno-phenanthren-Gerüsts befinde, kommt auf Grund des Absorptionsspektrums für das Keton besonders die Konstitution des 3-Desoxy-equilenins (I) in Betracht. Durch das Ergebnis der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig unter Zusatz von Salzsäure wurde diese arbeits-hypothetisch angenommene Konstitution bestätigt. Die Verbindung nahm unter den erwähnten Reaktionsbedingungen 3 Mol Wasserstoff auf und ging dabei in den Alkohol II, das 3-Desoxy-hexahydro-equilenin über, welches durch katalytische Hydrierung von Equilenin in saurer Lösung früher erhalten worden ist²⁾.

¹⁾ Soc. 1935, 512.

²⁾ *L. Ruzicka, P. Müller und E. Mörgeli*, Helv. 21, 1394 (1938); *R. E. Marker und E. Rohrmann*, Am. Soc. 61, 3314 (1939).



Schon *R. E. Marker* und *E. Rohrmann*¹⁾ haben die Anwesenheit von 3-Desoxy-equilenin-Derivaten in Stutenharn vermutet. Sie erhielten aus einer nichtkrystallisierten „Carbinol“-Fraktion durch Oxydation mit Chromsäure eine krystallisierte Verbindung $C_{18}H_{16}O_2$, für welche sie die Konstitution eines 11-Keto-3-desoxy-equilenins angenommen haben. Es war jedoch bisher nicht gelungen, ein 3-Desoxy-equilenin-Derivat aus Harn direkt in krystallisierter Form zu isolieren.

Erwähnenswert ist die geringe aber deutliche oestrogene Wirksamkeit des 3-Desoxy-equilenins. Mit 100–150 γ wurde an kastrierten weiblichen Ratten ein positiver *Allen-Doisy-Test* erhalten²⁾.

Die Konstitution der beiden anderen isolierten Verbindungen, welche nicht zu den Steroiden gehören, konnte noch nicht aufgeklärt werden. Da es sich jedoch anscheinend um Vertreter neuer Verbindungs-Gruppen handelt, welche aus Harn nicht isoliert wurden, berichten wir trotzdem über die Ergebnisse der bisherigen Untersuchung.

Eine dieser Verbindungen, ein ungesättigtes Keton $C_{13}H_{18}O$ vom Smp. 93,5–94,5⁰ besitzt ein Absorptionsmaximum bei 295 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,5$ (vgl. Fig. 2, Kurve 1). Das Absorptionsmaximum seines Semicarbazons ist nach längeren Wellenlängen verschoben; es liegt bei 305 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,6$ (vgl. Fig. 2, Kurve 2). Ähnliche Verhältnisse findet man bei gewissen ungesättigten Ketonen mit dem Chromophor $>C=CH-CH=CH-C=O$, wie z. B. bei Pseudojonon³⁾. Es ist wahrscheinlich, dass unser Keton, welches sich übrigens in seiner Bruttoformel nur um zwei Wasserstoff-Atome von den Jononen $C_{13}H_{20}O$ unterscheidet, ein solches oder ähnliches Chromophor enthält.

Die dritte von uns erhaltene Verbindung, ein Alkohol $C_{13}H_{20}O$ vom Smp. 88,5–90,5⁰ wurde in Form eines schwer löslichen Allophanates vom Smp. 173–175⁰ isoliert. Das Allophanat besass ein Absorptionsspektrum im U.V. (vgl. Fig. 2, Kurve 5), das für mehrfach substituierte Benzol-Derivate charakteristisch ist. Für die Annahme eines Benzol-Kernes im Gerüst der Verbindung spricht auch der negative Verlauf eines Hydrierungsversuches mit Platinoyd-Kataly-

¹⁾ Am. Soc. 61, 2538 (1939).

²⁾ Für die Durchführung des *Allen-Doisy-Testes* danken wir der biologischen Abteilung der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel.

³⁾ Zum Vergleich sind in der Fig. 2 die von *A. Burawoy*, Soc. 1941, 22, gemessenen Absorptionsspektren des Pseudojonons und seines Semicarbazons (Kurven 3 und 4) eingezeichnet.

sator in Eisessig, obwohl mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung erzeugt wird. Die naheliegende Vermutung, dass die vorher erwähnte Verbindung $C_{13}H_{18}O$ das dem Alkohol $C_{13}H_{20}O$ entsprechende Keton darstelle, erwies sich demnach als unrichtig.

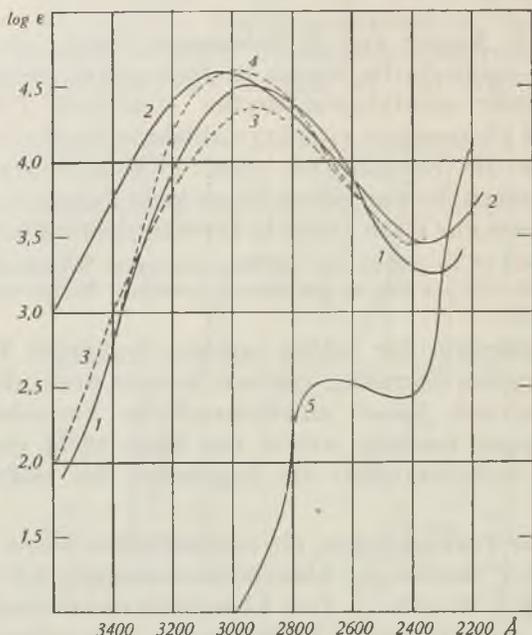


Fig. 2.

Die Untersuchung der beiden Verbindungen mit 13 Kohlenstoff-Atomen werden wir, sobald uns weiteres Material zur Verfügung steht, fortsetzen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

1 kg der neutralen Anteile, welche aus etwa 20000 Liter Stutenharn als Nebenprodukt bei der Oestronfabrikation erhalten worden sind, wurden mit einer Lösung von 400 g Kaliumhydroxyd in 4 Liter Methanol während 26 Stunden in Stickstoffatmosphäre am Rückfluss gekocht. Der grösste Teil des Methanols wurde darauf im Stickstoffstrom abdestilliert, der Rückstand mit Äther überschichtet und mit 10-proz. Salzsäure bis zur congosauren Reaktion versetzt. Nach der Auflösung der festen Anteile wurde die ätherische Lösung abgetrennt und die wässrige Schicht gründlich mit Äther extrahiert.

Aus den vereinten ätherischen Auszügen konnten die sauren Anteile durch langsames Durchtropfen verdünnter Lauge ohne Bildung lästiger Emulsionen entfernt werden. Die Konzentration der verwendeten Lauge wurde langsam gesteigert; nach Durchtropfen von 30 Liter 0,5-proz., 6 Liter 1-proz., 3 Liter 2-proz. Natronlauge und 9 Liter Wasser

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

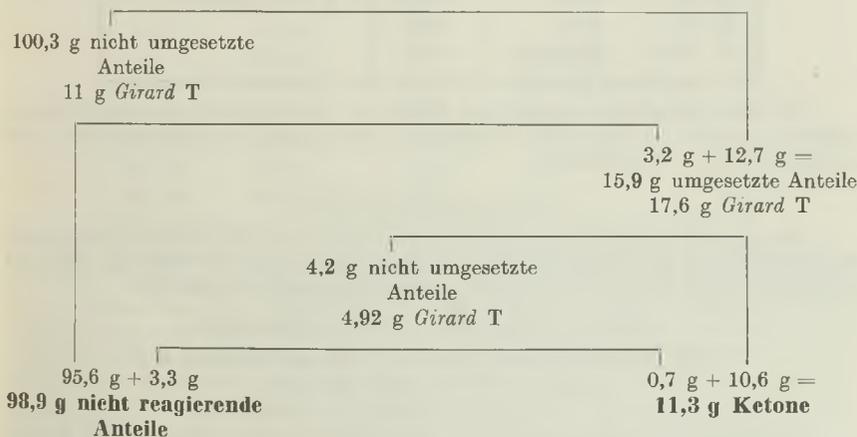
enthielt die ätherische Lösung keine Säuren mehr. Zur Entfernung der eventuell mitgerissenen neutralen Anteile liessen wir die alkalischen Waschwasser durch drei hintereinandergeschaltete Flaschen mit Äther durchtropfen. Die ganze Operation führten wir in einer Apparatur durch, welche mit reinem Stickstoff gespült wurde. Nach dem Abdampfen des Äthers wogen die neutralen Anteile 633,5 g.

Molekular-Destillation. Von den unverseiften neutralen Anteilen wurden 448,7 g (entsprechend etwa 14000 Liter Harn) weiter verarbeitet. Die Molekular-Destillation führten wir in der von *Schott & Gen.*, Jena hergestellten Apparatur für diskontinuierliche Destillation aus. Trotz der langdauernden Vorentgasung bei 0,05 mm und 60° konnte eine geringe Verunreinigung des Destillates durch Spritzen des Destillationsgutes bei der ersten Destillation nicht vermieden werden. Das Destillat, welches bei Drucken unter 0,001 mm bis 140° übergang, wurde deshalb einer nochmaligen Destillation unter denselben Bedingungen unterworfen. Nach dieser zweiten Destillation erhielten wir 129,3 g eines klaren, orangebraunen, dickflüssigen Öls, welches zwischen 90—140° destillierte. Daneben wurden in der mit Aceton-Kohlendioxidschnee gekühlten Ausfrierflasche weitere 9,65 g einer leichter flüchtigen, stark riechenden beweglichen Flüssigkeit aufgefangen. Beide Destillate wurden getrennt verarbeitet.

Isolierung und chromatographische Trennung der Ketone. Aus dem Hauptdestillat wurden die Carbonyl-Verbindungen durch mehrmalige Behandlung mit *Girard-Reagens T* abgetrennt. Die Reaktion führten wir nach einer früher veröffentlichten allgemeinen Vorschrift durch¹⁾; es wurde nur sinngemäss die jeweils verwendete Menge des *Girard-Reagens T* geändert. Der Verlauf der Trennung (die Gewichtsmengen der erhaltenden Fraktionen und der angewandten Mengen von *Girard-Reagens T*) ist in der Übersicht I dargestellt.

Übersicht I.

116 g Destillat, 64 g *Girard T*



10,8 g der erhaltenen Ketone wurden in 100 cm³ Benzol gelöst und an 324 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2—3) chromatographiert (Chromatogramm A). Die Menge des Eluierungsmittels betrug je 100 cm³ pro Fraktion.

Alle Fraktionen waren gelbe oder gelbbraune Öle. Nur aus der Fraktion 1 kristallisierte nach Bespritzen mit Petroläther etwa 15 mg des rohen 3-Desoxy-equilenins. Das nach dem Abtrennen der kristallisierten Anteile zurückgebliebene Öl, sowie die Fraktion 2 und 3—6 wurden deshalb einer zweiten chromatographischen Analyse an 30-facher Menge

¹⁾ Helv. 26, 986 (1943).

Aluminiumoxyd (Aktivität 1,5) unterworfen. So wurden z. B. 1,28 g der Fraktionen 2 an 39 g Aluminiumoxyd adsorbiert und mit je 30 cm³ Lösungsmittel pro Fraktion eluiert (Chromatogramm B).

Chromatogramm A.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat	
1	Benzol	1,18 g	3-Desoxy-equilenin, Keton C ₁₃ H ₁₈ O
2	Benzol	1,28 g	3-Desoxy-equilenin, Keton C ₁₃ H ₁₈ O
3—6	Benzol	1,39 g	Keton C ₁₃ H ₁₈ O
7—41	Benzol	3,20 g	
42—52	Äther	3,04 g	
53—55	Methanol	0,39 g	

Chromatogramm B.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat g	
1—2	Benzol	0,29	3-Desoxy-equilenin
3—13	Benzol	0,395	
14—19	Äther	0,275	Keton C ₁₃ H ₁₈ O
20—21	Äther	0,02	
22—23	Methanol	0,30	

Die ersten Benzoleluate gaben nach Bespritzen mit Petroläther das rohe 3-Desoxy-equilenin, während aus den ersten Äthereluaten nach Zugabe von Petroläther bei —10° das Keton C₁₃H₁₈O krystallisierte.

3-Desoxy-equilenin (I).

Die aus verschiedenen Chromatogrammen stammenden Krystallisate (etwa 50 mg) wurden mehrmals aus Methanol umkrystallisiert und darauf bei 0,005 mm und 115° sublimiert. Die so erhaltenen, farblosen Nadeln schmolzen bei 155—157°.

$$[\alpha]_D^{22} = +117^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,854 \text{ in Chloroform})$$

3,612 mg Subst. gaben 11,407 mg CO₂ und 2,429 mg H₂O

C₁₃H₁₈O Ber. C 86,36 H 7,25%

Gef. „ 86,18 „ 7,53%

Das Absorptionsspektrum im U. V. (vgl. Fig. 1) wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen.

Mikrohydrierung. 3,227 mg Substanz wurden in 2 cm³ Eisessig und 1 Tropfen konz. Salzsäure mit einem Katalysator aus 15 mg vorhydriertem Platinoxyd hydriert. Verbrauch 0,928 cm³ H₂ (20°, 734 mm), das ist 2,9 Mol. Das Hydrierungsprodukt wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die ätherische Lösung eingedampft. Nach Bespritzen des Rückstandes mit wenig Petroläther erhielten wir eine in weissen Nadeln krystallisierende Substanz, welche durch Schmelzpunkt und Mischprobe als 3-Desoxy-hexahydro-equilenin II identifiziert werden konnte.

Keton $C_{13}H_{18}O$.

Nach zweimaligem Umlösen des aus verschiedenen Chromatogramm-Fractionen erhaltenen Rohproduktes (insgesamt etwa 35 mg) aus Petroläther und wässrigem Methanol wurde mehrmals bei 0,01 mm und 45° fraktioniert sublimiert. Die in farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung, welche mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung gab, schmolz bei 93,5—94,5°.

$$[\alpha]_D = 0^\circ (\pm 2^\circ) \text{ (in Chloroform)}$$

3,684 mg Subst. gaben 11,061 mg CO_2 und 3,143 mg H_2O

$C_{13}H_{18}O$ Ber. C 82,06 H 9,55%

Gef. „ 81,94 „ 9,54%

Das Semicarbazon des Ketons, welches auf übliche Weise aus 3,6 mg Substanz erhalten und aus wässrigem Alkohol umgelöst wurde, schmolz bei 105—107°.

Die Absorptionsspektren des freien Ketons und seines Semicarbazons (vgl. Fig. 2, Kurve 1 und 2) wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

Alkohol $C_{13}H_{20}O$.

Durch einmalige Behandlung mit Girard Reagens T entfernten wir aus den bei der Molecular-Destillation in der Ausfrier tasche aufgefangenen leichter flüchtigen Ölen (s. S. 587) zuerst 2,5 g Carbonyl-Verbindungen. Die nicht umgesetzten Anteile (5,5 g) wurden darauf an 160 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2—3) aus einer Lösung in 50 cm³ Benzol adsorbiert und dann mit je 50 cm³ Lösungsmittel pro Fraktion eluiert (Chromatogramm C).

Chromatogramm C.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat g	
1—6	Benzol	2,90	
7	Benzol	0,16	Allophanat ölig
8—16	Benzol	0,75	Allophanate kryst.
17—18	Benzol	0,05	Allophanate ölig
19—21	Benzol	0,06	
22—33	Äther	1,15	
34—36	Methanol	0,24	

Alle Fractionen des Chromatogramms waren ölig. Die Fraktion 8 (109 mg) wurde mit 2,5 cm³ gesättigter ätherischer Cyansäure-Lösung zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein gelblich-weisser Rückstand zurück, welcher sechsmal mit siedendem Benzol ausgekocht wurde. Aus dem öligen Rückstand nach dem Verdampfen der Benzol-Auszüge konnte durch Umlösen aus wässrigem Methanol ein kristallisiertes Allophanat vom Smp. 156—160° erhalten werden. Nach sechsmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel schmolz die Verbindung konstant bei 173—175°. Dasselbe Allophanat bekamen wir auf analoge Weise auch aus den Fractionen 9 und 10—16 des Chromatogramms, während 7 und 17—18 nichtkristallisierte Produkte lieferten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{25} = +7^\circ (\pm 4^\circ) \text{ (c = 0,488 in Chloroform)}$$

3,862; 3,560 mg Subst. gaben 9,167; 8,449 mg CO_2 und 2,759; 2,541 mg H_2O

$C_{15}H_{22}O_3N_2$ Ber. C 64,72 H 7,97%

Gef. „ 64,78; 64,76 „ 7,99; 7,99%

Das Absorptionsspektrum im U. V. (vgl. Fig. 2, Kurve 5) wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen. Die Verbindung gab eine starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan,

nahm jedoch bei einem Hydrierungsversuch (2,865 mg Substanz in 2 cm³ Eisessig, Katalysator aus 10 mg Platinoxid) keinen Wasserstoff auf.

25 mg des Allophanats wurden 1 Stunde auf dem Wasserbad mit 1 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge gekocht. Die Lösung wurde mit 5 cm³ Wasser verdünnt und das Produkt in Äther aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 18 mg eines öligen Rückstandes zurück, welcher nach Zugabe von Petroläther krystallisierte. Nach zweimaligem Umlösen aus Petroläther wurde bei 0,02 mm und 60° sublimiert, Smp. 88,5—90,5°.

3,704 mg Subst. gaben 10,959 mg CO₂ und 3,431 mg H₂O

C₁₃H₂₀O Ber. C 81,20 H 10,48%

Gef. „ 80,74 „ 10,37%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

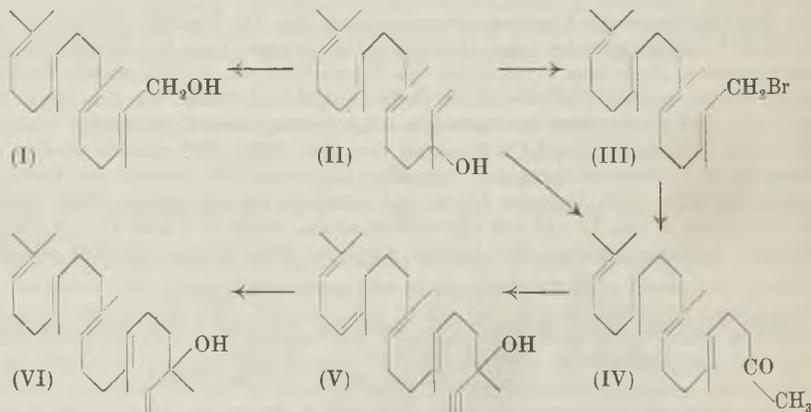
Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

76. Synthese des Geranyl-nerolidols

von L. Ruzicka und L. Castro.

(29. III. 45.)

Ruzicka und *Firmenich* haben vor mehreren Jahren die Synthese des Geranyl-geraniols (I) beschrieben¹). Wir berichten nun über die Darstellung des Geranyl-nerolidols (VI), die nach der zum Teil schon früher ausgearbeiteten Methodik durchgeführt wurde. Das Geranyl-linalool (II) wurde nach dem von *M.F. Carroll*²) ausgearbeiteten Verfahren – Erhitzen eines tert. Allyl-carbinols mit Acetessigester in Anwesenheit von Spuren Alkali – ins Geranyl-geranyl-aceton (IV) übergeführt. In besserer Ausbeute erhielten wir IV bei der Umsetzung des Geranyl-geranyl-bromids (III) mit Natrium-acetessigester und der



¹) Helv. 22, 392 (1939).

²) Soc. 1940, 704.

Spaltung des Kondensationsproduktes. Die Anlagerung von Acetylen an IV vollzog sich mühelos, das Geranyl-dehydro-nerolidol (V) wurde in der Folge in Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator partiell zum Geranyl-nerolidol (VI) hydriert. Das bisher unbekannte Geranyl-nerolidol ist stark luftempfindlich, wodurch seine Verwendung für weitere synthetische Versuche bedeutend erschwert wird.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Herstellung von Geranyl-geranyl-aceton (IV).

a) Durch Kondensation des Geranyl-linalools mit Acetessigester nach der Methode von *M. F. Carroll*²⁾. 180 g Geranyl-linalool wurden in einem Langhalskolben mit 140 g Acetessigester und 4 cm³ einer 10-proz. Natrium-äthylat-Lösung versetzt und während 8 Stunden auf 210—220° erhitzt, wonach die Kondensation beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde in Petroläther aufgenommen, neutral gewaschen und anschliessend im Hochvakuum destilliert. Die erste Fraktion ging zwischen 105—135°, die zweite zwischen 136—180° über. Nach kurzer Zeit schied sich in beiden Fraktionen eine feste Verbindung aus³⁾. Die Fraktion 136—180° wurde deswegen in Petroläther (60—70°) gelöst und durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand erneut im Hochvakuum fraktioniert. 1,72 g Substanz vom Sdp. 158—160° (0,02 mm) und der Molekularrefraktion von 105,8 wurden nun zur Vervollständigung der Ketonspaltung während 24 Stunden mit einer Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ 60-proz. Äthylalkohol bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend noch 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung zeigte das Geranyl-geranyl-aceton folgende Konstanten:

$$d_4^{20,5} = 0,9081 \quad n_D^{20,5} = 1,5004$$

$$M_D \text{ für } C_{23}H_{38}O \quad \overline{4} \quad \text{Ber. } 106,56 \quad \text{Gef. } 107,10$$

3,524 mg Subst. gaben 10,775 mg CO₂ und 3,620 mg H₂O

$$C_{23}H_{38}O \quad \text{Ber. C } 83,57 \quad \text{H } 11,59\%$$

$$\text{Gef. } \text{, } 83,44 \quad \text{, } 11,49\%$$

b) Durch Kondensation des Geranyl-geranyl-bromids (III) mit Acetessigester. 13 g Geranyl-linalool wurden nach der Vorschrift von *Ruzicka* und *Firmenich*⁴⁾ bromiert, das rohe Geranyl-geranyl-bromid (14 g) in 40 cm³ Petroläther gelöst und die Lösung auf -15° abgekühlt. Die Lösung wurde darnach unter stetem Umrühren tropfenweise mit einer Lösung von Natrium-acetessigester — dargestellt aus 5 cm³ Acetessigester und 0,6 g Natrium in 15 cm³ absolutem Äthanol — versetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann noch eine weitere Stunde am Rückfluss erhitzt. Es wurde nun bei 20° mit 60 cm³ einer 6-proz. wässrigen Kalilauge versetzt, die Mischung 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann noch 1 Stunde zum Sieden erwärmt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 15,6 g eines dunkel gefärbten Öles, aus dem die Ketonfraktion mit *Girard*-Reagens T⁶⁾ abgetrennt wurde. Diese wurde im Hochvakuum destilliert und siedete zwischen 150—160°

¹⁾ Alle Destillationen wurden unter Stickstoff ausgeführt.

²⁾ Soc. 1940, 704.

³⁾ Diese wurde nach Schmelzpunkt und Mischprobe als 5-Oxy-4,7-dimethyl-3-acetyl-cumarin-carbonsäure-(6)-äthylester — Soc. 91, 1802, 1811 (1907) — identifiziert.

⁴⁾ Helv. 22, 392 (1939).

⁵⁾ Helv. 19, 1095 (1936).

(0,07 mm). Eine mittlere Fraktion, die nochmals destilliert wurde, zeigte folgende Konstanten:

$$d_4^{21,5} = 0,8938 \quad n_D^{21,5} = 1,4852$$

$$M_D \text{ für } C_{23}H_{38}O \left| \begin{array}{l} 4 \\ 4 \end{array} \right. \text{ Ber. } 106,55 \text{ Gef. } 106,00$$

Anlagerung von Acetylen an Geranyl-geranyl-aceton.

Eine Lösung von 6 g Kalium in 100 cm³ tert. Butylalkohol wurde mit 75 cm³ absolutem Äther versetzt und durch die Suspension bei -18° während einer Stunde Acetylen durchgeleitet. Darnach wurden unter ständigem Rühren 43 g des Ketons IV, gelöst in 75 cm³ absolutem Äther, innert zwei Stunden tropfenweise zugegeben und das Acetylen noch weiter während zwei Stunden eingeleitet. Das Reaktionsgemisch blieb bei Zimmertemperatur über Nacht stehen, am folgenden Tage wurde es mit eiskalter 2-n. Schwefelsäure angesäuert, in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Zur Entfernung der nicht umgesetzten ketonischen Anteile wurde mit *Girard*-Reagens T behandelt und nach der gewöhnlichen Aufarbeitung in einem *Hickman*-Kolben fraktioniert. Das Geranyl-dehydro-nerolidol wies folgende Konstanten auf:

$$d_4^{19} = 0,9162 \quad n_D^{19} = 1,5070$$

$$M_D \text{ für } C_{25}H_{40}O \left| \begin{array}{l} 4 \\ 17 \end{array} \right. \text{ Ber. } 115,30 \text{ Gef. } 115,80$$

3,879 mg Subst. gaben 12,003 mg CO₂ und 3,818 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O	Ber. C	84,21	H	11,31%
	Gef. „	84,44	„	11,01%

Partielle Hydrierung des Geranyl-dehydro-nerolidols.

16 g Substanz wurden mit 1,6 g eines 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators in 160 cm³ Äthanol hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (1057 cm³) war innerhalb 25 Minuten aufgenommen, wonach die Reduktion unterbrochen wurde. Nach dem Filtrieren wurde der Alkohol im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit einem *Hickman*-Aufsatz im Hochvakuum mehrmals fraktioniert. Analysiert wurde eine Mittelfraktion.

$$d_4^{25} = 0,9078 \quad n_D^{25} = 1,5010$$

$$M_D \text{ für } C_{25}H_{42}O \left| \begin{array}{l} 5 \\ 5 \end{array} \right. \text{ Ber. } 116,84 \text{ Gef. } 116,23$$

3,532 mg Subst. gaben 10,742 mg CO₂ und 3,756 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₂ O	Ber. C	83,73	H	11,81%
	Gef. „	83,00	„	11,90%

Das Geranyl-nerolidol ist stark autoxydabel. Das oben untersuchte Präparat wurde nach zwanzig Tagen nochmals destilliert und analysiert.

$$\text{Gef. C } 82,13 \quad \text{H } 11,64\%$$

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

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

77. Sur les dérivés de la fluorénone I.

Nitration de la 3-méthyl-fluorénone

par Louis Chardonnens et Charles Perriard.

