

## Unsere Dankesschuld an Dr. Gadiant Engi

13. XII. 1881—19. V. 1945.

(23. V. 45.)

Die Botschaft vom Hinschied unseres verehrten früheren Schatzmeisters, Dr. Gadiant Engi, hat unsere Gesellschaft und besonders das Redaktionskomitee der *Helv. chim. acta* in tiefste Trauer versetzt. Denn der Tod hat ihn viel zu früh hinweggerafft: wir hätten ihm doch noch sagen wollen, wie innig wir ihm danken für alles, was er unserer Gesellschaft geleistet hat.

Mit dem Jahre 1918, als die *Helvetica chimica acta* ins Leben gerufen wurden, übernahm er das so verantwortungsvolle und in unserem Fall so schwierige Schatzmeisteramt. Galt es doch, das schwankende Schiffelein der kleinen, eben erst begonnenen, unbekanntem Zeitschrift durch die auf den ersten Weltkrieg folgenden Krisenjahre hindurchzusteuern. Mit dem ihm eigenen, ungewöhnlichen Organisationstalent ordnete Dr. Engi die Geschäftsführung derart muster-gültig, dass alle Klippen glatt umsegelt wurden. Er hatte sofort erfasst, dass unsere Zeitschrift eine eminent wichtige, nationale Aufgabe zu erfüllen hatte, indem sie der mächtig erstarkenden, wissenschaftlichen Chemie in der Schweiz ein eigenes Organ verschaffte. Er verstand es immer wieder mit seltenem Geschick, die notwendigen Mittel flüssig zu machen und die Zeitschriftunternehmung schliesslich auf eigene Füße zu stellen.

Leider nötigte ihn zu Beginn des Jahres 1944 seine erschütterte Gesundheit, das Schatzmeisteramt niederzulegen, das er über 25 Jahre lange mit so viel Aufopferung und mit so grossem Erfolg geführt hatte. Sein Anteil am Werden und Wachsen unserer Zeitschrift wird unvergessen bleiben!

Es soll hier einer eingehenden Würdigung seiner Person und seiner wissenschaftlichen und industriellen Leistungen nicht vorge-

griffen werden. Der Zweck dieser Zeilen ist lediglich, den Dank öffentlich zum Ausdruck zu bringen, den die wissenschaftliche Chemie in der Schweiz dem lieben Verstorbenen schuldet.

Unseren drei schweizerischen chemischen Gesellschaften und ihrer Dachorganisation, dem Conseil de la Chimie suisse, kam die Mitwirkung von Dr. Engi zugute bei der Durchführung der Konferenz der Internationalen chemischen Union in Luzern und Zürich 1936. Damals galt es, zu zeigen, dass die chemisch interessierten Kreise unseres Landes bereit waren, in naturgemäss bescheidenem Rahmen die Internationale chemische Union zu empfangen, ihr die Möglichkeit zur Arbeit in den Kommissionen und zur geistigen Befruchtung durch Vorträge zu bieten, und ihr unser Land zu zeigen. Die Mitarbeit von Dr. Engi im Organisationskomitee hat wesentlich zum Gelingen dieser Unternehmung beigetragen.

Einer anderen, die Verbindung mit dem Ausland fördernden Einrichtung zugunsten jüngerer schweizerischer Chemiker galt Dr. Engi's Mithilfe in der Schweizerischen Kommission zum Ramsay Memorial Fund, der es ermöglicht, mit Hilfe von aus der schweizerischen chemischen Industrie stammenden Geldern junge Chemiker mit abgeschlossener Hochschulbildung für ein Jahr nach England zu schicken, um dort ihren geistigen Horizont zu erweitern.

Dr. Engi hat übrigens auch dem an der Universität Basel bestehenden Professoren Austausch mit England ein reges Interesse entgegengebracht.

Die Basler chemische Gesellschaft, die den wissenschaftlichen Vortragsverkehr mit ausländischen Gelehrten und Gesellschaften pflegt, half er 1924 gründen und unterstützte sie in jeder Richtung.

Die zwei in den letzten Jahren ins Leben gerufenen, grossartigen Stipendienstiftungen für die medizinisch-chemische Forschung und für die reine Chemie sind auf ihn als Mitinitiant zurückzuführen.

Dann hat er aber besonders der Universität Basel seine Gunst zugewandt. Im Verein mit dem vor mehr als Jahresfrist ebenfalls verstorbenen Dr. J.  $\ddot{u}$  Brodbeck schuf er die Ciba-Stiftung und die Jacques-Brodbeck-Sandreuter-Stiftung, die beide alljährlich Subventionen für wissenschaftliche Forschungen auf dem Gebiete der Chemie und der Medizin an Basler Gelehrte verteilen. Indes be-

schränkte sich die Freigebigkeit von Dr. Engi durchaus nicht auf die Chemie, sondern alle Disziplinen der Basler Universität durften sich seines Wohlwollens erfreuen, und die chemischen Institute erhielten jährlich bedeutende direkte Zuwendungen, was für die Entwicklung der Forschung von der grössten Bedeutung war.

Die Ernennung zum Ehrenmitglied unserer Gesellschaft (1925), zum Doktor der Technischen Wissenschaften ehrenhalber durch die Eidgenössische Technische Hochschule (1929), zum Dr. phil. h. c. durch die Universität Basel (1931) und die Herausgabe eines Fasciculus extraordinarius zum 60. Geburtstag (1941) waren nur unzulängliche Beweise der Dankbarkeit, die wir dem lieben Verstorbenen schulden.

Wir würden am Wesentlichsten vorbeigehen, wenn wir nur die Wohltaten, die wir Dr. Engi verdanken, in trockener Weise aufzählen, und dabei nicht gleichzeitig der liebenswürdigen Persönlichkeit des verehrten Entschlafenen gedenken würden. Für jeden hatte er ein offenes Ohr, und was man ihm an Wünschen vortrug, notierte er sofort stenographisch, und damit war man der Gewährung bereits sicher. Seine Arbeitskraft war ebenso bewundernswert wie seine Raschheit in der Erfassung und Entwirrung selbst der verwickeltesten Fragen.

Nun ruht der Unermüdlige von der übergrossen Arbeitslast aus: da wir ihm nicht mehr danken können, bitten wir seine verehrten Angehörigen, die Versicherung unseres bleibenden Dankgefühls samt dem Ausdruck unserer herzlichsten Teilnahme entgegennehmen zu wollen!

Im Namen des Vorstandes  
der Schweizerischen chemischen Gesellschaft:

*R. Signer.*

Im Namen  
des Redaktionskomitees der *Helv. chim. acta*:

*Fr. Fichter.*

Bern und Basel, 21. Mai 1945.

The first of these is the fact that the
 *Journal of the Royal Society of Medicine*
 has been published since 1847, and
 has since that time been one of the
 most important and influential
 journals in the medical profession.
 It has been the source of much
 of the information which has
 been disseminated to the public
 through the press, and it has
 been the medium through which
 many of the most important
 discoveries in medicine have
 been first announced. It has
 also been the source of much
 of the information which has
 been disseminated to the public
 through the press, and it has
 been the medium through which
 many of the most important
 discoveries in medicine have
 been first announced. It has
 also been the source of much
 of the information which has
 been disseminated to the public
 through the press, and it has
 been the medium through which
 many of the most important
 discoveries in medicine have
 been first announced.

The second of these is the fact that
 the *Journal of the Royal Society of Medicine*
 has been published since 1847, and
 has since that time been one of the
 most important and influential
 journals in the medical profession.
 It has been the source of much
 of the information which has
 been disseminated to the public
 through the press, and it has
 been the medium through which
 many of the most important
 discoveries in medicine have
 been first announced. It has
 also been the source of much
 of the information which has
 been disseminated to the public
 through the press, and it has
 been the medium through which
 many of the most important
 discoveries in medicine have
 been first announced.

## 82. Elektrochemisch-konstitutive Beziehungen beim Haemoglobin

von Wolfgang Pauli und Walther Schwarzacher.

(10. IV. 45.)

Die folgenden Versuche am hochgereinigten Haemoglobin (Hb) wurden seinerzeit<sup>1)</sup> im Zusammenhange mit einer Folge systematischer Untersuchungen an anderen wasserlöslichen Proteinen<sup>2)</sup> ausgeführt. Da jedoch auch seither keine den gleichen Zielen ganz entsprechenden Beobachtungen von anderen Autoren vorliegen und die Beziehungen zu den Erfahrungen mit anderen Eiweisskörpern einer weiteren Ausgestaltung günstige Aussichten bieten, erschien die Bearbeitung derselben angezeigt. Auch hier stand nach der Herstellung eines weitgehend elektrolytfreien, in keiner Weise denaturierten Ausgangsmaterials dessen physikalisch-chemische Charakterisierung sowie dessen genau definierte Proteinsalzbildung – unter Vermeidung jeder elektrochemischen Verzerrung oder Komplikation durch Verwendung von Puffern – im Vordergrund. Dabei hat es sich erwiesen, dass hierin dem Hb unter den Proteinen eine gewisse Schlüsselstellung zukommt. Die Reinigung desselben lässt sich nämlich – nach der Krystallisation – mittels Elektrodialyse (ED) und Elektroddekantation (EDek) bei voller Schonung des Oxyhaemoglobins leicht bis zur elektrischen Leitfähigkeit eines reinen destillierten Wassers durchführen, und diese Hb-Lösung besitzt eine Eigenreaktion, die praktisch mit der H<sup>+</sup>-Aktivität des reinen Wassers von 20° C zusammenfällt. In diesem Bereich liegt auch ( $p_H = 6,85-6,95$ , G. S. Adair<sup>3)</sup>) der isoelektrische Punkt des Hb. Das ergibt wiederum eine bisher von keinem anderen Protein bekannte strenge Symmetrie der Salzbildung bei nicht zu hohem Zusatz von starken Säuren oder Basen, welche dem in dieser Arbeit angestrebten Vergleich von positiven und negativen Eiweissionen gleicher Grösse und Ladung in elektrochemischer wie in konstitutiver Hinsicht überaus zustatten kommt.

Reinigung des Haemoglobins. 3 l frisches Aderlassblut des Pferdes werden mit *Ringer*-Citratlösung über Nacht klar absedimentiert, mit 0,75-proz. Kochsalzlösung zu gleichen Teilen versetzt in

<sup>1)</sup> In den Jahren 1922/23. Ausser gelegentlichen kurzen Hinweisen bisher unveröffentlicht.

<sup>2)</sup> Pauli und Mitarbeiter, Literatur in Pauli-Valko, „Kolloidchemie der Eiweisskörper“, Dresden-Leipzig 1933.

<sup>3)</sup> G. S. Adair, Proc. Roy. Soc. London [A], 120, 573 (1928); vgl. auch R. M. Ferry, J. Biol. Chem. 57, 819 (1923).

der Kälte absitzen gelassen und der klar abgetrennte Blutkörperchenbrei, mit wenig Wasser gemischt, unter Erwärmen auf 30° C mittels weniger Tropfen Äther hämolysiert. In der trübungsfreien, rubinroten, in eine Kältemischung gestellten Lösung ist die Krystallisation (lange rhombische Nadeln) nach 12 Std. vollendet. Die Krystalle werden mit eisgekühltem Wasser wiederholt abgenutscht und nochmals umkrystallisiert. Die damit bereitete dunkelrote Lösung zeigt verdünnt das typische Oxy-Hb-spektrum. Bei Verwendung frischen defibrinierten Blutes an Stelle des Citrat-versetzten und folgender Entfernung des Serums durch Waschen mit 0,75-proz. Kochsalzlösung in der Zentrifuge war das Ergebnis der Krystallisation völlig gleich. Der gelöste Blutfarbstoff wurde darauf im Faltendialysator<sup>1)</sup> in 55 Std. bis zur Leitfähigkeit  $\kappa \approx 1 \times 10^{-4}$  r. O. gebracht und darauf im mittleren *Pauli*-ED-Apparat allmählich auf 220 V Elektrodenspannung ansteigend, am Schluss noch bei 440 V der ED unterworfen. Im Anfange kommt es zur Schichtung (EDek), worauf die klare Oberschicht durch reines Wasser unter Mischung ersetzt wird. Nach 60 Std. ED resultierte eine klare Lösung, deren  $\kappa$  zwischen  $2,3-5 \times 10^{-6}$  r. O. lag. Beim ruhigen Stehen an der Luft unter Toluol erfolgt ein Leitfähigkeitsanstieg um eine Größenordnung auf  $10^{-5}$  r. O. Dieser bei allen hochgereinigten Eiweisslösungen von *Pauli* und Mitarbeitern beobachtete zeitliche Anstieg geht auf die Reaktion mit dem Luftkohlendioxyd zurück und ist mittels ED völlig reversibel. Eine hochgereinigte Hb-Lösung zeigt keine Elektro-schichtung. Diese tritt nur bei der minimalen anfänglichen Säuerung infolge der geringeren Durchlässigkeit der negativen Membranen für Anionen auf. Der Gehalt an Hb betrug 4–5%. Die H<sup>+</sup>-Aktivität reiner Proben bewegte sich zwischen  $p_H = 7,048$  bis 6,9, also bei  $1 \times 10^{-7}$ -n., während sie beispielsweise für das noch am nächsten stehende Pseudoglobulin<sup>2)</sup> im Bereich 0,95% bis 5,49% von  $a_H = 7,3 \times 10^{-7}$  bis  $1,31 \times 10^{-6}$ -n. ( $p_H = 6,136$  bis 5,88) anwächst.

Sämtliche potentiometrischen H<sup>+</sup>-Bestimmungen wurden mit der rotierenden H<sub>2</sub>-Elektrode<sup>3)</sup> ausgeführt, die den Vorzug besitzt, auf der alkalischen Seite eine Störung durch Carbonatbildung weitgehend auszuschalten. Die Werte sind auf 20° C bezogen. Die Cl-Aktivitäten wurden in Serien von 3–5 Calomelektroden vorgenommen und nach Bedarf wiederholt. Alle Leitfähigkeitsmessungen bei  $25 \pm 0,01^\circ$  C. Für die Berechnung des frei gebliebenen Säure- oder Laugenanteils dienten die gut reproduzierbaren<sup>4)</sup> Bestimmungen der Aktivitätskoeffizienten von *G. Scatchard*<sup>5)</sup>. Bezüglich der Berechnung der vom Hb aufgenommenen oder abgegebenen Protonen (Säure- oder Laugenbindung) und der Grenzen ihrer Zuverlässigkeit vgl. die Darstellung bei *Pauli-Valko* l. c. Die Ausschaltung des Diffusionspotentials mittels ganz gesättigter KCl-Lösung wird hier nicht

<sup>1)</sup> *A. Erlach* und *Pauli*, Koll. Z. **34**, 213 (1924).

<sup>2)</sup> *v. Klobusitzky* und *Pauli*, Bioch. Z. **260**, 201 (1933).

<sup>3)</sup> *Pauli* und *J. Matula*, Koll. Z. **21**, 49 (1917).

<sup>4)</sup> *Pauli* und *H. Wit*, Bioch. Z. **174**, 308 (1926); *Pauli* mit *J. Frisch*, Bioch. Z. **202**, 337 (1928).

<sup>5)</sup> *G. Scatchard*, Am. Soc. **47**, 696 (1925).

nur durch die niedrigen  $H^+(OH^-)$ -Aktivitäten, sondern auch durch den stark herabsetzend wirkenden gegenläufigen Beweglichkeitsunterschied von Proteinion und Gegenion besonders begünstigt. Viskosimetrische Messungen wurden mit passenden *Wi. Ostwald'schen* Kapillarviskosimetern bei 25° C vorgenommen.

1. Zunächst wurde mittels abgestufter Zugabe starker Säure die Höchstzahl der verfügbaren Proton aufnehmenden, also positiven, sowie durch Laugenzusatz die der Proton abgebenden, negativen Gruppen in der wiederholt beschriebenen Weise potentiometrisch ermittelt.

Diese entstammen im wesentlichen seitenständigen Amino- bzw. Carboxyl-Gruppen in die Peptidketten eingebauter Diamino- bzw. Dicarbonsäuren, wobei die letzten und schwächsten erst in erheblichem Säure- oder Laugenüberschuss zur Reaktion gelangen. Während demgemäß bei Beginn des Zusatzes praktisch die ganze Säure oder Lauge zur Bildung des Hb-Salzes verbraucht wird, so dass z. B. die anwesenden Halogenionen der Säure oder die Alkaliionen der Base als Gegenionen fast zur Gänze der einsinnigen Proteinladung zugehören, besteht in höherem Säure- oder Laugengehalt neben dem hochwertigen Kolloidion ein Überschuss an solchen einwertigen Gegenionen, welcher zu deren gestiegenen Inaktivierung und Assoziation führt. Diese Erscheinung beherrscht dann das Bild in den hohen Säure- oder Laugenkonzentrationen, während der geringe weitere Zuwachs an Eiweissladungen daneben zurücktritt.

In der folgenden Tabelle I finden sich bei steigendem HCl-Zusatz n. die Daten der jeweiligen Normalität der Proteinionen  $n^{III}$  einer 1,84-proz. Hb (stets Endkonzentrationen nach der Mischung) mit den potentiometrisch ermittelten  $H^+$ -Aktivitäten  $a_H^{II}$  und den zum Ableiten der neben dem Proteinsalz vorhandenen freien Säure benutzten Aktivitätskoeffizienten  $f_{a_H}$  angeführt.

Tabelle I.  
1,84% Hb<sup>III</sup> + HCl (Fig. 1).

n. HCl	$f_{a_H} \times 10^3$	$I_H^{II}$	$a_H^{II}$	$n^{III} \times 10^3$
0,001	967	6,644	$2,27 \times 10^{-7}$	1,0
0,0025	948	5,839	$1,45 \times 10^{-6}$	2,5
0,005	932	5,034	$9,24 \times 10^{-6}$	4,99
0,0125	907	3,951	$1,12 \times 10^{-5}$	12,376
0,025	878	2,796	$1,6 \times 10^{-3}$	23,18
0,05	863	1,747	$1,79 \times 10^{-2}$	29,2

In einer anschliessenden Tabelle II sind die gleichen Daten für ein anderes Hb<sup>IV</sup> angegeben, dessen Gehalt sich indirekt mit genügender Sicherheit zu 1,96% (Endkonz.) bestimmen liess<sup>1)</sup>.

1) Ein offenkundiges Versehen in den Versuchsprotokollen konnte nachträglich leicht richtiggestellt werden. Es betraf die Angabe 1,7842 g Hb auf 20 cm<sup>3</sup>, was in unserer Tabelle II zu einer Endkonzentration 4,45% führen würde. Das ergäbe den unmöglichen Wert  $68 \times 10^{-5}$  n. statt  $156 \times 10^{-5}$  maximal gebundenes H<sup>+</sup> je 1 g Hb, wie er sich aus Tabelle I und II und in Übereinstimmung mit einer nach unseren (unveröffentlichten) Messungen erschienenen Bestimmung von *K. Felix* und *A. Buchner* (siehe unten) ableitet. Ein weiterer Anhalt ergibt sich aus den Reihendaten der Viskosität mit steigendem Säure-

Tabelle II.  
1,96% Hb + HCl (Fig. 1).

n. HCl	$f_{a_{\text{H}}} \times 10^3$	$p_{\text{H}}^{\text{II}}$	$a_{\text{H}}^{\text{II}}$	$n^{\text{III}} \times 10^3$
0,004675	932	5,15	$7,05 \times 10^{-6}$	4,67
0,01	921	4,11	$7,73 \times 10^{-5}$	9,92
0,02	887	3,44	$3,63 \times 10^{-4}$	19,6
0,03	875	2,60	$2,51 \times 10^{-3}$	27,133
0,04	870	2,03	$9,31 \times 10^{-3}$	29,3
0,05	863	1,756	$1,76 \times 10^{-2}$	29,6

Eine anschauliche Darstellung des Ganges der Normalität  $n^{\text{III}}$  der Hb-ionen abhängig von der zugefügten Salzsäure geben die entsprechenden Kurven I und II in Fig. 1, welche auch zeigen, dass die beiden Kurven sehr nahe beieinander liegen, entsprechend dem geringen Unterschied im Hb-Gehalt.