(29 III 45)

Des recherches entreprises au sujet de l'aptitude réactionnelle du groupement méthyle dans certains dérivés des méthyl-fluorénone ont nécessité, entre autres, la préparation de dérivés nitrés de la 3-méthyl-fluorénone et spécialement celle de la 3-méthyl-2-nitro-fluorénone.

Nous pensions pouvoir obtenir les produits désirés, tout au moins certains d'entre eux, en nitrant la 3-méthyl-fluorénone elle-même, composé connu¹⁾. On sait en effet que la nitration de la fluorénone conduit, suivant les conditions expérimentales, à des dérivés mononitré, dinitré, trinitré ou même tétranitré. Le dérivé mononitré est la 2-nitro-fluorénone, de p. de f. 222° (corr.); on l'obtient, suivant *G. Schultz*²⁾, en introduisant la fluorénone dans de l'acide nitrique fumant à froid; mais *G. Goldschmiedt* et *F. Schranzhofer*³⁾, qui ont répété cette opération, ont obtenu surtout, à côté d'un peu de 2-nitro-fluorénone, le produit dinitré; aussi prépare-t-on la 2-nitro-fluorénone de préférence par oxydation du 2-nitrofluorène⁴⁾. Le dérivé dinitré est la 2,7-dinitro-fluorénone, de p. de f. 290°; on l'obtient le mieux en nitrant soit la fluorénone, soit la 2-nitro-fluorénone, par l'acide nitrique fumant à chaud⁵⁾. En nitrant la fluorénone à chaud par un mélange d'acide nitrique fumant et d'acide sulfurique concentré dans certaines conditions, on obtient le dérivé trinitré, de p. de f. 180–181°⁶⁾. On lui a tout d'abord attribué la constitution d'une 2,3,7-trinitro-fluorénone; mais, d'après *F. Bell*⁷⁾, il faut le considérer plutôt comme la 2,4,7-trinitro-fluorénone. Par nitration très énergique enfin, soit de la fluorénone, soit du dérivé trinitré, on obtient un dérivé tétranitré de p. de f. 248°⁸⁾; sa constitution est incertaine, mais on peut admettre avec assez de vraisemblance qu'il s'agit là de la 2,4,5,7-tétranitro-fluorénone.

Nous avons effectué la nitration de la 3-méthyl-fluorénone (I) dans les conditions les plus diverses. En opérant, soit au moyen d'acide nitrique de $D = 1,4$ à 80°, soit au moyen d'acide nitrique de $D = 1,5$

¹⁾ *F. Ullmann* et *E. Mallet*, B. 31, 1694 (1898).

²⁾ A. 203, 103 (1880). ³⁾ M. 16, 823 (1895).

⁴⁾ *O. Diels*, B. 34, 1764 (1901).

⁵⁾ *G. Schultz*, loc. cit.; *J. Schmidt* et *K. Bauer*, B. 38, 3760 (1905); *J. Schmidt*, *F. Retzlaff* et *A. Haid*, A. 390, 224 (1912).

⁶⁾ *J. Schmidt* et coll., loc. cit. ⁷⁾ Soc. 1928, 1990.

⁸⁾ *J. Schmidt* et coll., A. 390, 229, 232 (1912).

à -10° , nous avons obtenu exclusivement un dérivé dinitré de p. de f. 242–243⁰ (corr.). On obtient le même composé, à côté de produit de départ inaltéré, en nitrant la 3-méthyl-fluorénone en solution dans l'acide sulfurique concentré à 0° par une mol. de nitrate de potassium. L'action de l'acide nitrique fumant sur la 3-méthyl-fluorénone en solution dans l'acide acétique glacial est, par contre, restée sans effet; on ne tire du mélange, que l'opération ait été faite à froid ou à chaud, que du produit de départ inchangé. Dans aucun cas il ne nous a été possible d'isoler un dérivé mononitré. Le produit dinitré s'obtient le mieux par nitration de la 3-méthyl-fluorénone en solution dans l'acide sulfurique concentré, à $0-5^{\circ}$, par la quantité calculée (2 mol.) de nitrate de potassium. Si l'on traite enfin la 3-méthyl-fluorénone en solution sulfurique, à la température ordinaire, par un mélange d'acide nitrique fumant en excès et d'acide sulfurique concentré, il se forme un dérivé trinitré fondant à 211–212⁰ (corr.).

Le dérivé dinitré est la 3-méthyl-2,7-dinitro-fluorénone (II). On aboutit en effet au même composé en nitrant en solution sulfurique au moyen d'une mol. de nitrate de potassium, soit la 3-méthyl-2-nitro-fluorénone (VII), soit la 3-méthyl-7-nitro-fluorénone (X) que nous avons obtenues par synthèse. Pour préparer la 3-méthyl-2-nitro-fluorénone (VII), nous sommes partis de l'acide 4-méthyl-2-nitro-2-chloro-benzoïque¹); nous en avons fait le chlorure et condensé celui-ci avec le benzène d'après *Friedel* et *Crafts*; la 4-méthyl-5-nitro-2-chloro-benzophénone (IV) ainsi obtenue, chauffée en autoclave avec une solution alcoolique d'ammoniac, donne la 4-méthyl-2-amino-5-nitro-benzophénone (V) qui, diazotée en solution sulfurique, fournit à côté de la 4-méthyl-5-nitro-2-oxy-benzophénone (VI), la 3-méthyl-2-nitro-fluorénone cherchée.

Pour synthétiser la 3-méthyl-7-nitro-fluorénone (X), nous nous sommes servis de l'acide 5-nitro-2-bromo-benzoïque²); nous avons condensé son chlorure avec le toluène et obtenu ainsi la 4-méthyl-5'-nitro-2'-bromo-benzophénone (VIII); celle-ci donne avec de l'ammoniac alcoolique la 4-méthyl-2'-amino-5'-nitrobenzophénone (IX) qui, par diazotation, fournit, sans produit secondaire, la 3-méthyl-7-nitro-fluorénone (X).

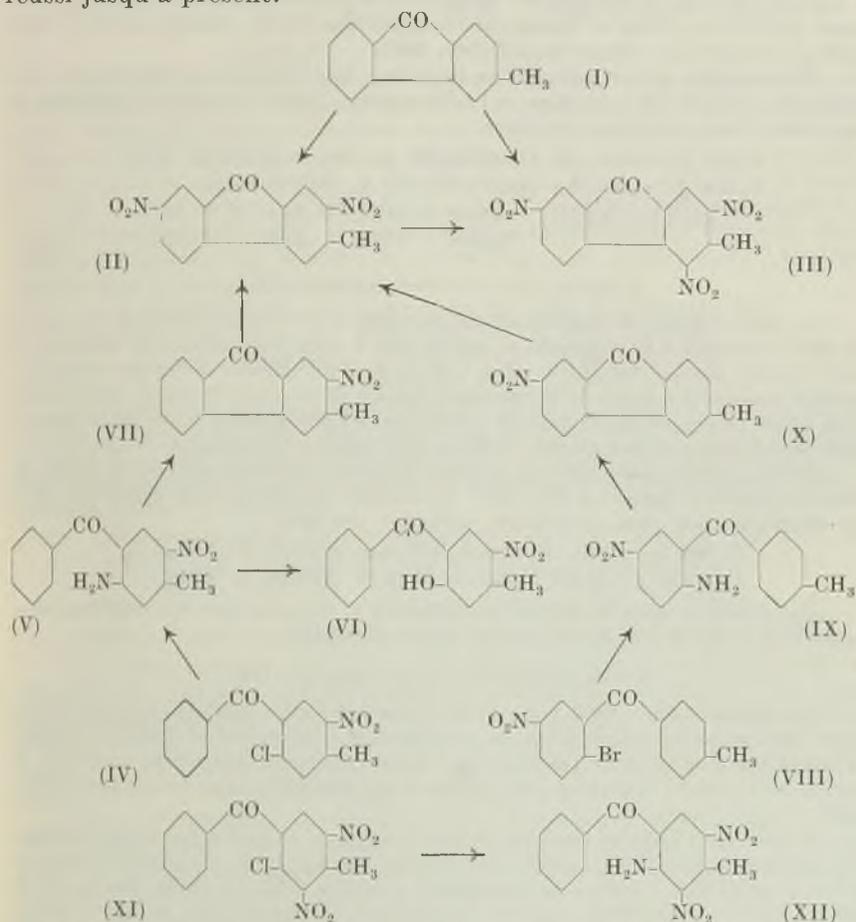
Dans le dérivé trinitré de p. de f. 211–212⁰, la position de deux groupes nitrés est établie du fait que l'on obtient le même produit par nitration de la 3-méthyl-2,7-dinitro-fluorénone (II); nous croyons, pour des raisons d'analogie avec les résultats obtenus dans la nitration de la fluorénone³), que le troisième groupe nitré se trouve en position 4 et que le dérivé trinitré est donc la 3-méthyl-2,4,7-trinitro-fluorénone (III). Nous pensions pouvoir en apporter la preuve directe en synthétisant la 3-méthyl-2,4-dinitro-fluorénone, dont la nitration ultérieure

¹) *A. Claus* et *N. Davidsen*, J. pr. [2] 39, 494 (1889).

²) *Th. Zincke* et *M. Rhalis*, A. 198, 110 (1879).

³) *F. Bell*, Soc. 1928, 1990.

devait donner le même dérivé trinitré. Malheureusement, cette synthèse a échoué dans sa dernière étape: nous avons bien obtenu, par condensation du chlorure de l'acide 4-méthyl-3,5-dinitro-2-chloro-benzoïque¹⁾ avec le benzène, la 4-méthyl-3,5-dinitro-2-chloro-benzophénone (XI) et transformé celle-ci, par l'ammoniac alcoolique, en 4-méthyl-2-amino-3,5-dinitro-benzophénone (XII); la cyclisation de ce dernier composé en dérivé fluorénonique ne nous a par contre pas réussi jusqu'à présent.



Partie expérimentale²⁾.

3-Méthyl-2,7-dinitro-fluorénone (II).

La 3-méthyl-fluorénone a été obtenue par diazotation de la 4-méthyl-2'-amino-benzophénone³⁾. Ce dernier produit a été préparé de deux manières. Dans la première

¹⁾ A. Claus et N. Davidsen, A. 265, 349 (1891).

²⁾ Tous les points de fusion ont été corrigés.

³⁾ F. Ullmann et E. Mallet, B. 31, 1694 (1898).

méthode, on part de l'anhydride phtalique, le condense avec le toluène¹⁾, transforme l'acide 4-méthyl-benzophénone-2'-carbonique en son chlorure, puis en amide et soumet celui-ci à la dégradation d'*Hofmann*²⁾. Dans la deuxième méthode, on se sert de l'acide tosyl-anthranilique³⁾, en fait le chlorure, condense celui-ci avec le toluène⁴⁾ et saponifie le produit de condensation par l'acide sulfurique concentré.

On dissout 1,94 gr. (0,01 mol.) de 3-méthyl-fluorénone dans 20 cm³ d'acide sulfurique concentré, refroidit la solution à 0° et la traite goutte à goutte, de telle manière que la température ne dépasse pas 4°, par une solution de 2 gr. (0,02 mol.) de nitrate de potassium dans 20 cm³ d'acide sulfurique concentré. La réaction terminée, on laisse le mélange reprendre la température ambiante et le coule sur la glace. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et finalement cristallisé dans l'acide acétique glacial et dans l'acétone. Rendement: 1,9 gr.; p. de f. 242—243°.

Fines aiguilles microscopiques d'un jaune très clair, peu solubles dans l'alcool, plus facilement, à chaud, dans l'acétone et l'acide acétique glacial. Le produit se dissout en jaune dans l'acide sulfurique concentré.

0,2087 gr. subst. ont donné 0,4537 gr. CO₂ et 0,0518 gr. H₂O

0,1254 gr. subst. ont donné 11,6 cm³ N₂ (13°, 695 mm)

C ₁₄ H ₈ O ₅ N ₂ (284,22)	Calculé C 59,16	H 2,84	N 9,86%
Trouvé „	59,33	„ 2,78	„ 10,09%

3-Méthyl-2,4(?),7-trinitro-fluorénone (III).

On dissout 0,5 gr. de 3-méthyl-fluorénone dans 6 cm³ d'acide sulfurique concentré, refroidit la solution à 0° et ajoute, en maintenant à cette température, un mélange de 2 cm³ d'acide nitrique fumant de D = 1,52 et de 5 cm³ d'acide sulfurique concentré. On élève ensuite peu à peu la température jusqu'à 20° et coule la masse réactionnelle sur la glace. Le produit de réaction est essoré, lavé à l'eau, séché et cristallisé successivement dans l'acide acétique glacial, l'acétone et le benzène. Rendement: 0,3 gr.

Petits cristaux jaune clair, à facettes brillantes, affectant souvent la forme de doubles pyramides, fondant à 211—212°. Le composé se dissout assez difficilement, avec une coloration jaune clair, dans l'acide sulfurique concentré.

0,1568 gr. subst. ont donné 18,0 cm³ N₂ (15°, 714,3 mm)

C₁₄H₇O₇N₃ (329,22) Calculé N 12,76 Trouvé N 12,79%

On obtient le même produit en soumettant à la nitration dans des conditions analogues la 3-méthyl-2,7-dinitro-fluorénone décrite plus haut.

4-Méthyl-5-nitro-2-chloro-benzophénone (IV).

On dissout 4,3 gr. (0,02 mol.) d'acide 4-méthyl-5-nitro-2-chloro-benzoïque⁵⁾ dans 60 cm³ de benzène sec, ajoute 4,3 gr. de pentachlorure de phosphore et chauffe le mélange au réfrigérant à reflux à 80° pendant 4 à 5 heures. La réaction terminée, on élimine le benzène en excès et l'oxychlorure de phosphore par distillation dans le vide sur le bain-marie.

Le chlorure d'acide est repris par 40 cm³ de benzène; on ajoute, par petites portions, 3 gr. de chlorure d'aluminium pulvérisé et laisse le mélange, tout en l'agitant de temps en temps, pendant 6 à 7 jours à la température ordinaire (15°). On traite ensuite par la glace et l'acide chlorhydrique, entraîne le benzène à la vapeur d'eau, reprend la masse réactionnelle par l'éther, lave la solution étherée avec une solution diluée de carbonate de sodium et évapore le dissolvant. On cristallise finalement le résidu dans 25 cm³ d'alcool; rendement 3,4 gr., soit 62% de la théorie; p. de f. 128°.

¹⁾ G. Heller et K. Schülke, B. 41, 3632 (1908).

²⁾ H. Kippenberg, B. 30, 1132 (1897).

³⁾ G. Schroeter et O. Eisleb, A. 357, 110 (1909).

⁴⁾ F. Ullmann et H. Bleier, B. 35, 4276 (1902); cf. R. Stoermer et H. Fincke, B. 42, 3118 (1909). ⁵⁾ A. Claus et N. Davidsen, J. pr. [2] 39, 494 (1889).

Après une nouvelle cristallisation dans l'alcool, le produit est pur et fond à 129°. Il se présente en prismes allongés jaune pâle, facilement solubles dans l'acétone et l'acide acétique glacial, moins dans l'alcool.

La condensation du chlorure d'acide avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium peut se faire aussi à 60°; la réaction est alors terminée au bout de 8 heures, mais le produit de condensation, coloré en brun, est moins pur.

0,1645 gr. subst.	ont donné 0,3694 gr. CO ₂	et 0,0557 gr. H ₂ O
0,2103 gr. subst.	ont donné 9,75 cm ³ N ₂	(9°, 713,7 mm)
0,3028 gr. subst.	ont donné 0,1610 gr. AgCl	
C ₁₄ H ₁₀ O ₃ NCl (275,69)	Calculé C 60,99	H 3,66 N 5,08 Cl 12,86%
	Trouvé ,, 61,28	,, 3,79 ,, 5,27 ,, 13,15%

4-Méthyl-2-amino-5-nitro-benzophénone (V).

On chauffe en autoclave pendant 6 heures à 160—180° 5,5 gr. (0,02 mol.) du produit précédent avec 14 cm³ d'alcool saturé de gaz ammoniac. On transvase ensuite la masse réactionnelle dans un cristallisateur, évapore l'alcool sur le bain-marie et reprend le résidu par l'alcool méthylique bouillant. Le produit de réaction cristallise par refroidissement en paillettes jaunes fondant à 173°. Rendement: 4,3 gr., soit 84% de la théorie.

On purifie le produit par cristallisation dans le méthanol, chromatographie de la solution benzénique sur l'oxyde d'aluminium et recristallisation dans le benzène. Beaux cristaux allongés, à bords dentelés, de couleur jaune d'or, fondant à 179°, facilement solubles dans l'acétone, moins dans l'alcool.

3,720 mgr. subst.	ont donné 8,940 mgr. CO ₂	et 1,600 mgr. H ₂ O
4,225 mgr. subst.	ont donné 0,412 cm ³ N ₂	(25°, 731 mm)

C ₁₄ H ₁₂ O ₃ N ₂ (256,25)	Calculé C 65,61	H 4,72 N 10,93%
	Trouvé ,, 65,58	,, 4,81 ,, 10,74%

Acétylation. On chauffe à 70° pendant 2 minutes le mélange intime de 0,5 gr. du produit ci-dessus et de 3 cm³ d'anhydride acétique. Après refroidissement, on essore le précipité, le dessèche sur de la porcelaine dégourdie et le cristallise d'abord dans l'alcool, puis dans l'acide acétique légèrement dilué. Petites tablettes de forme hexagonale, presque incolores, fondant à 124—125°.

3,520 mgr. subst.	ont donné 8,295 mgr. CO ₂	et 1,505 mgr. H ₂ O
6,505 mgr. subst.	ont donné 0,548 cm ³ N ₂	(24°, 732 mm)

C ₁₆ H ₁₄ O ₄ N ₂ (298,29)	Calculé C 64,42	H 4,73 N 9,39%
	Trouvé ,, 64,31	,, 4,78 ,, 9,32%

3-Méthyl-2-nitro-fluorénone (VII) et 4-méthyl-5-nitro-2-oxy-benzophénone (VI).

On dissout 2,56 gr. (0,01 mol.) de 4-méthyl-2-amino-5-nitro-benzophénone dans 25 cm³ d'acide sulfurique concentré, refroidit la solution à 0° et la traite, tout en maintenant la température vers 0°, goutte à goutte par une solution de sulfate de nitrosyle préparée à partir de 0,75 gr. de nitrite de sodium sec et pulvérisé et de 20 cm³ d'acide sulfurique concentré. On verse ensuite le mélange, devenu violet, sur 150 gr. de glace pilée et chauffe le tout au bain-marie, à 70°, pendant 2 heures.

Après refroidissement, on essore le produit de réaction, le lave à l'eau, le reprend par beaucoup d'éther et lave la solution étherée, d'abord avec de l'acide chlorhydrique, puis avec une solution de soude caustique à 1%. La solution alcaline, de couleur brunâtre, contient la 4-méthyl-5-nitro-2-oxy-benzophénone. De la solution étherée, lavée à l'eau, on tire, par évaporation du dissolvant, 1,4 gr. de 3-méthyl-2-nitro-fluorénone, fondant vers 234—236°. Rendement: 58% de la théorie.

On purifie le produit en le cristallisant d'abord dans un mélange d'alcool et d'acétone, puis dans l'acide acétique glacial et finalement dans le benzène. Petites aiguilles jaunes, facilement solubles dans l'acétone, assez peu dans l'alcool; p. de f. 240°. Le composé se dissout en rose orangé dans l'acide sulfurique concentré.

0,1308 gr. subst.	ont donné 0,3375 gr. CO ₂	et 0,0470 gr. H ₂ O
0,1340 gr. subst.	ont donné 7,6 cm ³ N ₂	(15°, 700 mm)

C ₁₄ H ₉ O ₃ N (239,22)	Calculé C 70,29	H 3,79 N 5,85%
	Trouvé ,, 70,41	,, 4,02 ,, 6,19%

La fraction du produit brut qui s'est dissoute dans la soude caustique est reprécipitée de sa solution par acidulation au moyen d'acide chlorhydrique: 0,6 gr. On purifie le composé en le cristallisant dans l'alcool et dans l'acide acétique glacial. La 4-méthyl-5-nitro-2-oxo-benzophénone se présente en longues aiguilles jaunâtres fondant à 114,5°. Le produit pur se dissout assez difficilement, avec une coloration jaune, dans la soude caustique très diluée; le sel de sodium se précipite par adjonction de soude caustique plus concentrée.

0,1861 gr. subst. ont donné 0,4472 gr. CO₂ et 0,0754 gr. H₂O

0,2438 gr. subst. ont donné 11,6 cm³ N₂ (15,5°, 716 mm)

C ₁₄ H ₁₁ O ₄ N (257,24)	Calculé C 65,36	H 4,31	N 5,45%
	Trouvé ,, 65,57	,, 4,53	,, 5,30%

La nitration de la 3-méthyl-fluorénone en solution sulfurique à 0° par une molécule de nitrate de potassium conduit à un dérivé dinitré, de p. de f. 243°, identique à celui qui a été obtenu par nitration de la 3-méthyl-fluorénone (p. de f. du mélange).

4-Méthyl-5'-nitro-2'-bromo-benzophénone (VIII).

On dissout dans 25 cm³ de benzène sec 5 gr. d'acide 5-nitro-2-bromo-benzoïque¹⁾, ajoute 5 gr. de pentachlorure de phosphore et chauffe le mélange au bain-marie à 80° jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique, ce qui nécessite 3 à 4 heures. La réaction terminée, on élimine le benzène et l'oxychlorure de phosphore par distillation dans le vide sur le bain-marie, reprend le résidu par 25 cm³ de toluène et réitère la distillation.

Le chlorure d'acide est dissous dans 25 cm³ de toluène et on ajoute à la solution, par petites portions, 3 gr. de chlorure d'aluminium pulvérisé. Tout en agitant fréquemment, on laisse le mélange réactionnel durant 4 jours à la température ordinaire, le verse ensuite sur un mélange de 200 gr. de glace et de 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et entraîne le toluène en excès par la vapeur d'eau. On reprend le résidu pâteux par 50 cm³ de méthanol bouillant, filtre et laisse refroidir; le produit de réaction se précipite en gros cristaux bruns, de p. de f. 120°. Rendement: 6 gr., soit 92% de la théorie.

On purifie le composé par deux cristallisations dans l'alcool en présence de noir animal. Tablettes d'un jaune très pâle, affectant souvent la forme de losanges, fondant à 122°. Le produit est facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool éthylique, moins dans le méthanol.

0,1773 gr. subst. ont donné 7,4 cm³ N₂ (14°, 706 mm)

0,2863 gr. subst. ont donné 0,1701 gr. AgBr

C ₁₄ H ₁₀ O ₃ NBr (320,14)	Calculé N 4,38	Br 24,96%
	Trouvé ,, 4,61	,, 25,28%

4-Méthyl-2'-amino-5'-nitro-benzophénone (IX).

On chauffe en autoclave pendant 8 heures à 170° le mélange de 3,2 gr. (0,01 mol.) du produit précédent et de 18 cm³ d'alcool saturé de gaz ammoniac. Après refroidissement, on verse la masse réactionnelle dans un cristalliseur et évapore l'alcool sur le bain-marie. Rendement: 2,3 gr., soit 90% de la théorie; p. de f. 144°.

On purifie le produit en le cristallisant dans l'acide acétique dilué et dans l'alcool dilué. Très petites aiguilles jaunes fondant à 148°, facilement solubles dans l'acétone, assez solubles dans l'alcool et l'acide acétique glacial.

0,1487 gr. subst. ont donné 0,3572 gr. CO₂ et 0,0650 gr. H₂O

0,1091 gr. subst. ont donné 11,15 cm³ N₂ (14,5°, 700 mm)

C ₁₄ H ₁₂ O ₃ N ₂ (256,25)	Calculé C 65,61	H 4,72	N 10,93%
	Trouvé ,, 65,55	,, 4,89	,, 11,18%

¹⁾ Th. Zincke et M. Rhalis, A. 198, 110 (1879); A. F. Holleman et B. R. de Bruyn, R. 20, 210 (1901).

3-Méthyl-7-nitro-fluorénone (X).

A la solution refroidie de 5,1 gr. (0,02 mol.) du produit précédent dans 20 cm³ d'acide sulfurique concentré on ajoute par petites portions, de telle manière que la température ne dépasse pas 0°, une solution de sulfate de nitrosyle obtenue à partir de 1,5 gr. de nitrite de sodium et de 25 cm³ d'acide sulfurique concentré. On verse ensuite le mélange sur 200 gr. de glace pilée et chauffe le tout au bain-marie, à 50°, durant 3 heures. Après refroidissement, on essore le produit de réaction, le lave à l'eau et le sèche à 100°. On le reprend par la quantité nécessaire d'acide acétique glacial bouillant, filtre et dilue avec un peu d'eau; le composé se précipite par refroidissement. Rendement: 3,6 gr., soit 75% de la théorie.

On purifie le produit par cristallisations répétées dans l'acétone. Longues aiguilles jaune d'or, fondant à 206—207°, peu solubles dans l'acétone et l'acide acétique glacial, encore moins dans l'alcool. Le composé se dissout en rose violacé dans l'acide sulfurique concentré.

0,1871 gr. subst. ont donné 0,4836 gr. CO₂ et 0,0682 gr. H₂O

0,1522 gr. subst. ont donné 3,6 cm³ N₂ (13°, 694,7 mm)

C₁₄H₉O₃N (239,22) Calculé C 70,29 H 3,79 N 5,85%
 Trouvé ,, 70,53 ,, 4,08 ,, 6,16%

La nitration de ce composé conduit à un dérivé dinitré, de p. de f. 243°, identique à celui obtenu à partir soit de la 3-méthyl-fluorénone, soit de la 3-méthyl-2-nitro-fluorénone; la comparaison a été effectuée de la manière usuelle.

4-Méthyl-3,5-dinitro-2-chloro-benzophénone (XI).

On dissout 5,2 gr. (0,02 mol.) d'acide 4-méthyl-3,5-dinitro-2-chloro-benzoïque¹⁾ dans 60 cm³ de benzène, ajoute à la solution 4,2 gr. de pentachlorure de phosphore et chauffe le mélange à l'ébullition pendant 5 heures au réfrigérant à reflux. On élimine ensuite le benzène en excès et l'oxychlorure de phosphore par distillation dans le vide sur le bain-marie. On dissout le chlorure d'acide ainsi obtenu dans 60 cm³ de benzène et ajoute à la solution, par petites portions, 3 gr. de chlorure d'aluminium pulvérisé. On laisse ensuite le mélange réactionnel, tout en agitant fréquemment, pendant 4 jours à la température ordinaire. Le traitement ultérieur se fait de la manière habituelle. On reprend le produit de réaction par l'éther, lave la solution étherée avec une solution diluée de carbonate de sodium et évapore le dissolvant. Rendement: 5,6 gr., soit 87% de la théorie; p. de f. 98—100°.

On purifie le produit par cristallisations répétées dans l'alcool et dans l'acide acétique dilué. Minces bâtonnets très légèrement jaunâtres, fondant à 109—111°, facilement solubles dans l'acétone, un peu moins dans l'alcool et dans l'acide acétique glacial.

0,1421 gr. subst. ont donné 0,2737 gr. CO₂ et 0,0388 gr. H₂O

0,1268 gr. subst. ont donné 10,1 cm³ N₂ (10,5°, 699 mm)

0,2578 gr. subst. ont donné 0,1122 gr. AgCl

C₁₄H₉O₅N₂Cl (320,69) Calculé C 52,43 H 2,83 N 8,74 Cl 11,06%
 Trouvé ,, 52,56 ,, 3,06 ,, 8,82 ,, 10,77%

4-Méthyl-2-amino-3,5-dinitro-benzophénone (XII).

On chauffe en autoclave, à 150°, pendant 5 heures, 6 gr. du produit précédent avec 15 cm³ d'alcool saturé d'ammoniac. On évapore ensuite l'alcool sur le bain-marie, reprend le résidu par 25 cm³ d'alcool bouillant, filtre et refroidit. Le produit de réaction qui se précipite (5 gr.) est purifié encore par cristallisations dans l'alcool et dans le benzène. Tablettes irrégulières, de couleur jaune légèrement brunâtre, fondant à 186,5°.

3,875 mgr. subst. ont donné 7,945 mgr. CO₂ et 1,350 mgr. H₂O

3,985 mgr. subst. ont donné 0,510 cm³ N₂ (27°, 731 mm)

C₁₄H₁₁O₅N₃ (301,25) Calculé C 55,81 H 3,68 N 13,95%
 Trouvé ,, 55,95 ,, 3,90 ,, 14,00%

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

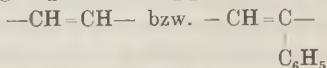
¹⁾ A. Claus et N. Davidsen, A. 265, 349 (1891).

78. Über die Vinylenhomologen der Triphenylmethanfarbstoffe II¹⁾

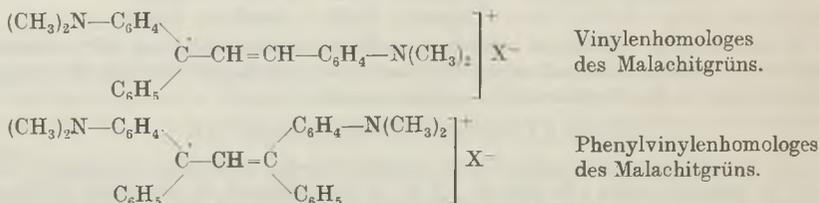
von H. Lorenz und R. Wizinger.

(29. III. 45.)

Im Jahre 1941 berichteten *R. Wizinger* und *G. Renckhoff*¹⁾ über Farbsalze, welche sich formal von den Triphenylmethanfarbstoffen ableiten durch Einfügung der Gruppe

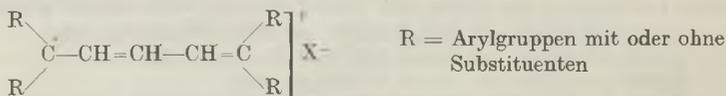


zwischen das Zentralatom und einen der Benzolringe wie z. B.

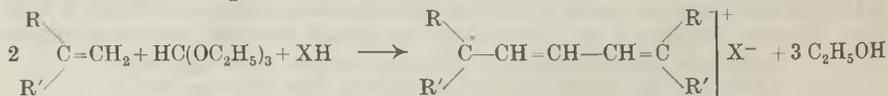


Man kann diese Verbindungen auch als Triaryl-vinylen-carbeniumsalze bzw. als Tetraaryl-vinylen-carbeniumsalze bezeichnen.

Die Absorptionsmaxima sind gegenüber denjenigen der analogen Triphenylmethanfarbstoffe erheblich nach längeren Wellen verschoben; verschiedentlich liegen sie im beginnenden Ultrarot. Es erschien uns daher reizvoll, noch eine weitere Vinylengruppe einzubauen und so die Absorption abermals weiter hinauszuschieben. Zunächst gingen wir an die Synthese der Tetraaryl-divinylen-carbeniumsalze der allgemeinen Konstitution:

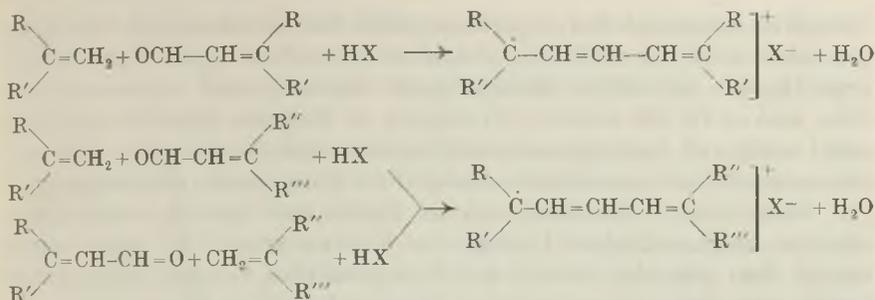


Zwei Wege zeichneten sich ab: 1. Kondensation von zwei Mol Diaryläthylen mit Orthoameisensäure-ester bei Gegenwart von Säure. 2. Kondensation eines Diaryl-acroleins mit einem Diaryl-äthylen in saurer Lösung. Der erste Weg führt naturgemäss nur zu symmetrischen Verbindungen:

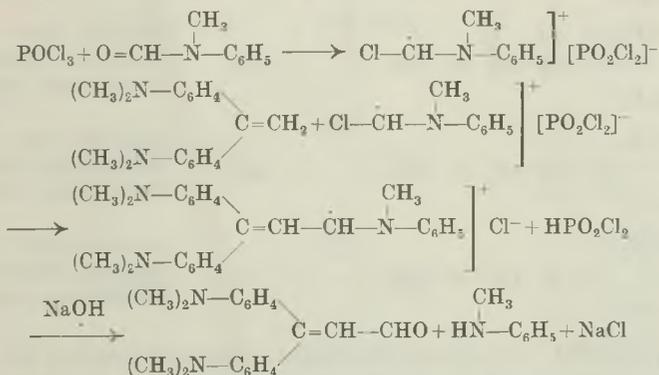


Die zweite Methode liefert sowohl symmetrische wie unsymmetrische Farbsalze, wobei die letzteren auf zweierlei Weisen erhalten werden können:

¹⁾ I. Helv. 24, 369 E (1941).



Die Diaryl-acroleine (β -Phenyl-zimtaldehyde) waren bisher noch unbekannt; es hieß also zunächst eine geeignete Synthese zu finden. Wie der eine von uns gemeinsam mit A. Bellefontaine in einer Reihe von Vorversuchen festgestellt hatte, lässt sich die Methode von Vilsmeier¹⁾, die bislang nur für die Gewinnung aromatischer Aldehyde angewandt wurde, auch auf die Diaryl-äthylene übertragen²⁾. Wir haben nun das Verfahren weiter ausgearbeitet. Es sei am Beispiel des Tetramethyl-diaminodiphenyl-äthylens erläutert:



Das bei der Einwirkung von Formyl-methylanilin und Phosphor-oxychlorid neben dem Phosphorsäuredichlorid sich bildende Zwischenprodukt lässt sich beobachten, wenn man das Reaktionsgemisch, statt es mit Natronlauge zum Aldehyd zu hydrolysieren, vorsichtig mit Natriumacetat behandelt. Es ist intensiv violettrot. Die Methode wurde angewandt bei Diphenyl-äthylen, Monomethoxy-diphenyl-äthylen, Dimethoxy-diphenyl-äthylen, Dimethylamino-diphenyl-äthylen und Tetramethyldiamino-diphenyl-äthylen.

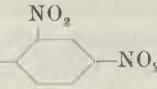
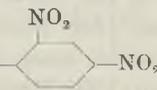
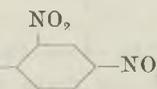
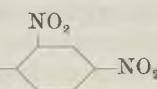
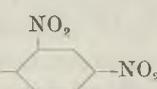
Zum Gelingen der Versuche ist es nötig, bei der Kondensation und Aufarbeitung eine Reihe von Bedingungen sorgfältig einzuhalten,

¹⁾ A. Vilsmeier und A. Haak, B. 60, 121 (1927).

²⁾ R. Wizinger und A. Bellefontaine 1935, unveröffentlicht. Das Verfahren wurde dann von M. Coenen noch auf eine ganze Reihe verwandter Äthylene, insbesondere auch auf Styrole, ausgedehnt; s. hierzu: D. Patentanmeldung I 58352 IV d/120 und Diss. H. Lorenz, Bonn 1939.

bezüglich deren auf den experimentellen Teil verwiesen sei. Die Rohprodukte sind zur weiteren präparativen Arbeit meist hinreichend rein. Da sich die völlige Reinigung als schwierig und verlustreich erwies, und sie für die weiteren Synthesen im Rahmen dieser Arbeit auch nicht nötig war, begnügten wir uns zunächst mit der Charakterisierung der neuen Diaryl-acroleine in Form ihrer Dinitrophenylhydrazone.

Diese sind in Methanol schwer löslich und scheiden sich daher aus der methanolischen Lösung der Komponenten fast quantitativ ab, so dass sich der Gehalt des Rohproduktes bequem angenähert bestimmen lässt. Die erhaltenen Dinitrophenylhydrazone seien hier kurz beschrieben:

$\begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		<p>Smp. 195—196° orangerote Nadelchen Benzollösung: orangegelb</p>
$\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		<p>Smp. 228—229° rote Nadelchen Benzollösung: orangerot</p>
$\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$		<p>Smp. 206—207° Dunkelrote Nadeln Benzollösung: orangerot</p>
$\begin{array}{l} (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		<p>Smp. 217—218° Bräunlichrote Nadelchen Benzollösung: orangerot</p>
$\begin{array}{l} (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH} \\ \diagup \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$		<p>Smp. 256—257° Braunrote Nadelchen Benzollösung: orangerot</p>

Wie dies für Nitrophenylhydrazone charakteristisch ist, zeigen auch diese Verbindungen mit alkoholischem Alkali unter Salzbildung sehr intensive Farbreaktionen; die betreffenden Lösungen sind tief blaurot bis violettrot.

Nachdem nun fünf verschiedene Diaryl-acroleine zur Verfügung standen, war grundsätzlich die Möglichkeit gegeben, alle erdenklichen Kondensationen mit den fünf zugrundeliegenden Diaryl-äthylenen durchzuführen. Es sind somit 25 Kondensationen denkbar, die zu 15 verschiedenen Tetraaryl-divinylen-carbeniumsalzen führen. Von diesen sind fünf symmetrisch und zehn unsymmetrisch gebaut. Jedes der zehn unsymmetrischen Farbsalze kann, wie oben angedeutet, durch zwei Kondensationsreaktionen erhalten werden.

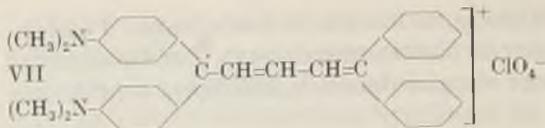
Die Kondensationen wurden in der Regel in einem Gemisch von Essigsäure-anhydrid, Eisessig und Überchlorsäure durchgeführt (betr. bestimmter Vorsichtsmassnahmen s. experimenteller Teil). In manchen Fällen bildeten sich die Farbsalze schon in Eisessig/Essigsäure-

anhydrid allein; zur Überführung in die leicht isolierbaren Perchlorate genügte dann der Zusatz von Natriumperchlorat. Zur Gewinnung analysenreiner Präparate war verschiedentlich häufiges, sorgfältiges Umkrystallisieren nötig.

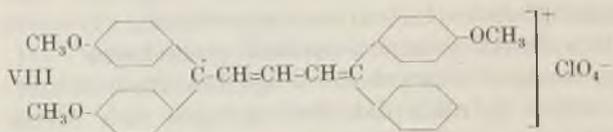
Von den 15 zu erwartenden Farbsalzen wurden 13 gefasst. Das auxochromfreie Tetraphenyl-divinyl-en-carbeniumperchlorat (I) sowie das Monomethoxy-tetraphenyl-divinyl-en-carbeniumperchlorat (II) konnten nur in Lösung beobachtet werden. Sie spalten ausserordentlich leicht Säure ab, wobei je nach den Bedingungen sich Allene oder auch Carbinole bilden können (die Untersuchung dieser Produkte wurde noch zurückgestellt). In der folgenden Zusammenstellung bedeutet:

- I. Aussehen der festen Substanz.
- II. Schmelzpunkt.
- III. Farbe der Lösung in Eisessig.
- IV. Farbe der Lösung in Pyridin.
- V. Absorptionsmaximum in Eisessig.

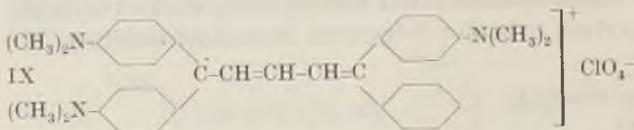
I		} ClO_4^-	<ul style="list-style-type: none"> I. — II. — III. blau IV. farblos
II		} ClO_4^-	<ul style="list-style-type: none"> I. — II. — III. blaugrün IV. farblos
III		} ClO_4^-	<ul style="list-style-type: none"> I. dunkelblaues Pulver II. 127—128° III. blau IV. blassgrün (fast farblos)
IV		} ClO_4^-	<ul style="list-style-type: none"> I. messingglänzende Kryställchen II. 148—149° (u. Zers.) III. grün IV. farblos V. 700 mμ
V		} ClO_4^-	<ul style="list-style-type: none"> I. goldglänzende Kryställchen II. 193—194° (u. Zers.) III. violett IV. farblos V. 876 mμ
VI		} ClO_4^-	<ul style="list-style-type: none"> I. grünlänzende Kryställchen II. 137—138° III. violett IV. farblos V. 668 mμ



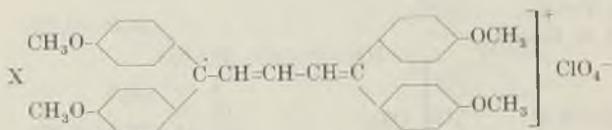
- I. grünschimmernde Nadelchen
- II. 167—168°
- III. blau
- IV. blau
- V. 824 m μ



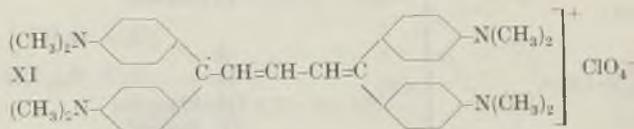
- I. grünlichschwarzes Pulver
- II. 155—156° (u. Zers.)
- III. graugrün
- IV. blassbraun



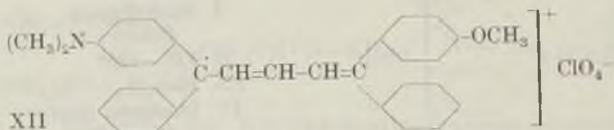
- I. messingglänzende Kryställchen
- II. 176—177°
- III. blauviolett
- IV. blau
- V. 860 m μ



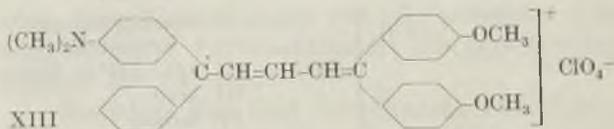
- I. kupferglänzende Nadelchen
- II. 172—173°
- III. graugrün
- IV. farblos
- V. 710 m μ



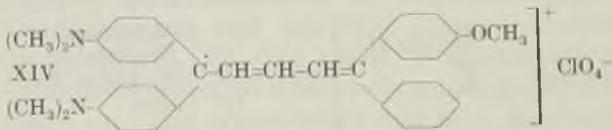
- I. rötlich messingglänzende Kryst.
- II. 231° (u. Zers.)
- III. blau
- IV. blau
- V. 878 m μ



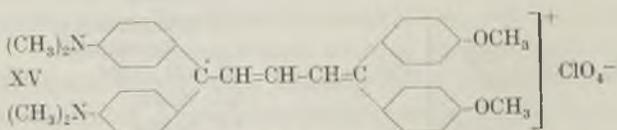
- I. schwarzes Pulver
- II. 167—168° (u. Zers.)
- III. blau
- IV. hellbraun



- I. dunkelgrünes Pulver
- II. 210—212° (u. Zers.)
- III. blau
- IV. farblos



- I. grünlänzende Nadelchen
- II. 209—210°
- III. blau
- IV. blau
- V. 825 m μ



- I. goldbraune Nadelchen
- II. 230—231° (u. Zers.)
- III. blau
- IV. blau
- V. 782 m μ

Von den unsymmetrischen Verbindungen wurden II, VI, VII, VIII, IX, XIV, XV auf beiden oben angedeuteten Wegen dargestellt. Einmal durch Kondensation des Diaryl-acroleins mit dem entsprechenden Diaryl-äthylen, sowie durch Kondensation von zwei Mol Diaryl-äthylen mit Orthoameisensäure-ester konnten die symmetrisch gebauten Farbsalze IV, V, X, XI gewonnen werden. Dadurch ist die angegebene Konstitution ausser Frage gestellt.

Obiger Zusammenstellung entnehmen wir zunächst die Tatsache, dass die Farbsalze I, II, III, IV, V, VI, VIII, X, XII und XIII durch Pyridin entfärbt werden. Pyridin spaltet also aus diesen Farbsalzen Säure ab, wobei sich Allene bilden dürften entsprechend dem Formelbild:



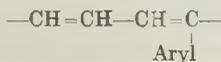
Der leichten Bildung von Allenen sind wir bereits bei den Tri- und Tetraaryl-monovinyl-carbeniumsalzen begegnet¹⁾. Diese Allene sind also schwächere Protonenakzeptoren als das Pyridin. Ob die Allene in monomolekularem Zustand beständig sind oder sich wie die Triaryl-allene dimerisieren oder irgendwie isomerisieren, ist zunächst noch ungewiss. Dagegen sind die Farbsalze VII, IX, XI, XIV und XV gegen Pyridin beständig. Diese fünf Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie sämtlich zwei Dimethylamino-phenylreste auf einer Seite aufweisen.

Für die Vertiefung unserer Kenntnisse über die Beziehungen zwischen Konstitution und Farbe ist die neue Klasse der Tetraaryl-divinyl-carbeniumsalze deshalb von Wert, weil durch die Möglichkeit der Einführung von bis zu vier paraständigen Auxochromen sich einige interessante Problemstellungen ergeben. Diese Fragen sollen jedoch erst eingehender behandelt werden, wenn noch weiteres Vergleichsmaterial, insbesondere aus der Klasse der Tetraaryl-monovinyl-carbeniumsalze, geschaffen sein wird.

An dieser Stelle sei nur auf folgende Beziehungen hingewiesen:

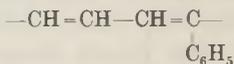
Wie vorausszusehen war, liegen die Absorptionsmaxima noch bei wesentlich längeren Wellen als bei den Tri- und Tetraaryl-monovinyl-carbeniumsalzen. Bei fünf Farbsalzen (V, VII, IX, XI, XIV) sind Absorptionsmaxima oberhalb 800 m μ festgestellt. Am weitesten im Ultrarot absorbieren die Farbstoffe V und XI: λ_{max} 876 m μ und 878 m μ .

Die Tetraaryl-divinyl-carbeniumsalze leiten sich von den Triphenylmethanfarbstoffen ab durch Einschlebung der Gruppe

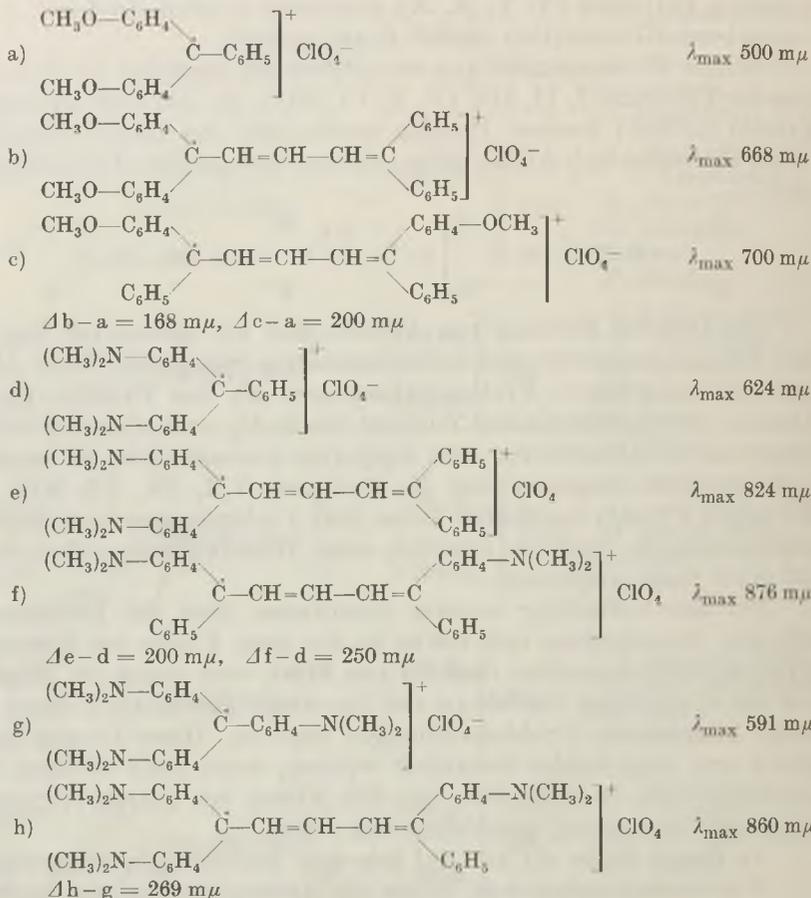


¹⁾ R. Wizinger und G. Renckhoff, Helv. 24, 375 E (1941).

zwischen Zentralatom und einem Benzolring. Über den bathochromen Effekt der Gruppe



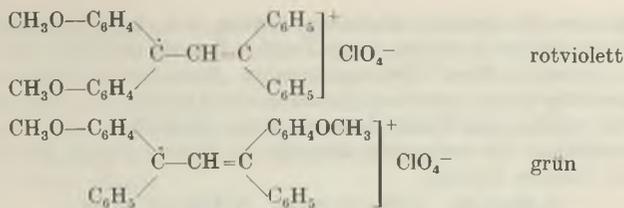
unterrichtet folgende Gegenüberstellung:



Man sieht also, dass der bathochrome Effekt recht beachtlich grösser ist, wenn die Gruppe zwischen das Zentralatom und einen auxochromhaltigen Benzolkern eingeschaltet wird als bei der Einführung zwischen Zentralatom und einen auxochromfreien Benzolkern.

Von den Farbsalzen mit zwei Auxochromen (vgl. die Paare b,c und e,b) absorbieren die symmetrischen bei längeren Wellen als die unsymmetrischen. Dieser Erscheinung sind wir schon bei den Tri- und Tetraaryl-monovinyl-carbeniumsalzen begegnet¹⁾, z. B. bei:

¹⁾ R. Wizinger und G. Renckhoff, l. c.



Beide Erscheinungen hängen eng miteinander zusammen. Bei den Farbsalzen, die auf beiden Seiten Auxochrome tragen, wirken diese über eine längere Kette hinweg, als wenn sich die beiden Auxochrome auf derselben Seite befinden.

Abschliessend sei noch mit Nachdruck darauf hingewiesen, dass man besonders bei violetten, blauen und grünen Farbtönen ausserordentlich vorsichtig sein muss mit dem Rückschluss von der subjektiven Farbe auf die Lage des Absorptionsmaximums. Die subjektive Farbe ist nicht einfach komplementär zum Absorptionsmaximum, sondern komplementär zur Gesamtabsorption im sichtbaren Spektralgebiet. Wenn neben einer langwelligen Bande noch eine oder mehrere kurzwellige Banden vorhanden sind, so kann trotz eines eingetretenen bathochromen Effekts einem Vergleichsfarbstoff gegenüber eine hypsochrome Wirkung für das Auge vorgetäuscht werden infolge der Verlagerung des Schwerpunkts der Gesamtabsorption nach kürzeren Wellen. Dies gilt ganz besonders für Farbstoffe, bei denen die Absorption schon zum Teil ins Ultrarote abgeglitten ist. Farbstoffe mit Ultrarotabsorption sind vielfach grün oder blau und häufig kommt auch trübes Violett vor. In unserer Tabelle von 15 Farbsalzen ist es in den meisten Fällen aus diesem Grunde unmöglich, von der subjektiven Farbe auf das Absorptionsmaximum zu schliessen. So ist beispielsweise Farbstoff IV grün und Farbstoff V violett; es liegt aber kein hypsochromer Effekt vor, denn der grüne Farbstoff hat sein Maximum bei 700 m μ , der violette aber bei 876 m μ .