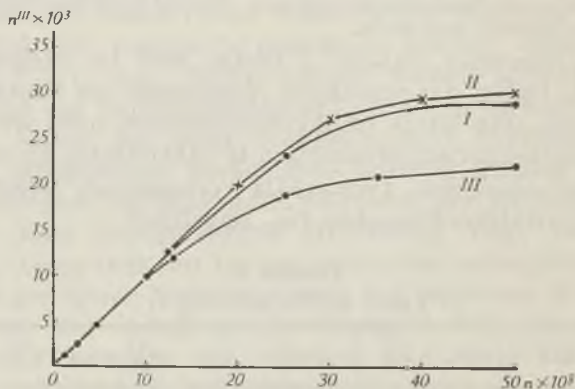


Fig. 1.

$n^{\text{III}}$ -Normalität des Hb-Salzes.

I 1,84% Hb + HCl, II 1,96% Hb + HCl, III 1,84% Hb + KOH, LiOH

In der folgenden Tabelle III sind die Normalitäten  $n^{\text{III}}$  des Hb-Salzes mit steigendem Laugezusatz für KOH und LiOH wiedergegeben. Daneben finden sich die Aktivitätskoeffizienten  $f_{a^{\text{OH}}}$ , die – z. T. durch graphische Intrapolation abgeleitet – zur Ermittlung der frei gebliebenen Lauge aus der gemessenen  $a_{\text{H}}^{\text{II}}$  (für 20° C aus  $p_{\text{H}}$  berechnet) dienen. Der Rest  $n^{\text{III}} = n - a_{\text{OH}}^{\text{II}} / f_{a^{\text{OH}}}$  stellt die durch Protonabgabe seitens des Hb neutralisierte Lauge dar.

zusatz. Das Viskositätsmaximum lag für 1,84% Hb<sup>III</sup> bei 0,025-n. HCl, für Hb<sup>IV</sup> bei 0,03-n. HCl und in späteren Versuchen von Pauli [mit Blank, Bioch. Z. 202, 337 (1928)] für 2,37% Hb bei 0,04-n. HCl. Auch darnach müsste Hb<sup>IV</sup> nahe 2% liegen. Setzt man oben statt 1,7842 g die Angabe 0,7842 g, dann gibt das in bester Übereinstimmung mit allen Versuchsreihen den Wert 1,96% Hb<sup>IV</sup> für Tabelle II.



Die Frage der Vernachlässigung eines stärker störenden Einflusses der Gegenionenaktivität des Kolloidions auf die mittlere Aktivität der Gegenionen der Mischung wurde bei früheren Gelegenheiten (*Pauli-Valko* l. c., S. 37) eingehend erörtert. In den niederen Laugenzusätzen zeigen die Ergebnisse für die hier mögliche Breite der  $f_a$ -Werte nur geringe Unterschiede. Bei hohem Laugen- (oder Säure-) Überschuss kommt es zu einer teilweisen Anlagerung der Gegenionen des Hb, so dass der freie Rest das mittlere  $f_a$  der Gegenionen in der Lösung relativ wenig beeinflusst. Dem Einfluss wird bis zu einem gewissen Grade durch Verwendung des auf die Gesamtkonzentration der Gegenionen bezogenen Aktivitätskoeffizienten Rechnung getragen. Das Verfahren von *K. Felix* (l. c.), bei dem das  $p_H$  in freier Lauge oder Säure sowie in Anwesenheit von Hb bestimmt wird und die Differenz der zugefügten Säure oder Lauge für das gleiche  $p_H$  als vom Hb neutralisiert gilt, geht, ohne zu grösseren Abweichungen zu führen, in der Vernachlässigung noch weiter, indem die zum Hb gehörigen Gegenionen unberücksichtigt bleiben. Im Grunde ist dieser Weg analog dem von *P. S. Lewis*<sup>1)</sup> in Anlehnung an das von *L. Harris* für einfache Aminosäuren angegebene Verfahren beim Hb gewählt. Hier wird jedoch in Anwesenheit von Ammoniumsulfat und wechselndem Zusatz von Schwefelsäure mit und ohne Hb potentiometrisch titriert und die erste Reihe auf die korrespondierenden Punkte der zweiten bezogen.

**Tabelle III.**  
1,84% Hb (Fig. 1).

n. KOH	$f_a$ $a_{OH} \times 10^3$ (*)	$a_{OH}^{II}$	$n^{III} \times 10^{-3}$	n. LiOH	$a_{OH}^{II}$	$n^{III} \times 10^{-3}$	$n^{III} \times 10^{-3}$ (**)
0,0025	955	$2,71 \times 10^{-6}$	2,5	0,0025	$1,42 \times 10^{-6}$	2,5	2,5
0,005	929	$1,37 \times 10^{-5}$	4,985	0,005	$6,79 \times 10^{-5}$	4,93	4,956
0,0125	892	$1,93 \times 10^{-4}$	12,28	0,0125	$7,35 \times 10^{-4}$	11,63	11,95
0,025	856	$4,77 \times 10^{-3}$	19,43	0,025	$5,5 \times 10^{-3}$	18,58	19,00
0,05	812	$2,275 \times 10^{-2}$	21,98	0,05	$2,27 \times 10^{-2}$	22,04	22,01

\*) Von einem Unterschiede der  $f_a$  für KOH und LiOH konnte in diesen Konzentrationen abgesehen werden.

\*\*) Mittelwerte für beide Lösungen.

Wie Tabelle III zeigt, fallen die abgeleiteten Normalitäten  $n^{III}$  des Hb-Salzes für beide Laugen nahe zusammen. In Fig. 1 sind die gefundenen Werte  $n^{III}$  eingetragen, die Kurve III stellt dort den Gang für beide Alkalilaugen dar.

Man kann nun aus den  $n^{III}$ -Werten für Säure und Lauge und dem Hb-Gehalt die Höchstzahl der so nachweisbaren Proton aufnehmenden bzw. abgebenden Gruppen je 1 g Hb ableiten, wie dies für eine Reihe von Proteinen in früheren Arbeiten<sup>2)</sup> geschehen ist. So bestimmt sich als oberer Grenzwert der H<sup>+</sup>-Aufnahme  $156,5 \times 10^{-5}$ -n. für 1 g Hb im Mittel aus  $159 \times 10^{-5}$ -n. (Hb<sup>III</sup>) und  $154 \times 10^{-5}$ -n. (Hb<sup>IV</sup>). *K. Felix* und *A. Buchner*<sup>3)</sup> fanden am 1-proz. Hb den Wert  $156 \times 10^{-5}$ -n. Für unsere Laugen ermittelte sich das Maximum der Protonabgabe

<sup>1)</sup> *P. S. Lewis*, *Biochem. J.* 21, 46 (1927).

<sup>2)</sup> Literatur bei *Pauli-Valko*, *Kolloidchemie der Eiweisskörper*, 1933, Dresden-Leipzig.

<sup>3)</sup> *K. Felix* und *A. Buchner*, *Z. physiol. Ch.* 171, 276 (1927).

126 × 10<sup>-5</sup>-n. je 1 g Hb wieder in vorzüglicher Übereinstimmung mit der Angabe 127 × 10<sup>-5</sup>-n. bei *K. Felix*.

Aus den Messungen von *P. S. Lewis* (l. c.) würden sich für die von ihm verwendete Schwefelsäure und Ammoniumsulfat 146,4 × 10<sup>-5</sup>-n. und für Natronlauge 95,4 × 10<sup>-5</sup>-n. je 1 g Hb Höchstbindung berechnen. Im ersten Falle könnte das Titrationsergebnis durch den hohen Gehalt an zweiwertigen Gegenionen merklich beeinträchtigt worden sein. Die Titration mit Lauge erfolgte in Anwesenheit von Ammoniumsulfat nach dem Formolverfahren *Sørensen's* und liefert ein völlig abweichendes Resultat. Die bemerkenswerten Untersuchungen von *B. Hastings*, *D. D. van Slyke* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> betreffen vor allem gewisse Unterschiede von reduziertem Hb und CO-Hb und stehen auch wegen ihres geringeren p<sub>H</sub>-Bereiches mit unseren Versuchen nur in entferntem Zusammenhang.

Die n<sup>III</sup>-Kurven gestatten für jeden Punkt der steigenden Säure- oder Laugenzugabe die zugehörige Normalität des positiven oder negativen Hb-ions abzulesen. Aus dem Gehalt und dem Molekulargewicht M des streng monodispersen Hb (M = 69000, *G. S. Adair*, *The Svedberg*) kann ferner die Ladungszahl Lz der Teilchen abgeleitet werden, und zwar sowohl das erreichbare Ladungsmaximum wie auch die Ionenwertigkeit zu jedem n<sup>III</sup>-Wert.

Dem Trockengehalt c (g/L) entspricht eine Molarität m = c/M, was eine Hb-Wertigkeit Lz = n<sup>III</sup>/m ergibt. Da, vom Grenzwert der Teilchenladung abgesehen, für das Protongleichgewicht eine merklige Verteilung nach beiden Seiten anzunehmen ist, werden im allgemeinen die Lz mittlere Ionenwertigkeiten darstellen. Für unser 1,84-proz. Hb<sup>III</sup> ermittelt sich m = 2,667 × 10<sup>-4</sup>. Beistehend folgt eine Tabelle mit den berechneten Werten für die optimal verfügbaren positiven bzw. negativen ionischen Gruppen je 1 g und der zugehörigen maximalen Lz je Teilchen für einige wasserlösliche Proteine<sup>2)</sup>.

Tabelle IV.

Protein	M	max. H·Aufn. je 1 g, n. × 10 <sup>5</sup>	max. H·Abg. je 1 g, n. × 10 <sup>5</sup>	neg. Gr. pos.	max. Lz'	max. Lz'
Ovalbumin . . .	44 000	110	134	1,22	48	59
Seralbumin . . .	70 000	148	159	1,08	102	110
Pseudoglobulin .	167 000	148	126	0,86	247	213
Hämoglobin . . .	69 000	156	127	0,81	108	87

Darnach zerfallen je nach dem Überwiegen der optimal verfügbaren negativen oder der positiven ionischen Anteile diese Proteine in zwei Gruppen. Das Hb gehört mit dem Pseudoglobulin zu den stärker positivierbaren, die zugleich ohne jeden Zusatz kationisch wandern, während elektrolytfreies Ovalbumin und Seralbumin anionisch überführt werden. Über die elektrochemisch-konstitutiven

<sup>1)</sup> *B. Hastings*, *D. D. van Slyke*, *J. M. Neill*, *M. Heidelberger*, *C. R. Harington*, *J. Biol. Chem.* **60**, 89 (1924); *B. Hastings*, *C. D. Murray*, *M. Heidelberger*, ebenda **61**, 317 (1924).

<sup>2)</sup> Bezüglich d. Mol.-Gew. vgl. *H. Neurath*, *Colloid Cold Spring Harbor Symp.* **3**, 80 (1940).

Beziehungen bei verschiedenen Proteinen im Vergleich mit Hb können am Schlusse nur einige Andeutungen folgen. Sie werden einer anderweitigen näheren Erörterung vorbehalten.

Die kathodische Wanderung des Hb erfolgt im *Pauli-Landsteiner*-Überführungsapparat selbst mit 220 V (Überschichtung mit dest. Wasser oder Zusatz und Überschichtung mit  $2 \times 10^{-5}$ -n. KCl) nur zu einem sehr kleinen Bruchteil, der nach 2 Stunden als zart rosa gefärbter, schmaler Saum an der kathodischen Seite eben erkennbar wird. Ebenso wie für die kathodische Wanderung von Pseudoglobulin genügt zu deren Unterdrückung die geringe Menge  $\text{CaSO}_4$ , die sich darin lösen lässt<sup>1)</sup>. Dieses Verhalten könnte auf eine merklich bevorzugte interionische Wechselwirkung (Anlagerung) von  $\text{SO}_4^{--}$  gegenüber  $\text{Ca}^{++}$  mit dem zwitterionischen Hb hinweisen (s. u.). Einer weitergehenden elektrochemischen Vergleichbarkeit von Hb und Pseudoglobulin steht jedoch der Unterschied der Molekulargewichte entgegen, der es bewirkt, dass bei sehr naher oder übereinstimmender Protolyse die Ionenwertigkeit der Pseudoglobulin-Teilchen für das gleiche  $n^{\text{III}}$  fast  $2\frac{1}{2}$  mal so gross ist wie die des Hb. Das macht sich schon bei niederem  $n^{\text{III}}$  elektrochemisch sehr stark geltend.

2. An einer Reihe wasserlöslicher Eiweisskörper war gezeigt worden<sup>2)</sup>, dass der Gang ihrer Viskosität mit stetig steigendem Säurezusatz einen starken Anstieg erfährt, durch ein Maximum geht und wieder abfällt. Bestimmungen der Aktivität der Gegenionen (Chlorion des Proteinchlorids bei Salzsäurezusatz) lehrten, dass der Gang der Viskosität ein gewisses Abbild der Ionisationsverhältnisse des Proteinsalzes darstellt, wie der parallele Verlauf der Aktivität der zugehörigen Gegenionen, seiner Leitfähigkeit, seines osmotischen Druckes sowie der Wanderungsgeschwindigkeit der Proteinionen erkennen lassen. Der gleiche Parallelismus lässt sich auch am Hb nachweisen. Darüber belehrt die anschliessende Tabelle V und die zugehörige Figur 2.

In der Tabelle sind für  $\text{Hb}^{\text{IV}}$  (1,96%) neben  $n$ ,  $n^{\text{III}}$ ,  $a_{\text{H}}^{\text{II}}$ , auch die Cl'-Aktivitäten  $a_{\text{Cl}}^{\text{II}}$ , das zum Protein gehörende Cl' ( $a_{\text{Cl}}^{\text{III}} = n_{\text{Cl}}^{\text{II}} - a_{\text{H}}^{\text{II}}$ ) ferner die nach Abzug der  $\kappa^{\text{HCl}}$  von  $\kappa^{\text{II}}$  auf das Hb-Chlorid entfallende Leitfähigkeit  $\kappa^{\text{II}}$ , sowie die rel. Viskositäten  $\eta$  angegeben. Die Ableitung von  $\kappa_{\text{HCl}}$  kann, wie bei früheren Gelegenheiten ausgeführt, einer graphischen Darstellung der gemessenen  $a_{\text{H}}$  und  $\kappa_{\text{HCl}}$  entnommen oder unter Verwendung der Leitfähigkeitskoeffizienten  $f_l$  erfolgen.

Tabelle V.  
 $\text{Hb}^{\text{IV}}$  1,96-proz. + HCl.

n. HCl	$n^{\text{III}} \times 10^3$	$a_{\text{H}}^{\text{II}}$	$\epsilon_{\text{Cl}}^{\text{II}} \times 10^3$	$a_{\text{Cl}}^{\text{III}} \times 10^3$	$\kappa^{\text{II}} \times 10^3$	$\kappa^{\text{III}} \times 10^4$	$\eta$
0,004 675	4,67	$7,05 \times 10^{-6}$	4,13	4,13	0,384	3,82	1,10
0,01	9,92	$7,73 \times 10^{-5}$	8,17	8,09	0,775	7,41	1,14
0,02	19,6	$3,63 \times 10^{-4}$	14,5	14,14	1,47	13,06	1,36
0,03	27,133	$2,51 \times 10^{-3}$	19,9	17,39	2,78	16,3	1,58
0,04	29,3	$9,31 \times 10^{-3}$	25,0	15,69	5,57	13,54	1,39
0,05	29,6	$17,6 \times 10^{-3}$	31,4	13,8	8,21	1,77	1,23

<sup>1)</sup> *Pauli und Th. Stenzinger*, *Bioch. Z.* **205**, 71 (1929).

<sup>2)</sup> Literatur bei *Pauli-Valko*, I. c., S. 238.

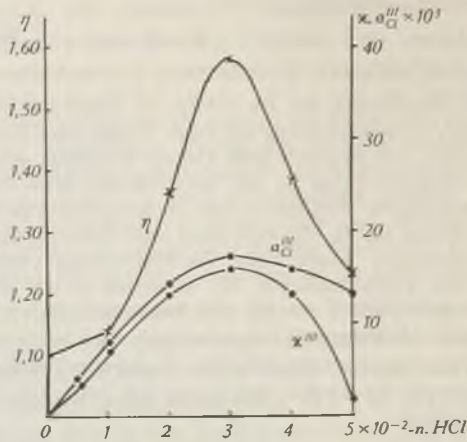


Fig. 2.

1,96% Hb + HCl,  $\eta$ -Viskosität.

$a_{Cl}^{III}$  = Cl-Aktivität von Hb·Cl.  $\kappa^{III}$  = sp. Leitfähigkeit von Hb·Cl.

Die Übereinstimmung im allgemeinen Verlauf von Viskosität, Gegenionenaktivität  $a_{Cl}^{III}$  sowie der Konduktivität  $\kappa^{III}$  des Proteinchlorids und in der Lage der Maxima sind der Tabelle V und Fig. 2 unmittelbar zu entnehmen.

Über die Viskositätsverhältnisse bei Laugenzusatz zu Hb<sup>III</sup> (1,84%) orientiert an Messungen mit LiOH die nächste Tabelle VI. In Fig. 3 sind die  $\eta$  und  $\kappa^{III}$ -Werte für das Haemoglobinat eingetragen. Der Gang über ein gleich gelegenes Maximum ist auch hier deutlich erkennbar.

Tabelle VI.

Hb<sup>III</sup> 1,84% + LiOH,  $\eta = 1,058$ .

n. LiOH	$n^{III} \times 10^3$	$a_{OH}^{II}$	$\kappa^{II} \times 10^4$	$\kappa^{III} \times 10^4$	$\eta$
0,0025	2,5	$1,42 \times 10^{-6}$	1,40	1,40	1,079
0,005	4,93	$6,79 \times 10^{-5}$	2,94	2,94	1,096
0,0125	11,63	$7,35 \times 10^{-4}$	8,61	7,69	1,134
0,025	18,58	$5,5 \times 10^{-3}$	21,9	10,74	1,285
0,05	22,04	$2,27 \times 10^{-2}$	63,5	4,04	1,273

Die zugehörigen Kurven der Fig. 3 lassen auch für die Bildung der negativen Hb-Ionen am Verlauf von  $\kappa^{III}$  die Beziehung zwischen Viskositätsanstieg und Ionisation anschaulich hervortreten, wie dies vor längerer Zeit analog an der Laugenbindung von Ovalbumin (Pauli und J. Frisch)<sup>1)</sup> gezeigt worden war. Die Überschreitung des

<sup>1)</sup> Bioch. Z. 202, 337 (1928).

Maximums erscheint hier an den Überschuss der Gegenionen geknüpft, welcher nahe vor dem Abschluss der Protonabgabe, also der optimalen Feldstärke des Proteinions mit dem weiteren Laugen- zuzusatz jäh anwächst und zur gesteigerten Inaktivierung und Asso- ziation der Alkaliionen an das Hb-Ion führt. Es handelt sich zu- nächst um zwei Hauptphasen des Viskositätsverlaufes, Anstieg und

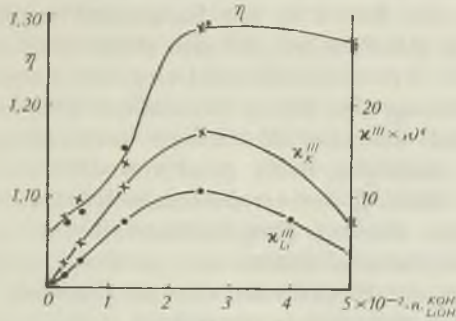


Fig. 3.

x 1,84% + Hb + KOH, • 1,84% Hb + LiOH.

Abfall, der erstere im Zusammenhang mit dem Gange der wachsen- den Aufladung des Proteinions, der letztere mit einer anschliessenden, gesteigerten interionischen Wechselwirkung im äusseren Felde des- selben.