Herrn Prof. Dr. Th. Dreisch vom physikalischen Institut der Universität Bonn sind wir für die Ausmessung der Absorptionsmaxima im Ultrarot sehr zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil.

Diphenyl-acrolein.

In 30 g Phosphoroxychlorid lässt man bei gewöhnlicher Temperatur unter Rühren 13,5 g Formyl-methylanilin langsam zutropfen. Nach weiterem zweistündigem Rühren lässt man 18 g Diphenyl-äthylen zutropfen, wobei die Temperatur 20° nicht übersteigen soll. Danach wird noch 24 Stunden weitergerührt. Sodann wird das tiefrote Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und unter ständigem Rühren langsam mit Natronlauge alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Öl wird zur Beseitigung des entstandenen Methylanilins der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Nach dem Abkühlen wird der ölige Rückstand in Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Benzol abgedampft. Das zurückbleibende hellbraune Öl wird im Vakuum destilliert; bei 205—210°/14 mm geht das Diaryl-acrolein über. Ausbeute 50—60%.

Dinitrophenylhydrazon. Zu einer Lösung von 1 g Dinitrophenylhydrazin in 80 cm³ heissem Methanol werden einige Tropfen Eisessig und dann eine Lösung von 1 g Diphenyl-acrolein in 20 cm³ Methanol gegeben. Nach kurzem Sieden scheidet sich das Dinitrophenylhydrazon in nahezu quantitativer Ausbeute ab. Nach dem Umkrystallisieren aus Pyridin und Wasser feine rotorange Nadelchen vom Smp. 195—196°. Die Lösung in Benzol ist orangegelb, diejenige in Pyridin orange. Mit alkoholischem Alkali intensiv blaurote Lösung.

$C_{21}H_{16}O_4N_4$	Ber. C 64,94	H 4,16	N 14,44%
	Gef. „ 64,67	„ 4,30	„ 14,50%

Anisyl-phenyl-acrolein.

Ein Ansatz von 46 g Phosphoroxchlorid, 13,5 g Formyl-methylanilin und 21 g Anisyl-phenyl-äthylen wird wie bei Diphenyl-acrolein aufgearbeitet. Das nach dem Verdampfen des Benzols hinterbleibende Rohprodukt verharzt zum Teil bei der Vakuumdestillation. Zur präparativen Weiterarbeit ist es jedoch geeignet (Gehalt an Anisyl-phenyl-acrolein über 90%).

Dinitrophenylhydrazon. Darstellung wie beim Diphenyl-acrolein aus 1 g Dinitrophenylhydrazin und 1,2 g Rohprodukt. Feine rote Nadelchen (aus Pyridin und Wasser) vom Smp. 228—229°. Benzollösung und Pyridinlösung orangefarbt. In alkoholischem Alkali tiefblaurote Lösung.

$C_{22}H_{18}O_5N_4$	Ber. C 63,14	H 4,38%
	Gef. „ 63,26	„ 4,46%

Dianisyl-acrolein.

Ansatz von 46 g Phosphoroxchlorid, 13,5 g Formyl-methylanilin und 24 g Dianisyl-äthylen wie bei Diphenyl-acrolein aufarbeiten. Das Rohprodukt, ein hellbraunes zähes Öl, ist zur Weiterarbeit geeignet. (Gehalt an Dianisyl-acrolein rund 90%.)

Dinitrophenylhydrazon. Aus 1 g Dinitrophenylhydrazin und 1,4 g rohem Dianisyl-acrolein wie unter Diphenyl-acrolein angegeben. Dunkelrote Kryställchen vom Smp. 206—207°. Benzol- und Pyridinlösung orangefarbt. In alkoholischem Alkali tiefblaurote Lösung.

$C_{23}H_{20}O_6N_4$	Ber. C 61,57	H 4,50	N 12,49%
	Gef. „ 61,61	„ 4,54	„ 12,20%

Dimethylamino-diphenyl-acrolein.

Ein Ansatz von 25 g Phosphoroxchlorid, 15 g Formyl-methylanilin und 9 g Dimethylamino-diphenyl-äthylen wird wie in den obigen Beispielen aufgearbeitet. Der Rückstand der Destillation mit Wasserdampf wird einigemal aus Methanol umkrystallisiert. Hellgelbe Blättchen vom Smp. 141—142°. Am Licht färbt sich der Aldehyd im Laufe der Zeit dunkel.

Dinitrophenylhydrazon. 0,3 g Dimethylamino-diphenyl-acrolein werden zu einer siedenden Lösung von 0,25 g Dinitrophenylhydrazin in 30 cm³ Methanol und 1 cm³ Eisessig gegeben. Nach einigen Minuten erkalten lassen. Feine bräunlich rote Nadelchen vom Smp. 217—218° (aus Pyridin und Wasser). Lösung in Benzol rotorange, in Pyridin rot. In alkoholischem Alkali intensiv violettrote Lösung.

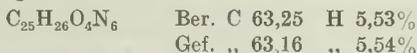
$C_{23}H_{21}O_4N_5$	Ber. C 64,01	H 4,91	N 16,23%
	Gef. „ 63,89	„ 4,96	„ 15,88%

Tetramethyldiamino-diphenyl-acrolein.

Ansatz: 35 g Phosphoroxchlorid, 27 g Formyl-methylanilin, 10 g Tetramethyldiamino-diphenyl-äthylen. Die Aufarbeitung erfolgt wie in den anderen Fällen, nur soll die Temperatur während der Kondensation möglichst nicht über 0° steigen. Eine Reaktionsdauer von zwölf Stunden genügt. Der Rückstand der Destillation mit Wasserdampf muss mehrfach aus Methanol umgelöst werden, bis er nur noch hellbraun anfällt.

Dann wird noch dreimal aus wasserhaltigem Alkohol umkrystallisiert. Gelbe Nadelchen vom Smp. 171—172°. Zur Weiterarbeit ist auch ein nur vorgereinigtes Präparat geeignet.

Dinitrophenylhydrazon. Darstellung durch dreistündiges Kochen einer Lösung von 0,2 g Dinitrophenylhydrazin und 0,25 g Acrolein in 25 cm³ Methanol. Scheidet sich erst nach einigem Stehen aus. Braunrote Nadelchen vom Smp. 256—257° (aus Pyridin und Wasser). Benzollösung orangerot, Pyridinlösung rot. Mit alkoholischem Alkali intensiv violettrote Lösung.



Kondensation von Diphenyl-acrolein mit Diphenyl-äthylen (I).

1,8 g Diphenyl-äthylen und 2,1 g Diphenyl-acrolein werden unter kurzem Erwärmen in einem Gemisch von 5 cm³ Eisessig und 10 cm³ Essigsäure-anhydrid zur Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen gibt man in kleinen Anteilen ein Gemisch von 1 cm³ 70-proz. Überchlorsäure, 5 cm³ Eisessig und 5 cm³ Essigsäure-anhydrid zu (Vorsicht!¹). Die Lösung wird rasch tiefblau und schliesslich tiefgrün.

Die Isolierung des Farbsalzes ist bisher nicht gelungen.

Giesst man nach etwa 30 Minuten das Kondensationsgemisch in 150 cm³ Äther und gibt 5 cm³ Pyridin zu, so fällt ein farbloses Produkt aus, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 220—221° schmilzt.

Den Analyseergebnissen zufolge liegt das Allen (C₆H₅)₂C=C=CH—CH=C(C₆H₅)₂, allerdings nicht völlig rein, vor. Von einer weiteren Untersuchung wurde einstweilen Abstand genommen.

Gibt man zur farblosen Eisessiglösung einen Tropfen Überchlorsäure, so erhält man die tiefblaue Farbe des Tetraphenyl-divinyl-carbeniumperchlorats (I). Beim Überblasen mit Bromdampf wird das Präparat intensiv blaugrün. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine intensiv grüne Lösung.

Kondensation von Diphenyl-acrolein mit Anisyl-phenyl-äthylen (II).

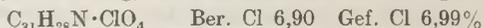
Behandelt man 2,1 g Diphenyl-acrolein und 2,1 g Anisyl-phenyl-äthylen wie unter (I) angegeben mit Eisessig, Essigsäure-anhydrid und Überchlorsäure, so entsteht eine tiefgrüne Lösung. — Das Farbsalz konnte noch nicht isoliert werden. — Giesst man die tiefgrüne Lösung in wasserhaltiges Methanol, so tritt Entfärbung ein, und ein flockiger Niederschlag scheidet sich aus. Nach der Analyse eines mehrfach aus wasserhaltigem Alkohol umgelösten Präparates (die völlige Reinigung gelang nicht) liegt 1-Anisyl-1-phenyl-5,5-diphenyl-divinyl-carbinol vor. In Eisessig löst es sich massig intensiv blaugrün (partielle Farbsalzbildung), auf Zusatz von wenig Überchlorsäure wird die Lösung intensiv blaugrün (Bildung des Methoxy-tetraphenyl-divinyl-carbenium-perchlorats II).

1-Dimethylaminophenyl-1-phenyl-5,5-diphenyl-divinyl-carbenium-perchlorat (III).

2,1 g Diphenyl-acrolein und 2,2 g Dimethylamino-diphenyl-äthylen werden durch kurzes Erwärmen in 5 cm³ Eisessig und 10 cm³ Essigsäure-anhydrid gelöst. Nach dem Erkalten wird ein Gemisch von 5 cm³ Eisessig, 1 cm³ 10-proz. Überchlorsäure und 5 cm³ Essigsäure-anhydrid (Vorsicht!, s. unter I) zugegeben. Die Kondensation vollzieht sich rasch. Nach etwa einer halben Stunde wird das Farbsalz mit 150 cm³ trockenem Äther ausgefällt. Es scheidet sich zunächst ölig ab. Das Öl wird einige Male gründlich mit Äther behandelt und dann in 85-proz. Ameisensäure aufgenommen. Zu der rotviolettten Lösung wird in kleinen Anteilen Wasser zugegeben, bis die Farbe nach grünstichigblau umschlägt. Nach einigem Stehen scheidet sich der Farbstoff als dunkelblaues Pulver ab. Die Operation wird zweimal wiederholt.

¹) Dieses Gemisch ist so zu bereiten, dass man zuerst Überchlorsäure und Eisessig mischt und dann unter dauerndem Schütteln und guter Kühlung langsam in kleinen Anteilen das Essigsäure-anhydrid zugebt. Reihenfolge unbedingt einhalten, sonst äusserst heftige Reaktion!

Smp. 127—128°. Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. Mit blauer Farbe löslich in heissem Methanol, Eisessig, Essigsäure-anhydrid. In Pyridin fast völlige Entfärbung (Allenbildung). In konz. Schwefelsäure blaugrüne Lösung.

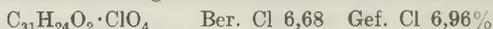


1-Anisyl-1-phenyl-5-anisyl-5-phenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (IV).

2 g Anisyl-phenyl-äthylen und 2,4 g Anisyl-phenyl-acrolein werden wie unter (III) angegeben zur Kondensation gebracht und das Farbsalz mit 150 cm³ Äther niedergeschlagen. Dieses wird nochmals in Essigsäure-anhydrid aufgelöst und mit Äther erneut ausgefällt. Dann wird in Chloroform, dem wenige Tropfen Essigsäure-anhydrid zugefügt werden, aufgelöst, und die Lösung mit dem halben Volumen Tetrachlorkohlenstoff vorsichtig überschichtet. Nach längerem Stehen scheiden sich messingglänzende Kryställchen aus.

Smp. 148—149° (u. Zers.) Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. Schwer löslich in Methanol. Mit grüner Farbe löslich in Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform. In Pyridin Entfärbung. In konz. Schwefelsäure grüne Lösung.

Dasselbe Farbsalz bildet sich, wenn 4 g Anisyl-phenyl-äthylen und 2 g Orthoameisensäure-äthylester (Überschuss) mit dem Gemisch von Eisessig, Essigsäure-anhydrid und Überchlorsäure zur Reaktion gebracht werden.

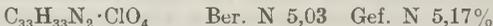


1-Dimethylaminophenyl-1-phenyl-5-dimethylaminophenyl-5-phenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (V).

0,25 g reines Dimethylaminodiphenyl-acrolein und 0,22 g Dimethylaminodiphenyl-äthylen werden in einem Gemisch von 5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 3 cm³ Eisessig 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dann gibt man 0,1 g Natriumperchlorat zu, erwärmt noch einige Zeit und fällt nach dem Abkühlen mit Äther. Umkrystallisieren aus Eisessig.

Goldglänzende Kryställchen. Smp. 193—194° (u. Zers.). Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. Wenig löslich in Alkohol. Löslich mit violetter Farbe in Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform. In Pyridin nach kurzer Zeit Entfärbung. In konz. Schwefelsäure blaugrüne Lösung.

Das Farbsalz kann auch dargestellt werden, indem man 0,44 g Dimethylaminodiphenyl-äthylen und 0,5 g Orthoameisensäure-ester in 5 cm³ Essigsäure-anhydrid fünf Minuten lang zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten 1 cm³ des Gemisches von Eisessig-Überchlorsäure-Essigsäure-anhydrid (s. unter I) zugibt. Aufarbeiten und Umkrystallisieren wie oben.



1,1-Dianisyl-5,5-diphenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (VI).

2,1 g Diphenyl-acrolein und 2,4 g Dianisyl-äthylen werden nach Vorschrift (III) kondensiert. Das mit Äther niedergeschlagene Farbsalz wird aus Eisessig und Tetrachlorkohlenstoff umkrystallisiert.

Kleine grünlänzende Krystalle vom Smp. 137—138°. Unlöslich in Wasser, Äther, Tetrachlorkohlenstoff. Mit violetter Farbe löslich in Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform. In Methanol und in Pyridin Entfärbung (Alkoholyse bzw. Allenbildung). In konz. Schwefelsäure blaugrüne Lösung.

Das Farbsalz ist auch erhältlich aus 1,8 g Dianisyl-acrolein und 1,8 g Diphenyl-äthylen nach dem sonst gleichen Verfahren.



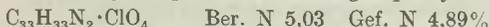
1,1-Bis-dimethylaminophenyl-5,5-diphenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (VII).

2,1 g Diphenyl-acrolein werden mit 2,6 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen wie unter (III) angegeben kondensiert. Der mit Äther ausgefällte Farbstoff wird mit Äther

gründlich ausgewaschen, bis das zunächst ölige Produkt pulvrig geworden ist. Dann wird aus Essigsäure-anhydrid umkrystallisiert.

Kleine, metallisch grünschimmernde Nadelchen vom Smp. 167—168°. Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. In Methanol, Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Tetrachlorkohlenstoff mit blauer Farbe löslich. Auch in Pyridin unzersetzt löslich. In konz. Schwefelsäure blaugrüne Lösung.

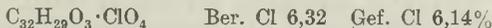
Unter den gleichen Bedingungen wird der Farbstoff auch gebildet aus Tetramethyldiaminodiphenyl-acrolein (3,2 g Rohprodukt) und 1,8 g Diphenyl-äthylen.



1,1-Dianisyl-5-anisyl-5-phenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (VIII).

Entsprechend Vorschrift (III) werden 2,8 g Dianisyl-acrolein und 2,1 g Anisyl-phenyl-äthylen oder aber 2,4 g Dianisyl-äthylen und 2,5 g Anisyl-phenyl-acrolein kondensiert und der Farbstoff mit Äther aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt. Reinigung durch wiederholtes Auflösen in warmem Essigsäure-anhydrid und Abscheiden mit Äther.

Grünlich schwarzes Pulver. Smp. 155—156° (u. Zers.). Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. Mit stumpfgrüner Farbe löslich in Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform. In Pyridin Umschlag nach hellbraun. Konz. Schwefelsäure löst mit tiefgrüner Farbe.

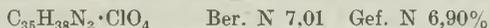


1,1-Bis-dimethylaminophenyl-5-dimethylaminophenyl-5-phenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (IX).

1 g Dimethylaminodiphenyl-acrolein und 1,1 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen werden in 10 cm³ Eisessig und 10 cm³ Essigsäure-anhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Zu der tiefgrünen Kondensationsflüssigkeit gibt man eine Lösung von 0,5 g Natriumperchlorat in Eisessig. Nach dem Abkühlen fällt man den Farbstoff mit Äther. Umkrystallisieren aus Essigsäure-anhydrid.

Kleine messingglänzende Krystalle. Smp. 176—177°. Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. In Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform, heissem Methanol mit blauer Farbe löslich. In Pyridin unzersetzt löslich. Konz. Schwefelsäure löst rotviolett.

Durch Kondensation von 1 g Tetramethyldiaminodiphenyl-acrolein (Rohprodukt) mit 0,8 g Dimethylaminodiphenyl-äthylen unter denselben Bedingungen lässt sich der Farbstoff ebenfalls darstellen.



1,1-Dianisyl-5,5-dianisyl-divinylen-carbenium-perchlorat (X).

2,7 g Dianisyl-acrolein und 2,4 g Dianisyl-äthylen werden in der üblichen Weise (s. unter I und III) kondensiert. Das mit Äther niedergeschlagene Farbsalz wird aus Essigsäure-anhydrid oder Eisessig umkrystallisiert.

Oder: 1 g Dianisyl-äthylen wird mit 0,5 g Orthoameisensäure-ester und 10 cm³ Essigsäure-anhydrid kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Dann wird rasch abgekühlt und mit 2 cm³ des Eisessig-Essigsäure-anhydrid-Überchlorsäuregemisches (s. unter I) versetzt. Weiter aufarbeiten wie oben.

Feine kupferrot glänzende Nadelchen. Smp. 172—173°. Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. Mit graugrüner Farbe löslich in Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform. Pyridinlösung farblos. In konz. Schwefelsäure tiefgrüne Lösung.

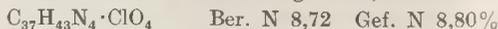


1,1-Bis-dimethylaminophenyl-5,5-bis-dimethylaminophenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (XI).

0,3 g reines Tetramethyldiaminodiphenyl-acrolein und 0,25 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen werden mit einem Gemisch von 4 cm³ Essigsäure-anhydrid und 2 cm³ Eisessig zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Zu der tiefblauen Flüssigkeit gibt man nach dem Abkühlen 1 cm³ der Eisessig-Essigsäure-anhydrid-Überchlorsäure-Mi-

sung (s. unter I). Nach zwei Stunden fällt man den Farbstoff mit Äther aus und krystallisiert aus Essigsäure-anhydrid um.

Ein Perchlorat mit den gleichen Eigenschaften erhält man aus 1,3 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen und 0,5 g Orthoameisensäure-ester nach der unter (X) angegebenen Arbeitsweise (nur 1 cm³ Überchlorsäuregemisch).



1-Dimethylaminophenyl-1-phenyl-5-anisyl-5-phenyl-divinylen-carbenium-perchlorat (XII).

Die Kondensation erfolgt in der üblichen Weise (s. unter I und III) mit 2,4 g Anisylphenyl-acrolein und 2 g Dimethylaminophenyl-äthylen. Der Farbstoff wird durch wiederholtes Auflösen in Essigsäure-anhydrid und vorsichtiges Ausfällen mit Äther gereinigt.

Schwarzes Pulver. Smp. 167—168° (u. Zers.). Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. In Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform blau löslich. In Pyridin Säureabspaltung (hellbraune Lösung). Konz. Schwefelsäure löst mit dunkelgrüner Farbe.



1-Dimethylaminophenyl-1-phenyl-5,5-dianisyl-divinylen-carbenium-perchlorat (XIII).

0,5 g Dianisyl-acrolein werden mit 0,4 g Dimethylaminodiphenyl-äthylen in einem Gemisch von 5 cm³ Eisessig und 2 cm³ Essigsäure-anhydrid 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Dann werden 0,2 g Natriumperchlorat in Eisessig gelöst zugegeben. Nach einer Stunde wird der Farbstoff mit Äther ausgefällt. Umkrystallisieren aus Eisessig.

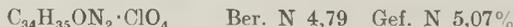
Dunkelgrünes Pulver. Smp. 210—212° (u. Zers.). Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. Mit blauer bis grünstichig blauer Farbe löslich in Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform. In Pyridin rasch Entfärbung infolge Säureabspaltung. Konz. Schwefelsäure löst mit rotvioletter Farbe.



1,1-Bis-dimethylaminophenyl-5-anisyl-5-phenyl-divinylen-carbenium-perchlorat.

Es werden entweder 2,4 g Anisylphenyl-acrolein und 2,6 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen oder 2,1 g Anisylphenyl-äthylen und 3 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen wie gewöhnlich (s. unter I und III) miteinander kondensiert. Umkrystallisieren aus Essigsäure-anhydrid.

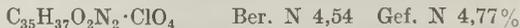
Kleine grünlänzende Kryställchen. Smp. 209—210°. Unlöslich in Wasser, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff. Mit blauer Farbe löslich in Methanol, Eisessig, Essigsäure-anhydrid, Chloroform. In Pyridin keine Säureabspaltung. Lösung in konz. Schwefelsäure rotviolett.



1,1-Bis-dimethylaminophenyl-5,5-dianisyl-divinylen-carbenium-perchlorat (XV).

Nach den unter (I) und (III) gemachten Angaben werden 2,7 g Dianisyl-acrolein (Rohprodukt) und 2,6 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen oder aber 2,4 g Dianisyl-äthylen und 3 g Tetramethyldiaminodiphenyl-äthylen kondensiert. Umkrystallisieren aus Essigsäure-anhydrid.

Feine goldbraune Nadelchen. Smp. 230—231° (u. Zers.). Löslichkeitsverhältnisse ähnlich wie beim vorhergehenden Farbsalz. Pyridin zersetzt nicht. Farbe der Lösungen: blau. Schwefelsäurelösung rotviolett.



Zürich, Chemisches Institut der Universität.

79. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(38. Mitteilung¹⁾).Über die Dissoziationskonstanten der Cyanhydrine
einiger cyclischer Ketone

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Wild.

(29. III. 45.)

Innerhalb homologer Reihen cyclischer Verbindungen mit verschiedener Gliederzahl zeigen die physikalischen Konstanten einen charakteristischen Gang, der schon öfters Gegenstand von Untersuchungen gewesen ist. So sind besonders Dichte, Brechung und Schmelzpunkt bei den cyclischen Kohlenwasserstoffen und Ketonen, aber auch bei Estern, Lactonen und Iminen gemessen und als Funktionen der Ringgliederzahl in Kurvenform dargestellt worden²⁾. Während solche Diagramme bei acyclischen Verbindungen einen kontinuierlichen Verlauf zu zeigen pflegen, ergaben sich bei den cyclischen Verbindungen oft typische Maxima oder Minima.

Untersuchungen, die in ähnlicher Weise die Änderung des chemischen Verhaltens innerhalb homologer Reihen cyclischer Verbindungen behandeln, sind nicht sehr zahlreich. Ausser vereinzelt Angaben, die sich meist auf den 5-, 6- und 7-Ring beschränken, liegen hier nur die von uns vor längerer Zeit an cyclischen Ketonen durchgeführten Messungen der Oximierungsgeschwindigkeit vor³⁾.

Zur Erfassung des chemischen Verhaltens kommen vor allem Messungen von Reaktionsgeschwindigkeiten oder von Gleichgewichtskonstanten in Frage. In beiden Fällen ist ein relativ grosser Aufwand an Zeit und Material erforderlich, sodass hier im allgemeinen die Verhältnisse bedeutend ungünstiger liegen als bei der erwähnten Bestimmung physikalischer Konstanten reiner cyclischer Verbindungen. Andererseits ist aber auf Grund von vielseitigen Erfahrungen zu erwarten, dass Eigentümlichkeiten im Aufbau der cyclischen Verbindungen sich im chemischen Verhalten weit stärker und spezifischer bemerkbar machen werden als in den physikalischen Eigenschaften. Es schien uns deshalb von Interesse, die früher in dieser Richtung begonnenen Untersuchungen wieder aufzunehmen und zu erweitern.

Bei der Oximierung der cyclischen Ketone³⁾ hatte es sich gezeigt, dass die Geschwindigkeit der Reaktion von kleinsten, unkontrollier-

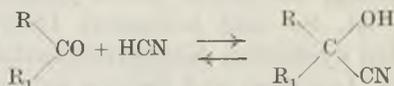
¹⁾ 37. Mitt. Helv. 28, 395 (1945).

²⁾ L. Ruzicka und Mitarbeiter, Helv. 9, 499 (1926); 13, 1152 (1930); 14, 1319 (1931); 17, 78 (1934); 20, 128, 548 (1937).

³⁾ L. Ruzicka und J. B. Buijs, Helv. 15, 8 (1932).

baren Änderungen des Reaktionsmilieus stark beeinflusst wird. Es war deshalb damals nicht möglich, Geschwindigkeitskonstanten dieser Reaktion zu bestimmen, und die verschiedenen cyclischen Ketone konnten nur auf Grund der nach einer bestimmten Zeit unter identischen Bedingungen umgesetzten prozentualen Mengen verglichen werden.

Da im allgemeinen Gleichgewichtskonstanten gegen kleine Änderungen des Reaktionsmilieus weniger empfindlich sind, so schie- nen sie uns als Grundlage für den angestrebten Vergleich der cyclischen Ketone geeigneter. In der Cyanhydrin-Bildung aus Ketonen und Cyanwasserstoff stand hier ferner eine Reaktion zur Verfügung, die in anderen Reihen bereits eingehend untersucht worden ist. Da- nach handelt es sich bei der Umsetzung



um ein typisches Gleichgewicht¹⁾, das sich meist äusserst rasch ein- stellt und dessen Gleichgewichtskonstante

$$K = \frac{[\text{HCN}] \cdot [\text{Keton}]}{[\text{Cyanhydrin}]}$$

leicht und genau gemessen werden kann.

Mit der Messung der Dissoziationskonstanten der Cyanhydrine cyclischer Ketone verfolgten wir ausserdem auch noch ein praktisches Ziel.