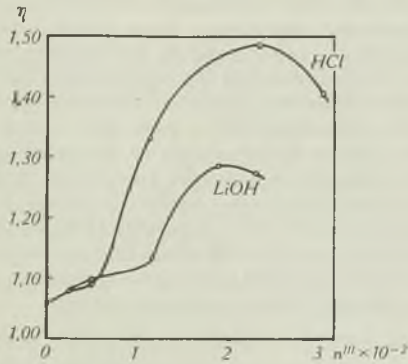


Fig. 4.

$\eta$  von 1,84% Hb + HCl und 1,84% Hb + LiOH bezogen auf  $n^{III}$ .

3. Die folgenden Beobachtungen am Hb geben erstmalig direkte Anhaltspunkte für eine Zweiteilung des Mechanismus des Ionisationseffektes auf den Viskositätsanstieg bei einem Protein. In Fig. 4 ist für 1,84-proz. Hb der Gang der Viskosität abhängig von der Normalität ( $n^{III}$ ) der positiven bzw. negativen Hb-Ionen mit steigendem HCl- bzw. LiOH-Zusatz aufgetragen.

Daran lässt sich feststellen, dass für beide Fälle zunächst ein sanfter Anstieg besteht, der jedoch bei einem bestimmten Punkte fast knickartig in eine steile Erhebung übergeht, wobei der Winkel gegen die Abszisse von etwa  $27^{\circ}$  auf  $70^{\circ}$  umschlägt. Dieser Knick liegt für die Säure bei  $n^{\text{III}} \approx 0,005$ , für die Lauge bei  $n^{\text{III}} \approx 0,012$ . Bis zu dem ersten Punkte fallen die  $\eta$ -Kurven der positiven und negativen Hb-Ionen praktisch zusammen. Er entspricht etwa 26 positiven Ladungen, der Knick in der Laugenkurve ungefähr 47 negativen Ladungen je Hb-Teilchen. Es gibt somit in unserem Falle einen kritischen Wert der Teilchenladung, bei dessen Überschreiten eine rapide Erhöhung des für  $\eta$  wirksamen Teilchenvolumens einsetzt, das bis dahin nur eine allmähliche Vermehrung erfuhr. Dieser kritische Punkt bedeutet beim positiven Hb-Ion etwa  $\frac{1}{6}$ , beim negativen etwas über  $\frac{1}{2}$  der erreichbaren Höchstladung. Somit besteht zugleich eine stärkere Empfindlichkeit von  $\eta$  oder des dabei wirksamen Ionenvolumens seitens des positiven verglichen mit dem negativen Hb-Ion, ein Hinweis auf eine zu prüfende Verschiedenheit (s. u.) in Bau oder Anordnung der beiden Ionen auch im Falle der Gleichheit der Ladungszahlen (Lz) der Hb-Teilchen. Hier handelt es sich um ein Anfangsgebiet der Säure- oder Laugenwirkung bei einer H- bzw. OH'-Aktivität der Grössenordnung  $10^{-6}$  bis  $10^{-4}$ -n., für welches weder ein Teilchenzerfall noch eine Teilchenaggregation (Koagulation) in Frage kommt.

Als Ursache für den beim Übergang in die einsinnig ionische Form eintretenden Viskositätsanstieg wurde von *Pauli* vor längerer Zeit auf die gesteigerte Hydratation und deren topische Anordnung hingewiesen, indem dieselbe zum Unterschiede von der zwitterionischen Form zugleich weiterreichende Solvathüllen schafft. *K. H. Meyer* und *H. Mark*<sup>1)</sup> haben dann auf die Bedeutung der begleitenden Gestaltänderung der Proteinteilchen infolge der innermolekularen, ionischen Abstossungskräfte hingewiesen, welche den Übergang aus einer geknäuelten in eine gestreckte Gestalt der Hauptvalenzketten bewirken, eine Annahme, die wohl für zahlreiche Hochpolymere zutreffen dürfte, bei den Eiweissteilchen, die nach allen Erfahrungen kompliziertere Assoziate von Ketten darstellen, einer entsprechenden Abänderung bedarf. *G. Ettisch* und *G. Schulz*<sup>2)</sup> haben das Prinzip der Gestaltänderung durch die intraionische Abstossung übernommen, indem sie eine bündelweise Anordnung paralleler Hauptvalenzketten zugrundelegen, welche durch die Abstossung ihrer ionischen Gruppen gelockert werden bis zur Abspreizung der Ketten, wobei diese jedoch an einzelnen Stellen verbunden bleiben.

Unser Befund eines kritischen Wertes der elektrischen Aufladung des Hb, dessen Überschreiten nach einem anfänglichen, sanften zu einem steilen Anstieg der Viskosität führt, würde entschieden einer Zerteilung des zugrundeliegenden Mechanismus entsprechen und zugleich eine Vereinigung der angeführten Gesichtspunkte der verschiedenen Autoren zulassen. Erst sobald die intraionische Abstossung ein gewisses Ausmass erreicht, käme es hier zur Über-

<sup>1)</sup> *K. H. Meyer*, *Bioch. Z.* **214**, 253 (1929); *K. H. Meyer* und *H. Mark*, *Der Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe*, Leipzig 1930.

<sup>2)</sup> *G. Ettisch* und *G. Schulz*, *Bioch. Z.* **239**, 48 (1931).

windung der assoziierenden Kohäsivkräfte im Proteinteilchen, wobei mit Wahrung eines gewissen Zusammenhaltes — unter Eintritt und Blockierung von Wasser — eine beträchtliche Volumvermehrung und damit der jähe Anstieg von  $\eta$  einsetzt. Vor Erreichung dieses Punktes wäre nur die fortschreitende Teilchenhydratation im Sinne der obigen Ausführungen ohne Desassoziation der Hb-Molekel wirksam. Die Kohäsivkräfte im Hb-Teilchen können mannigfacher Art sein und sich im weiten Feld einerseits von zwitterionischer, elektrostatischer Wechselwirkung zu dipolischer Anziehung bis zur Quadrupolbildung, andererseits von *van der Waals'schen* Kräften bis zu örtlicher, mehr oder minder loser Brückenbindung bewegen. Die ausgeprägte Zweiteilung im Ablauf des intraionisch bedingten Viskositätsanstieges, und zwar sowohl für die negative wie für die positive Aufladung bildet anscheinend eine bemerkenswerte Besonderheit des Hb, doch haben sich anschliessend gewisse Analogien im Verhalten anderer Proteine (s. u.) nachträglich feststellen lassen.

Einen hervorhebenswerten Umstand bedeutet der Unterschied im Viskositätsbild bei positiver Aufladung gegenüber der negativen, bei gleicher Wertigkeit des Hb-Ions ( $n^{\text{III}}$ ). Der jähe Anstieg des  $\eta$  setzt im ersten Falle nicht nur schon bei weniger als der halben Wertigkeit ein wie im zweiten, sondern erreicht auch eine mehr als doppelte Höhe. Man könnte zunächst als Erklärung dafür eine gesteigerte interionische Wechselwirkung des negativen Hb-Ions mit seinen Gegenionen in Betracht ziehen, welche zur stärkeren Abnahme der Aktivitäts- und Leitfähigkeitskoeffizienten und — durch die gesteigerte Inaktivierung und Anlagerung der Gegenionen — auch des innermolekularen Ionisationseffektes im Hb führen würde. Soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, lehren sie jedoch, dass im Gegenteil gerade beim negativen Hb-Ion die korrespondierenden Abweichungskoeffizienten der Gegenionen höhere Werte aufweisen als beim positiven Hb-Ion. Auch der dritte Teil der Viskositätskurve, deren Absinken im Überschuss der zugesetzten Säure oder Lauge, verweist im Falle der negativen Hb-Ionen mit seinem sanfteren Abstieg nur auf eine geringere Wechselwirkung mit den Gegenionen. Man wird demnach noch mit anderen Erklärungsmöglichkeiten für den unterschiedlichen Viskositätsverlauf bei positiven und negativen Hb-Ionen zu rechnen haben (s. u.).

4. Unter günstigen Umständen können, wie das folgende Beispiel lehrt, dem Verlauf der Viskosität wertvolle Unterlagen für anderweitige gesetzmässige Beziehungen entnommen werden. Der Gang der  $n^{\text{III}}$ -Werte mit steigendem Laugenzusatz (Tabelle III, Fig. 1) zu Hb zeigt für KOH und LiOH eine weitgehende Übereinstimmung, zugleich fallen auch die korrespondierenden  $\eta$ -Daten praktisch zusammen (Fig. 2). Da in diesem Bereich die Unterschiede im  $\eta$  der nahe gleichen, freien Laugenanteile völlig vernachlässigbar sind,

darf aus der Übereinstimmung der  $\eta$ -Werte der Schluss auf die gleichen Gestalt- und Hydratationsverhältnisse der gleichwertigen Hb'-Ionen (für dasselbe  $n^{\text{III}}$ ) bei K- oder Li- als Gegenion gezogen werden. Das würde zugleich besagen, dass unter diesen Umständen sowohl die Grenzbeweglichkeit  $v_{\infty}$  des Hb'-Ions, wie auch dessen interionische Wechselwirkung mit diesen Gegenionen, also die auftretenden Leitfähigkeitskoeffizienten  $f\lambda$  gleich sein werden. Da nun in Übereinstimmung mit den Erfahrungen an anderen Proteinen für die Beweglichkeiten auch des höchstwertigen Hb-Ions nur mässige Werte (bis höchstens 30) zu erwarten sind, dagegen deren Unterschied zwischen K ( $u_{\infty}^{\text{K}} = 73,52$ ) und Li ( $u_{\infty}^{\text{Li}} = 38,69$ ) beträchtlich ist, wäre für jede gegebene Normalität ( $n^{\text{III}}$ ) und Leitfähigkeit ( $\kappa^{\text{III}}$ ) des Hb-Salzes der Wert  $v_{\infty}$  des zugehörigen Hb'-Ions aus den zwei Gleichungen für K- bzw. Li-Hämoglobinat auf einfache Weise abzuleiten.

Bezeichnen wir die Leitfähigkeit des KHb mit  $\kappa_{\text{III}}^1 = \frac{n^{\text{III}}}{1000} \cdot f\mu(v_{\infty}^{\text{Hb}} + u_{\infty}^{\text{K}})$  und die des LiHb mit  $\kappa_{\text{III}}^2 = \frac{n^{\text{III}}}{1000} \cdot f\mu(v_{\infty}^{\text{Hb}} + u_{\infty}^{\text{Li}})$ , dann ergibt sich für das gleiche  $n^{\text{III}}$  durch Division der Quotient  $q = \frac{\kappa_{\text{III}}^1}{\kappa_{\text{III}}^2} = \frac{v_{\infty}^{\text{Hb}} + u_{\infty}^{\text{K}}}{v_{\infty}^{\text{Hb}} + u_{\infty}^{\text{Li}}}$  und daraus  $v_{\infty}^{\text{Hb}} = \frac{q \cdot u_{\infty}^{\text{Li}} - u_{\infty}^{\text{K}}}{1 - q}$ .

In der folgenden Tabelle VI finden sich für 1,84-proz. Hb<sup>III</sup> neben den n.-Werten der zugesetzten Lauge, die Mittelwerte der Laugenbindung  $n^{\text{III}}$ , die Ladungszahlen Lz je Teilchen, ferner die Leitfähigkeiten  $\kappa_{\text{II}}^1$  und  $\kappa_{\text{II}}^2$  in den Mischungen Hb + Lauge, der auf das HbK entfallende Anteil der Leitfähigkeit  $\kappa_{\text{III}}^1$  und der korrespondierende  $\kappa_{\text{III}}^2$  für HbLi und schliesslich die berechneten Grenzbeweglichkeiten  $v_{\infty}^{\text{Hb}}$  der Hb-Ionen.

Tabelle VI.  
KOH, LiOH, 1,84% Hb<sup>III</sup> (Fig. 5).

n. Lauge	$n^{\text{III}} \times 10^3$	Lz	$\kappa_{\text{II}}^1 \times 10^4$	$\kappa_{\text{II}}^2 \times 10^4$	$\kappa_{\text{III}}^1 \times 10^4$	$\kappa_{\text{III}}^2 \times 10^4$	$v_{\infty}^{\text{Hb}}$
0,0025	2,5	9,38	2,44	1,40	2,44	1,40	8,267
0,005	4,96	18,69	4,80	2,94	4,80	2,94	16,306
0,0125	11,95	46,05	13,1	8,61	11,98	7,69	22,13
0,025	19,00	68,0	29,7	21,9	16,91	10,74	21,88
0,05	22,01	86,0	—	63,5	7,46*	4,74	22,0

\*) Aus  $\kappa_{\text{III}}^2$  berechneter Wert.

Nach diesen Ergebnissen (Fig. 5) wachsen die Grenzbeweglichkeiten  $v_{\infty}$  des Hb' mit bis Lz  $\sim 18$  steigender Wertigkeit nahe linear, allerdings nur um etwa 0,87 für eine Teilchenladung also unvergleichbar mit niedrig molekularen Ionen, welche bei identischer



Atomzahl und Verdoppelung der Wertigkeit eine 1,8-fache Erhöhung<sup>1)</sup> von  $v_{\infty}$  aufweisen. Ab  $Lz = 18$  bis  $Lz = 46$  wird die Zunahme der Grenzbeweglichkeit stetig geringer, im Mittel um 0,214 je Teilchenladung. Mit Wachsen von  $Lz$  über 46 findet keine weitere Zunahme der Grenzbeweglichkeit statt. Mit dieser Ladung erfolgt zugleich das Einsetzen des steilen Viskositätsanstieges. Das würde bedeuten, dass der Effekt der Wertigkeitszunahme durch die mit der Gestaltveränderung des Hb verbundene Erhöhung des Reibungswiderstandes praktisch aufgehoben wird.

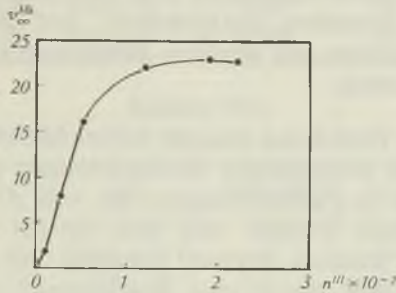


Fig. 5.

$v_{\infty}$  von Hb' bezogen auf  $n^{III}$ .

Der hier beschrittene Weg zur Ermittlung der Grenzbeweglichkeiten für eine ganze Wertigkeitsreihe von Proteinionen, dessen Resultate durch stärkere Berücksichtigung der  $CO_2$ -Wirkung, wie Arbeiten in  $N_2$ -Atmosphäre u. a., sich noch verschärfen liessen, erscheint für das positive Eiweission kaum gangbar. Hier geben starke einbasische Säuren mit ausreichenden Beweglichkeitsunterschieden der Anionen wie  $Cl'$  und  $CCl_3COO'$  für das letztere so grosse Unterschiede der Abweichungskoeffizienten<sup>2)</sup> bis zu beträchtlicher Inaktivierung und Assoziation, dass eine wesentliche Voraussetzung des obigen Verfahrens wegfällt. Diesen Unterschieden der Abweichungskoeffizienten entsprechen die schon vor Jahren von *Pauli* und *H. Handovsky* festgestellten grossen Differenzen der zugehörigen Viskositätskurven. *Pauli* und *J. Matula*<sup>3)</sup> haben unter entsprechender Ergänzung der ersten Leitfähigkeitsmessungen an Caseinat von *E. Laqueur* und *O. Sackur*<sup>4)</sup> die Äquivalentleitfähigkeiten  $A_v$  von zweierlei Caseinatlösungen (0,01-n. NaOH auf je 1 g bzw. 2 g Casein) abhängig von der Verdünnung ermittelt, wobei sie — bei praktisch vernachlässigbarer, hydrolytisch freigesetzter Lauge — bis  $6,25 \times 10^{-4}$ -n. gehen konnten. Die Extrapolation auf  $A_{\infty}$  gab im ersten Fall für das Caseinat  $v_{\infty} = 32,5$ , im zweiten 28. Hier lieferte das für starke niedrigmolekulare Elektrolyte typische Verfahren der Bestimmung von Grenzbeweglichkeiten in Anbetracht der Molekulargrösse plausible Werte für zwei Arten des Caseinats, welche für ein Mol.-Gew. von 100000 die Ladungszahlen 104 bzw. 52 je Teilchen aufweisen würden.

*D. M. Greenberg*<sup>5)</sup> fand mittels der Überführungszahlen unter Extrapolation auf unendliche Verdünnung für das Fibrinon (F) mit Lauge  $v_{\infty}^{F'} = 44$ , mit Säure  $u_{\infty}^{F'} = 78$

<sup>1)</sup> *R. Wegscheider*, M 23, 608 (1902).

<sup>2)</sup> Vgl. *Pauli* und *J. Safrin*, Bioch. Z. 233, 86 (1931).

<sup>3)</sup> Bioch. Z. 99, 219 (1919); *Pauli*, ebenda 70, 489 (1915).

<sup>4)</sup> Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 3, 196 (1903).

<sup>5)</sup> *D. M. Greenberg*, J. Biol. Chem. 78, 263 (1928).

Werte, deren auffallende Höhe mit dem bei der Herstellung durch Wärme und Alkohol denaturierten Material zusammenhängen dürfte, das jeden Vergleich mit den homodispersen, wasserlöslichen Proteinen ausschliesst.

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> wurden mit einem besonderen, für Kolloide ausgearbeiteten Überführungsverfahren<sup>2)</sup> die Wanderungsgeschwindigkeiten einiger wasserlöslicher reiner Proteine in abgestuften Mischungen mit Säuren und Lauge gemessen, welche physikalisch-chemisch genau definiert waren. Sie liefern Beweglichkeiten der betreffenden Proteinionen für die jeweilige Wertigkeit derselben, welche dem Produkte Grenzbeweglichkeit mit dem zugehörigen Leitfähigkeitskoeffizienten desselben entsprechen. Auf gewisse Zusammenhänge dieser Ergebnisse mit unseren Erfahrungen am Hb soll noch kurz verwiesen werden.

Eine strengere Beziehung unserer unter elektrochemisch definierbaren Bedingungen gewonnenen Beobachtungen zu den Beweglichkeitsbestimmungen in Pufferlösungen, die von *A. Tiselius* technisch sehr vervollkommenet wurden und sich so für verschiedene vergleichende Zwecke überaus wertvoll erwiesen, ist nicht herzustellen, da in Puffergemischen weder eine Bestimmung des Leitfähigkeitsanteils des Kolloidsalzes noch eine zureichende Analyse des Aufbaues der Kolloidionen durchführbar ist.

5. In den Beobachtungen über Bildung und Eigenschaften der Hb-Ionen waren zwei Umstände hervorgetreten: 1. eine deutliche Zweiphasigkeit im Anstieg der Viskosität mit fortschreitender Teilchenladung, wobei auf eine anfängliche Zunahme von  $\eta$  bei Überschreiten eines Schwellenwertes der Aufladung ein jähes Anwachsen der Viskosität folgte, das als einsetzender intraionischer elektrostatischer Desaggregationseffekt im Hb-Ion gedeutet wurde. 2. Eine starke Differenz zwischen positiven und negativen Hb-Ionen zugunsten der ersteren in bezug auf diesen intraionischen Effekt, die sich als bei niedrigerem Schwellenwert der Aufladung einsetzender und steilerer  $\eta$ -Anstieg äusserte. Es lag nun nahe, bei anderen Proteinionen Umschau nach verwandten Erscheinungen zu halten, die der Beachtung bisher entgangen sein konnten. Das gelang zunächst beim Serumalbumin.

Zu einer bisher nur teilweise veröffentlichten Versuchsreihe<sup>3)</sup> fanden sich die ergänzenden Angaben betreffend den stufenweisen Zusatz niedriger Konzentrationen Säure und Lauge zu 1% hochgereinigtem Serumalbumin. Die folgenden Tabellen VIIa und b sowie Fig. 6 bringen die Werte von  $\eta$  und der spez. Drehung  $[\alpha]_D$  in ihrer Abhängigkeit von der Normalität  $n^{III}$  des Proteinsalzes.

<sup>1)</sup> *P. König und Pauli*, *Bioch. Z.* **252**, 325 (1932).

<sup>2)</sup> *L. Engel und Pauli*, *Z. physikal. Ch.* **126**, 247 (1927).

<sup>3)</sup> *Pauli und W. Kölbl*, *Koll. Beih.* **41**, 417 (1935).

Tabelle VIIa.

1% Seralbumin  $p_H = 5,27$ ,  $\eta' = 1,054$ ,  $-[\alpha]_D = 54^0$  (Fig. 6).

n. HCl $\times 10^3$	$p_H$	$a_{H}^{II}$	$n^{III} \times 10^3$	$-[\alpha]_D$	$(\eta - \eta') \times 10^3$
1,0	4,53	$2,95 \times 10^{-5}$	0,97	56	—
1,75	4,26	$5,50 \times 10^{-5}$	1,693	56	75
3,0	3,95	$1,12 \times 10^{-4}$	2,88	59	112
5,0	3,66	$2,18 \times 10^{-4}$	4,767	66	194
7,5	3,24	$5,75 \times 10^{-4}$	6,88	73	—
10,0	2,99	$1,02 \times 10^{-3}$	8,89	75	354
20,0	2,21	$6,17 \times 10^{-3}$	13,044	83	396

Tabelle VIIb.

(Fig. 6)

n. KOH $\times 10^3$	$p_H$	$a_{OH}^{II}$	$n^{III} \times 10^3$	$-[\alpha]_D$	$(\eta - \eta') \times 10^3$
1	6,22	$1,43 \times 10^{-8}$	1,0	54	—
2	7,24	$1,494 \times 10^{-7}$	2,0	54	80
3,5	8,44	$2,38 \times 10^{-6}$	3,5	55	96
5,0	9,96	$7,36 \times 10^{-5}$	4,91	53	115
7,5	10,79	$3,31 \times 10^{-4}$	7,14	55	125
10,0	11,29	$1,68 \times 10^{-3}$	8,14	60	153
20,0	11,86	$6,24 \times 10^{-3}$	12,84	76	272
60,0	—	—	14,7	83	357

Wie neben den Tabellen IIIa und b die Fig. 6 anschaulich darstellt, tritt auch am Seralbumin sowohl bei Säure- als auch bei Laugezusatz ein kritischer Schwellenwert der Ladung des Proteinions mit folgendem steilen Anstieg von  $\eta$  auf, der für Säure schon bei  $n^{III} \sim 1,7 \times 10^{-3}$ , für Lauge bei etwa  $n^{III} \sim 7 \times 10^{-3}$  gelegen ist. Das entspricht einer Ladungszahl 12 für das positive und 49 für das negative Albuminion. Bei der gleichen kritischen Aufladung kommt es auch zu einem Anstieg der optischen Drehung nach einem Vorstadium praktischer Konstanz derselben. Der Zusammenhang von optischer Drehung mit der Ionisation von Proteinsalz war schon vor Jahren<sup>1)</sup> erstmalig festgestellt worden. Als weitere Beziehung tritt hier eine gewisse Übereinstimmung bezüglich der Zweiteilung des Effektes und der Lage des kritischen Überganges der zwei Phasen desselben hinzu. Gleiches gilt auch für den beträchtlichen quantitativen Unterschied in Empfindlichkeit und Ausgiebigkeit zugunsten der optischen Drehung der positiven Seralbuminionen. Anderen Beobachtungen<sup>2)</sup> an negativen Seralbuminionen lässt sich bei näherer Prüfung entnehmen, dass, wie zu erwarten, mit steigender Proteinkonzentration der intraionische Desassoziations-effekt in der  $\eta$ -Kurve viel ausgeprägter wird.

Ein anderes Beispiel bietet das negative Caseination, an dem die Durchsicht früherer Ergebnisse<sup>3)</sup> zeigt, dass es in 1-proz. Lösung (mit Kalilauge) bei der Proteinsalz-Normalität  $n^{III} = 0,01$  einen Schwellenwert für den verstärkten Anstieg von  $\eta$  und in

<sup>1)</sup> Pauli, M. Samec, E. Strauss, Bioch. Z. **59**, 470 (1914); spätere Literatur Pauli-Valko l. c.

<sup>2)</sup> Pauli (mit F. Blank), Bioch. Z. **202**, 373 (1928).

<sup>3)</sup> Pauli und L. Hofmann, Koll. Beih. **42**, 34 (1935).

dem gleichen Gebiet auch für die optische Drehung aufweist. Auch beim hochgereinigten 1-proz. Pseudoglobulin findet sich, soweit das vorliegende Material<sup>1)</sup> reicht, ein Kurvenverlauf von  $\eta$  mit HCl und NaOH, der das Bestehen eines kritischen Übergangs für  $n^{III} \sim 3 \times 10^{-3}$  beim positiven und  $7 \times 10^{-3}$  beim negativen Proteinion anzeigt. Dem würden (für ein Mol.-Gew. 167000) die Lz  $\sim 50$  bzw. 117 je Teilchen entsprechen.

Beim kleinvolumigen Ovalbumin mit seinen Höchstladungen Lz' = 59 und Lz' = 48 ist der Ionisationseffekt auf die Viskosität sehr gering und in 1% Eiweissgehalt ein sicherer Schwellenwert nicht zu erkennen.

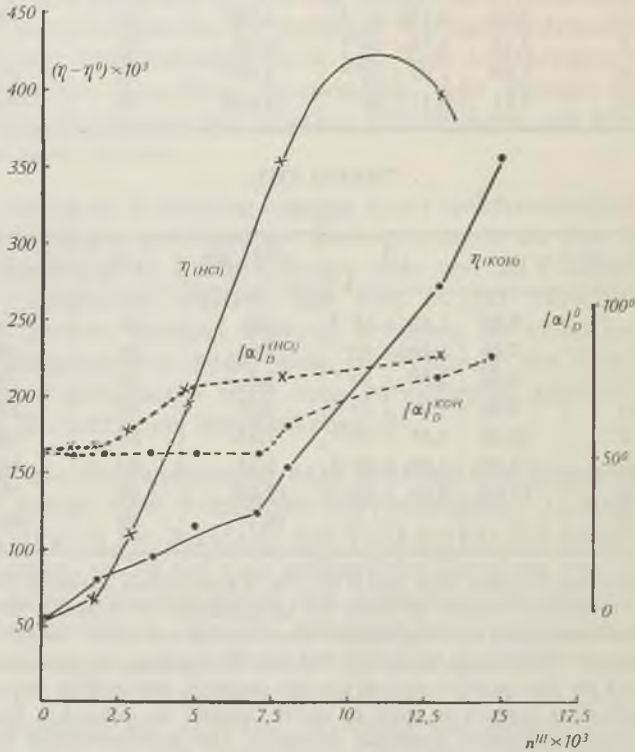


Fig. 6.

1% Seralbumin + HCl  
 1% Seralbumin + KOH  
 $\eta$  und  $[\alpha]_D^{20}$  bezogen auf  $n^{III}$ .

Auch die, verglichen mit den negativen, stärkere Reaktionsfähigkeit der positiven Hb-Ionen in bezug auf den intraionischen Reibungs- und optischen Drehungseffekt findet ihr Analogon unter anderen Umständen und bei anderen Proteinen wieder. Vor allem wäre hier die bei gleicher Aufladung durchwegs höhere Wanderungsgeschwindigkeit<sup>2)</sup> der positiven Ionen von Seralbumin, Pseudo-

<sup>1)</sup> Pauli (mit F. Blank) Bioch. Z. **202**, 373 (1928).

<sup>2)</sup> P. König und Pauli, Bioch. Z. **252**, 325 (1932).

globulin und des unter diesen stärkst sauren Ovalbumin hervorzuheben, die keinesfalls das Ergebnis einer stärkeren Herabsetzung durch gesteigerte interionische Wechselwirkung bei den negativen Proteinionen also den Ausdruck kleinerer Abweichungskoeffizienten darstellt. Hier war schon seinerzeit<sup>1)</sup> auf mögliche konstitutive Unterschiede in der topischen Anordnung der positiven und negativen Gruppen hingewiesen worden. Hiefür kommen in Betracht: 1. Die grossen Differenzen in der Länge der die ionischen Endgruppen tragenden Seitenketten, welche bei den gegebenen Abständen sowohl die Feldstärke an der Oberfläche der Kolloidteilchen als auch die interionische Reaktions- und Absättigungsfähigkeit mitbestimmen. 2. Die verschiedene Abschirmbarkeit kurzer und langer ionischer Glieder durch benachbarte nichtionische, anhydrophile Seitenketten. Möglicherweise gehört auch die später von *F. Haurowitz*<sup>2)</sup> festgestellte Nichtfällbarkeit verschiedener wasserlöslicher Proteine durch Clupein hierher, ein allerdings mehrfacher Deutung fähiges Verhalten, das von diesem Autor auf die verschiedene Zugänglichkeit „exoionischer“ und „endoionischer“ Gruppen bezogen wird.

Von sonstigen Verschiedenheiten der positiven und negativen Proteinionen unter vergleichbaren Verhältnissen dürften sich den angeführten Beispielen zuordnen lassen: Die merklich stärkere Hemmung der Hitzeagulation reiner Proteine durch Säure gegenüber der Lauge sowie die schon erwähnte Unterdrückung der kationischen Wanderung durch das stärker angelagerte Sulfation des Calciumsulfats bei Hb und Pseudoglobulin.

Die hier im Anschluss an die Erfahrungen am Hb kurz angeführten elektrochemisch-konstitutiven Beziehungen bei den Proteinen sollen bei anderer Gelegenheit eine zusammenfassende Darstellung finden.

#### Zusammenfassung.

1. Krystallisiertes Oxyhämoglobin wird durch Elektrodialyse ohne jede Denaturierung bis  $\kappa = 2,3-5 \times 10^{-6}$  r. O. und zu der Eigenreaktion  $p_H = 7,048-6,92$  in 4-5-proz. Lösung gereinigt. Die maximale Protonaufnahme (aus HCl) bzw. Abgabe (an Alkalilauge) wird mit  $156,5 \times 10^{-5}$ -n. bzw.  $126 \times 10^{-5}$ -n. je g Hb bestimmt. Das entspricht einer maximalen Ladungszahl (Lz) von 108 positiven bzw. 87 negativen Ladungen je Teilchen. Hb wandert auch in sehr starkem elektrischen Feld nur spurenweise kathodisch.

2. Mit wachsendem Säure- oder Laugenzusatz kommt es zu Anstieg, Maximumbildung und Abfall der Viskosität ( $\eta$ ). Die Gegenionenaktivität und Konduktivität des Hb-Salzes zeigen einen damit parallelen Gang, wobei der Anstieg von  $\eta$  der wachsenden Ladung der Hb-Ionen, der Abfall einer zunehmenden Inaktivierung der Gegenionen im Säure- oder Laugenüberschuss entspricht. Die  $\eta$ -Kurven von K- oder Li-Hämoglobinat fallen praktisch zusammen.

<sup>1)</sup> *P. König und Pauli*, *Bioch. Z.* **252**, 325 (1932).

<sup>2)</sup> *F. Haurowitz*, *Koll. Z.* **74**, 208 (1936); **77**, 65 (1936).

3. Erstmals konnte eine Zweiteilung des Mechanismus dieses Viskositätsanstieges mit steigender Aufladung des Hb-Ions direkt festgestellt werden, indem erst eine sanfte Erhebung von  $\eta$  bis zu einem kritischen Schwellenwert der Aufladung erfolgt, dem sich ein steiler Anstieg von  $\eta$  anschließt. Die erste Phase würde einer fortschreitenden Hydratation, die zweite einem intraionischen Desaggregationseffekt der Hb-Ionen entsprechen. Der letztere tritt am positiven Hb-Ion bei niedrigerer Aufladung ein ( $Lz' \sim 26$  gegen  $Lz' \sim 47$ ) und ist beträchtlicher als an negativen Hb-Ionen gleicher Wertigkeit.

4. Aus der Gleichheit des Viskositätsbildes von K- und Li-Hb kann für beide auf die gleiche Gestalt und Hydratation der entsprechenden negativen Hb-Ionen und damit auf gleiche Grenzbeweglichkeit  $v_{\infty}$  derselben geschlossen werden. Der grosse Beweglichkeitsunterschied der Gegenionen  $K^+$  und  $Li^+$  gestattet dann aus den Leitfähigkeiten ihrer Hämoglobinate die Grenzbeweglichkeiten der zugehörigen Hb-Ionen aller Wertigkeitsstufen bis zur maximalen  $Lz$  auf einfache Weise abzuleiten.

5. Auch bei anderen Proteinen konnten Analogien bezüglich der Zweiteilung des Ionisationseinflusses auf  $\eta$  und hinsichtlich der quantitativen Unterschiede bei positiven und negativen Eiweissionen im Gange von Viskosität, optischer Drehung u. a. nachträglich festgestellt werden. Die konstitutiven Unterlagen dafür werden kurz erörtert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

### 83. *d*-Idose aus *d*-Galaktose (Nachtrag)

von E. Sorkin und T. Reichstein.

(13. IV. 45.)

Kurz nach Erscheinen unserer ersten Mitteilung<sup>1)</sup> erreichte uns das Oktober-Heft des Journ. Chem. Soc. London mit einer ausführlichen Arbeit von Wiggins<sup>2)</sup> über denselben Gegenstand. Soweit darin gleiche Reaktionen und Verbindungen beschrieben sind, stimmen die Resultate mit den unseren gut überein. Auf eine Abweichung wird später eingegangen<sup>3)</sup>. Ferner ist uns leider entgangen, dass das 2,3-Ditosylat des 4,6-Benzal- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosids- $\langle 1,5 \rangle$  bereits von Bacon und Mitarb.<sup>4)</sup> beschrieben wurde<sup>5)</sup>.

Wir haben inzwischen das krystallisierte *d*-Idose-pentacetat (vermutlich die  $\alpha$ -Pyranose-Form) mit  $Ba(OH)_2$  in Methanol vorsichtig verseift. Die bisher nur als farbloser Syrup erhaltene *d*-Idose zeigte eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{13} = +15,8^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $c = 2,274$  in

<sup>1)</sup> E. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 28, 1 (1945).

<sup>2)</sup> L. F. Wiggins, Soc. 1944, 522.

<sup>3)</sup> Vgl. eine demnächst erscheinende Mitteilung von F. Reber, T. Reichstein.

<sup>4)</sup> I. S. D. Bacon, D. L. Bell, I. Lorber, Soc. 1940, 1147.

<sup>5)</sup> Wir fanden für diesen Stoff eine etwas höhere Drehung als die englischen Autoren, nämlich  $[\alpha]_D^{14} = +39,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,336$  in  $CHCl_3$ ). Die Kontrolle ergab  $[\alpha]_D^{13} = +35,9^{\circ} + 2^{\circ}$  ( $c = 0,973$  in  $CHCl_3$ ). Bacon und Mitarbeiter<sup>4)</sup> fanden  $[\alpha]_D = +29,5^{\circ}$  ( $c = 3$  in  $CHCl_3$ ). Dieser kleine Unterschied blieb bisher unabgeklärt und stellt, soweit wir feststellen konnten, die einzige geringe Diskrepanz in den von Wiggins und von uns für gleiche Stoffe gefundenen Konstanten dar.

Wasser) und besass gegenüber *Fehling'scher* Lösung ein Reduktionsvermögen, das ca. 78% desjenigen einer entsprechenden Menge *d*-Glucose entsprach. Obgleich die völlige Reinheit dieses Präparates nicht gesichert ist, sehen wir darin eine Bestätigung unserer früher ausgesprochenen Vermutung, dass *d*-Idose in Wasser eine schwache Rechts-drehung zeigt. Wir vermuten daher, dass der von *Wiggins* als Sirup beschriebene *d*-Idose-3-methyläther, der in Wasser  $[\alpha]_D^{22} = -44,5^0$  ( $c = 1,24$ ) zeigte, trotz stimmender Analysenwerte eine erhebliche Menge *d*-Idosan-3-methyläther enthielt, denn es ist anzunehmen, dass *d*-Idose-3-methyläther beim Erwärmen mit Säuren mit ähnlicher Leichtigkeit anhydriert wird, wie dies für freie *d*-Idose von uns festgestellt wurde. Der von *Lake* und *Peat*<sup>1)</sup>, sowie von *Wiggins* beschriebene *d*-Idose-2,3,4,6-tetramethyläther, bei dem eine solche Anhydrierung nicht möglich ist, zeigte dementsprechend auch eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{14} = +21,8^0$  (Methanol)<sup>1)</sup> bzw.  $[\alpha]_D^{13} = +18,6^0$  ( $c = 1,448$  in Methanol)<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^0$ .)

*d*-Idosan<sup>3)</sup> aus 4,6-Benzal- $\beta$ -methyl-*d*-idosid- $\langle 1,5 \rangle^3$ ).

8,15 g 4,6-Benzal- $\beta$ -methyl-*d*-idosid- $\langle 1,5 \rangle$  vom Smp. 162—164<sup>0</sup> wurden mit 2,5-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu 163 cm<sup>3</sup> gelöst und bis zur Konstanz der Drehung ( $[\alpha]_D^{15} = -50^0$  auf Ausgangsmaterial berechnet) erhitzt (8 Stunden). Aufarbeitung wie früher<sup>3)</sup> lieferte 3,1 g (67%) kristallisiertes Idosan, Smp. 124—127<sup>0</sup>, sowie 1,3 g sirupöse Mutterlauge.

*d*-Idosan- $\langle 1,5 \rangle \langle 1,6 \rangle$ -triacetat (neue Modifikation).

3,0 g *d*-Idosan- $\langle 1,5 \rangle \langle 1,6 \rangle$  vom Smp. 124—127<sup>0</sup> wurden wie früher<sup>3)</sup> acetyliert und gaben 5,1 g Rhomboeder, Smp. 86—87<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D^{16} = -73,6^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,335$  in Chloroform). Das früher bei 65—66<sup>0</sup> schmelzende Präparat hatte sich beim Liegen auch in die höher schmelzende Modifikation umgewandelt.

$\alpha$ -Pentacetyl-*d*-idose- $\langle 1,5 \rangle^3$  (verbesserte Vorschrift).

3,4 g Idosan-triacetat vom Smp. 86—87<sup>0</sup> wurden in einem Gemisch von 34 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid, 17 cm<sup>3</sup> Eisessig und 0,7 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und 20 Stunden bei 15<sup>0</sup> stehen gelassen. Aufarbeitung<sup>3)</sup> gab 4,4 g Rohprodukt und daraus durch direkte Kristallisation 2,2 g Krystalle, Smp. 90—92<sup>0</sup>. Die amorphe Mutterlauge (2,2 g) wurde mit 12 cm<sup>3</sup> Isomerisierungsreagens nach *Montgomery* und *Hudson*<sup>4)</sup> 16 Stunden bei 16<sup>0</sup> stehen gelassen, worauf die Aufarbeitung wieder 0,9 g Krystalle gab. Zwei Wiederholungen dieser Behandlung gaben noch 0,4 g Krystalle; total 3,5 g (= 76%).

*d*-Idose.