Die Cyanhydrine der Ketone können leicht zu den entsprechenden Oxy-aminen hydriert werden, welche ihrerseits unter Ringerweiterung in die nächsthöheren homologen cyclischen Ketone überführbar sind. Diese Art der Ringerweiterung hat sich im allge- meinen gut bewährt und erlaubte vor kurzem die Herstellung des Cyclo-nonanons in ergie- biger Weise²⁾. Voraussetzung für die Übertragung dieser Methode auf die Herstellung des Cyclo-decanons und Cyclo-undecanons ist eine genügende „Beständigkeit“ der benö- tigten Cyanhydrine. Tatsächlich ergibt sich aus dem Vergleich der für Cyclo-octanon und Cyclo-nonanon gefundenen Werte, dass eine Herstellung des Cyclo-decanons auf diesem Wege wohl noch gut durchführbar wäre.

Unsere Messungen erstrecken sich auf 8 cyclische Ketone: Cyclo- butanon, Cyclo-hexanon, Cyclo-octanon und Cyclo-nonanon, ferner Cyclo-tetradecanon, Cyclo-pentadecanon, Cyclo-hexadecanon und Cyclo-triakontanon. Ausserdem können für die Diskussion die von *Lapworth* und *Manske*³⁾ an Cyclo-pentanon und Cyclo-heptanon er- zielten Ergebnisse mitverwendet werden.

Die für die Dissoziationskonstanten der Cyanhydrine in Alkohol bei 20° gefundenen Werte sind, zusammen mit mehreren den Unter- suchungen von *Lapworth* und *Manske*⁴⁾ entnommenen, in der Tabelle A zusammengestellt.

1) *A. Lapworth, R. H. F. Manske und E. B. Robinson, Soc. 1927, 2052.*

2) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Wild, Helv. 26, 1631 (1943).*

3) *A. Lapworth und R. H. F. Manske, Soc. 1928, 2533.*

4) *A. Lapworth und R. H. F. Manske, Soc. 1928, 2533; 1930, 1976.*

Tabelle A.

Dissoziationskonstanten der Cyanhydrine in Alkohol (96%) bei 20°.

$$K = \frac{[\text{HCN}] \cdot [\text{Keton}]}{[\text{Cyanhydrin}]} \quad (\text{Konz. in Mol/Liter})$$

Keton	K	log K
Cyclo-butanon	$4,54 \times 10^{-2}$	-1,342
„ -pentanon ¹⁾	1,49	-1,826
„ -hexanon	0,265	-2,576
„ -heptanon ¹⁾	7,96	-1,099
„ -octanon	83,9	-0,076
„ -nonanon	117	+0,068
„ -tetradecanon	10,8	-0,966
„ -pentadecanon	8,80	-1,055
„ -hexadecanon	12,4	-0,906
„ -triakontanon	3,3	-1,481
Aceton ¹⁾	3,05	-1,516
Aliph. Methylketone ¹⁾	1,5—3,5	-1,823 bis -1,455
Campher ¹⁾	>500	> +0,699

Im einzelnen ist zu den Werten der Tabelle A noch folgendes zu bemerken: Cyclohexanon wurde auch von *Lapworth* und *Manske*²⁾ gemessen, welche $K = 0,092 \times 10^{-2}$ an Stelle von $0,265 \times 10^{-2}$ fanden. Da in diesem Falle praktisch vollständige Umsetzung des Ketons erfolgt, so ist der Einfluss kleiner Fehler in der Bestimmung relativ gross. Von diesem Gesichtspunkte aus kann die Übereinstimmung der beiden Messungen als befriedigend betrachtet werden. Beim Cyclo-triakontanon musste infolge der ungenügenden Löslichkeit des Ketons in Alkohol das Messverfahren etwas abgeändert werden. Der angegebene Wert ist deshalb weniger genau und hat nur orientierenden Charakter.

Die hohen K-Werte des Cyclo-octanons und Cyclo-nonanons sind für gesättigte Ketone sehr auffallend. Mit Ausnahme des Camphers sind bis jetzt keine Vertreter dieser Klasse bekannt, die ähnlich „instabile“ Cyanhydrine bilden. K-Werte von ca. 100×10^{-2} sind dagegen bei einer Reihe von Phenyl-ketonen gefunden worden, bei denen sich die Konjugation der Keto-Gruppe mit dem Benzol-Kern und die daraus resultierende Stabilisierung der Keto-Form in dieser Weise bemerkbar macht.

In den Kurven der Fig. A sind die Dissoziationskonstanten der Cyanhydrine der cyclischen Ketone mit der früher untersuchten Oxim-bildung verglichen. Es zeigt sich, dass beide Kurven im wesentlichen identisch verlaufen. Beide zeigen beim Cyclo-hexanon ein ausgeprägtes Minimum und müssen zwischen den Ketonen mit 9 bzw. 8 und 14 bzw. 15 C-Atomen ein Maximum besitzen. Leider konnten gerade die interessanten Ketone mit 10 und 11 Kohlenstoff-Atomen in beiden Fällen nicht gemessen werden, da diese Verbindungen vorläufig noch äusserst schwer zugänglich sind. Die Vermutung liegt

¹⁾ A. *Lapworth* und R. H. F. *Manske*, Soc. 1928, 2533; 1930, 1976.

²⁾ A. *Lapworth* und R. H. F. *Manske*, Soc. 1928, 2548.

jedoch nahe, dass das Maximum beider Kurven bei den Ketonen C_9 — C_{11} liegt und damit mit dem Ringbildungsminimum zusammenfällt. Ob ein innerer Zusammenhang zwischen den hier besprochenen Effekten und der Existenz des Minimums der Ringbildungstendenz besteht, werden erst eingehendere Untersuchungen zeigen können.

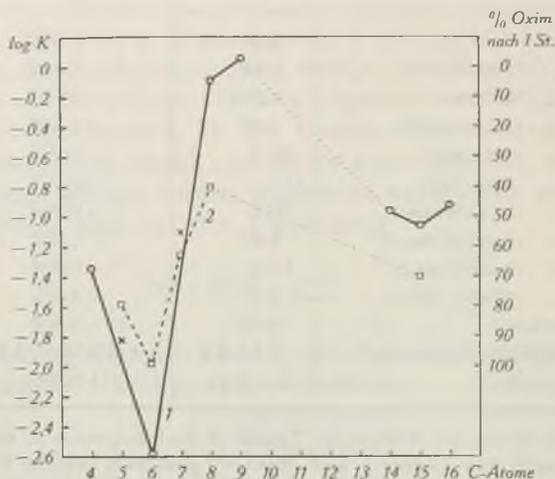


Fig. A.

Dissoziationskonstanten der Cyanhydrine und Oximbildung bei Polymethylen-etonen. Kurve 1: log der Dissoziationskonstanten (\times = Werte nach *Lapworth, Soc. 1928, 2548*). Kurve 2: Oximbildung nach *Helv. 15, 8 (1932)*.

Bei den höheren Ringketonen nähern sich die für die Dissoziationskonstanten gefundenen Werte wieder denjenigen aliphatischer Verbindungen, was besonders auch für den, allerdings etwas unsicheren, Wert des Cyclo-triakontanons gilt. Es bestätigt sich also auch hier eine bereits bei anderen Untersuchungen gewonnene Erfahrung.

Experimenteller Teil¹⁾.

Cyclo-butanon, -hexanon, -octanon und -nonanon wurde über die Semicarbazone, die höheren Ketone durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt. Alle Ketone wurden bis zur Verwendung unter Stickstoff aufbewahrt.

Der als Lösungsmittel dienende 96-proz. Alkohol war zuerst über Zinkstaub, dann über KOH gekocht worden und wurde anschliessend sorgfältig ausfraktioniert.

Die Cyanwasserstoff-Lösung wurde durch Auflösen von 20 g wasserfreier HCN in 800 cm³ Alkohol hergestellt und in einer Spezialflasche aufbewahrt, welche die Probenentnahme ohne Verdampfungsverluste gestattete. Der Titer der Lösung wurde vor jedem Versuch neu kontrolliert.

Als Katalysator wurde Tripropyl-amin in 10-proz. Lösung in Alkohol, als Masslösungen wurden 0,1-n. Silbernitrat und 0,1-n. Kaliumrhodanid verwendet.

¹⁾ Die exp. Angaben sind der Diplomarbeit *G. Matthys, E. T. H. Zürich (1943)* entnommen.

Versuchstechnik.

Im wesentlichen wurde das Verfahren von *Lapworth* und *Manske* beibehalten.

Eine gewogene Menge Keton (0,1—1 g) wurde mit einem Überschuss alkoholischer HCN-Lösung von bekanntem Gehalt versetzt. Als Katalysator wurden 0,2 cm³ Tripropylamin-Lösung zugegeben. Nach Auffüllen des Ansatzes auf 50 cm³ mit Alkohol und 12 bis 24-stündigem Stehen bei 20° zur Einstellung des Gleichgewichts¹⁾ wurden aliquote Teile der Versuchslösung herauspipettiert und mit Salpetersäure und überschüssiger Silbernitrat-Lösung versetzt. Das ausgefällte AgCN wurde dann auf einem Jenaer Glasfiltertiegel abgenutscht und mehrmals mit Wasser gewaschen. Im mit Wasser auf ca. 200 cm³ aufgefüllten Filtrat wurde nun nach Zugabe von Eisen(III)-ammoniumalaun das überschüssige AgNO₃ mit Rhodanid-Lösung bei blauem Lichte zurücktitriert.

Berechnung.

Die Dissoziationskonstante ist definiert durch die Gleichung

$$K = \frac{[\text{HCN}] \cdot [\text{Keton}]}{[\text{Cyanhydrin}]} = \frac{(a-x) \cdot (b-x)}{x}$$

a = Angewandte HCN (in Molen pro L)

b = Angewandtes Keton (in Molen pro L)

x = Verbrauchte HCN (in Molen pro L)

Resultate.

Für alle Ketone mit Ausnahme des Cyclo-butanons wurden mindestens 2 vollständig unabhängige Versuche angesetzt, derart, dass die Einwagen an Keton verschieden waren. Jeder Ansatz lieferte seinerseits 2—4 Titrationen an aliquoten Teilen, die sofort gemittelt wurden.

Die einzelnen Ansätze ergaben folgende K-Werte:

Cyclo-butanon: **4,539** × 10⁻².

Cyclo-hexanon: 0,2219; 0,3281; 0,2979; 0,2576; 2376; 0,2437 × 10⁻²;

Mittel = **0,2645** × 10⁻².

Cyclo-octanon: 85,24; 83,39; 81,19; 82,58 × 10⁻²; Mittel = **83,85** × 10⁻².

Cyclo-nonanon: 120,3; 110,9; 119,5 × 10⁻²; Mittel = **116,9** × 10⁻².

Cyclo-tetradecanon: 11,20; 10,49 × 10⁻²; Mittel = **10,84** × 10⁻².

Cyclo-pentadecanon: 7,715; 8,788; 9,349; 9,353 × 10⁻²;

Mittel = **8,801** × 10⁻².

Cyclo-hexadecanon: 14,11; 10,61 × 10⁻²; Mittel = **12,36** × 10⁻².

Cyclo-triakontanon: 3,371; 3,220 × 10⁻²; Mittel = **3,296** × 10⁻².

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

¹⁾ Nach *Lapworth* verläuft die Reaktion meist sehr rasch. Auch in unseren Versuchen wurden nie Beobachtungen gemacht, die auf eine unvollkommene Einstellung des Gleichgewichtes nach den angewandten Reaktionszeiten hindeuten würden.

80. Steroide und Sexualhormone.

(113. Mitteilung¹⁾).Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Konstitution
und Geruch bei Steroiden

von V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister und P. Wieland.

(29. III. 45.)

Allgemeines. In zwei früheren Mitteilungen²⁾³⁾ haben wir über die Isolierung von zwei epimeren Δ^{16} -Androsten-olen-(3) aus Schweinestestes-Extrakten und über ihre partialsynthetische Herstellung berichtet. Beide Verbindungen zeichnen sich durch einen charakteristischen Geruch, den wir als „moschusähnlich“ beschrieben haben, aus. Einen ähnlichen Geruch besitzen auch die Dihydro-Derivate dieser ungesättigten Alkohole, die epimeren Androstan-ole-(3). Das entsprechende ungesättigte Keton, das Δ^{16} -Androstenon-on-(3) zeigt dagegen einen anderen, ebenfalls charakteristischen Geruch, den wir weiterhin kurz als „Harngeruch“ bezeichnen wollen⁴⁾.

Die Tatsache, dass gewisse Steroide mit einer Sauerstoff-Funktion einen recht intensiven Geruch besitzen, war überraschend. Wir haben deshalb eine Reihe ähnlicher Verbindungen hergestellt, um festzustellen, durch welche konstitutiven Merkmale der Geruch in der Steroid-Reihe bedingt ist. Von vornherein war nicht zu erwarten, dass sehr viele Steroide Riechstoffeigenschaften besitzen, da bis vor kurzem keine von den bekannten Verbindungen aus dieser Gruppe durch ihren Geruch aufgefallen war.

Tatsächlich konnten wir den „moschusähnlichen“ Geruch bisher bei keiner der neu hergestellten Verbindungen wiederfinden. Schon eine Umkehrung der Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 führte von den beiden epimeren Δ^{16} -Androsten-olen-(3) zu den praktisch geruchlosen epimeren Δ^{16} -Ätio-cholen-olen-(3) (V und VI). Die Dihydro-Derivate dieser Verbindungen, die Ätio-cholan-ole-(3) (VIII und IX) sind ebenfalls ohne Geruch.

Dagegen konnte der „Harngeruch“ des Δ^{16} -Androsten-ons-(3) bei mehreren der neu untersuchten Steroide festgestellt werden. So zeigten das Androstan-on-(3) (X) und das $\Delta^{4,16}$ -Androstadien-on-(3) (III) denselben Geruch wie das früher beschriebene Δ^{16} -Androsten-on-(3). Ein besonderer Einfluss der Doppelbindung in

¹⁾ 112. Mitt. Helv. **28**, 389 (1945).

²⁾ V. Prelog und L. Ruzicka, Helv. **27**, 61 (1944).

³⁾ V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, Helv. **27**, 66 (1944).

⁴⁾ Wegen der Schwierigkeit bei der Beschreibung von Geruchsempfindungen lässt sich die Eigenart dieser Gerüche nur unvollständig definieren, vgl. dazu Anm. 3.

Δ^{16} -Stellung oder in α, β -Stellung zur Keto-Gruppe auf den „Harngeruch“ konnte demnach nicht beobachtet werden. Der „Harngeruch“ des Δ^{16} -Ätio-cholen-ons-(3) (IV) und des Ätio-cholan-ons-(3) (VII) war dagegen bedeutend schwächer als derjenige der entsprechenden Androstan-Derivate.

Interessant ist die Beobachtung, dass das mit dem Δ^{16} -Androsten-on-(3) isomere Δ^2 -Androsten-on-(17) (XII) ebenfalls einen schwachen, aber besonders in der Wärme sehr deutlichen „Harngeruch“ besitzt. Diese letztere Verbindung XII wurde in der letzten Zeit mehrmals aus Harn isoliert¹⁾ und dürfte für den charakteristischen Geruch gewisser Harne mitverantwortlich sein.

Einen in der Nuance etwas verschiedenen und erst in der Wärme deutlichen „Harngeruch“ zeigen weiter die Lactone XIV und XV, die sich von den intensiv riechenden Δ^{16} -Androsten-on-(3) und Androstan-on-(3) ableiten. Es ist schon mehrmals beobachtet worden, dass beim Übergang von Ringketonen zu den entsprechenden Lactonen der typische Geruch der Ringketone erhalten bleibt²⁾.

Von den beiden 3-Amino- Δ^{16} -androstenen (XI), welche den moschusähnlich riechenden Δ^{16} -Androstenolen-(3) entsprechen, konnten wir nur das eine Epimere, welches geruchlos war, herstellen. Auf die Geruchlosigkeit der Verbindungen, in welchen ein Ring aromatisch ist, wie z. B. das $\Delta^{1,3,5}$ -Oestratrien-ol-(3) oder das $\Delta^{1,3,5,16}$ -Oestra-tetraen-ol-(3), haben wir schon in einer früheren Mitteilung³⁾ hingewiesen.

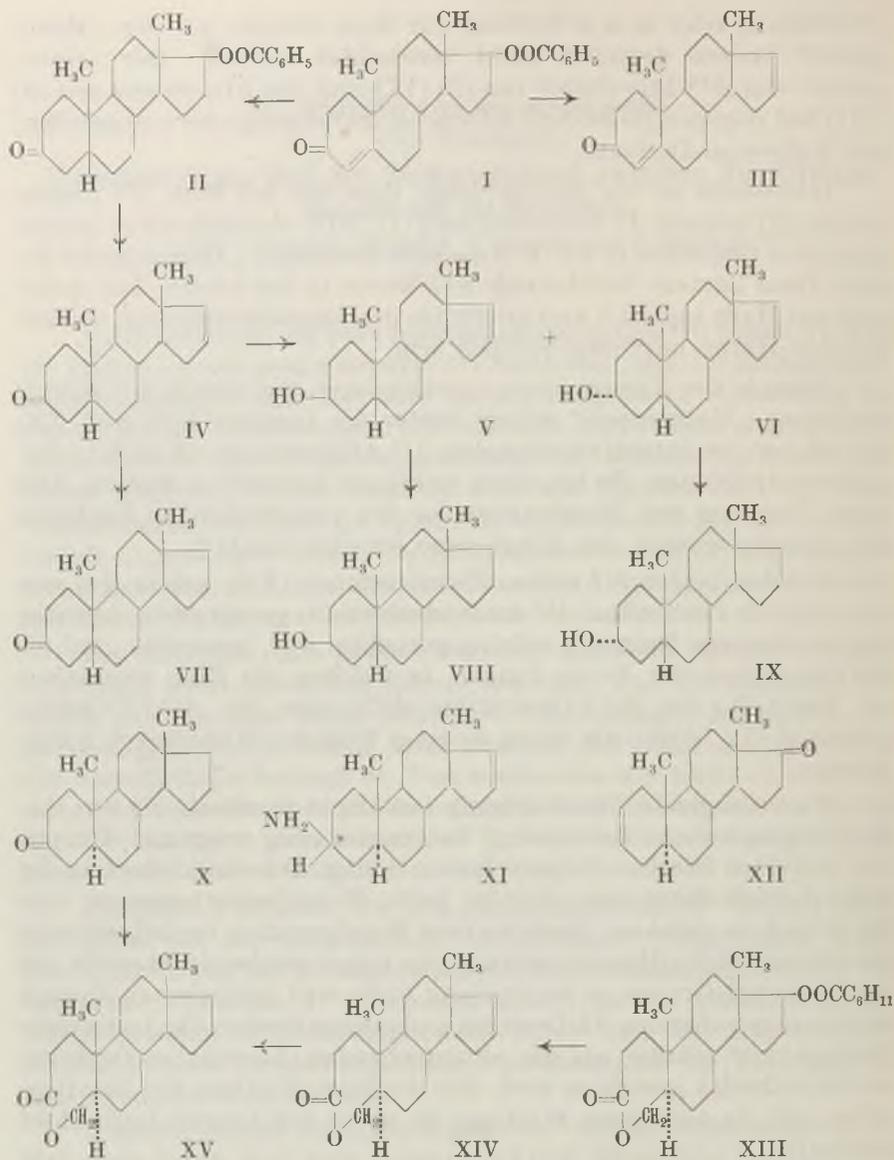
Die vorliegende Untersuchung bestätigte demnach die am Anfang ausgesprochene Vermutung, dass nur eine eng umgrenzte Gruppe von Steroiden Riechstoffeigenschaften besitzt. Der räumliche Bau der Molekel spielt dabei eine wichtige Rolle. Es ist bemerkenswert, dass der Geruch in gleichem Sinne von der Konfiguration beeinflusst wird wie die männliche Hormonwirkung. So zeigen riechende Steroide mit der Hydroxyl-Gruppe in 3α -Stellung einen viel intensiveren Geruch als die entsprechenden 3β -Derivate und ebenso riechen die Androstan-Derivate viel stärker als die entsprechenden Ätio-cholan-Derivate, welche teilweise geruchlos sind. Ein analoger Einfluss der Konfiguration auf die androgene Wirkung ist schon seit langem beobachtet worden⁴⁾.

¹⁾ H. Hirschmann, J. Biol. Chem. **136**, 483 (1940); K. Dobriner, E. Gordon, C. P. Rhoads, S. Liebermann und L. F. Fieser, Sci. **95**, 534 (1942); W. R. Fish und R. I. Dorfman, Endocrinology **35**, 23 (1944); L. L. Engel, G. W. Thorn und R. A. Lewis, Am. J. Physiol. **129**, 352 (1940).

²⁾ Vgl. L. Ruzicka und M. Stoll, Helv. **11**, 1164 (1928) und L. Ruzicka, F. Lardon und P. Treadwell, Helv. **26**, 673 (1943).

³⁾ V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, Helv. **28**, 251 (1945).

⁴⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung von M. W. Goldberg in Ergebn. d. Vitamin- und Hormonf. **1**, 371 (1938).



Präparatives. Für die Herstellung eines Teils der erwähnten, bisher nicht beschriebenen Verbindungen diente das cis-Testosteronbenzoat I [Δ^4 -Androsten-ol-(17 β)-on-(3)-benzoat]¹⁾ als Ausgangsmaterial. Durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat in Alkohol erhielten wir daraus im wesentlichen das Ätiocholan-ol-

¹⁾ Für die Überlassung von cis-Testosteron danken wir der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel.

(17 β)-on-(3)-benzoat II, welches ebenfalls durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure gewonnen werden konnte. Durch thermische Spaltung entstand daraus das Δ^{16} -Ätio-cholen-on-(3) (IV). Die Reduktion der letztgenannten Verbindung mit Aluminium-isopropylat nach *Meerwein-Ponndorf* ergab ein Gemisch der beiden epimeren Δ^{16} -Ätio-cholen-ole-(3) (V und VI), welche mit Hilfe von Digitonin getrennt wurden. Die ungesättigten Alkohole gingen durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Alkohol in die entsprechenden Ätio-cholan-ole-(3) (VIII und IX) über, während das Ätio-cholan-on-(3) (VII) durch partielle Hydrierung des ungesättigten Ketons, des Δ^{16} -Ätio-cholen-ons-(3), mit Palladium-Bariumcarbonat in Alkohol erhalten wurde. Das α, β -ungesättigte Keton, das $\Delta^{4,16}$ -Androstadien-on-(3) (III) wurde durch direkte thermische Spaltung des eis-Testosteron-benzoats hergestellt.

Als Ausgangsmaterial für die bisher nicht beschriebenen Verbindungen mit Androstan-Gerüst diente das Androstan-ol-(17 β)-on-(3)-hexahydro-benzoat bzw. das aus ihm erhältliche Δ^{16} -Androsten-on-(3)¹⁾. Diese letztgenannte Verbindung gab durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Alkohol und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure das Androstan-on-(3) (X). Das Oxim des Δ^{16} -Androsten-ons-(3) wurde mit Natrium und Alkohol zum 3-Amino- Δ^{16} -androsten (XI) reduziert.

Das Androstan-ol-(17 β)-on-(3)-hexahydro-benzoat führten wir mit Benzopersäure nach *V. Burckhardt* und *T. Reichstein*²⁾ in ein Lacton über, dem wir aus Analogiegründen die Formel XIII erteilen. Durch thermische Spaltung entsteht daraus das ungesättigte Lacton XIV, welches durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Alkohol das gesättigte Lacton XV gab. Diese letztere Verbindung konnte auch durch direkte Oxydation des Androstan-ons-(3) (X) mit Benzopersäure erhalten werden. Die Lactone, welche mit Benzopersäure hergestellt wurden, konnten nur sehr schwer bis zu einem konstanten Schmelzpunkt gereinigt werden. Trotzdem konnten weder durch fraktionierte Krystallisation, noch durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd, isomere Lactone aus dem Oxydationsprodukt abgetrennt werden.

Das früher mehrmals hergestellte³⁾ Δ^2 -Androsten-on-(17) (XII) erhielten wir durch Destillation von Androsteron mit Borsäureanhydrid.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Helv. 27, 68 (1944).

²⁾ Helv. 25, 1434 (1942).

³⁾ *A. Butenandt* und *H. Dannenbaum*, Z. physiol. Ch. 229, 206 (1934); *R. E. Marker*, *O. Kamm* und *D. M. Jones*, Am. Soc. 59, 1365 (1937); *H. Hirschmann*, J. Biol. Chem. 136, 492 (1940).

Experimenteller Teil¹⁾.

cis-Testosteron-benzoat (I).

10 g cis-Testosteron vom Smp. 218—220° wurden in 75 cm³ Methylendichlorid mit 12,5 g Benzoylchlorid und 6 g absolutem Pyridin unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Stunde am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde zuerst auf dem Wasserbad und nachher am Vakuum vom Lösungsmittel befreit, mit 100 cm³ Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt.

Die Ätherauszüge wurden mit verdünnter Salzsäure bis zum Verschwinden des Pyridingeruches und mit verdünnter Natronlauge zur Entfernung des überschüssigen Benzoylchlorids geschüttelt. Nachdem man bis zu neutraler Reaktion gewaschen hatte, trocknete man mit Natriumsulfat, dampfte den Äther ab und erhielt so 14 g eines gelben, öligen Rückstandes. Die durch Lösen in Benzol und Zusatz von Petroläther daraus erhaltenen Krystalle wurden abfiltriert, mit Petroläther nachgewaschen, mit 50 cm³ Äther versetzt und zwei Stunden am Rückfluss erhitzt. Durch Umlösen des ungelösten Anteiles aus Äther erhielten wir 9,35 g farblose Nadeln vom Smp. 138,5—140°. Durch Waschen mit Natronlauge und Chromatographieren an Aluminiumoxyd konnten aus allen Mutterlaugen noch weitere 1,75 g eines Produktes vom Smp. 137—139° erhalten werden.

Zur Bestimmung der Drehung wurde noch zweimal aus Äther umgelöst und bei 0,01 mm und Zimmertemperatur 10 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{17} = +20,5^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,833 \text{ in Chloroform})$$

Ätio-cholan-ol-(17 β)-on-(3)-benzoat (II).

a) Durch Hydrierung mit Platinoxid und Oxydation mit Chromsäure.