3,2 g  $\alpha$ -Pentacetyl-*d*-idose vom Smp. 91—92<sup>0</sup> wurden in 15 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und unter Umschwenken bei 12<sup>0</sup> tropfenweise mit einer 8-proz. Lösung von reinstem Ba(OH)<sub>2</sub> · 8H<sub>2</sub>O in Methanol versetzt. Der nächste Tropfen wurde erst zugegeben, nach-

<sup>1)</sup> *W. H. G. Lake, S. Peat, Soc. 1939, 1069.*

<sup>2)</sup> *L. F. Wiggins, Soc. 1944, 522.*

<sup>3)</sup> *E. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 28, 1 (1945).*

<sup>4)</sup> *E. Montgomery, C. S. Hudson, Am. Soc. 56, 2463 (1934).*

dem die Tüpfelprobe auf Phenolphthalein keine Rötung mehr gab. Nach einigen Minuten begann die Abscheidung von Bariumacetat, und nach 2 Stunden war die Reaktion beendet. (Reaktion blieb eben alkalisch.) Es wurde mit  $\text{CO}_2$  neutralisiert, im Vakuum auf ca.  $10 \text{ cm}^3$  eingengt und mit ca.  $20 \text{ cm}^3$  Aceton versetzt. Nach Filtration und Nachwaschen mit Aceton wurde eingedampft. Der mit wenig absolutem Alkohol verflüssigte Rückstand wurde vorsichtig mit trockenem Aceton versetzt, und solange noch sirupöses Material auszufallen drohte, noch wenige Tropfen absoluter Alkohol zugegeben, bis weiterer Acetonzusatz nur noch eine leichte, pulvrige Fällung erzeugte, und schliesslich mit ca.  $50 \text{ cm}^3$  Aceton versetzt. Die nach einstündigem Stehen bei  $0^\circ$  klar abdekantierte Lösung gab beim Eindampfen  $1,4 \text{ g}$  ( $94,6\%$ ) farblosen Sirup, der sich als völlig aschefrei erwies. Zur Reinigung wurde in wenig Wasser gelöst, die leicht opaleszierende Lösung mit einer Spur gewaschener Kohle geklärt, im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum bei  $35^\circ$  getrocknet.  $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = +15,8^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,274$  in Wasser).

$57,3 \text{ mg}$  Subst. zu  $2,5197 \text{ cm}^3$ ;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_{\text{D}}^{13} = +0,36^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde frisch im Hochvakuum 5 Stunden bei  $60^\circ$  über  $\text{P}_2\text{O}_5$  nachgetrocknet und im Schweinchen eingewogen.

$3,434 \text{ mg}$  Subst. gaben  $5,046 \text{ mg}$   $\text{CO}_2$  und  $2,073 \text{ mg}$   $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ (180,15)	Ber. C 40,00	H 6,71%
	Gef. „ 40,10	„ 6,76%

Zur Bestimmung des Reduktionsvermögens wurden  $55 \text{ mg}$  getrockneter Sirup mit  $40 \text{ cm}^3$  Fehling'scher Lösung gekocht und das ausgeschiedene  $\text{Cu}_2\text{O}$  nach Bertrand<sup>1)</sup> titriert. Verbr.  $12,25 \text{ cm}^3$   $0,1\text{-n. KMnO}_4$ . Ein gleicher Parallelversuch mit  $55 \text{ mg}$  Glucose verbrauchte  $15,70 \text{ cm}^3$   $0,1\text{-n. KMnO}_4$ . Reduktionsvermögen =  $78\%$  (Glucose =  $100\%$ ).

Die Mikroanalyse wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 84. Symmetrie und physikalisch-chemische Eigenschaften krystallisierter Verbindungen.

### IV. Bemerkungen zu einer Arbeit von G. Hägg<sup>2)</sup>

von Werner Nowacki.

(2. IV. 45.)

In der Festschrift<sup>3)</sup>, welche zum 60. Geburtstage von *The Svedberg* von seinen Kollegen herausgegeben worden ist, befindet sich ein interessanter Artikel von *G. Hägg*<sup>2)</sup> über optisch aktive organische Molekeln in Krystallgittern, welcher in engem Zusammenhang mit unseren früheren Veröffentlichungen der Jahre 1942 (I) und 1943 (II)<sup>4)</sup> über die Verteilung der Krystallstrukturen organi-

<sup>1)</sup> *G. Bertrand*, Bl. [3] **35**, 1293 (1906); vgl. *K. Josephson*, B. **56**, 1758 (1923).

<sup>2)</sup> *G. Hägg*, Optically active organic molecules in crystal lattices, S. 140—154 in

<sup>3)</sup> *The Svedberg*, 1884 30/8 1944; *Almqvist & Wiksells Boktryckeri AB*, Uppsala 1944, 731 S.

<sup>4)</sup> *W. Nowacki*, I. Helv. **25**, 863 (1942); II. ib. **26**, 459 (1943).



scher Verbindungen über die 230 Symmetriegruppen steht. *Hägg* untersucht, wie sich Krystallverbindungen, die einerseits entweder nur *d*- oder nur *l*-Molekeln aufweisen, auf die dafür einzig in Frage kommenden 65 Raumgruppen erster Art, und die andererseits gleichzeitig sowohl *d*- als *l*-Molekeln enthalten (Racemate), auf die übrigen 230 - 65 = 165 Raumgruppen (zweiter Art) verteilen, und kommt auf Grund der in den Strukturberichten (Bde. 1—7) enthaltenen Daten zu dem Ergebnis, dass  $C_2^2$ ,  $D_2^4$  bzw.  $C_{2h}^5$  die für die beiden Substanzkategorien am häufigsten realisierten Raumgruppen sind, d. h. es sind dieselben Raumgruppen, welche schon bei unserer allgemeinen Übersicht (in I und II) als die häufigsten zu Tage getreten sind, indem  $C_2^2$  mit 12 %,  $D_2^4$  mit 10,5 % und  $C_{2h}^5$  mit 22 % verwirklicht sind. *Hägg* schreibt dann:

"*Nowacki's* results are, however, certainly influenced by the great number of space-group determinations which have been made on crystals containing optically active molecules (e. g. *Cox's* extensive studies on the sugars and glucosides)".

Um dies zu prüfen, wurde in Tab. 1 folgende Zusammenstellung gemacht:

Tabelle 1.

1 RG.	2 N.	3 N.	4 H.	5 N.-H.	6 N.-H.
$C_2^2$	109	12%	23	86	12%
$D_2^4$	96	10,5%	42	54	7%
$C_{2h}^5$	200	22%	38	162	22%
$\Sigma$	914	44,5%	173 = 94 + 79	741 = 914 - 173	41%

Kolonne 1 gibt die Raumgruppensymbole, Kol. 2 die von uns (I, II) gefundene Zahl von Fällen (in I ist fälschlicherweise als Summe  $\Sigma$  921 angegeben worden), Kol. 3 die entsprechenden Prozentzahlen, Kol. 4 die von *Hägg* gefundene Zahl von Fällen, Kol. 5 die Zahl von Fällen, welche man mittels Subtraktion der *Hägg'schen* von der unsrigen erhält, und Kol. 6 die entsprechenden Prozentwerte. Aus dieser kleinen Übersicht ist durch Vergleich von Kol. 3 und 6 eindeutig ersichtlich, dass auch unter Vernachlässigung der Krystallverbindungen mit optisch aktiven Molekeln an unserer Statistik grundsätzlich nichts geändert wird, weil wieder die Raumgruppen  $C_2^2$ ,  $D_2^4$  und  $C_{2h}^5$  als die häufigsten erscheinen. Die nächsthäufigen sind  $C_{2h}^6$  mit 3,5 und  $D_{2h}^{16}$  mit 4 %; alle übrigen liegen darunter. Einzig  $D_2^4$  erfährt eine numerische Reduktion von 10,5 auf 7 % und die Summe der drei Prozentzahlen beträgt jetzt 41 gegenüber früher 44,5 %.

Des weiteren führten wir in II physikalische Gründe für die vier geometrischen Bedingungen (primitives Translationsgitter;

Asymmetrie der R.G.; Beschränkung der Symmetrieelemente auf  $2_1$ ,  $c$ ,  $\bar{1}$ ;  $2_1$  normal  $c$ ), welche eine Deduktion der drei Raumgruppen  $C_2^2$ ,  $C_{2h}^5$ ,  $D_2^4$  gestatten, an, so dass wir den Satz bei *Hägg*:

"... but they (die obigen Bedingungen) can naturally not be regarded as the causes of the high frequency of these groups"

nicht gut verstehen können. Richtig ist, wie *Hägg* bemerkt, dass – rein geometrisch gesehen – obige vier Bedingungen durch folgende drei ersetzt werden können: 1. das Gitter muss  $2_1$  und keine andere Symmetrieachse enthalten, 2. eine Spiegelebene  $m$  ist nicht gestattet und 3. eine Gleitspiegelebene darf nicht parallel zu  $2_1$  sein.

Mit diesen Erläuterungen hoffen wir, unseren Standpunkt noch etwas genauer umrissen zu haben.

Mineralogisches Institut der Universität Bern.

## 85. Über den Aufbau von Viskosefasern mit Mantelbildung

von K. Wuhrmann.

(23. IV. 45.)

Erfolgt beim Spinnen von Viskoseseide eine derart rasche Koagulation der aus den Düsen austretenden Xanthogenatlösungen, dass die zuerst verfestigte, äusserste Schicht der Fäden den weiteren Zutritt des Fällbades ins Innere der Fasern erschwert, so entsteht eine zentrale Faserpartie, welche erst viel später koaguliert als die Randzone. Der Fadenverzug wirkt sich dann auf die ungleich stark verfestigten Faserzonen ganz verschieden aus: die Randpartie mit bereits zusammenhängendem Molekelnetz wird entsprechend den herrschenden Zugkräften orientiert, indessen dieselben Kräfte bei der noch kaum verfestigten Kernzone lediglich ein isotropes Fliessen der Molekeln veranlassen. Erfolgt die durchgehende Faserkoagulation erst dann, wenn die Verzugsstrecken bereits passiert sind, so ist der ursprünglich vollständig homogen ins Fällbad austretende Viskosefaden heterogen erstarrt. Er besteht aus einer, je nach Spinnbedingungen mehr oder weniger dicken und scharf begrenzten Mantelschicht, sowie einem Faserkern. Eine qualitative Beschreibung und optische Untersuchung dieser Verhältnisse verdanken wir *Preston*<sup>1)</sup>. Eine weitere Untersuchung von *Ohara*<sup>2)</sup> ergab, dass normalerweise sogar drei Faserzonen entstehen: 1. eine sehr feine äusserste Faserhaut, 2. eine oft recht dicke Schicht (eigentliche Mantelzone) und 3. eine Kernzone. Die mikroskopisch oft kaum nachweisbare dünne Faserhaut beobachtete *Ohara* auch an *Lilienfeld*-, Acetat- und Nitratseiden, Fasertypen, die sonst keine eigentlichen Mantelbildungen aufweisen.

<sup>1)</sup> *J. M. Preston*, J. Soc. chem. Ind. T. 50, 199 (1931).

<sup>2)</sup> *K. Ohara*, Scient. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo 25, 152 (1934).

Im weiteren soll nur von den mikroskopisch leicht feststellbaren Mantel- und Kernzonen gesprochen werden, da diese Schichten wegen ihrer Dicke vermutlich allein praktisch eine Rolle spielen.

Unter Ausnützung unserer Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Quellungseigenschaften, Orientierungsgrad, Dichte usw. bei Viskosefasern erfolgt eine quantitative Analyse der strukturellen Verhältnisse an sechs Handelsseiden mit ausgesprochener Mantelbildung.

### 1. Morphologische Verhältnisse beim Versuchsmaterial<sup>1)</sup>

Bereits die wenigen untersuchten Fasertypen ergeben eine übersichtliche Auswahl über die bestehenden Möglichkeiten der heterogenen Faserausbildung. Die abgebildeten Querschnitte wurden mit Kongorot schwach angefärbt. Der Farbstoff zieht aus verdünnten Lösungen praktisch selektiv nur in der Kernzone auf. Nach dieser Behandlung besitzt z. B. Typ 1592 praktisch keine Mantelbildung (Fig. 1a, Tafel I), nur an vereinzelt Stellen ist eine Randzone bemerkbar, die aber möglicherweise auf Beugungserscheinungen zurückzuführen ist. Typ 1591 (1b) zeigt dagegen eine sehr scharf abgesetzte Mantelzone, die mit vollkommener Gleichmässigkeit sämtliche Fasern umkleidet. Bei Typ 1593 (1c) geht die Mantelzone bei den meisten Fasern mehr oder weniger gleitend in den Kern über, und Typ 1595 (1d) endlich besitzt wiederum eine scharf abgesetzte breite Randzone, welche volumemässig den grösseren Teil der Fasern ausmacht (vgl. auch Tab. 1). Die meisten der heute hergestellten Viskoseseiden und Zellwollen gehören dem Typus von Fig. 1b an.

Wertet man die Querschnitte einiger Fasersorten planimetrisch aus, so kann man folgende gegenseitige Volumanteile zwischen Mantel- und Kernzone feststellen (Mittelwerte aus je 50 Fasern. Querschnitte in Glyceringelatine eingebettet):

Tabelle 1.

Typ	Mittlere Dicke der Mantelzone in $\mu$	Volumanteile in $\mu^3$ bei $1 \mu$ langen Faserabschnitten		
		Mantel	Kern	Volumanteil des Mantels, bez. auf Gesamtfaservolumen, in %
1591	1,4 $\mu$	125 $\mu^3$	174 $\mu^3$	41
1592	0 (?)	0	235 $\mu^3$	0
1594	2,2 $\mu$	131 $\mu^3$	100 $\mu^3$	56
1595	2,3 $\mu$	137 $\mu^3$	104 $\mu^3$	57

<sup>1)</sup> Das Fasermaterial wurde uns von der *Soc. de la Viscose Suisse*, Emmenbrücke, zur Verfügung gestellt. Wir sprechen der Firma für die Unterstützung der Untersuchung den besten Dank aus.

## 2. Doppelbrechung von Mantel- und Kernzone:

Die optischen Messungen an den Mantelzonen erfolgten an ganzen Fasern, indem mittels der *Becke'schen* Methode die Brechungsindices bestimmt wurden. Dabei wurde vorausgesetzt, dass die von *Ohara* (l. c.) beobachtete Faserhaut die Bestimmung nicht stören werde, da sie bei den untersuchten Fasern mikroskopisch kaum nachgewiesen werden konnte. Die Fasern wurden in normalfeuchtem Zustande in Gemische von Cyclohexanol und Zimmtöl für die kurze Beobachtungszeit eingebettet. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die Flüssigkeiten unter diesen Umständen in die Fasern eindringen und die Messergebnisse dadurch beeinträchtigt werden. Der Brechungsindex der Immersionsflüssigkeiten wurde unmittelbar vor der Präparation mit einem *Zeiss-Refraktometer* bestimmt. Die Messungen erfolgten im Natriumlicht ( $589 \text{ m}\mu$ ). Es wurden immer nur Fasern, welche von einer einzigen Spinndüse her stammten, untersucht. Trotzdem ergaben sich merkbare Streuungen in der Doppelbrechung (Do.) innerhalb eines und desselben Typs. Es wurde in der Weise verfahren, dass jeweils ca. 20 Fasern in jeder Flüssigkeit geprüft wurden. Wenn der grössere Teil keine *Becke'sche* Linie mehr zeigte, und die andern in ungefähr gleicher Anzahl sich als zu hoch, respektiv zu nieder brechend erwiesen, wurde angenommen, dass der Brechungsindex der Flüssigkeit im Mittel mit demjenigen der Fasern übereinstimmt.

Die Do.-Bestimmung an Faserkernen kann nur indirekt erfolgen (vgl. weiter unten), indem an Faserlängsschnitten, welche so dünn auskeilen, dass sich die Mantelzone sauber neben dem Faserkern zeigt, mittels eines Glimmerkompensators der Gangunterschied von Mantel und Kern bestimmt wird. Erfolgt die Messung an unmittelbar benachbarten Stellen von Mantel und Kern, dann sind die gemessenen Gangunterschiede durch dieselbe Schichtdicke der Fasern entstanden. Man kann dann mit Hilfe der mit der *Becke'schen* Methode gemessenen Indices der Mantelzone, absolute Werte für die Do. des Kerns berechnen. Da die Längsschnitte nicht denselben Feuchtigkeitsgehalt wie die ganzen Fasern besitzen (sie waren in Kanadabalsam eingebettet), entsteht ein Fehler bei dieser Umrechnung, der aber in Anbetracht der geringen Do. der Längsschnitte als sehr klein bewertet werden kann und das Endergebnis nicht wesentlich beeinflusst.

Bei allen untersuchten Faserquerschnitten unterscheidet sich zwischen gekreuzten Nicols die Mantelzone scharf vom Faserkern. Der letztere weist die typische fleckige Auslöschung auf, indessen die erstere vollkommen isotrop erscheint.

Auf günstig gelegten Faserlängsschnitten ergeben sich die Anisotropieunterschiede zwischen Mantel und Kern ausserordentlich scharf (Fig. 2, Tafel I). An unmittelbar benachbarten Stellen kann z. B. der Faserkern nur ein schwaches Grau I aufweisen, während der Mantel Interferenzfarben bis Weiss und Hellgelb I zeigen kann. Die quantitative Untersuchung der Längsschnitte an sechs Fasertypen ergibt folgende Resultate (Messung mit  $\frac{1}{4} \lambda$  Glimmerplättchen,  $\lambda = 589 \text{ m}\mu$ . Mittelwerte von 10 Längsschnitten):

Tabelle 2.

Fasertyp	Manteldicke "	Verhältnis der Gangunterschiede von Kern und Mantelzone, $\Gamma_M : \Gamma_K$
1591	1,4	$2,31 \pm 0,24$
1594	2,2	$2,03 \pm 0,30$
1595	2,3	$1,51 \pm 0,07$
2111	1,9	$2,14 \pm 0,15$
2112	2,1	$2,76 \pm 0,43$
2113	2,1	$2,13 \pm 0,15$

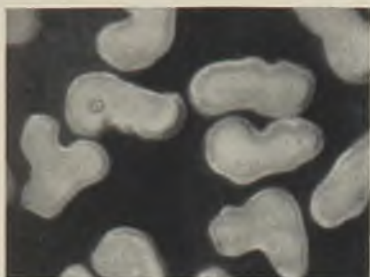


Fig. 1a.

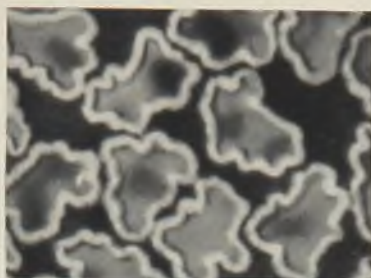


Fig. 1b.

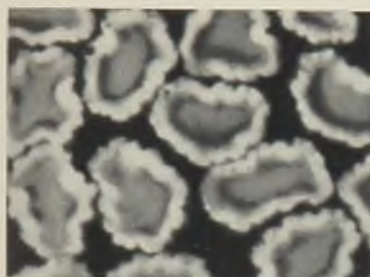


Fig. 1c.

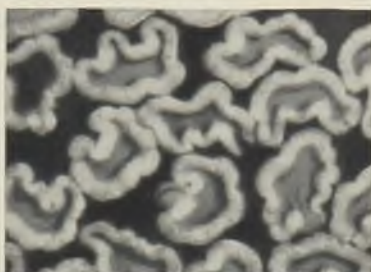


Fig. 1d.



Fig. 2.



Fig. 4.

Fig. 1. Querschnitte durch Viskoseseiden mit Mantelbildung.

a) Typ 1592, b) Typ 1591, c) Typ 1593, d) Typ 1595. Vergr. ca. 1000fach.

Fig. 2. Längsschnitt durch Faser des Typ 1591, gekreuzte Nicols.

Vergr. ca. 1000fach.

Fig. 4. Querschnitte durch Viskoseseide nach Färbung mit metallischem Gold.

Mantelzone völlig goldfrei. Vergr. ca. 1000fach.

D  
aus  
Gen  
schle  
  
F  
  
Die  
unge  
  
Die  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200

[Faint text block]

[Faint text block]

[Faint text block]

[Faint text block]

Da die Dicke  $d$  der Schnitte nicht genau bestimmt werden kann, ist nur das Verhältnis der Gangunterschiede zwischen Mantel und Kernzone zu berechnen. Dabei eliminiert sich der Wert für die Schichtdicke; denn es ist allgemein:

$$\Gamma_{\text{Kern}} = \frac{(n_{\parallel\text{K}} - n_{\perp\text{K}})d}{\lambda} = \frac{\Delta_{\text{K}} \cdot d}{\lambda} \quad \text{und} \quad \Gamma_{\text{Mantel}} = \frac{(n_{\parallel\text{M}} - n_{\perp\text{M}})d}{\lambda} = \frac{\Delta_{\text{M}} \cdot d}{\lambda}$$

hzw.

$$\frac{\Gamma_{\text{M}}}{\Gamma_{\text{K}}} = \frac{\Delta_{\text{M}}}{\Delta_{\text{K}}} \tag{1}$$

Die weitere Bestimmung der Kerndoppelbrechung an Hand der Messungen am Faserkern ist dann leicht möglich:

$$\Delta_{\text{K}} = \frac{\Delta_{\text{M}} \cdot \Gamma_{\text{K}}}{\Gamma_{\text{M}}} \tag{2}$$

Die entsprechenden gemessenen bzw. berechneten Werte sind in Tab. 3 zusammengestellt. Gleichzeitig sind noch die Wassergehalte der Fasern beigefügt, wie sie sich zur Zeit der Bestimmung der Brechungsindizes der Mantelzonen ergeben (Messungen bei 16°, rel. Luftfeuchtigkeit 55 %,  $\lambda = 589 \text{ m}\mu$ ):

Tabelle 3.

Fasertyp	Brechungsindizes der Mantelschicht		Doppelbrechung Mantel (Gem.)	Doppelbrechung Kern (Ber.)	Wassergehalt:
	$n_{\parallel\text{M}}$	$n_{\perp\text{M}}$	$(n_{\parallel\text{M}} - n_{\perp\text{M}})$	$(n_{\parallel\text{K}} - n_{\perp\text{K}})$	
1591	1,5545	1,5217	0,0328	0,0142	11,35%
1594	1,5476	1,5196	0,0280	0,0138	12,54%
1595	1,5484	1,5185	0,0299	0,0198	12,89%
2111	1,5340	1,5147	0,0193	0,0090	13,05%
2112	1,5366	1,5141	0,0225	0,0081	13,33%
2113	1,5432	1,5142	0,0290	0,0136	11,21%

Die Do. der Faserkerne und Mäntel lässt keinen gesetzmässigen Zusammenhang erkennen. Trägt man die Messungen graphisch auf, so ergibt sich immerhin die allgemeine Regel, dass eine geringe Mantelanisotropie immer mit einer kleinen Kerndoppelbrechung bzw. umgekehrt kombiniert ist (Fig. 3). Die wenigen zur Verfügung stehenden Messungen lassen eine Korrelation in diesem Sinne eindeutig erkennen. Leider ist eine Korrektur der Brechzahlen unter Berücksichtigung des Wassergehaltes der einzelnen Faserschichten nicht möglich; denn wir wissen nicht, wie wir den Gesamtwassergehalt der Fasern auf Mantel und Kern verteilen müssen, da über die Sorption von Viskosefasern verschiedenen Orientierungsgrades bei gleichen atmosphärischen Verhältnissen noch nichts bekannt ist.

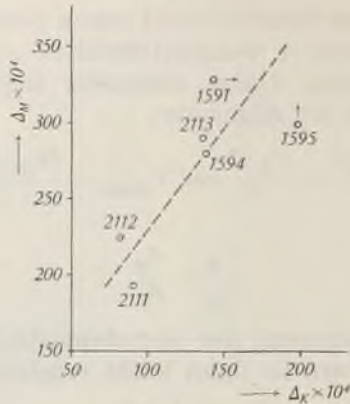


Fig. 3.

Korrelation zwischen Doppelbrechung in Faserkern und Fasermantel.

Unsere Messungen scheinen eindeutig darauf hinzuweisen, dass die Fasern mit zunehmender Do. eine Verminderung des adsorbierten Wassers zeigen. Diese Verhältnisse verdienen eine genauere Untersuchung, da sie gerade für die Prüfungstechnik eine gewisse Rolle spielen. Der angedeutete Zusammenhang gestattet eine qualitative Korrektur der in Fig. 3 besonders ausfallenden Punkte für die Fasern 1591 und 1595: Tab. 1 ergibt, dass bei Faser 1591 der Faserkern einen hohen Volumanteil beansprucht. Das adsorbierte Wasser wird sich also zum grösseren Teil in dieser Zone befinden und ihre Do. stärker erniedrigen als im Mantel. Die Lage des Punktes 1591 ist also in Richtung höherer Kern-Do. zu korrigieren (Pfeil). Die analoge Überlegung ergibt für den Typ 1595 mit höherem Volumanteil des Mantels eine Korrektur in der Ordinatenrichtung, wie sie ebenfalls angedeutet ist.

### 3. Orientierungsgrade der Faserzonen.

Mittels des von *Hermans* und *Platzek*<sup>1)</sup> definierten mittleren Orientierungsgrades  $\alpha_m$  gewinnt man eine anschauliche Grösse zur Beschreibung der Fasertextur.  $\alpha_m$  ist abhängig vom sog. optischen Orientierungsfaktor  $f$ , welcher sich ergibt als Quotient zwischen der Do.  $\Delta$  der untersuchten Faser und derjenigen einer idealen Faser  $\Delta_0$  mit achsenparalleler Anordnung der doppelbrechenden Teilchen. Nach den Ableitungen der zitierten Autoren ergibt sich die allgemeine Beziehung:

$$\alpha_m = \arcsin \sqrt{\frac{2}{3}(1-f)} \quad (3) \quad \text{warin } f = \frac{\Delta}{\Delta_0}$$

Für die Do. der ideal orientierten Faser müssen wir den höchsten, an Viskoseseiden bisher gemessenen Wert einsetzen. Eine entsprechende Messung stammt von *Hermans*<sup>2)</sup> und ergibt  $\Delta_0 = 0,0466$ . Verknüpfen wir die Beziehung (3) mit einem Deformationsmechanismus, z. B. dem zweiten *Kratky'schen* Grenzfall<sup>3)</sup>, so erhalten wir eine Kontrolle sowohl für die Gültigkeit der Deformationsbeziehung, wie auch für den Wert  $\Delta_0$ . Anhand früherer Do.-Messungen von *Hermans*<sup>4)5)</sup> an Fasern mit bekanntem Dehnungsgrad  $v_t$

<sup>1)</sup> P. H. Hermans und P. Platzek, Koll. Z. **88**, 68 (1939).

<sup>2)</sup> P. H. Hermans, J. J. Hermans und D. Vermaas, Koll. Z. **109**, 86 (1944).

<sup>3)</sup> O. Kratky, Koll. Z. **84**, 149 (1938).

<sup>4)</sup> P. H. Hermans und P. Platzek, Koll. Z. **87**, 296 (1939).

<sup>5)</sup> P. H. Hermans, Koll. Z. **98**, 62 (1942).



erhält man gegenüber der *Kratky'schen* Forderung bei idealer Netzstruktur etwas zu geringe Werte für  $\alpha_m$ . Die qualitative Übereinstimmung ist jedoch unverkennbar und zeigt, dass wir mit dem angegebenen Wert von  $\Delta_0$  eine vernünftige Berechnungsgrundlage für den mittleren Orientierungswinkel unserer Fasern erhalten.

Unter Verwendung der *Hermans'schen* Messungen an Viskose-seide Sedura c mit  $n_a = 1,5752$  und  $n_o = 1,5286$  resp.  $\Delta_0 = 0,0466$  erhält man für die einzelnen Schichten unserer Mantelfasern folgende Werte für den mittleren Orientierungswinkel  $\alpha_m$ :

Tabelle 4.

Fasertyp	Orientierungsgrad $\alpha_m$		Differenz Mantel-Kern
	Mantel	Kern	
1591	26,4°	42,9°	16,5°
1594	31	43,2	12,2
1595	29,3	38,2	8,9
2111	38,7	53,9	15,2
2112	35,9	54	18,1
2113	30,1	43,4	13,3

Aus Formel (3) ergibt sich für vollständig isotrope Fasern der Wert  $\alpha_m = 54^\circ 44'$ . Die Kerne der Typen 2111 und 2112 sind demnach als praktisch isotrop zu bezeichnen. Tatsächlich konnte bei diesen Fasern nur ein kaum messbarer Gangunterschied in den Kernzonen festgestellt werden. Auch die übrigen Fasern weisen sehr geringe Orientierungsgrade in den Kernen auf. Wenn auch die in Tab. 4 gegebenen Zahlenwerte vielleicht nur qualitativen Charakter besitzen, so geben sie doch in anschaulicher Weise Auskunft über die Grössenordnung der Texturdifferenzen, welche zwischen Kern und Mantelzone derselben Faser bestehen können.

Die Do.-Messungen gestatten, sich über den Mechanismus der Mantelbildung ein Bild zu machen. Wir können annehmen, dass die optischen Eigenschaften der Mantelzonen direkt proportional zum eingetretenen Spinnverzug bei der Herstellung der Fasern sind, wenigstens für kleine bis mittlere Dehnungsgrade (vgl. *Hermans*<sup>1)</sup>). Ordnet man die untersuchten Typen nach ihrem Verstreckungsgrade, wie er sich aus der Do. des Fasermantels ergibt, so ist in den Do.-Werten der Kerne keinerlei entsprechende Parallelität festzustellen. Der Spinnverzug besitzt demnach auf die Texturdifferenz zwischen Mantel- und Kernzone keinen sichtbaren Einfluss. Die Mantelbildung scheint also, praktisch unabhängig vom Spinnverzug, allein eine Funktion der Fällbadzusammensetzung zu sein.

Es wäre nun noch äusserst wertvoll, sich über die Dichte der beiden Faserzonen zu orientieren, denn sie gibt uns ein Mass für die

<sup>1)</sup> P. H. Hermans, Koll. Z. 98, 62 (1942).

Kompaktheit des Faseraufbaues, und dieselbe ist wiederum für die mechanischen Eigenschaften des Materials (besonders hinsichtlich Knick- und Scheuerfestigkeit) sehr wesentlich. Nach den Bestimmungen von *Hermans*<sup>1)2)</sup> lässt sich abschätzen, dass im absolut trockenen Zustande die Mantelzone eine etwas höhere Dichte aufweisen wird als die Kernzone, und dass speziell im luftfeuchten Zustande das Gerüst in der Kernzone bedeutend lockerer gebaut ist als im Mantel. Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften der beiden Faserzonen sind deshalb zu erwarten. Sie sind vor allem für die Prüfungstechnik von Bedeutung, denn die üblichen physikalischen Prüfverfahren sind Mittelwertsmethoden, sodass Texturinhomogenitäten nicht direkt zum Ausdruck kommen können. Je nach Volumanteilen von Mantel- und Kernzone werden sich aber Fasern gleicher Herstellungsweise bei mechanischer Beanspruchung verschieden verhalten.

#### 4. Bemerkungen zum färberischen Verhalten von Mantelfasern.

Anlässlich einer Untersuchung, für welche Viskoseseiden mit metallischem Golde inkrustiert werden mussten, machten wir die Beobachtung, dass Fasertypen verschiedensten Orientierungsgrades in der Mantelzone überhaupt nie irgendwelche Goldeinlagerungen aufwiesen. Sowohl bei normaler als auch bei Dunkelfeldbeleuchtung zeigen sich die Fasermäntel stets als optisch vollkommen leer, in dessen die Kerne eine typische Rotfärbung von kolloidem Golde und im Dunkelfeld einen intensiven *Tyndall*-Effekt ergeben. Die ungleichmässige Goldverteilung kann unabhängig vom Lösungsmittel des Goldsalzes (es wurde reines  $\text{AuCl}_3$  verwendet), sowohl bei Färbung mit wässriger, wie auch mit methylalkoholischer Lösung beobachtet werden. Auch die Reduktionsmethode hat keinen Einfluss auf die Verteilung des eingelagerten Goldes.

Innerhalb der Kernzone erfolgt die Goldablagerung ebenfalls nicht gleichmässig. Besonders nach methylalkoholischer Färbung stellt man eine Anreicherungsschicht von Metall unmittelbar innerhalb der Mantelzone fest, wodurch der Gegensatz zum völlig goldfreien Mantel noch grösser wird. Auch auf Fig. 4, Tafel I, ist deutlich eine tiefere Goldfärbung in den Buchten der Faserquerschnitte zu erkennen.

In ähnlicher Weise haben wir bei einer grossen Zahl untersucher, im Strang oder Stück gefärbter Viskose mit Mantelbildung, stets ausschliesslich oder wenigstens vorwiegend den Kern als Farbstoffträger gefunden. Die Färbeversuche von *Ohara* (l. c.) sowie

<sup>1)</sup> P. H. Hermans, J. J. Hermans und D. Vermaas, Koll. Z. 109, 9 (1944).

<sup>2)</sup> P. H. Hermans, D. Vermaas und J. J. Hermans, J. makromol. Ch. 1, 247 (1944).

die eingehenden Untersuchungen von *Schramek*<sup>1)</sup> sowie von *Weltzien* und *Mitarb.*<sup>2) 3)</sup> ergaben ebenfalls, dass sich Mantel und Kern vor allem gegenüber substantiven Farbstoffen ganz unterschiedlich verhalten.

Einige orientierende Versuche mit den Fasern 1591 (hohe Orientierung in Mantel und Kern) und 2111 (geringe Orientierung) bei Färbungen mit Kongorubin (*J. G. Farbenindustrie A.G.*) sowie Direkthimmelblau-grünlich (*Ciba*), ergaben bei verschiedenen Färbbedingungen (Konzentration und Temperatur), dass die Mantelzone beider Typen praktisch keinen Farbstoff adsorbiert. Nur bei dem wenig verstreckten Typ 2111 konnte eine schwache Farbstoffaufnahme gelegentlich festgestellt werden, indem sich die sonst scharf darbietende Grenze zwischen Mantel und Kernzone verwischte. Die von *Schramek* beobachteten eigenartigen Effekte bei der Färbung von Faserquerschnitten, wobei sich die Mantelschichten oft tiefer als die Faserkerne anfärben, konnten bestätigt werden. Diese Bilder sind aber an stranggefärbter Ware nie beobachtet worden und sind auf die speziellen Bedingungen bei Querschnitten beschränkt. Eine Bestätigung für diese Auffassung erblicken wir auch darin, dass Querschnitte von stranggefärbten Fasern bei Aufenthalt im Wasser mit der Zeit die Färbungsdifferenz zwischen Mantel und Kern ausgleichen. Es scheint, dass der aus der Kernzone langsam ausblutende Farbstoff dann von der Schnittseite her in die Mantelzone einwandern kann. Der direkte Übergang der Farbstoffteilchen aus der Kernzone in die dichter gebaute Mantelzone ist aus bisher unbekanntem Gründen offenbar sehr erschwert.

In Anbetracht der grossen praktischen Bedeutung dieser färberischen Fragen würde sich ihre genauere Untersuchung lohnen, denn die allgemeine Verbreitung der Mantelbildung bei den heute gangbarsten Kunstseiden und Zellwollen ist zweifellos für einen Teil der Schwierigkeiten verantwortlich, die sich dem egalten Ausfärben dieser Textilien entgegenstellen.

#### Zusammenfassung:

Die quantitative optische Untersuchung von Viskosefasern mit Mantelbildung ergibt, dass in Übereinstimmung mit früheren qualitativen Beobachtungen die Mantelzonen bedeutend höhere Doppelbrechungswerte aufweisen als die Faserkerne.

Orientierungsgrade und Packungsdichte der Gitterbereiche in den beiden Faserzonen sind deshalb sehr stark verschieden. Diese Texturdifferenzen an ein und derselben Faser zeigen sich bei Material verschiedenster Spinnverstreckungen. Es wird deshalb geschlossen, dass die Mantelbildung in erster Linie von der Zusammensetzung der Fällbäder abhängig ist, und die Spinnverzüge nur noch die absolute Grösse des Orientierungszustandes in den Faserzonen, nicht aber ihr gegenseitiges Verhältnis beeinflusst.

Die beiden Faserschichten unterscheiden sich im färberischen Verhalten ausserordentlich stark. Unabhängig von der absoluten Grösse des Orientierungszustandes kann man stets eine mehr oder

<sup>1)</sup> *W. Schramek* und *J. Helm*, *Koll. Z.* **85**, 291 (1938).

<sup>2)</sup> *W. Weltzien* und *H. Froitzheim*, *Mh. Seide und Kunstseide* **44**, 314 (1939).

<sup>3)</sup> *W. Weltzien* und *K. Windeck-Schulze*, *Z. Zellwolle, Kunstseide, Seide* **44**, 399 (1939).

weniger starke Anfärbung der Kernzonen und völlig fehlende oder nur ganz schwache Farbstoffadsorption in den Mantelschichten feststellen. Diese Differenzierung konnte sowohl mit einigen substantiven Farbstoffen als auch mit wässrigen oder methylalkoholischen Goldlösungen beobachtet werden. Die unterschiedliche Affinität der Faserschichten kann mit den Texturunterschieden allein nicht erklärt werden und bedarf noch einer näheren Untersuchung, welche bei der grossen praktischen Bedeutung des Problems sehr erwünscht wäre.

*Eidg. Materialprüfungs- und Versuchsanstalt,  
Hauptabteilung C, St. Gallen.*

### 86. Über m-Phenylen- $\beta, \beta'$ -di-äthylbromid; ein Beitrag zur Desaminierung aliphatischer Diamine.

(56. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclen<sup>1)</sup>)

von Paul Ruggli und Bernhard Prijs.

(23. IV. 45.)

Im Rahmen unserer Synthesen von Derivaten des lin. Benzodipyrrols bearbeiten wir neue Substitutionsprodukte des m-Diäthylbenzols, die nach Einführung von Nitro- bzw. Aminogruppen in die 4,6-Stellungen für Ringschlüsse in Betracht kommen. Nachdem wir vor kurzem das m-Phenylen-di-glycol beschrieben haben<sup>2)</sup>, berichten wir in dieser Arbeit über die Darstellung des m-Phenylen- $\beta, \beta'$ -di-äthylbromids (XI). Eine direkte Bromierung des m-Diäthylbenzols kommt hierfür nicht in Frage, da erfahrungsgemäss die dem Benzolkern näheren  $\alpha$ -Stellungen zuerst substituiert werden. Für die von uns benötigten  $\beta$ -Derivate wurden vor 10 Jahren in unserem Laboratorium<sup>3)</sup> in den Phenylen- $\beta, \beta'$ -di-äthylaminen (V, XIX) gute Ausgangsmaterialien geschaffen, deren Umsetzungen wir namentlich in der m-Reihe näher untersucht haben; in einigen Fällen wurde auch die p-Reihe herangezogen.

Ein prinzipiell bequemerer Weg wäre der Abbau des Silbersalzes der m-Phenylendi-propionsäure mit Brom zum „nächst niederen“ Bromid nach *Hunsdiecker*<sup>4)</sup> gewesen, doch trat keine nennenswerte Reaktion ein, was gelegentlich auch schon von anderen Autoren beobachtet wurde<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> Letzte Mitteilung Helv. **28**, 333 (1945).

<sup>2)</sup> P. Ruggli und K. Knecht, Helv. **27**, 1108 (1944).

<sup>3)</sup> P. Ruggli, B. B. Bussemaker, W. Müller und A. Staub, Helv. **18**, 1388 (1935).

<sup>4)</sup> D. R. P. 695062 (1935); C. **1937**, I. 2258; B. **75**, 291 (1942).

<sup>5)</sup> T. Reichstein und B. Koechlin, Helv. **27**, 553 (1944).

Wir haben zunächst die Darstellung der Phenäthylamine (I, V, XIX) durch Hydrierung der entsprechenden Nitrile bzw. Dinitrile mit *Raney*-Nickel in zahlreichen Versuchen nachgeprüft und teilweise verbessert. Am zweckmässigsten arbeitet man in mit Ammoniak gesättigtem Methylalkohol und hydriert unter Hochdruck, wömglich bei Zimmertemperatur. Ein Druck von 80 bis 100 Atm. ist günstig, um die Aldimstufe rasch zu überschreiten. Hohe Temperaturen werden zweckmässig vermieden, da sie die Kondensation zu sekundären Aminen begünstigen<sup>1</sup>). So erhielten wir Ausbeuten von 73—78% an Phenäthylamin<sup>2</sup>), m- und p-Phenyl- $\beta, \beta'$ -di-äthylamin (V, XIX). Die Amine wurden auch mit Kaliumcyanat in die gut kristallisierten Harnstoffderivate (VIII, XX, XXIV) übergeführt.