200 mg cis-Testosteron-benzoat wurden in 10 cm³ Feinsprit mit 40 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert. Die Lösung nahm innert zwei Stunden 22,7 cm³ Wasserstoff (0°, 760 mm; ber. für 2 Mol: 22,9 cm³) auf.

Das Hydrierungsprodukt, welches nach dem Abdampfen des Alkohols zurückblieb, wurde in 3 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Mischung von 50 mg Chromsäure in 0,1 cm³ Wasser und 0,5 cm³ Eisessig versetzt. Nach 15 Stunden zerstörte man den Überschuss an Chromsäure mit einigen Tropfen Alkohol, gab 20 cm³ Wasser zu und schüttelte das Oxydationsprodukt mit Äther aus. Die Ätherauszüge wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielten wir 195 mg eines farblosen, krystallinen Rückstandes. Dieser wurde in 20 cm³ Petroläther-Benzol 1:3 gelöst und an 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) chromatographiert. Die Benzoleluate schmolzen bei 165—175°; sie wurden aus Hexan bis zum konstanten Schmelzpunkt von 181—182° umkrystallisiert; Ausbeute 130 mg.

b) Durch partielle Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat.

10,9 g cis-Testosteron-benzoat wurden mit der gleichen Menge des vorhydrierten Katalysators in alkoholischer Lösung hydriert. Nach zweimaliger Aktivierung durch Schütteln mit Luft verbrauchte die Lösung 604 cm³ Wasserstoff (0°, 760 mm; ber. 623 cm³ für 1 Mol).

Die Lösung des Hydrierungsproduktes wurde vom Katalysator abfiltriert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Aus dem abfiltrierten Katalysator konnten durch Extraktion mit Äther weitere Mengen des Hydrierungsproduktes erhalten werden. Durch mehrmaliges Umlösen erhielten wir 8,5 g einer Verbindung vom Smp. 180—182°. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 1,8 g eines farblosen, krystallinen Präparates gewinnen, dessen Krystallform und Schmelzpunkt jedoch nicht einheitlich war.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Zur Analyse wurde das in sechseckigen Platten krystallisierende Hauptprodukt noch zweimal aus Äther umgelöst und bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{17} = -21,3^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 1,295 \text{ in Chloroform})$$

3,622 mg Subst. gaben 10,474 mg CO₂ und 2,824 mg H₂O

C₂₆H₃₄O₃ Ber. C 79,15 H 8,69%
 Gef. „ 78,92 „ 8,72%

Ätio-cholan-ol-(17β)-on-(3).

70 mg des Ätio-cholan-ol-(17β)-on-(3)-benzoats wurden mit 6 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Verseifungsprodukt wurde in 20 cm³ Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Nach dem Eindampfen erhielt man 50 mg eines Rohproduktes, das bei 122—125° schmolz. Nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther zeigten die farblosen Platten einen Schmelzpunkt von 160—161°. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und bei 125—130° und 0,005 mm sublimiert. Das Präparat gab keine Färbung mit Tetranitromethan, jedoch eine intensive Blaufärbung nach *Kägi* und *Miescher*¹⁾.

$$[\alpha]_D^{17} = +5,4^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,655 \text{ in Chloroform})$$

3,693 mg Subst. gaben 10,610 mg CO₂ und 3,397 mg H₂O

C₁₉H₃₀O₂ Ber. C 78,57 H 10,41%
 Gef. „ 78,40 „ 10,29%

Δ¹⁶-Ätio-cholen-on-(3) (IV).

4 g Ätio-cholan-ol-(17β)-on-(3)-benzoat wurden nach der früher angegebenen Vorschrift²⁾ thermisch zersetzt. Nach der Verseifung des Destillates wurde das Rohprodukt in 20 cm³ Petroläther gelöst und an 75 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2—3) chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen krystallisierten langsam und schmolzen bei 70—80°. Durch Umlösen dieser Produkte aus Petroläther erhielten wir 1,1 g der reinen Verbindung vom Smp. 85—86°. Die Benzolelate im Gewicht von 0,7 g ergaben durch Umkrystallisieren weitere 0,20 g der reinen Substanz. Alle Mutterlaugen wurden darauf eingedampft und bei 0,01 mm und 80—100° sublimiert. Durch Umlösen des farblosen, krystallinen Sublimates erhielten wir noch 0,32 mg eines weniger reinen Präparates vom Smp. 82—84°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Petroläther umgelöst und bei 0,01 mm und 80—90° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{16} = +31^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,652 \text{ in Chloroform})$$

3,634 mg Subst. gaben 11,171 mg CO₂ und 3,400 mg H₂O

C₁₉H₂₈O Ber. C 83,76 H 10,36%
 Gef. „ 83,89 „ 10,47%

Die Verbindung gab mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und eine violette Reaktion nach *Kägi* und *Miescher*; sie besitzt den typischen „Harngeruch“, riecht jedoch weniger intensiv als Δ¹⁶-Androsten-on-(3).

Ätio-cholan-on-(3) (VII).

Das ölige Produkt, welches durch Hydrierung von 160 mg Δ¹⁶-Ätio-cholen-on-(3) in 12 cm³ Feinsprit mit 200 mg Palladium-Bariumcarbonat entstand, wurde in 5 cm³ Petroläther gelöst und an 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen, die bei 45—50° schmolzen, wurden aus wässrigem Aceton bei -10° umkrystallisiert. Dadurch erhielten wir 60 mg eines Produktes vom Smp. 59—60°. Die farblosen Krystalle wurden zur Analyse bei 0,02 mm und 70—75° destilliert und das flüssige Destillat durch Animpfen zum Krystallisieren gebracht. Die

¹⁾ Helv. 22, 683 (1939).

²⁾ Helv. 27, 68 (1944).

Verbindung riecht nur noch schwach und gibt weder mit Tetranitromethan noch nach *Kägi* und *Miescher* eine Farbenreaktion.

$$[\alpha]_D^{15} = +16,9^0 (\pm 3^0) \quad (c = 0,709 \text{ in Chloroform})$$

3,744 mg Subst. gaben 11,362 mg CO₂ und 3,604 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. „ 82,82	„ 10,77%

Reduktion von Δ^{16} -Ätio-cholen-on-(3) nach *Meerwein-Ponndorf*.

1,06 g Δ^{16} -Ätio-cholen-on-(3) wurden in 20 cm³ absolutem Isopropylalkohol gelöst und durch Kochen mit 50 cm³ Aluminium-isopropylat-Lösung reduziert. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielten wir 1,2 g eines farblosen krystallinen Rohproduktes. Dieses wurde zur Trennung der beiden Epimeren in 150 cm³ Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 5,5 g Digitonin in 200 cm³ Alkohol und 125 cm³ Wasser versetzt, worauf eine feine, flockige Fällung entstand. Nach Stehen über Nacht wurde der Niederschlag abzentrifugiert und dreimal mit 20 cm³ 80-proz. Alkohol gewaschen. Das schwerlösliche Digitonid gab nach der Zersetzung mit Pyridin und Äther das Δ^{16} -Ätio-cholen-ol-(3 β), während aus den alkoholischen Mutterlaugen das Δ^{16} -Ätio-cholen-ol-(3 α) auf übliche Weise isoliert wurde.

Δ^{16} -Ätio-cholen-ol-(3 α) (VI).

Nach der Aufarbeitung der alkoholischen Mutterlaugen von dem unlöslichen Digitonid erhielten wir 0,67 g des rohen Δ^{16} -Ätio-cholen-ols-(3 α). Durch viermaliges Umlösen aus Aceton liessen sich daraus 250 mg farbloser Nadeln vom Smp. 148,5—149,5⁰ gewinnen, die zur Analyse bei 0,01 mm und 95—105⁰ sublimiert wurden. Aus den Mutterlaugen konnten weitere Mengen eines weniger reinen Produktes erhalten werden. Die Verbindung gab mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und nach *Kägi* und *Miescher* eine blaue Farbenreaktion; ein moschusartiger Geruch ist kaum feststellbar. Mit dem stereoisomeren Δ^{16} -Androsten-ol-(3 α) wurde eine grosse Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

$$[\alpha]_D^{15} = +20,4^0 (\pm 3^0) \quad (c = 0,736 \text{ in Chloroform})$$

3,683 mg Subst. gaben 11,220 mg CO₂ und 3,613 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. „ 83,14	„ 10,98%

Δ^{16} -Ätio-cholen-ol-(3 β) (V).

Aus dem abzentrifugierten, schwer löslichen Digitonid wurden nach der Zersetzung 0,38 g farblose Krystalle erhalten. Durch Umlösen aus Aceton liessen sich daraus 350 mg eines Produktes vom Smp. 123—124⁰ gewinnen, welches mit dem stereoisomeren Δ^{16} -Androsten-ol-(3 β) eine starke Schmelzpunktserniedrigung gab. Zur Analyse wurde bei 0,005 mm und 82—85⁰ sublimiert. Die Verbindung reagierte mit Tetranitromethan positiv und gab nach *Kägi* und *Miescher* eine blaue Farbenreaktion.

$$[\alpha]_D^{16} = +15^0 (\pm 4^0) \quad (c = 0,512 \text{ in Chloroform})$$

3,730 mg Subst. gaben 11,376 mg CO₂ und 3,633 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. „ 83,23	„ 10,90%

Ätio-cholan-ol-(3 α) (IX).

170 mg Δ^{16} -Ätio-cholen-ol-(3 α) wurden in 5 cm³ Feinsprit gelöst und mit 20 mg vorreduziertem Platinoxid katalytisch hydriert. In einer Viertelstunde wurden 13,9 cm³ Wasserstoff aufgenommen (0⁰, 760 mm; ber. 13,9 cm³). Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel abgedampft und der farblose, krystallisierte Rückstand aus Aceton umgelöst. Dadurch erhielten wir 150 mg nadelförmige Krystalle vom Smp. 146—146,5⁰, die zur Analyse schliesslich im Hochvakuum bei 0,005 mm und 100⁰

sublimiert wurden. Wie erwartet, reagierte die Verbindung nicht mit Tetranitromethan und gab auch nach *Kägi* und *Miescher* keine Reaktion.

$$[\alpha]_D^{15} = +7^{\circ} (\pm 4^{\circ}) \quad (c = 0,565 \text{ in Chloroform})$$

3,770 mg Subst. gaben 11,383 mg CO₂ und 3,896 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₂ O	Ber. C 82,54	H 11,67%
	Gef. „ 82,40	„ 11,56%

Ätio-cholan-ol-(3β) (VIII).

70 mg Δ¹⁶-Ätio-cholan-ol-(3β) wurden in 5 cm³ Feinsprit mit 10 mg vorreduziertem Platinoxid katalytisch hydriert. Das kristalline Hydrierungsprodukt wurde aus Aceton umgelöst und zur Analyse bei 0,01 mm und 98° sublimiert. Die in feinen Nadeln kristallisierende und bei 143—143,5° schmelzende Verbindung gab weder mit Tetranitromethan noch nach *Kägi* und *Miescher* eine Farbenreaktion.

$$[\alpha]_D^{15} = +2^{\circ} (\pm 4^{\circ}) \quad (c = 0,466 \text{ in Chloroform})$$

3,698 mg Subst. gaben 11,182 mg CO₂ und 3,859 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₂ O	Ber. C 82,54	H 11,67%
	Gef. „ 82,52	„ 11,67%

Δ^{4,16}-Androstadien-on-(3) (III).

Durch thermische Zersetzung von 1 g cis-Testosteron-benzoat erhielten wir, wie in anderen analogen Fällen, ein Rohprodukt, welches über Aluminiumoxyd (Aktivität 3) chromatographisch gereinigt wurde. Die aus den Petroläther-Benzoleluaten gewonnene Verbindung schmolz nach Umlösen aus Hexan bei 131,5—133,5°. Sie gab eine intensive Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher* und zeigte im U.V. ein für α,β-ungesättigte Ketone charakteristisches Absorptionsmaximum bei 240 mμ, log ε = 4,25. Der „Harngeruch“ des Δ^{4,16}-Androstadien-ons-(3) ist sehr stark. Zur Analyse wurde bei 0,005 mm und 100° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{10} = +123^{\circ} (\pm 3,5^{\circ}) \quad (c = 1,03 \text{ in Chloroform})$$

3,604 mg Subst. gaben 11,116 mg CO₂ und 3,083 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₆ O	Ber. C 84,39	H 9,69%
	Gef. „ 84,17	„ 9,57%

Androstan-on-(3) (X).

310 mg Δ¹⁶-Androsten-on-(3)¹⁾ wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und unter Anwendung von 30 mg unter 5 cm³ Eisessig vorreduziertem Platinoxid hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 4 Stunden, nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff, beendet. Das vom Katalysator abfiltrierte Hydrierungsprodukt wurde unter Rühren und Wasserkühlung tropfenweise mit einer Lösung von 110 mg Chromsäure in 5 cm³ Eisessig versetzt und 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aus dem Oxydationsgemisch erhielten wir 290 mg eines neutralen kristallinen Produktes, welches zur Analyse dreimal aus Hexan umgelöst und bei 0,005 mm und 96° sublimiert wurde. Die farblosen Nadeln, welche bei 104,5—105,5° schmolzen, besitzen einen starken „Harngeruch“.

$$[\alpha]_D^{20} = +25,4^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,710 \text{ in Chloroform})$$

3,774 mg Subst. gaben 11,490 mg CO₂ und 3,707 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. „ 83,08	„ 10,99%

Lacton XIII.

1 g Androstan-on-(3)-ol-(17β)-hexahydrobenzoat wurde während einer Woche mit 20 cm³ einer Lösung von 567 mg Benzopersäure in Chloroform bei -10° stehen gelassen. Nach Zusatz von Äther wurde mit verdünnter Sodalösung und mit Wasser gewaschen.

¹⁾ Helv. 27, 68 (1944).

Die getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Eindampfen 1,09 g eines farblosen, krystallisierten Rückstandes. Zur Entfernung des Ausgangsmaterials kochten wir das Rohprodukt 1 Stunde mit 1 g *Girard*-Reagens T, 2,02 g Eisessig und 20 cm³ absolutem Methanol. Nach der üblichen Aufarbeitung blieben 920 mg nicht umgesetzte Anteile zurück. Durch mehrfaches Umlösen aus Äther-Petroläther sowie aus Essigester-Petroläther und durch chromatographische Reinigung an Aluminiumoxyd erhielt man 335 mg feiner Nadeln vom Smp. 195,5—196°. Zur Analyse wurde während 2 Stunden bei 20° und 0,02 mm getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = -36^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,788 \text{ in Chloroform})$$

3,688 mg Subst. gaben 10,144 mg CO₂ und 3,198 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₀ O ₄	Ber. C 74,96	H 9,68%
Gef. „	75,07	„ 9,70%

Lacton XIV.

290 mg des Lactons XIII wurden einmal im Stickstoffstrom durch ein 10 cm langes auf 310° erhitztes Glasrohr destilliert. Die mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschene ätherische Lösung des Destillates gab nach dem Eindampfen 200 mg eines gelben, krystallisierten Rückstandes. Zur Analyse wurde aus Essigester-Petroläther und darauf aus Äther-Petroläther umgelöst. Wir erhielten so 30 mg farbloser Blättchen vom Smp. 170,5—171,5°. Durch Sublimation bei 145° und 0,01 mm stieg der Smp. auf 172,5—173°.

$$[\alpha]_D^{17} = -26,6^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,677 \text{ in Chloroform})$$

3,632 mg Subst. gaben 10,532 mg CO₂ und 3,187 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₈ O ₂	Ber. C 79,12	H 9,79%
Gef. „	79,13	„ 9,82%

Die Verbindung gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung und nach *Kägi* und *Miescher* eine violette Farbenreaktion. Der „Harngeruch“ war besonders in der Wärme deutlich feststellbar.

Lacton XV.

45 mg des Lactons XIV wurden in 3 cm³ Feinsprit mit 10 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. Das Hydrierungsprodukt gab im Gegensatz zum Ausgangsmaterial mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Nach zweimaligem Umlösen aus Äther erhielten wir farblose Blättchen vom Smp. 184—185°, welche zur Analyse bei 0,01 mm und 124° sublimiert wurden. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 185,5—186°.

$$[\alpha]_D^{17} = -37,8^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,793 \text{ in Chloroform})$$

3,665 mg Subst. gaben 10,544 mg CO₂ und 3,418 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₂	Ber. C 78,57	H 10,41%
Gef. „	78,52	„ 10,44%

Dieselbe Verbindung konnte auch aus Androstan-on-(3) hergestellt werden. 140 mg Androstan-on-(3) wurden in 2 cm³ Chloroform, welches 94 mg Benzopersäure enthielt, gelöst und während 48 Stunden bei -10° im Dunkeln stehen gelassen. Nach dreimaliger Umkrystallisation des Oxydationsproduktes aus Essigester und anschliessender Sublimation bei 0,01 mm und 125° wurden 15 mg eines Produktes vom Smp. 180—181° erhalten, welches mit der durch Hydrierung erhaltenen Verbindung keine Schmelzpunkts-erniedrigung gab.

3-Amino- Δ^{16} -androgen (XI).

100 mg Δ^{16} -Androgen-on-(3) wurden mit einer alkoholischen Lösung von Hydroxylaminacetat (aus 200 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 600 mg Natriumacetat in 5 cm³ Alkohol) über Nacht stehen gelassen. Aus dem mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisch wurde das Δ^{16} -Androgen-on-(3)-oxim mit Äther ausgeschüttelt. Nach viermaligem

Umlösen aus Methanol schmolz die Verbindung bei 163—165°. Zur Analyse wurde bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,759 mg Subst. gaben 10,952 mg CO₂ und 3,409 mg H₂O

C₁₉H₂₉ON Ber. C 79,39 H 10,17%

Gef. ,, 79,51 ,, 10,15%

110 mg des Oxims wurden in 10 cm³ absolutem Alkohol mit 1 g Natrium in der Siedehitze reduziert. Die durch Ausschütteln mit Äther erhaltene, ölige Base gab in absolut-ätherischer Lösung mit der äquivalenten Menge absolut-ätherischer Salzsäure ein festes Hydrochlorid, welches zur Analyse zweimal aus Alkohol-Äther umgelöst und dann im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet wurde. Die Verbindung gab eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*.

$[\alpha]_D^{16} = +15^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ (c = 0,988 in Chloroform)

3,648 mg Subst. gaben 9,847 mg CO₂ und 3,481 mg H₂O

C₁₉H₃₂NCl Ber. C 73,63 H 10,41%

Gef. ,, 73,66 ,, 10,68%

Zur Herstellung des freien Amins suspendierte man 40 mg des Hydrochlorids in 10 cm³ 1-proz. Kalilauge und schüttelte die Base mit Äther aus. Der farblose, kristallisierte Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers wurde aus verdünntem Methanol umgelöst und bei 0,01 mm und 85° destilliert. Das Destillat erstarrte in der Kälte und schmolz wieder bei 64,5—66°.

3,808 mg Subst. gaben 11,636 mg CO₂ und 3,885 mg H₂O

C₁₉H₃₁N Ber. C 83,45 H 11,43%

Gef. ,, 83,39 ,, 11,42%

Δ²-Androsten-on-(17) (XII).

100 mg Androsteron wurden mit 300 mg Borsäure-anhydrid innig zerrieben und das Gemisch in einem Sublimationsrohr auf 300° erhitzt. Das farblose Sublimat gab nach zweimaligem Umlösen aus Petroläther 45 mg eines in farblosen Blättchen kristallisierenden Produktes vom Smp. 104,5—105,5°. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert und dann bei 0,02 mm und 83° sublimiert.

$[\alpha]_D^{17} = +146^{\circ} (\pm 9^{\circ})$ (c = 0,40 in Feinsprit)¹⁾

3,808 mg Subst. gaben 11,675 mg CO₂ und 3,517 mg H₂O

C₁₉H₂₈O Ber. C 83,76 H 10,36%

Gef. ,, 83,67 ,, 10,33%

Die Verbindung besitzt einen deutlichen „Harngeruch“.

Die Analysen wurden in unserem Laboratorium von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ A. Butenandt und H. Dannenbaum, Z. physiol. Ch. **229**, 206 (1934): Smp. 104°; H. Hirschmann, J. Biol. Chem. **136**, 492 (1940): Smp. 107—109°, $[\alpha]_D^{28} = +152^{\circ}$ (c = 0,5 in 95-proz. Alkohol); seine synthetischen Produkte schmolzen bei 110° und 111—114°.

81. Über Steroide und Sexualhormone.

(114. Mitteilung¹⁾).Versuche zur Herstellung von 4,13-Dioxychrysen-Derivaten²⁾

von E. Hardegger, D. Redlich und A. Gal.

(29. III. 45.)

Das oestrogen stark wirksame 1,2,10,11-Tetrahydro-5,14-dioxychrysen³⁾ trägt die funktionellen Gruppen an den beiden endständigen Ringen des Chrysen-Gerüsts in den Stellungen 5 und 14. Der gleichen Gruppe von Chrysen-Derivaten kann das D-Homo-dihydrotestosteron⁴⁾, eines der kräftigsten Androgene, welches nach der beim Chrysen üblichen Numerierung Sauerstoff-Funktionen in Stellung 4 und 14 besitzt, zugeordnet werden. Es erschien deshalb von Interesse auch Verbindungen dieser Reihe mit Sauerstoffatomen in Stellung 4 und 13 herzustellen⁵⁾ und auf ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen.

Als Ausgangsmaterialien für die Synthese von hydrierten Derivaten des 4,13-Dioxychrysens benötigten wir grössere Mengen 1-Keto-5-methoxy-tetralin und β -o-Anisyl-äthylbromid. Es war nahelegend, für die Herstellung des 1-Keto-5-methoxy-tetralins eine Reaktionsfolge zu wählen, bei welcher das β -o-Anisyl-äthylbromid, bzw. der β -o-Anisyl-äthylalkohol ein Zwischenprodukt darstellt. Im experimentellen Teil werden für die Bereitung der letzteren Verbindung sowie ihres p-Toluolsulfonsäure-esters aus technischem o-Anisidin genaue Arbeitsvorschriften angegeben. Die Herstellung des β -o-Anisyl-äthylchlorids⁶⁾ wurde wesentlich vereinfacht. Die Cyclisierung der sowohl aus β -o-Anisyl-äthylchlorid, als auch aus dem entsprechenden Bromid und Tosylester mittels Malonester-Synthese hergestellten γ -o-Anisyl-buttersäure mit Phosphoroxychlorid wurde nach *J. Lockett* und *W. F. Short*⁷⁾ durchgeführt.

Eine weitere bequeme Herstellungsweise für das 1-Keto-5-methoxy-tetralin besteht in der partiellen katalytischen Hydrierung des 1,5-Dioxy-naphthalins zum 1,5-Dioxytetralin⁸⁾ (I) und Oxydation des daraus gewonnenen Monomethyläthers (Ia) mit Chromsäure.

¹⁾ 113. Mitt. Helv. **28**, 618 (1945).

²⁾ Die Bezifferung des Chrysen-Gerüsts erfolgt nach *H. J. Lewis, G. R. Ramage* und *R. Robinson*, Soc. **1935**, 1412. ³⁾ *W. Salzer*, Z. physiol. Ch. **274**, 39 (1942).

⁴⁾ *M. W. Goldberg* und *R. Monnier*, Helv. **23**, 840 (1940).

⁵⁾ Vgl. dazu Fussnote ²⁾; *G. R. Ramage* und *R. Robinson*, Soc. **1933**, 607; *E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson* und *R. Robinson*, Nature **141**, 247 (1938), Proc. Roy. Soc. London [B] **127**, 140 (1939); D.R.P. 725278 (I. G.) C. **1943**, I, 540.

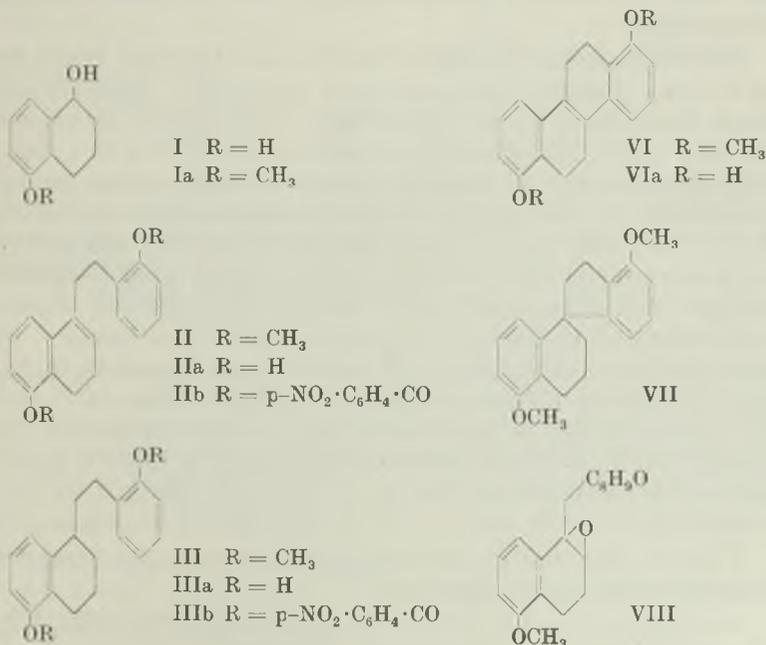
⁶⁾ Soc. **1937**, 1620.

⁷⁾ Soc. **1939**, 787.

⁸⁾ Vgl. dagegen *G. Schroeter* und *Tetralin G.m.b.H.*, C. **1922**, IV, 158; D.R.P. 352720; die detaillierten Arbeitsvorschriften, *A. Goertz*, Diss. Berlin 1924, waren nicht zugänglich.