Das Hauptziel der Arbeit war die Desaminierung, wobei ein Ersatz der Aminogruppen durch Hydroxyl oder direkt durch Halogen erstrebt wurde.

I. Versuche mit Amylnitrit. Dieses Mittel wurde zwar schon vor 50 Jahren zur Herstellung fester Diazoniumsalze verwendet<sup>3</sup>), doch sind über seine Verwendung zur Desaminierung keine Angaben zu finden. Wir stellten fest, dass beim Erwärmen von Phenäthylamin-hydrochlorid mit 1,5 bis 2 Mol Amylnitrit eine heftige Reaktion eintritt, die mit 36% Ausbeute Phenäthylchlorid (III) ergibt, das in Form seines Iso-thioharnstoff-pikrates (IV) nachgewiesen wurde<sup>4</sup>). Daneben entsteht auch  $\beta$ -Phenäthylalkohol (II), der als 3,5-Dinitro-benzoat sowie in Form von dessen  $\alpha$ -Naphtylamin-Addukt nachgewiesen wurde. Es ist also vorwiegend ein Ersatz der Aminogruppe durch Chlor, in kleinerem Masse durch Hydroxyl eingetreten.

Bei der analogen Reaktion mit m-Phenyl- $\beta, \beta'$ -di-äthylamin (V) gingen wir nicht vom Hydrochlorid, sondern vom Acetat aus d. h. wir lösten das Amin in Eisessig und liessen überschüssiges Amylnitrit einwirken. Wegen eingetretener teilweiser Acetylierung wurde verseift und ein halb desaminiertes Produkt d. h. ein Aminalkohol der wahrscheinlichen Formel VI als Pikrat isoliert. Dasselbe Produkt erhielten wir später auch bei der Desaminierung mit Natriumnitrit in 50-proz. Essigsäure<sup>5</sup>).

<sup>1</sup>) Eine Übersicht über die verschiedenen Theorien der Nitril-hydrierung findet sich in der Diss. *B. Prijs*, Basel 1945.

<sup>2</sup>) Vgl. hierzu die Diskussion zwischen *M. Paty*, Bl. *Mém.* [5] 5, 1276 (1938); 9, 745 (1942), und *M. Fluchaire* und *F. Chambret*, Bl. [5] 9, 189 (1942); 11, 22 (1944). Wir schließen uns der Auffassung der letztgenannten Forscher an, zumal wir trotz Destillation aus alkoholischer Lösung im Vakuum eine Ausbeute bis 81% Phenäthylamin erzielten.

<sup>3</sup>) *E. Knoevenagel*, B. 28, 2048 (1895).

<sup>4</sup>) Dieser Nachweis von Alkylhalogeniden ist von *W. J. Levy* und *N. Campbell* beschrieben; Soc. 1939, 1442.

<sup>5</sup>) Über unsymmetrische Reaktionen in der m-Reihe vgl. *W. H. Gough* und *J. F. Thorpe*, Soc. 115, 1155 (1919).

II. Versuche mit Nitrosylchlorid. Die Desaminierung von primären aliphatischen Aminen durch Nitrosylchlorid zur direkten Überführung in die Chloride wurde bereits von *W. Solonina*<sup>1)</sup> sowie von *P. D. Bartlett* und *L. H. Knox*<sup>2)</sup> ausgeführt, wobei die letzteren Autoren 45% Ausbeute an Chlorid erreichten.

Die Reaktion muss in wasserfreien Medien durchgeführt werden. Da aber eine Molekel Wasser frei wird, ist eine teilweise Hydrolyse des Nitrosylchlorids zu Chlorwasserstoff und salpetriger Säure nicht zu umgehen; durch die eintretende Salzbildung wird also ein Teil desamins der Reaktion entzogen. Auch wurden bereits von *Solonina* gelegentlich anormale Produkte, z. B. ein Nitrosoderivat eines sekundärenamins festgestellt.

Bei der Einwirkung einer ätherischen Nitrosylchloridlösung auf Phenäthylamin (I) erhielten wir 38%  $\beta$ -Phenäthylchlorid (III). Ein Versuch mit m-Phenylendiäthylamin (V) ergab 24% Ausbeute an neutralem Öl, das aber nur etwa ein Viertel des erwarteten Chlorgehaltes aufwies und nicht frei von Stickstoff war. In der p-Reihe war die Ausbeute noch geringer.

III. Verwendung von Silbernitrit wurde zuerst von *E. Linnemann*<sup>3)</sup> empfohlen. Am Beispiel des Phenäthylaminhydrochlorids ist die Trennung und Bestimmung der Reaktionsprodukte bereits von *D. W. Adamson* und *J. Kenner*<sup>4)</sup> beschrieben. Unsere Versuche über die Einwirkung von Silbernitrit auf ein nitriertes Diamin (XXII) können hier übergangen werden, da sie zur Harzbildung führten.

IV. Versuche mit Natriumnitrit in Eisessig. Die Einwirkung von Natriumnitrit auf die Salze primärer Amine in wässriger Lösung ergibt neben dem gewünschten primären Alkohol eine ganze Reihe von Nebenprodukten<sup>5)</sup>. Einen Fortschritt brachte das 1930 veröffentlichte Patent der *I. G. Farbenindustrie AG.*<sup>6)</sup>, das mit 50-proz. Essigsäure in Abwesenheit von Mineralsäuren arbeitet und die Amine als Carbonate verwendet. Schon vorher hatte *D. D. van Slyke*<sup>7)</sup> bei der quantitativen Bestimmung der Aminogruppe einen Zusatz von Eisessig empfohlen. Bei dieser Art der Ausführung entsteht nicht nur der freie primäre Alkohol, sondern auch sein Acetylderivat, das nachträglich mit alkoholischer Kalilauge verseift werden kann. Nach dem erwähnten Patent konnte die Überführung von  $\beta$ -Phenäthylamin

1) C. 1898, II. 887.

2) Am. Soc. 61, 3184 (1939). *M. Struszynski* und *W. Swientoslawski* hatten das Reagens zur Darstellung fester Diazoniumsalze benützt; C. 1911, II. 1919.

3) A. 144, 129 (1867).

4) Soc. 1934, 843.

5) Vgl. *Houben*, die Methoden der organischen Chemie, 3. Auflage, Bd. III, 58ff. (1930), Bd. IV, 617ff. (1941); vgl. auch *S. P. L. Sörensen*, B. 43, 646 (1910), der die Einwirkung von Bariumnitrit auf Aminsulfat beschreibt.

6) D. R. P. 504861; C. 1930, II. 2053; Frdl. 16, 426.

7) B. 43, 3170 (1910); vgl. auch *W. H. Hartung* und *J. C. Munch*, Am. Soc. 51, 2262 (1929).

in  $\beta$ -Phenäthylalkohol in 50-proz. Essigsäure mit 89% Ausbeute durchgeführt werden.

In unserem Laboratorium wurde vor einigen Jahren von W. Müller<sup>1)</sup> durch Auftropfen von wässrigem Natriumnitrit in eine gekühlte Eisessiglösung von p-Phenylen-di-äthylamin (XIX) in guter Ausbeute ein farbloses Öl vom Sdp.<sub>11 mm</sub> 190—193° isoliert, das nach Monaten kristallisierte und annähernd auf die Formel des p-Phenylen-di-äthylalkohols stimmende Analysenwerte ergab<sup>2)</sup>. Mit Rücksicht auf die Tatsache, dass Acetylierungen schwer zu vermeiden sind, haben wir neuerdings den Versuch unter Anwendung der doppelten Eisessig-Menge wiederholt und erhielten das Diacetylderivat (XXI) des p-Phenylen-di-äthylalkohols<sup>3)</sup>, wenn auch nur mit 39% Ausbeute.

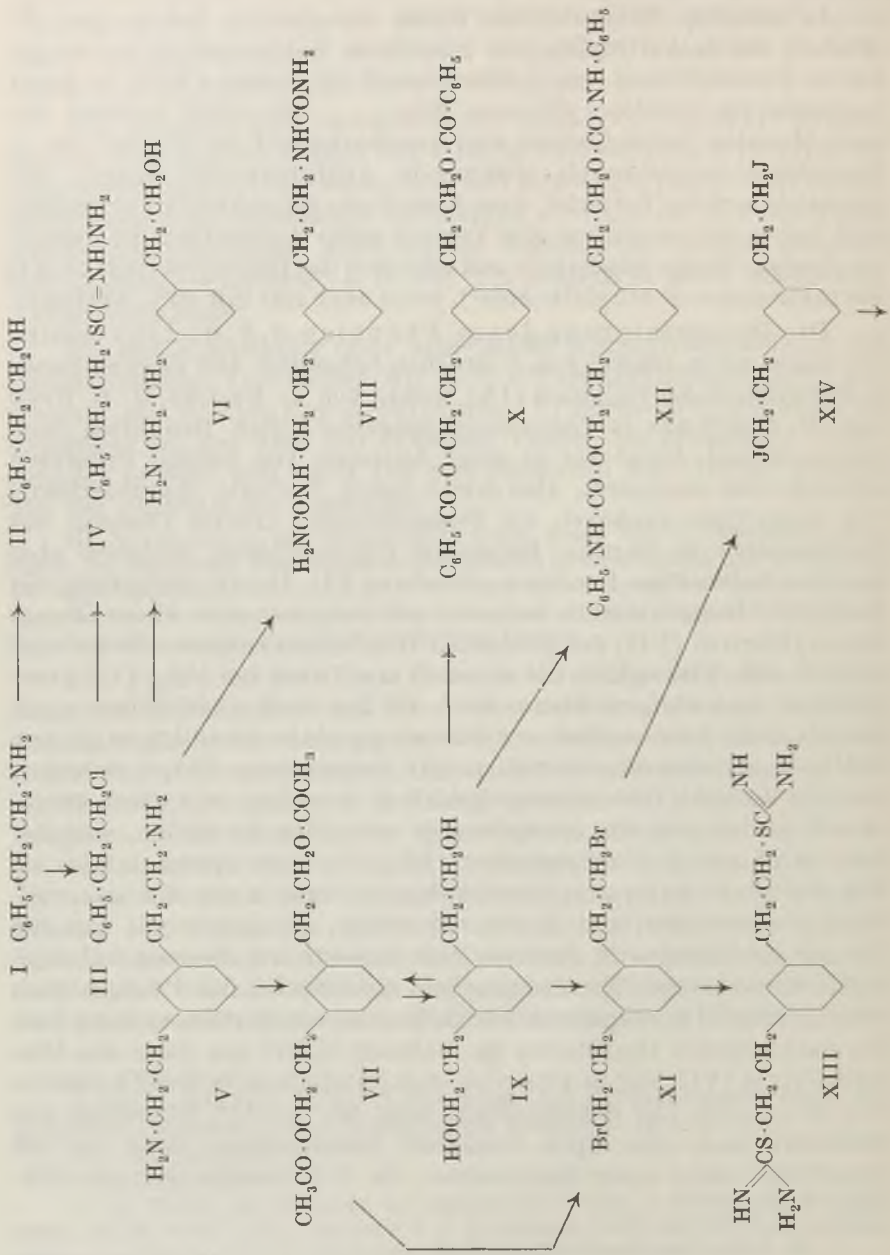
Die Desaminierung des m-Phenylen- $\beta, \beta'$ -di-äthylamins (V) haben wir in zahlreichen Versuchen behandelt. Der zu erwartende m-Phenylen-di-äthylalkohol (IX) wurde von L. Ruzicka, J. B. Buijs und M. Stoll<sup>4)</sup> aus m-Phenylen-di-essigester durch Reduktion nach Bouveault und Blanc nur in einer Ausbeute von einigen Prozenten erhalten und analysiert, aber nicht durch Derivate charakterisiert. Wir versuchten zunächst, die Desaminierung unseres Diamins mit Natriumnitrit in 50-proz. Essigsäure durchzuführen, erhielten aber nur eine halbseitige Reaktion (Substanz VI). Durch Steigerung der Essigsäure-Konzentration konnten wir zunächst eine kleine Menge Diacetylderivat (VII) des gesuchten Di-alkohols isolieren. Es ist eine farblose zähe Flüssigkeit, die unter 12 mm Druck bei 173—175° übergeht und nach einigem Stehen bei -15° fest wird. Schliesslich ergab sich, dass die Anwesenheit von Wasser geradezu schädlich ist, indem sich in wasserreicheren Systemen halb desaminierte Körper ausscheiden und dadurch der weiteren Reaktion entziehen. Vor allem erwies es sich als sinnlos, die Acetylierung vermeiden zu wollen, weil der freie m-Phenylen-di-äthylalkohol (IX), wie sich später zeigte, im Vakuum nicht unzersetzt destillierbar ist. Man muss ihn also vollständig acetylieren; um dies zu erreichen, behandeln wir nun die Lösung des Diamins in ziemlich viel wasserfreiem Eisessig mit konzentrierter wässriger Nitritlösung und unterwerfen das Produkt noch einer Nachacetylierung durch kurzes Kochen mit Essigsäure-anhydrid. Die nachfolgende Destillation im Vakuum liefert uns dann das Diacetylderivat (VII) des m-Phenylen-di-äthylalkohols in einer Ausbeute von 62% d. Th. Der Schmelzpunkt liegt bei 10—11°. Allerdings war qualitativ noch eine Spur Stickstoff nachzuweisen, doch war sie quantitativ nicht mehr bestimmbar; die C-H-Analyse gab die richtigen Werte.

1) W. Müller, Diss. Basel 1937, S. 90, 91.

2) Eine Prüfung auf Stickstoff war damals unterblieben, ebenso eine Bestimmung des Schmelzpunktes.

3) P. Ruggli und W. Theilheimer, Helv. 24, 907 (1941).

4) Helv. 15, 1225 (1932).







Durch Verseifen mit alkoholischer Kalilauge erhielt man den freien *m*-Phenylen-di-äthylalkohol (IX), der auch nach längerem Trocknen im Vakuum noch  $\frac{1}{4}$  Mol Wasser zurückhielt. Das entsprechende Dibenzoylderivat (X) krystallisierte bisher nicht; zur Charakterisierung eignet sich am besten das mit Phenylisocyanat erhältliche gut krystallisierende Di-phenyl-urethan (XII) vom Smp. 133°. Die Mischprobe mit dem bei 137° schmelzenden Di-phenyl-urethan des isomeren  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Di-alkohols<sup>1)</sup> ergab Verschiedenheit; daraus geht hervor, dass keine Umlagerung bei der Desaminierung eingetreten ist und tatsächlich der  $\beta$ ,  $\beta'$ -Di-alkohol (IX) vorliegt.

Die Umsetzungen des *m*-Phenylen- $\beta$ ,  $\beta'$ -di-äthylalkohols mit Halogenwasserstoff wurden alle durch längeres Erhitzen im Einschmelzrohr bei 100° durchgeführt. Der freie Di-alkohol (IX) setzt sich hierbei mit konz. wässriger Salzsäure nur langsam um, so dass man auch nach 16 Stunden erst zwei Drittel des gewünschten Chlorgehaltes findet. Dies hängt wohl teilweise mit der Schwerlöslichkeit des einseitig chlorierten Produkts in Wasser zusammen.

Am glattesten verlief der Umsatz des Di-alkohols in Form seines leichter zugänglichen Di-acetylderivates (VII) mit Bromwasserstoff-Eisessig, wobei das *m*-Phenylen- $\beta$ ,  $\beta'$ -di-äthylbromid (XI) als farbloses, nicht krystallisierendes Öl erhalten wurde. Es lässt sich nur im Hochvakuum unzersetzt destillieren. Das verwendete Diacetylderivat (VII) wird am besten durch Verseifung, Behandlung mit Salzsäure und Reacetylierung des Di-alkohols von Resten stickstoffhaltiger Substanzen befreit. Die Ausbeute an Dibromderivat (XI) beträgt etwa 80%; bezogen auf *m*-Xylol d. h. über sämtliche Zwischenstufen hinweg beträgt sie 6,8%.

Das Dibromderivat (XI) wurde mit Natriumjodid in das *m*-Phenylen-di-äthyljodid (XIV) übergeführt, das ebenfalls nicht krystallisierte und daher in Form des gut krystallisierenden Di-isochinoliniumderivates (XVI) charakterisiert wurde.

Mit Rücksicht auf das eingangs gestellte Problem wurden die meisten der in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen der Nitrierung unterworfen. Das  $\omega$ ,  $\omega'$ -Dibrom-*m*-xylol spaltet hierbei Bromionen ab, wie dies früher bereits<sup>2)</sup> für das Tetrabromid des *m*-Divinylbenzols festgestellt wurde. Das *m*-Phenylen- $\beta$ ,  $\beta'$ -di-äthylbromid (XI) spaltet bei vorsichtiger Nitrierung keine Bromionen ab und gibt bei 6-tägiger Nitrierung in der Kälte einen Körper, der wenigstens zum kleinen Teil krystallisiert. Die Nitrierung, welche in einer folgenden Arbeit weiter untersucht werden soll, hat wenigstens mit Sicherheit ergeben, dass bei den zweiwertigen Verbindungen  $\beta$ -ständiges Brom die Nitrierung verträgt<sup>3)</sup>,  $\alpha$ -ständiges hingegen nicht. Vom ein-

<sup>1)</sup> P. Ruggli und W. Theilheimer, Helv. 24, 912 (1941).

<sup>2)</sup> P. Ruggli und K. Knecht, Helv. 27, 1111 (1944).

<sup>3)</sup> Bestätigt durch P. Ruggli und W. Theilheimer, Helv. 24, 909 (1941).

fachen Benzylchlorid ist ja bekannt, dass die Nitrierung glatt und hauptsächlich nach der p- und o-Stellung verläuft. Auch bei  $\beta$ -Halogeniden sollte o, p-Nitrierung eintreten<sup>1)</sup>.

Vom m-Phenylen-di-acetonitril wurde bereits früher<sup>2)</sup> ein Mononitroderivat gefasst. Stärkere Nitrierung ergibt Verseifung zu wasserlöslichen Körpern. Wir bringen im exp. Teil die bisher nur in der Diss. *B. B. Bussemaker*<sup>3)</sup> beschriebene Darstellung des 4,6-Dinitrophenylen-1,3-di-äthylamins und seine Isolierung als Dibenzoylderivat (XV), ferner die dort beschriebene Reduktion zum entsprechenden Diamin (XVIII) und Nitro-amin (XVII) sowie die entsprechenden Acetylderivate. Die Desaminierung des nicht benzoilylierten Nitrierungsproduktes scheiterte an der leichten Verharzung. Dasselbe war der Fall beim Mononitro-p-phenylen-di-äthylamin<sup>4)</sup> (XXII), als dessen Sulfat mit Bariumoxyd in Eisessig und anschliessend mit Nitrit behandelt wurde. Die freien Nitro- $\beta$ ,  $\beta'$ -di-amine scheinen sehr empfindlich zu sein.

### Experimenteller Teil.

#### $\beta$ -Phenyl-äthylamin (I).

Abweichend von einigen neueren Vorschriften<sup>5)</sup> führten wir die Hydrierung des Benzylcyanids in ammoniakalischer Lösung<sup>6)</sup> durch, wobei wir statt Äthylalkohol Methanol<sup>7)</sup> verwendeten, das ein besseres Lösungsvermögen für Ammoniak hat.

150 cm<sup>3</sup> Methanol werden bei 0° mit Ammoniak gesättigt und mit 23,4 g Benzylcyanid (0,2 Mol) versetzt. Nach Zugabe von *Raney*-Nickel hydriert man bei einem Wasserstoffdruck von anfangs 90 Atm. bei Zimmertemperatur 3½ Stunden lang, bis der Druck konstant geworden ist. Der Katalysator wird durch ein mit Tierkohle gedichtetes Filter abgesaugt und der Methylalkohol auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand wird bei gewöhnlichem Druck fraktioniert, wobei nach einem kleinen Vorlauf 18,3 g rohes Phenäthylamin bei 196—215° übergehen.