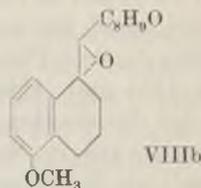
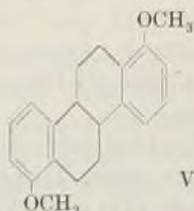
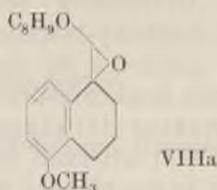
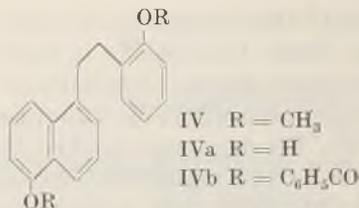
Die Umsetzung von β -o-Anisyl-äthylmagnesiumbromid mit 1-Keto-5-methoxy-tetralin führte in einem Arbeitsgang in fast quantitativer Ausbeute zu einem chromatographisch einheitlichen, kristallisierten Reaktionsprodukt, welchem vermutlich die Dihydronaphthalin-Struktur (II) zukommen dürfte. Bei der katalytischen Hydrierung von (II) entstand unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff das nicht kristallisierte Tetralin-Derivat (III). Die Aufspaltung der Methoxyl-Gruppen in den Verbindungen (II) und (III) mit Pyridinhydrochlorid nach der ausgezeichneten Methode von V. Prey¹⁾ führte zu den tricyclischen Phenolen (IIa) und (IIIa), welche als Di-p-nitrobenzoate (IIb) und (IIIb) charakterisiert wurden.

Bei der Behandlung des Dihydronaphthalin-Derivats (II) mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff wurden unter Disproportionierung²⁾ als Hauptprodukte die Verbindungen (III) und (IV) erhalten. Eine Umwandlung in tetracyclische Verbindungen trat nur in untergeordneter Menge ein. Für das Cyclisierungsprodukt erscheint in Anbetracht seines hohen Schmelzpunktes (186—188°) von den in Frage kommenden Strukturformeln (V und VII) jene mit dem Chrysen-Gerüst (V) als die wahrscheinlichere. Cyclisierungsversuche an (II) mit Eisessig-Schwefelsäure führten ausschliesslich zu den disproportionierten Verbindungen (III) und (IV).



¹⁾ B. 74, 1219 (1941).

²⁾ Vgl. dazu R. Robinson und Mitarb., Proc. Roy. Soc. London [B] 127, 140 (1939).



Ein verwickeltes Verhalten zeigte die Verbindung (II) bei der Oxydation mit Benzopersäure. Die chromatographische Aufarbeitung der Oxydationsprodukte ergab drei einheitliche Präparate gleicher Bruttozusammensetzung (C₂₀H₂₂O₃), die sich deutlich durch ihre verschiedene Haftfestigkeit am Aluminiumoxyd voneinander unterscheiden. Den drei Präparaten, die als Oxyd A, B, C bezeichnet wurden, sind möglicherweise die Strukturformeln (VIII), (VIIIa) und (VIIIb) zuzusprechen.

Die Cyclisierung des öligen Oxyds A mit gleichen Teilen Eisessig und 80-proz. Schwefelsäure gab nach mühevoller Aufarbeitung eine geringe Menge des 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysens (VI) vom Smp. 218°. Mit Pyridinhydrochlorid nach *Prey* (l. c.) oder mit Methylmagnesiumjodid nach *E. Späth*¹⁾ entstand daraus das bei 275° schmelzende, in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer lösliche 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dioxychrysen (VIa). Die letztere Verbindung konnte auch isoliert werden, wenn das Oxyd A mit Essigsäure und wässriger Bromwasserstoffsäure²⁾ längere Zeit gekocht wurde. Mit Bromwasserstoff in Eisessig – unter Ausschluss von Wasser – wurden unter gleichen Bedingungen ein zweiwertiges Phenol C₁₈H₁₆O₃ vom Smp. 215° und sein Monomethyläther C₁₉H₁₈O₃ (Smp. 166°) erhalten. Diese beiden Verbindungen wurden nicht näher untersucht. Aus den Oxyden B und C entstand mit Bromwasserstoff in Eisessig als einziges fassbares, krystallisiertes Produkt in grösseren Mengen das bei 158° schmelzende α-(o-Oxyphenyl)-β-[5-oxynaphthyl-(1)]-äthan (IVa).

Über die Ergebnisse der biologischen Prüfung der beschriebenen Präparate wird später berichtet.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ M. 35, 319 (1914).

²⁾ Vgl. dazu *Ch. K. Bradsher*, *Am. Soc.* 61, 3131 (1939).

Experimenteller Teil¹⁾.

o-Bromanisol aus o-Anisidin²⁾.

260 g kristallisiertes Kupfer(II)-sulfat, 625 g Natriumbromid, 500 cm³ Wasser, 120 g konz. Schwefelsäure und 80 g Kupferspäne oder Kupferpulver wurden 4 Stunden gekocht. Die Reduktion kann durch Zugabe von 10 g Natriumsulfid vervollständigt werden. Inzwischen wurde eine Lösung von 285 g Natriumnitrit in 500 cm³ Wasser bei guter Kühlung im Verlaufe von 1½ Stunden zu 500 g o-Anisidin in 2,8 kg 40-proz. Schwefelsäure gegeben. Die Temperatur soll bei der Diazotierung nicht über 20° steigen. Die Diazoniumlösung tropfte man im Verlaufe von 2 Stunden in die siedende Suspension des Kupfer(I)-bromids. Gleichzeitig wurde ein kräftiger Dampfstrom durch die Mischung geleitet. Nach 6—8 Stunden wurde die Destillation abgebrochen. Das wässrige Destillat wurde zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Das mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschene o-Bromanisol destillierte nach einem geringen Vorlauf (8%) konstant bei 96—97°. Die Ausbeute betrug 610 g (ca. 80% d. Th.).

β-o-Anisyl-äthylalkohol aus o-Bromanisol³⁾.

Zu einer Grignard'schen Lösung aus 1 kg o-Bromanisol und 150 g Magnesium in 3 Liter Äther wurden im Verlaufe von 2½ Stunden unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz und häufigem energischem Umschütteln 300 g Äthylendioxyd in 300 cm³ Äther zugefügt. Um eine stürmische Umsetzung zu vermeiden, wurde die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde 1,5 Liter Benzol zugesetzt, 2,5 Liter Äther abdestilliert und die Mischung 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis und Säure zersetzt, mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Die Ausbeute an reinem β-o-Anisyl-äthylalkohol (Sdp. 136°, 12 mm) betrug 500 g (ca. 60% d. Th.).

Phenylcarbaminsäure-ester⁴⁾. Das aus Petroläther-Äther umkrystallisierte Präparat schmolz bei 80—81°. Zur Analyse wurde die Verbindung 12 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

4,054 mg Subst. gaben 10,50 mg CO₂ und 2,34 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N	Ber. C 70,82	H 6,32%
	Gef. „ 70,68	H 6,46%

Allophanat. Das Derivat wurde aus dem Alkohol mit 30-proz. ätherischer Cyansäure erhalten. Das aus dem Reaktionsgemisch mit Benzol extrahierte Allophanat schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton bei 176—177°. Das Präparat wurde zur Analyse 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

4,171 mg Subst. gaben 8,50 mg CO₂ und 2,14 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₂	Ber. C 55,45	H 5,92%
	Gef. „ 55,61	„ 5,74%

p-Toluolsulfonsäure-ester. 600 g Anisyl-äthylalkohol wurden bei maximal 40° zu 750 g gereinigtem Tosylchlorid⁵⁾ in 350 cm³ Pyridin und 450 cm³ Benzol gegeben. Nach 3 Tagen wurde der Ansatz mit Wasser und Äther durchgeschüttelt. Aus dem neutral gewaschenen ätherischen Anteil krystallisierten beim Eindampfen 850 g (70%) Tosylester. Der aus Alkohol umkrystallisierte Ester schmolz bei 56—57°. Das Analysenpräparat wurde nochmals aus Äther-Petroläther krystallisiert und 24 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Vgl. O. Wallach und Fr. Heusler, A. 243, 237 (1888); A. Michaelis und W. Geissler, B. 27, 256 (1894); Grande, G. 27, II, 67.

³⁾ Vgl. S. Natelson und S. P. Gottfried, Am. Soc. 61, 1001 (1939).

⁴⁾ M. T. Bogert und E. H. Hamann, C. 1930, II, 387, geben einen Schmelzpunkt von 72—73° an.

⁵⁾ K. H. Slotta und W. Franke, B. 63, 678 (1930).

3,792 mg Subst. gaben 8,694 mg CO₂ und 2,010 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₈ O ₄ S	Ber. C 62,72	H 5,92%
	Gef. „ 62,57	„ 5,93%

β-o-Anisyl-äthylchlorid¹⁾.

Zu 100 g *β*-o-Anisyl-äthylalkohol in 500 cm³ Äther wurden tropfenweise unter Rühren 100 g technisches Thionylchlorid in 500 cm³ Äther gegeben. Die Mischung wurde noch 8 Stunden gerührt oder 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen der tiefsiedenden Anteile wurde das Chlorid im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp. 108—112°, 12 mm). Die Ausbeute betrug 93 g (85% d. Th.).

γ-o-Anisyl-buttersäure²⁾.

Aus *β*-o-Anisyl-äthyl-toluolsulfonat³⁾ bzw. aus *β*-o-Anisyl-äthylbromid⁴⁾. 5,6 g Natrium wurden in 50 cm³ absolutem Alkohol gelöst, im Vakuum 30 cm³ Alkohol abdestilliert, 42,6 g Malonester in 22 cm³ Benzol zugegeben und bis zur klaren Lösung gekocht. Nun wurde eine Lösung von 74 g Tosylester bzw. 50 g Bromid in 50 cm³ warmem Benzol zugegeben und die Mischung 20 Stunden auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die kristallisierten Anteile durch Zugabe von Wasser und Benzol in Lösung gebracht. Aus der neutral gewaschenen benzolischen Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand versetzte man bei 100° allmählich mit 5 Mol 30-proz. Kalilauge. Nach einigen Stunden waren alle öligen Anteile verschwunden. Die alkalische Lösung wurde mit Äther gewaschen, angesäuert und nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die sauren Anteile wurden 2 Stunden bei 110° getrocknet, dann während 2 Stunden bei 170° decarboxyliert und anschließend im Vakuum destilliert. Das bei 143—145°, 0,2 mm oder 185—195°, 12 mm übergende Destillat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther oder Äther bei 39°. Die Ausbeute an reiner Säure aus dem Tosylester betrug 31 g (65%). Aus dem Bromid wurden 35 g Säure (80%) erhalten. Daneben entstand noch ca. 10% (5 g) *β*-o-Anisyl-äthylalkohol.

Aus *β*-o-Anisyl-äthylchlorid. Natriumalkoholat aus 22 g Natrium in 230 cm³ absolutem Alkohol wurde mit 185 cm³ Malonester versetzt, zum Sieden erhitzt und 120 g *β*-o-Anisyl-äthylchlorid zugegeben. Die Temperatur wurde in 30 Minuten auf 200° gesteigert, wobei der Alkohol und überschüssiger Malonester abdestillierten. In weiteren 5 Minuten hatte sich das Reaktionsgemisch zu einem gelben Brei verfestigt. Nach dem Abkühlen wurde wie oben beschrieben alkalisch verseift und aufgearbeitet. Die Ausbeute an *γ*-o-Anisyl-buttersäure betrug 76 g (55%). Als neutraler Anteil wurde aus den Verseifungsprodukten 10% des eingesetzten Chlorids zurückgewonnen.

Benzylthiuroniumsalz. Das aus Alkohol umkristallisierte Präparat schmolz bei 136—138°. Zur Analyse wurde das Salz 12 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,948 mg Subst. gaben 9,142 mg CO₂ und 2,407 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	Ber. C 63,31	H 6,71%
	Gef. „ 63,19	„ 6,82%

Methylester. Der mit Diazomethan hergestellte Ester wurde zur Analyse im Luftbad bei 120—140° im Hochvakuum destilliert.

3,598 mg Subst. gaben 9,131 mg CO₂ und 2,495 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₆ O ₃	Ber. C 69,21	H 7,75%
	Gef. „ 69,26	„ 7,76%

Säurechlorid. *γ*-o-Anisyl-buttersäure wurde mit überschüssigem Thionylchlorid 15 Minuten gekocht. Das Chlorid destillierte bei 144—145°, 12 mm.

1) Vgl. P. Hill, W. F. Short und H. Stromberg, Soc. 1937, 1620.

2) Vgl. J. Lockett und W. F. Short, Soc. 1939, 787.

3) Vgl. K. H. Slotta und W. Franke, B. 63, 678 (1930).

4) Aus dem Alkohol mit Phosphortribromid nach S. Sugawara und H. Shigehara, B. 74, 459 (1941) hergestellt.

1-Keto-5-methoxytetralin aus γ -o-Anisyl-buttersäure.

Hergestellt nach *J. Lockett* und *W. F. Short*¹⁾ mit Phosphoroxychlorid in Tetrachloräthan. Aus den alkalischen Waschwässern konnte 20% der eingesetzten γ -o-Anisyl-buttersäure zurückgewonnen werden. Siedepunkt des Tetralons 102—104°, 0,05 mm; 160—164°, 12 mm.

Oxim. Aus dem Tetralon nach 1-stündigem Kochen mit methanolischer Hydroxylaminacetatlösung. Das aus Alkohol-Wasser krystallisierte Oxim (Smp. 157—159°) wurde zur Analyse 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,705 mg Subst. gaben 9,386 mg CO₂ und 2,287 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N	Ber. C 69,09	H 6,85%
	Gef. „ 69,13	„ 6,90%

1-Keto-5-methoxytetralin aus 1,5-Dioxy-naphthalin.

1,5-Dioxytetralin (I).

10 g 1,5-Dioxy-naphthalin (Smp. 257—258°) wurden in 35 cm³ Feinsprit und in Gegenwart von 2 g eines 20-proz. Nickel-Kieselgur-Katalysators 7 Stunden bei 120° und 76 Atm. hydriert. Die in Äther aufgenommenen Hydrierungsprodukte (10,18 g) gaben beim Ausschütteln mit 2-n. Natronlauge 9,15 g phenolische und 0,96 g neutrale Anteile. Die phenolischen Anteile wurden in Essigester gelöst, mit wenig Kohle entfärbt und mehrmals aus Essigester umkrystallisiert. Das Analysenpräparat schmolz bei 131—133°. Es wurde 24 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,938 mg Subst. gaben 10,55 mg CO₂ und 2,57 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₂ O ₂	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,11	„ 7,30%

Bei der unter gleichen Bedingungen durchgeführten Hydrierung mit *Raney*-Nickel entstanden nur ca. 50% phenolische Anteile.

1-Oxy-5-methoxytetralin (Ia).

1 g 1,5-Dioxytetralin (I) wurden in 20 cm³ absolutem Methanol gelöst, 140 mg Natrium zugegeben und, nachdem alles Natrium verbraucht war, bei Zimmertemperatur überschüssiges Methyljodid zugefügt. Nach 2½-stündigem Kochen reagierte die Lösung neutral. Der Methyl ester (0,9 g) schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Petroläther bei 72—73,5°. Das Analysenpräparat wurde 12 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,532 mg Subst. gaben 9,590 mg CO₂ und 2,483 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₄ O ₂	Ber. C 74,13	H 7,92%
	Gef. „ 74,10	„ 7,87%

1-Keto-5-methoxytetralin.

0,3 g 1-Oxy-5-methoxytetralin (Ia) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 170 mg Chromtrioxyd in 8,5 cm³ 98-proz. Essigsäure 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Das auf übliche Weise isolierte 1-Keto-5-methoxytetralin (0,24 g) schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther bei 82—83°.

α -(o-Anisyl)- β -[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II).

17,4 g frisch destilliertes β -o-Anisyl-äthylbromid wurden in 70 cm³ absolutem Äther mit 2,44 g Magnesium umgesetzt und dann 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Zu der auf -10° gekühlten Lösung wurden 11,8 g 1-Keto-5-methoxytetralin in 100 cm³ absolutem Benzol und 50 cm³ absolutem Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Zersetzen der Reaktionsprodukte mit Eis und Salzsäure wurde der

¹⁾ Soc. 1939, 787.

neutrale Anteil (21 g) mit wenig Jod oder Kaliumhydrogensulfat 30 Minuten auf 160 bis 180° erhitzt, und anschliessend im Hochvakuum destilliert. Die zwischen 165° und 210° übergehende Fraktion wurde aus Methanol umkrystallisiert. Das Präparat (19 g) vom Smp. 64—65,5° wurde zur Analyse 24 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

2,917 mg Subst. gaben 8,728 mg CO₂ und 1,971 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₂ O ₂	Ber. C 81,60	H 7,53%
	Gef. ,, 81,65	,, 7,56%

Titration mit Phthalmonopersäure in Chloroform. 9,4 mg Substanz in 2,00 cm³ 0,054-n. Persäure verbrauchten nach 4 Stunden gegenüber einer Blindprobe 1,06 Äquivalente Sauerstoff.

Titration mit Brom. 9,0 mg Substanz in 2 cm³ Hexan verbrauchten 0,90 cm³ (2,14 Äquivalente) einer 0,073-n. Bromlösung.

Spaltung mit Pyridinhydrochlorid. 1 g Substanz (II) vom Smp. 64—65,5° wurden mit 3 g Pyridinhydrochlorid 3 Stunden auf 220° erhitzt. Die phenolischen Anteile (970 mg) wurden im Hochvakuum destilliert und chromatographisch gereinigt. Die Eluate (IIa) schmolzen bei 97—99° und gaben bei der Verbrennung ca. 1% zu tiefe C-Werte. Das auf übliche Weise hergestellte Di-p-nitrobenzoat (IIb) schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Petroläther bei 162—164°. Das Analysenpräparat wurde 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,641 mg Subst. gaben 9,024 mg CO₂ und 1,359 mg H₂O

C ₂₂ H ₂₄ O ₈ N ₂	Ber. C 68,08	H 4,29%
	Gef. ,, 67,64	,, 4,17%

Hydrierung von α-(o-Anisyl)-β-[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II). 1,51 g Substanz wurden in 30 cm³ Feinsprit in Gegenwart von 500 mg Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach 4 Stunden war die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt (III), 1,53 g eines farblosen Öls, wurde im Luftbad bei 130—160°, 0,2 mm destilliert. Das Destillat war gegen Brom gesättigt.

3,652 mg Subst. gaben 10,85 mg CO₂ und 2,64 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₄ O ₂	Ber. C 81,04	H 8,16%
	Gef. ,, 81,08	,, 8,09%

Spaltung mit Pyridinhydrochlorid. Die Reaktion wurde mit 1,3 g hydrierter Substanz (III) wie oben beschrieben durchgeführt. Die gereinigten phenolischen Anteile (IIIa) (0,66 g) schmolzen bei 102—103° und gaben bei der Verbrennung ebenfalls um 1% zu tiefe C-Werte. Die Mischprobe mit α-(o-Oxy-phenyl)-β-[3,4-dihydro-5-oxynaphthyl-(1)]-äthan (IVa) vom Smp. 97—99° zeigte eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Das aus dem phenolischen Anteil hergestellte Di-p-nitrobenzoat (III b) schmolz bei 117—119°. Das Derivat wurde zur Analyse 12 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,588 mg Subst. gaben 8,891 mg CO₂ und 1,440 mg H₂O

C ₂₂ H ₂₆ O ₈ N ₂	Ber. C 67,84	H 4,63%
	Gef. ,, 67,63	,, 4,49%

Cyclisierung von α-(o-Anisyl)-β-[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II) mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff.

Isolierung von 1,2,9,10,11,18-Hexahydro-4,13-dimethoxychrysen (V), α-(o-Anisyl)-β-[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (IV) und α-(o-Anisyl)-β-[1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-naphthyl-(1)]-äthan (III).

2 g Substanz (II) wurden mit 14 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 200 cm³ Schwefelkohlenstoff 90 Stunden geschüttelt. Die Mischung wurde in viel Wasser gegossen, der Schwefelkohlenstoff abdestilliert und durch Äther ersetzt, und die ätherische Lösung mit 2-n. Natronlauge von den phenolischen Anteilen (90 mg) befreit. Die mit Petroläther eluierbaren Neutralkörper krystallisierten nach mehrmaliger chromatographischer

Fraktionierung teilweise. Das durch Umkrystallisieren aus Essigester gereinigte Präparat (15 mg) schmolz bei 186—188°. Mit einer alkoholischen Lösung von Pikrinsäure wurde kein Pikrat erhalten. Das Hexahydro-dimethoxychrysen (V) wurde zur Analyse im Hochvakuum sublimiert.

3,791 mg Subst. gaben 11,374 mg CO₂ und 2,676 mg H₂O
 1,291 mg Subst. verbrauchten 2,410 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 C₃₀H₂₂O₂ Ber. C 81,60 H 7,53 OCH₃ 21,08%
 Gef. „ 81,88 „ 7,89 „ 19,30%

Die restlichen, öligen, mit Petroläther eluierten Anteile krystallisierten aus Methanol unter Zusatz von wenig Anisol. Die gereinigten Krystalle (0,27 g) schmolzen bei 55—56° und gaben in der Mischprobe mit α-(o-Anisyl)-β-[3,4-dihydro-5-methoxy-naphthyl-(1)]-äthan (II) (Smp. 64—65,5°) eine Erniedrigung der Schmelzpunkte auf 50—53°. Zur Analyse wurde das α-(o-Anisyl)-β-[5-methoxy-naphthyl-(1)]-äthan (IV) im Hochvakuum bei 90—100° sublimiert.

3,749 mg Subst. gaben 11,289 mg CO₂ und 2,355 mg H₂O
 3,417 mg Subst. verbrauchten 6,953 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 C₂₀H₂₀O₂ Ber. C 82,16 H 6,90 OCH₃ 21,22%
 Gef. „ 82,18 „ 7,03 „ 21,04%

Pikrat. Das auf übliche Weise bereitete orangefarbene Pikrat schmolz bei 143—145° und wurde zur Analyse 24 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,882 mg Subst. gaben 8,471 mg CO₂ und 1,524 mg H₂O
 C₂₆H₂₂O₉N₃ Ber. C 59,88 H 4,45%
 Gef. „ 59,55 „ 4,39%

Durch Filtration einer Lösung des Pikrates in Petroläther-Benzol über Aluminiumoxyd wurde das α-(o-Anisyl)-β-[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (IV) regeneriert.

Aus den Mutterlaugen der Pikrat-Herstellung wurden durch chromatographische Reinigung 45 mg α-(o-Anisyl)-β-[1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (III) isoliert. Das im Hochvakuum destillierte Präparat wurde analysiert.

3,537 mg Subst. gaben 10,54 mg CO₂ und 2,54 mg H₂O
 C₂₀H₂₄O₂ Ber. C 81,04 H 8,16%
 Gef. „ 81,32 „ 8,04%

Spaltung des α-(o-Anisyl)-β-[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthans (IV) mit Pyridinhydrochlorid. Die wie üblich durchgeführte Reaktion gab aus 320 mg Substanz 300 mg phenolische Anteile, die aus Methanol-Wasser umkrystallisiert wurden. Das zur Analyse im Hochvakuum sublimierte α-(o-Oxyphenyl)-β-[5-oxynaphthyl-(1)]-äthan (IVa) schmolz bei 155—156°.

3,786; 3,658 mg Subst. gaben 11,367; 10,966 mg CO₂ und 2,070; 1,995 mg H₂O
 C₁₈H₁₆O₂ Ber. C 81,79 H 6,10%
 Gef. „ 81,94; 81,81 „ 6,12; 6,10%

Dibenzoat (IVb). Die Mischung aus 20 mg Substanz (IVa), 50 mg Benzoylchlorid und 0,5 cm³ Pyridin wurde 5 Stunden auf 100° erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde aus Benzol-Äther umkrystallisiert. Das Analysenpräparat (Smp. 141°) wurde 12 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,682 mg Subst. gaben 10,976 mg CO₂ und 1,691 mg H₂O
 C₃₀H₂₄O₄ Ber. C 81,34 H 5,12%
 Gef. „ 81,35 „ 5,15%

Cyclisierung von α-(o-Anisyl)-β-[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II) mit Eisessig-Schwefelsäure. 8 g Substanz wurden in 400 cm³ Eisessig-Schwefelsäure (10:1) gelöst, 1 Stunde auf 100° erwärmt und die Mischung in viel Wasser gegossen. Die Aufarbeitung gab 5,4 g Neutralteile, von denen 2,4 g α-(o-Anisyl)-β-[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (IV) als Pikrat abgetrennt wurden. Die Mutterlaugen

(3,0 g) bestanden vorwiegend aus α -(o-Anisyl)- β -[1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (III).

Oxydation von α -(o-Anisyl)- β -[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II) mit Benzopersäure.

267 cm³ 0,90-n. Benzopersäure wurden bei -15° in 1 Stunde zu einer Lösung von 35 g Substanz in 600 cm³ Chloroform zugetropft. Die Mischung wurde 2 Stunden bei -10° und 3 Stunden bei 0° stehen gelassen und nach Zugabe von überschüssigem 1-n. Kaliumjodid mit 0,1-n. Thiosulfat titriert. Es wurden 4 cm³ 0,1-n. Thiosulfat verbraucht. Nun wurden nochmals 40 cm³ 0,1-n. Thiosulfat zugefügt und dann nacheinander mit 4 Liter 2-n. Soda und 2 Liter 2-n. Natronlauge portionenweise bei 0° ausgeschüttelt. Das neutral gewaschene Oxydationsprodukt (38 g) wurde in 1 Liter Benzol-Petroläther aufgelöst und an 600 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert.

Fractionen	Lösungsmittel	Eluat
1—5	5 Liter Petrol- äther-Benzol 3 : 1	16 g Öle
6—9	3 Liter Petrol- äther-Benzol 1 : 1	6 g Öle neben wenig Krystallen
10—14	4 Liter Benzol	6,7 g Öle neben wenig Krystallen
15—21	4,5 Liter Äther	6,5 g Öle neben wenig Krystallen
22	0,5 Liter Methanol	0,5 g Öl

Oxyd A. Fraktion 2 (5,5 g) wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 215° destilliert.

3,906 mg Subst. gaben 11,081 mg CO₂ und 2,500 mg H₂O

$C_{20}H_{22}O_3$ Ber. C 77,39 H 7,15%
Gef. „ 77,42 „ 7,17%

Oxyd B. Die aus der Fraktion 10 (2,7 g) durch Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther isolierten Krystalle schmolzen bei 87°. Sie wurden zur Analyse 20 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,791 mg Subst. gaben 10,713 mg CO₂ und 2,399 mg H₂O

$C_{20}H_{22}O_3$ Ber. C 77,39 H 7,15%
Gef. „ 77,12 „ 7,08%

Oxyd C. Das aus der Fraktion 14 auf gleiche Weise isolierte krystallisierte Präparat schmolz bei 95—96° und gab mit dem Oxyd B vom Smp. 86—87° eine Schmelzpunktserniedrigung auf 70—75°. Das Analysenpräparat wurde 20 Stunden bei 40° getrocknet.

3,804 mg Subst. gaben 10,766 mg CO₂ und 2,411 mg H₂O

$C_{20}H_{22}O_3$ Ber. C 77,39 H 7,15%
Gef. „ 77,24 „ 7,09%

Aus den 3 Präparaten der Bruttozusammensetzung $C_{20}H_{22}O_3$ konnte kein Semicarbazon dargestellt werden.

Cyclisierung der Oxydationsprodukte mit Eisessig-Bromwasserstoff.

1,2 g des öligen Oxyds A ($C_{20}H_{22}O_3$) wurden mit 30 cm³ 20-proz. Bromwasserstoff-Eisessig 36 Stunden zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgedampft und der Rückstand in saure (20 mg), phenolische (530 mg) und neutrale Produkte (490 mg) zerlegt. Die chromatographische Aufteilung der Phenole an

Aluminiumoxyd der Aktivität III führte zu zwei krystallisierten Präparaten vom Smp. 166° und 215°. Beide Verbindungen wurden zur Analyse im Hochvakuum sublimiert.

Präparat vom Smp. 166°:

3,764 mg Subst. gaben 10,682 mg CO₂ und 2,083 mg H₂O
 3,389 mg Subst. verbr. 3,272 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 $C_{19}H_{18}O_3$ Ber. C 77,53 H 6,16 OCH₃ 10,54%
 Gef. „ 77,45 „ 6,19 „ 9,98%

Präparat vom Smp. 215°:

3,740 mg Subst. gaben 10,562 mg CO₂ und 1,946 mg H₂O
 $C_{18}H_{16}O_3$ Ber. C 77,12 H 5,75%
 Gef. „ 77,07 „ 5,82%

Das Präparat vom Smp. 166° konnte bei der auf übliche Weise durchgeführten Behandlung mit Pyridinhydrochlorid in die Substanz vom Smp. 215° umgewandelt werden.

Aus den Oxyden B und C entstand bei der Cyclisierung unter den angegebenen Bedingungen als einziges krystallisiertes Produkt in grösseren Mengen (ca. 40% des Phenol-Anteils) das bei 158° schmelzende α -(o-Oxyphenyl)- β -[5-oxy-naphthyl-(1)]-äthan (IVa).

Cyclisierung mit Eisessig und wässriger Bromwasserstoffsäure.

1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dioxychrysen (VIa) und 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysen (VI).

7,9 g eines mit Phthalmonopersäure hergestellten, öligen Oxyds A der Bruttozusammensetzung C₂₀H₂₂O₃ wurde in 150 cm³ Eisessig gelöst und 150 cm³ 80-proz. Schwefelsäure zugefügt. Die Mischung erwärmte sich auf 60°. Nach 1 Stunde wurde der Ansatz in 1,5 Liter Wasser gegossen. Aus den Neutralteilen (7,1 g) wurden nach mehrfacher Anwendung der chromatographischen Methode und nach erneuter Cyclisierung 220 mg 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysen (VI) vom Smp. 218° als stark glänzende Blättchen isoliert. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,677 mg Subst. gaben 11,079 mg CO₂ und 2,295 mg H₂O
 $C_{20}H_{20}O_2$ Ber. C 82,16 H 6,90%
 Gef. „ 82,23 „ 6,99%

Beim Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid (3 Stunden 230—240°) oder mit Methylmagnesiumjodid (auf 180° bis zum Aufhören der Gasentwicklung) wurde das 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysen (VI) in guter Ausbeute in das bei 275° unter Zersetzung schmelzende 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dioxychrysen (VIa) übergeführt. Das Analysenpräparat wurde 5 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 11,370 mg CO₂ und 2,073 mg H₂O
 $C_{18}H_{16}O_2$ Ber. C 81,79 H 6,10%
 Gef. „ 81,87 „ 6,12%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

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

Protokoll

der Generalversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft
am 25. Februar 1945 im Chemischen Institut der Universität Bern.

Eröffnung der Sitzung durch den Präsidenten, Herrn Prof. R. Signer, um 10.10 Uhr.

A. Geschäftlicher Teil.

Protokoll der Sitzung vom 3. September 1944 in Sils-Baselgia. Das in den „Helvetica Chimica Acta“ [27, 1902—1903 (1944)] publizierte Protokoll wird genehmigt.

1. Bericht des Präsidenten über das Jahr 1944. Der Bericht wird vom Präsidenten verlesen und ohne Diskussion genehmigt. Er wird in den „Helvetica Chimica Acta“ publiziert.

2. Kassabericht. Der Schatzmeister, Herr Dr. M. Hartmann, gibt einen Auszug aus dem Kassabericht für das Jahr 1944. Der Bericht wird ebenfalls in den „Helvetica Chimica Acta“ veröffentlicht.

3. Bericht der Rechnungsrevisoren. Herr Prof. Erlenmeyer teilt das Ergebnis der Rechnungsrevision mit, die er gemeinsam mit Herrn Prof. Ruggli durchgeführt hat. Die Rechnung wurde in bester Ordnung befunden. Dem Antrag der Revisoren, dass dem Schatzmeister Décharge zu erteilen sei, wird von der Versammlung ohne Gegenstimme entsprochen. Der Präsident dankt dem Schatzmeister für seine ausgezeichnete Amtsführung.

4. Bericht über die „Helvetica Chimica Acta“. Der Präsident des Redaktionskomitees, Herr Prof. Fichter, berichtet über die Entwicklung der Zeitschrift im Jahr 1944. Im Vol. XXVII wurden von 206 Autoren 226 Arbeiten publiziert, also 13 mehr als im Vorjahr. 188 Arbeiten waren in deutscher, 37 in französischer und 1 in italienischer Sprache abgefasst. Wegen der Verwendung des Petitsatzes für alle experimentellen Angaben ist die Seitenzahl bei Vol. XXVII trotz des reicheren Inhalts kleiner als bei Vol. XXVI. Die dadurch erreichte Einsparung an Druckkosten, die Vermehrung der Mitgliederzahl, vor allem aber die verschiedenen grosszügigen Schenkungen haben es der Gesellschaft ermöglicht, ein Defizit zu vermeiden. Herr Prof. Fichter spricht allen Donatoren sowie seinen Mitarbeitern im Redaktionskomitee und den beiden Redaktionssekretären den herzlichsten Dank aus. Der Versammlung wird dann von einem Beschluss des Redaktionskomitees betr. die für einen Autor erlaubte maximale Seitenzahl Kenntnis gegeben. Während ein und derselbe Autor bisher nicht mehr als 32 Seiten Garmond pro Faszikel publizieren durfte, soll jetzt die Jahressumme berücksichtigt werden. Die Einschränkung ist somit dahin gemildert, dass ein Autor pro Jahr im ganzen nicht mehr als $7 \times 32 = 224$ Seiten Garmond, bzw. 144 Seiten Petit publizieren darf. Für alles, was darüber hinausgeht, muss der Autor die Druckkosten selber bezahlen. Schliesslich werden die Autoren ersucht, sprachliche Fehler zu vermeiden und mindestens die Korrekturen des Redaktors nicht wieder rückgängig zu machen. Der Bericht von Herrn Prof. Fichter wird mit Applaus durch die Versammlung entgegengenommen.

5. Mitteilungen des Präsidenten des „Conseil de la Chimie Suisse“. Herr Prof. Briner teilt mit: Nach dem Tode von Herrn Dr. W. Dürsteler ist Herr Dr. H. Leemann als neues Mitglied in das Komitee des „Conseil de la Chimie Suisse“ eingetreten. Das Büro der „Union internationale de la Chimie“ in Paris hat seine Arbeit vor kurzem wieder aufgenommen. Es hat als erstes dem „Conseil de la Chimie Suisse“ für seine Vermittlertätigkeit in den vergangenen Jahren gedankt. Mit Hilfe dieser konnte die Arbeit in den internationalen Kommissionen teilweise fortgeführt werden. Ein schöner

Beweis dafür ist der 2. Rapport der „Commission internationale des Réactions et Réactifs analytiques nouveaux“, der eben in der Schweiz erschienen ist (Réactifs pour l'analyse qualitative minérale, 1945).

6. Preise. Herrn Prof. Dr. *K. Bernhard*, Univ. Zürich, wird der Wernerpreis mit der Werner-Plaquette für seine Arbeiten auf dem Gebiete des Fettstoffwechsels verliehen.

Herrn Prof. Dr. *V. Prelog*, Eidg. Techn. Hochschule in Zürich, wird der Preis der Schweiz. Chem. Gesellschaft mit der Werner-Plaquette für seine Arbeiten auf dem Gebiet der heterocyclischen Verbindungen, insbesondere der Chinaalkaloide, verliehen.

7. Allfälliges. Der Präsident teilt mit, dass die Sommersammlung 1945 wie üblich im Rahmen der Jahresversammlung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft stattfindet, die vom 1.—3. September 1945 in Freiburg abgehalten wird.

Schluss des geschäftlichen Teiles um 10.50 Uhr.

B. Wissenschaftlicher Teil.

Beginn 10.55 Uhr.

Der Hauptvortrag wird um 11 ½ Uhr von Herrn Prof. Dr. *G. Schwarzenbach* (Zürich) gehalten: Säuren, Basen und Komplexbildner.

Ausserdem werden 9 Mitteilungen vorgetragen:

1. *R. Wizinger* (Zürich): Über Thiopyryliumsalze.
2. *W. Lotmar* (Aarau): Zur Kristallisation des amorphen Antimons.
3. *W. D. Treadwell* und *Y. Schaepfi* (Zürich): Zur Kenntnis des Molybdänblaus.
4. *H. de Diesbach* et *F. X. Wiederkehr* (Fribourg): Indirubine et Indileucine.
5. *V. Prelog* (Zürich): Neue Verbindungen aus Stutenharn.
6. *P. Karrer* (Zürich): Neuere Untersuchungen über Carotinoide.
7. *Ch. G. Boissonnas* (Neuchâtel): Evaluation approximative des entropies de réaction.
8. *E. Cherbuliez* et *H. Weniger* (Genève): Sur la phosphorylation des alcools par l'anhydride phosphorique.
9. *W. Feilcknecht* und *H. Studer* (Bern): Elektronenmikroskopische Untersuchung kolloider Wolframsäure.

Von 12.45 bis 14.05 Uhr wird die sehr gut besuchte Sitzung unterbrochen und in einem anderen Hörsaal des Chemischen Instituts eine einfache Mahlzeit eingenommen.

Schluss der Sitzung 16.30 Uhr.

Bern, den 25. Februar 1945.

Der Präsident: sign. *Rudolf Signer*.

Der Sekretär: sign. *Hs. Nitschmann*.

Bericht des Vorstandes der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft über das Jahr 1944.

Das Geschäftsjahr 1944 verlief trotz der Kriegsgeschehnisse normal. Es fanden wie üblich zwei Sitzungen statt, die Winterversammlung am 26. Februar in Bern und die Sommersammlung im Rahmen der 124. Jahresversammlung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft am 3. September in Sils i. E.

Der Mitgliederbestand betrug am 31. Dezember 1944:

4 Ehrenmitglieder
1419 ordentliche Mitglieder
227 ausserordentliche Mitglieder
<hr style="width: 20%; margin: 0 auto;"/> 1650 total.

Im Berichtsjahr erhöhte sich der Mitgliederbestand um 95.

Die Gesellschaft beklagt im Jahre 1944 den Tod von 18 Mitgliedern: Dr. *J. Amann* Lausanne; Prof. Dr. *E. Baur*, Zürich; dipl. Ing. Chem. *L. Blunschy*, Einsiedeln; Dr. *W. Dürsteler*, Thalwil; Prof. Dr. *P. Dutoit*, Lausanne; Prof. Dr. *R. Eder*, Zürich; Dr. *L. Fridrich*, Lausanne; Dr. *G. Heberlein*, Wattwil; *O. Neher*, Mels; Dr. *O. Leupin*, Mannheim; Dr. *A. Rapin*, Lausanne; cand. Ing. Chem. *A. Sameli*, Feldmeilen; Dr. *A. Smirnof*, Genf; Dr. *H. Spinner*, Basel; Dr. *R. Stocker*, Basel; Dr. *H. U. Surber*, Basel; Dr. *G. Trier*, Basel; Dr. *F. von Wyttenbach*, La Tour-de-Peilz.

Dem Schatzmeister wurden 15 versiegelte Schreiben zur Aufbewahrung übergeben.

Die finanzielle Lage der Gesellschaft ist durch einen Vermögenszuwachs von Fr. 1064.68 während des Berichtsjahres gekennzeichnet. Dass sich das Vermögen durch die hohen Kosten der Zeitschrift und angesichts der verminderten Einnahmen von Mitgliederbeiträgen aus dem Ausland nicht wesentlich reduzierte, ist auf folgende Umstände zurückzuführen. In erster Linie sind die Schenkungen der Firmen *Aluminium-Industrie A.-G.*, Lausanne, Fr. 1000.—; *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, Fr. 2000.—; *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G.*, Basel, Fr. 4000.—; *Lonza A.-G.*, Basel, Fr. 2000.—; *Sandoz A.-G.*, Basel, Fr. 2000.—; Dr. *A. Wander A.-G.*, Bern, Fr. 1000.— zu erwähnen. An zweiter Stelle ist auf die günstige Auswirkung der Erhöhung der Mitgliederbeiträge hinzuweisen und endlich sei die umsichtige Geschäftsführung des neuen Schatzmeisters, Herrn Dr. *M. Hartmann*, Basel, erwähnt und bestens verdankt. Den Donatoren sei auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen.

An der Winterversammlung hielt Prof. Dr. *P. Ruggli*, Basel, den Hauptvortrag „Über neue Ringschluss-Synthesen“. Daneben wurde über 8 Themen referiert. Herrn Prof. Dr. *R. Wizinger*, Zürich, wurde der Werner-Preis und die Werner-Plaquette verliehen.

An der Sommerversammlung, deren Besuch unter der Teilnimmbarkeit zu leiden hatte, erfolgten 4 wissenschaftliche Mitteilungen.

Die Schweiz. Chemische Gesellschaft war durch Herrn Prof. Dr. *F. Briner* an der 56. Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für analytische und angewandte Chemie am 8./9. September 1944 in Engelberg vertreten.

Am 6. Juli 1944 konnte die Gesellschaft Herrn Prof. Dr. *F. Fichter* zum 75. und am 27. Dezember 1944 Herrn Dr. Dr. med. h. c. *M. Hartmann* zum 60. Geburtstag gratulieren.

Im Band XXVII der *Helvetica Chimica Acta* kamen 226 Arbeiten zum Abdruck, d. h. 13 mehr als im Volumen XXVI. Der Umfang des Textteils beträgt 1944 Seiten. Er hat sich scheinbar gegenüber 1943 vermindert, was aber nur auf die Anwendung des Petitsatzes für alle experimentellen Angaben zurückzuführen ist; in Wirklichkeit steht im Volumen XXVII mehr als im Volumen XXVI.

Bern, Ende Februar 1945.

Für den Vorstand:

Der Präsident:
sign. *Rudolf Signer*.

Bericht zur Jahresrechnung per 31. Dezember 1944.

Aktiven

Das Gesamtvermögen der Gesellschaft per 31. Dezember 1944 beträgt Fr. 149,689.89 und stellt sich aus folgenden Beständen zusammen:

Wertschriften laut Inventar per 31. Dezember 1944	Fr. 110,272.50
Marchzinsen auf Wertschriften, Zeitschrift-Fonds	Fr. 509.30
Marchzinsen auf Wertschriften, Allgemeiner-Fonds	„ 108.60
Marchzinsen auf Wertschriften, Werner-Fonds	„ 80.35
Kassa-Konto, Bar in der Kasse am 31. Dezember 1944	„ 5,253.03
Postcheck-Konto, Guthaben am 31. Dezember 1944	„ 13,987.16
Schweizerischer Bankverein, Basel, Saldo per 31. Dezember 1944	„ 2,047.60
Guthaben Georg & Co., Basel, per 31. Dezember 1944	„ 14,970.10
Ausstehende Rechnungen für Inserate H.C.A. per 31. Dezember 1944	„ 889.—
Ausstehende Beiträge per 31. Dezember 1944	„ 889.—
Eidgenössische Verrechnungssteuer per 31. Dezember 1944	„ 683.25
	<u>Fr. 149,689.89</u>

Der Wertschriften-Bestand, zum Börsenkurse per 31. Dezember 1944 bewertet, ergab einen Kursgewinn von

Fr. 5.— zu Gunsten des Allgemeinen-Fonds

und einen Verlust von:

Fr. 600.— zu Lasten des Zeitschrift-Fonds

„ 30.— zu Lasten des Allgemeinen-Fonds

„ 40.— zu Lasten des Werner-Fonds.

Da in den Aktiven bis 31. Dezember 1944 eingegangene Beiträge für das Jahr 1945 enthalten sind, so sind auf dem Gesamtbetrag der Aktiven von . . . Fr. 149,689.89 die unter den Passiven eingesetzten Beträge von

Zeitschrift-Fonds Fr. 13,061.—

Allgemeiner-Fonds „ 1,510.— „ 14,571.—

in Abzug zu bringen, so dass das wirkliche Vermögen per 31. Dezember

1944 Fr. 135,118.89

beträgt.

Das Vermögen per 31. Dezember 1943 betrug Fr. 134,054.21

Das Vermögen per 31. Dezember 1944 beträgt „ 135,118.89

Das Vermögen hat zugenommen um Fr. 1,064.68

Passiven

Die Passiven der Gesellschaft, welche sich aus den bestehenden vier Fonds sowie den per 31. Dezember 1944 eingegangenen Beiträgen für das Jahr 1945 zusammensetzen, weisen per Ende des Jahres folgende Bestände auf:

Zeitschrift-Fonds	Fr. 110,278.22
Allgemeiner-Fonds	„ 4,566.27
Spezial-Fonds	„ 7,196.10
Werner-Fonds	„ 13,078.30
Beiträge für das Jahr 1945	„ 14,571.—
	<u>Fr. 149,689.89</u>

Zeitschrift-Fonds

Das Geschäftsjahr hat mit einem Saldo von Fr. 108,998.91
begonnen.

An Einnahmen sind zu verzeichnen:

Storno Beiträge per 1944	Fr. 12,844.—	
Beiträge	„ 25,028.60	
Abonnements der Zeitschrift	„ 22,874.75	„ 60,747.35
Zuwendungen		„ 12,000.—
Beitrag eines Mitglieds auf Lebenszeit		„ 525.—
Eingelöste Coupons auf Wertschriften	Fr. 2,597.50	
Inserate in den H.C.A.	„ 10,838.50	
Ausstehende Rechnungen für Inserate in den H.C.A.	„ 889.—	
Autor-Korrekturen, Rückvergütungen	„ 534.25	
Vergütungen für Klichees und Tafeln	„ 775.20	
Vergütungen <i>J. R. Geigy A.G.</i> für Abhandlung in in Bd. 27	„ 792.90	
Kursgewinn auf verkauften Fr. 15,000.— 3½%		
Solothurner Kantonalbank à 102.—	„ 457.25	
Marchzinsen auf Wertschriften per 31. Dezember 1944	„ 509.30	
Anteil an ausstehende Beiträge per 31. Dezember 1944	„ 817.—	
Eidgenössische Verrechnungssteuer per 31. De- zember 1944	„ 553.05	„ 18,763.95
		<u>Fr. 201,035.21</u>

Die Ausgaben erforderten:

Kosten der Zeitschrift	Fr. 71,767.84	
Honorare und Entschädigungen	„ 3,316.80	
Eidgen. Wehrsteuer	„ 156.80	
Storno ausstehende Beiträge per 1943	„ 498.—	
Storno ausstehende Rechnungen für Inserate per 1943	„ 746.75	
Storno Marchzinsen per 31. Dezember 1943	„ 609.80	
Kursverlust auf Fr. 50,000.— 4½% Schweiz. Eid- gen. 1931 à 102.30	„ 600.—	
Per 31. Dezember 1944 eingegangene Beiträge per 1945	„ 13,061.—	„ 90,756.99
		<u>Fr. 110,278.22</u>

Der Saldo hat um Fr. 1,279.31 zugenommen.

Im Berichtsjahr sind folgende Zuwendungen eingegangen:

<i>Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel</i> , Basel	Fr. 2,000.—	
<i>F. Hoffmann La Roche & Co., A.G.</i> , Basel	„ 4,000.—	
<i>Sandoz A.G.</i> , Basel	„ 2,000.—	
<i>Lonza A.G.</i> , Basel	„ 2,000.—	
<i>Aluminium-Industrie Akt. Ges.</i> , Lausanne	„ 1,000.—	
<i>Dr. A. Wander A.G.</i> , Bern	„ 1,000.—	Fr. 12,000.—

Wir möchten nicht verfehlen, auch an dieser Stelle den verehrten Gönnern und Förderern der Zeitschrift unsern verbindlichsten Dank auszusprechen.

Die Druckkosten der Zeitschrift betragen im Berichtsjahr Fr. 60,349.60 gegen Fr. 70,171.15 im Vorjahr und erforderten somit einen Minderaufwand von Fr. 9,821.55.

Die Verlagsabrechnung Georg hat um Fr. 3,004.55 zugenommen, und auf den Wertschriften ist ein Kursverlust von Fr. 665.— zu verzeichnen.

Allgemeiner-Fonds

Am 1. Januar 1944 stellten sich die Mittel dieses Fonds auf . . .	Fr.	4,889.05
Die Einnahmen betragen	„	5,130.63
	Fr.	10,019.68
Die Ausgaben beliefen sich auf	„	5,453.41
	Fr.	<u>4,566.27</u>

Abnahme Fr. 322.78

Die Ausgaben für Porti, Drucksachen etc. bewegten sich im Rahmen des normalen Bedarfs.

Spezial-Fonds

Per 1. Januar 1944 ergab sich ein Saldo von	Fr.	7,092.95
Die Einnahmen aus Anteil an Beiträgen per 1944 betragen . . .	„	103.15
	Fr.	<u>7,196.10</u>

Zunahme Fr. 103.15

Werner-Fonds

Der Saldo per 1. Januar 1944 betrug Fr. 13,073.30
An Einnahmen sind zu verzeichnen:

eingelöste Coupons auf Wertschriften	Fr.	256.50
5% Zins auf Fr. 3,073.30	„	153.65
Marchzinsen per 31. Dezember 1944	„	80.35
Eidgenössische Verrechnungssteuer	„	50.70
	„	541.20
	Fr.	<u>13,614.50</u>

Die Ausgaben betragen:

Werner-Preis 1944 an Prof. Dr. R. Wizinger, Zürich	Fr.	400.—
Kursverlust auf Wertschriften	„	40.—
Storno Marchzinsen	„	96.20
	„	536.20
	Fr.	<u>13,078.30</u>

Zunahme Fr. 5.—

Zeitschrift-Fonds, Zunahme	Fr.	1,279.31
Allgemeiner-Fonds, Abnahme	„	322.78
Spezial-Fonds, Zunahme	„	103.15
Werner-Fonds, Zunahme	„	5.—
Zunahme des Vermögens	Fr.	<u>1,064.68</u>

Basel, den 24. Januar 1945.

Der Schatzmeister:
(sign.) Dr. M. Hartmann

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Über das Klopfen der Ottomotoren und die Klopfestigkeit von Motor und Treibstoff, bearbeitet von Dr. *M. Brunner*, Abteilungsvorsteher der EMPA, mit einleitendem Begleitwort von Prof. Dr. *P. Schlaepfer*, herausgegeben von der Schweiz. Gesellschaft für das Studium der Motorbrennstoffe. Mitteilung aus der Eidg. Materialprüfungs- und Versuchsanstalt für Industrie, Bauwesen und Gewerbe, Zürich. 211 SS., 1945, zu beziehen bei der Geschäftsstelle, Bahnhofplatz 5, Bern, zum Preise von Fr. 4.—.

Economie, Périodique du Comptoir Suisse, 1, 39 pages, rédaction et administration: *Comptoir Suisse*, 5, Place de la Riponne, Lausanne. Editeur *Imprimerie centrale S. A.*, 7, rue de Genève, Lausanne, Avril 1945. 3 cahiers en 1945. Prix du numéro Fr. 1.—.

Experientia, Monatsschrift für das gesamte Gebiet der Naturwissenschaft. — *Revue mensuelle des Sciences pures et appliquées.* — *Rivista mensile di Scienze pure ed applicate.* — *Monthly Journal of pure and applied Science.* Herausgeber *A. v. Muralt*, (Bern), *L. Ruzicka* (Zürich), *J. Weigle* (Genève). Redaktion P.-D. Dr. *H. Mislin* (Basel), Verlag Birkhäuser A. G., Basel 10. Vol. I, Nr. 1. 15. April 1945, 32 SS. Einzelnummer Fr. 2.—, Jahresabonnement Fr. 20.—.

Addendum.

Helv. 28, 20 (1945), Mémoire No. 2, par *Emile Cherbuliez* et *Marcel Mori*, ligne 11 du haut (sous-titre) 1) Acide 2-hydroxy-mercuri-4-amino-benzoïque et dérivés, sel interne (IV), ajouter en note: le procédé de préparation et de purification du sel interne a fait l'objet d'une demande de brevet suisse.