Der Kolbenrückstand enthält neben sekundärer Base noch etwas Phenäthylamin; er wird mit Salzsäure erwärmt und warm filtriert. Beim Erkalten krystallisiert das Hydrochlorid des entsprechenden sekundären Amins. Es wird abgesaugt, in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt, Smp. 260°. Die Ausbeute beträgt 0,7 g oder 3%.

In dem wässrigen Filtrat, das nach Absaugen des Di-phenäthylamin-hydrochlorids übrig bleibt, ist noch leichter lösliches Hydrochlorid des primären Amins enthalten. Das

1) Nitrierung von Phenäthylbromid: *E. L. Foreman* und *S. M. McElvain*, *Am. Soc.* **62**, 1435 (1940); *K. H. Slotta* und *W. Altner*, *B.* **64**, 1510 (1931); Phenäthylchlorid: *E. Ferber*, *B.* **62**, 183 (1929). Nitrierung von Benzylhalogeniden: *B. Flürscheim* und *E. L. Holmes*, *Soc.* **1928**, 1607 und frühere Literatur.

2) Diss. *B. B. Bussemaker*, Basel 1937, S. 6, 26. Die Nitrogruppe steht vielleicht in 2-Stellung, d. h. zwischen den Seitenketten, da ein Hydrierungsversuch negativ verlief.

3) Diss. *B. B. Bussemaker*, S. 35, 36 (Basel 1937).

4) *P. Ruggli* und *W. Müller*, *Helv.* **20**, 192 (1937), haben es als Sulfat und Dibenzoylderivat analysiert.

5) Vgl. die zitierten Arbeiten von *M. Fluchaire* und *F. Chambret* sowie von *M. Paty*. Die von ersteren Autoren neuerdings beschriebene Trennung von Phenäthylamin und Di-phenäthylamin stimmt im wesentlichen mit unserm Verfahren überein.

6) Vgl. *Mignonac*, *C.* **1929**, I. 1046, 1613; **1932**, I. 1715; *Frdl.* **17**, 797.

7) *Du Pont, de Nemours & Cie.*, *E. P.* 490922; *C.* **1939**, I. 2871; *W. Huber*, *Am. Soc.* **66**, 876 (1944).

wässrig-saure Filtrat wird daher mit dem Phenäthylamin-Destillat vereinigt, mit Salzsäure angesäuert und etwas unverändertes Benzyleyanid durch Ausäthern entfernt. Die wässrige Lösung wird zur Trockne eingedampft und hinterlässt 25,5 g oder 81% Phenäthylaminhydrochlorid, das nach Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol bei 217° schmilzt (Lit. 217°). Reinausbeute 23 g oder 73% d. Th.

Direkte Überführung von Phenäthylamin (I) in Phenäthylchlorid (III).

a) Mit Nitrosylchlorid. Versetzt man eine ätherische Lösung von Phenäthylamin (I) bei  $-10^{\circ}$  bis  $0^{\circ}$  mit ätherischer Nitrosylchloridlösung in kleinen Portionen bis zur sauren Reaktion auf Lackmuspapier, so beobachtet man eine Gasentwicklung und die Ausscheidung eines weissen Niederschlags. Letzterer wird durch Zugabe von Wasser gelöst. Die übliche Aufarbeitung ergibt 38% Phenäthylchlorid vom Sdp.  $194^{\circ}$ .

b) Mit Amylnitrit. 10,6 g Phenäthylaminhydrochlorid werden mit 11,8 g Amylnitrit im Kolben unter ständigem Rühren erwärmt, wobei heftige Stickstoffentwicklung eintritt. Während die Wasserbadtemperatur auf höchstens  $45^{\circ}$  gesteigert wird, erwärmt sich der Kolbeninhalt bis auf  $60^{\circ}$ . Bei zu lebhafter Reaktion muss gekühlt werden. Wenn sich das gesamte Hydrochlorid in eine klare gelbliche Lösung verwandelt hat, beendet man die Reaktion durch halbstündiges Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss, wobei nochmals eine lebhaftere Gasentwicklung eintritt.

Nun wurde zunächst unter gewöhnlichem Druck destilliert, während die Badtemperatur bis auf  $134^{\circ}$  gesteigert wurde. Es gingen Wasser, Amylalkohol und etwas Salzsäure über. Die weitere Destillation bei 11 mm Druck ergab noch 3,2 g Amylalkohol, Sdp.  $11\text{ mm } 40,5^{\circ}$  und anschliessend 3,2 g unreines Phenäthylchlorid (III) vom Sdp.  $11\text{ mm } 76,5^{\circ}$ . Der Siedepunkt unter gewöhnlichem Druck lag bei  $197^{\circ}$  (Lit.  $190-200^{\circ}$ ). Die Substanz zeigte einen zu niedrigen Chlorgehalt, enthielt also wohl etwas Phenäthylalkohol. Sie konnte aber durch Umsatz mit Thioharnstoff und anschliessendem Zusatz von Pikrinsäure nach *Levy* und *Campbell*<sup>1)</sup> in das entsprechende Phenäthyl-iso-thiuronium-pikrat (Pikrat von IV) übergeführt werden, woraus sich eine Ausbeute von 36%  $\beta$ -Phenäthylchlorid (III) bezogen auf umgesetztes Hydrochlorid berechnet. — Es wurden noch höher siedende Fraktionen (Sdp.  $11\text{ mm } 102-124^{\circ}$ ) aufgefangen, in denen  $\beta$ -Phenäthylalkohol durch Überführung in sein 3,5-Dinitro-benzoat nachgewiesen wurde.

Die direkte Desaminierung des Phenäthylamins mit Amylnitrit ist also gelungen, doch ist sie wegen der Entstehung mehrerer Produkte (Phenäthylchlorid und Phenäthylalkohol) und der damit zusammenhängenden mühsamen Reinigung praktisch nicht empfehlenswert.

### 3,5-Dinitro-benzoat des $\beta$ -Phenäthylalkohols.

Dieses Präparat wurde aus reinem  $\beta$ -Phenäthylalkohol zu Vergleichszwecken dargestellt; der Schmelzpunkt liegt bei  $106-107^{\circ}$ .

4,112 mg Subst. gaben  $0,313\text{ cm}^3\text{ N}_2$  ( $18^{\circ}$ , 733 mm)

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2$  Ber. N 8,61 Gef. N 8,86%

Versetzt man die ätherische Lösung dieser Substanz mit  $\alpha$ -Naphtylamin in 80-proz. Alkohol, so fällt ein roter Niederschlag aus, der nach Waschen mit 80-proz. Alkohol und Wasser bei  $102-103^{\circ}$  schmilzt.

### $\omega$ , $\omega'$ -Dibrom-m-xylol.

Die Darstellung erfolgte im wesentlichen nach der früheren Vorschrift von *P. Ruggli*, *B. B. Bussemaker* und *W. Müller*<sup>2)</sup>.

Die Substanz wurde noch durch ein Di-isothiuronium-pikrat (analog Formel IV und XIII) gekennzeichnet. 0,5 g Dibromxylol wurden mit 1 g Thioharnstoff und  $10\text{ cm}^3$  Alkohol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde 1 g Pikrinsäure zugegeben,

1) Soc. 1939, 1442.

2) Helv. 18, 616 (1935); dort frühere Literatur.

bis zur klaren Lösung gekocht und erkalten gelassen. Man erhielt 0,9 g Pikrat, das aus Eisessig in schönen grossen gelben Nadeln vom Zersp. 216—217° kristallisierte.

1,521 mg Subst. gaben 0,251 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 749 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 2 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 19,66 Gef. N 19,14%

#### m-Phenylen-β, β'-di-äthylamin (V).

Die Darstellung<sup>1)</sup> dieser Substanz wurde folgendermassen verbessert: 200 cm<sup>3</sup> Methylalkohol werden bei 0° mit Ammoniak gesättigt (etwa 2 Stunden) und nach Zugabe von 20 g m-Phenylen-di-acetonitril<sup>2)</sup> in den 750 cm<sup>3</sup> fassenden Glaseinsatz einer Hochdruck-Hydrierbombe gefüllt. Nach Zugabe von 3 Teelöffeln alkoholfuchtem Raney-Nickel und Verdrängen der Luft wird Wasserstoff mit 80—90 Atm. Druck eingefüllt und die Bombe auf dem Schüttelofen innerhalb einer Stunde auf 90—95° erwärmt. Dann lässt man unter weiterem Schütteln erkalten. Der Katalysator wird durch ein mit Tierkohle gedichtetes Filter abgesaugt und dreimal mit Methylalkohol nachgewaschen, worauf man unter Ausschluss von Kohlendioxyd (Natronkalkrohr) das Filtrat bei mässig vermindertem Druck im Bad bei 60° von Methylalkohol befreit. Die nachfolgende Destillation im Vakuum ergibt 16,3 g oder 78,5% d. Th. an reinem m-Phenylen-di-äthylamin (V) vom Sdp. 158—161° unter 14 mm Druck.

Harnstoffderivat (VIII). Einige Tropfen des Diamins wurden mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit überschüssiger Kaliumcyanatlösung versetzt. Am nächsten Tag wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und durch Umlösen aus heissem Wasser in schönen Krystallen vom Smp. 196—197° erhalten. Im Schmelzpunktsrohr zeigte sich etwas Wasser, auf das auch die Analyse hindeutet.

1,851 mg Subst. gaben 0,338 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17,5°, 742 mm)  
 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, 1 H<sub>2</sub>O Ber. N 20,88 Gef. N 20,95%

m-Phenylen-diäthylamin (V) und Amylnitrit. Dieser in der Dissertation näher beschriebene Versuch führte zu einem nicht kristallisierenden Öl, das ein schön kristallisiertes Monopikrat vom Smp. 270—273° gab. Nach dessen Stickstoffgehalt (14,6%) kann die Substanz einseitig Amin, anderseitig Alkohol sein (VI).

Dieselbe Substanz wurde, ebenfalls nur als Monopikrat, isoliert, wenn m-Phenylendiäthylamin in 50-proz. Essigsäure mit Natriumnitrit behandelt wurde. Diese Reaktion bildet eine Vorstufe zum nächsten Präparat.

#### Di-acetylderivat des m-Phenylen-β, β'-di-äthylalkohols (VII).

15 g m-Phenylen-di-äthylamin (V) werden unter Rühren und Eiskühlung in 130 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, wodurch die Temperatur auf etwa 50° steigt. Zunächst scheidet sich eine zähe glasige Masse ab, die sich beim Stehen oder gelinden Erwärmen wieder löst. Nun gibt man unter weiterer Eiskühlung und Rühren aus einem Tropftrichter eine Lösung von 25,2 g Natriumnitrit (4 Mol) in 44 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und reguliert die Geschwindigkeit des Zutropfens so, dass die Innentemperatur etwa 20° beträgt, jedenfalls nicht über 35° steigt. Während der etwa einstündigen Reaktionsdauer ist eine heftige Entwicklung von Stickstoff und nitrosen Gasen zu beobachten.

Nach Beendigung des Zutropfens erwärmt man die klare Lösung noch 35 Minuten auf dem Wasserbad, bis die Gasentwicklung beendet ist. Hierbei bleibt die Lösung klar. Dann versetzt man mit 150 cm<sup>3</sup> Wasser, wobei sich das Diacetylderivat in Öltropfen ausscheidet. Diese werden mit 100 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt, abgetrennt und der Äther durch portionenweise Zugabe von 25 g calc. Soda in 65 cm<sup>3</sup> Wasser unter jeweiligem Schütteln im Scheidetrichter neutralisiert. Man trocknet die abgehobene Ätherschicht eine Nacht lang über Natriumsulfat und destilliert auf dem Wasserbad, zuletzt

<sup>1)</sup> P. Ruggli, B. B. Bussemaker, W. Müller und A. Staub, *Helv.* **18**, 1392 (1935).

<sup>2)</sup> Das Dinitril wurde nach A. F. Tiley, *Soc.* **1926**, 514, dargestellt; wir erreichten nicht 90%, sondern 72,5% Ausbeute. W. H. Gough und J. F. Thorpe, *Soc.* **115**, 1157 (1919) hatten bei dieser Reaktion eine nur einseitige Nitrilbildung beobachtet.

im Vakuum, ab. Es hinterbleiben 15,7 g Öl, die vorläufig noch etwas Stickstoff enthalten. Zur Reinigung kocht man das Öl 5 Minuten mit 15 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid, um eventuell vorhandenen freien Alkohol in das destillierbare Diacetylderivat überzuführen. Bei der Destillation bei 13 mm geht zunächst Essigsäure-anhydrid, dann bei 179—181° das Diacetylderivat (VII) des m-Phenylen-di-äthylalkohols über. Ausbeute 14,2 g oder 62% d. Th. Es bleibt nur ein kleiner Rückstand (2 g) im Kolben zurück.

Nach zweitägigem Stehen bei -15° erstarrt die Substanz zu einer farblosen Krystallmasse, die bei 10—11° zu einer schwach gelblichen Flüssigkeit schmilzt. Qualitativ lässt sich noch eine Spur Stickstoff nachweisen, die aber quantitativ nicht mehr bestimmbar ist.

3,492 mg Subst. gaben 8,617 mg CO<sub>2</sub> und 2,311 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 67,18	H 7,25%
	Gef. „ 67,30	„ 7,40%

In zahlreichen Versuchen war zuvor geprüft worden, ob man die oben beschriebene Desaminierung mit weniger oder mit 50-proz. Essigsäure vornehmen könne. Sie gelingt dann schlechter, d. h. die Produkte enthalten dann nennenswerte Mengen Stickstoff. Vor allen Dingen ist dafür zu sorgen, dass etwa vorhandener freier (einseitiger oder beidseitiger) Alkohol vollständig acetyliert wird, da die alkoholischen Gruppen bei der Destillation Wasser abspalten; nur das Di-acetylderivat ist unzersetzt destillierbar.

#### m-Phenylen-β, β'-di-äthylalkohol (IX).

3 g destillierte Di-acetylverbindung (VII) werden in einem weiten Reagensglas unter ständigem Rühren mit 3 g Kaliumhydroxyd und 17 cm<sup>3</sup> Alkohol über einer Mikroflamme 1½ Stunden gekocht, wobei der verbrauchte Alkohol von Zeit zu Zeit erneuert wird. Ein Teil des Kaliumhydroxyds bleibt ungelöst; während des Kochens scheidet sich zudem noch Kaliumacetat ab. Nach Erkalten setzt man 10 cm<sup>3</sup> Äther hinzu und neutralisiert die gesamte Masse mit ätherischem Chlorwasserstoff<sup>1)</sup>, bis Lackmuspapier schwach gerötet, Kongopapier aber noch nicht gebläut wird. Nun wird das Salz abgesaugt und zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> Äther ausgekocht. Die gesamte Lösung wird 24 Stunden über Natriumsulfat getrocknet, worauf man Alkohol und Äther auf dem Wasserbad abdestilliert. Ein geringer Salzniederschlag wird bei dieser Gelegenheit abfiltriert. Zum Schluss wird das dickflüssige Öl vier Stunden auf dem Wasserbad im Vakuum entgast; Ausbeute 0,7 g.

Der entstandene Di-alkohol (IX) krystallisiert nicht und ist im Vakuum nicht ohne Zersetzung destillierbar. Er war nach der Analyse nicht ganz rein.

4,068 mg Subst. gaben 10,493 mg CO<sub>2</sub> und 3,082 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 72,26	H 8,49%
	Gef. „ 70,35	„ 8,48%

Der gefundene Wert würde einem Gehalt von ¼ Mol Wasser entsprechen.

Di-benzoylderivat (X). 0,3 g wurden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin unter Kühlung mit 0,9 g Benzoylchlorid versetzt<sup>2)</sup>, 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und in 30 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen. Das hellgelbe Öl wurde ausgeäthert, mit Calciumchlorid getrocknet und eine halbe Stunde auf dem Wasserbad evakuiert. Der Rückstand krystallisierte nicht und war daher nicht ganz rein.

4,676 mg Subst. gaben 12,987 mg CO<sub>2</sub> und 2,669 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 76,98	H 5,92%
	Gef. „ 75,75	„ 6,39%

<sup>1)</sup> In den ersten Versuchen neutralisierten wir mit konzentrierter wässriger Salzsäure, doch hat sich dies nicht bewährt, da der entstandene Dialkohol hartnäckig Wasser zurückhält.

<sup>2)</sup> Vgl. den analogen Versuch in der p-Reihe: P. Ruggli und W. Theilheimer, Helv. 24, 907 (1941).

Di-phenylurethan (XII). 1,1 g Di-alkohol (IX) wurden mit 1,5 g Phenylisocyanat 100 Minuten auf 130—140° erhitzt. Durch Anreiben mit wenig Benzol liessen sich aus der harten Masse 1,25 g Krystalle gewinnen, während der Rest durch Zusatz von Petroläther und längeres Stehenlassen gewonnen wurde. Nach Umlösen aus Methylalkohol schmilzt das Di-urethan bei 130—132°. Nach der Analyse ist es völlig rein.

4,401 mg Subst. gaben 11,499 mg CO<sub>2</sub> und 2,348 mg H<sub>2</sub>O

5,205 mg Subst. gaben 0,310 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 737 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 71,28 H 5,98 N 6,93%

Gef. „ 71,26 „ 5,97 „ 6,75%

Mit dem Di-phenylurethan des isomeren  $\alpha, \alpha'$ -Di-alkohols<sup>1)</sup> vom Smp. 137° gibt das Präparat bei der Mischprobe eine starke Erniedrigung; Mischsmp. 113—120°. Beide Urethane sind aus Benzol umkrystallisierbar.

#### m-Phenylen- $\beta, \beta'$ -di-äthylbromid (XI).

9,6 g im Vakuum destilliertes Diacetylderivat (VII) des m-Phenylen-di-äthylalkohols wurden mit 9 g Kaliumhydroxyd in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol durch 1½-stündiges Kochen unter ständigem Rühren und Ersatz des verdampfenden Alkohols verseift. Die gesamte Masse wurde — wie oben — mit ätherischem Chlorwasserstoff neutralisiert und der abgesaugte Salzniederschlag noch zweimal mit Äther ausgekocht. Die gesamte Äther-Alkohol-Lösung wurde nach Trocknen über Natriumsulfat abdestilliert, durch einstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad im Vakuum entgast und durch 15 Minuten langes Kochen mit 25 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid wieder acetyliert. Das nach Abdestillieren des Essigsäure-anhydrids im Vakuum destillierte Produkt (Sdp. 178—180° bei 12 mm) war stickstofffrei; Ausbeute 4,8 g. Diese verlustreiche Verseifung und Reacetylierung diente nur zur Reinigung und kann unterbleiben, wenn man das untenstehende Bromid durch Destillation im Hochvakuum reinigt.

4,6 g dieses Öls wurden mit 40 g bromwasserstoffgesättigtem Eisessig (*Kahlbaum*) im Einschmelzrohr 24 Stunden auf 100° erhitzt. Nach Erkalten wurde die nunmehr tiefgrüne Lösung auf eine Mischung von Eis und Sodalösung gegossen und durch weiteren Zusatz von Soda schwach alkalisch gemacht. Dann wurde ausgeäthert, der Äther mit etwas verdünnter Hydrogensulfatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Calciumchlorid und Abdestillieren hinterbleiben 4,8 g Öl (85% d. Th.). Da der Bromgehalt noch etwas zu niedrig war, wurde das Öl im Hochvakuum bei 0,05 mm destilliert, wobei die Substanz bei 110—119° Innentemperatur und 142—165° Badtemperatur überging.

6,987 mg Subst. gaben 8,934 mg AgBr

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub> Ber. Br 54,73 Gef. Br 54,41%

Das nahezu farblose Öl ist nicht zur Krystallisation zu bringen. Bei Anwendung ungereinigten Ausgangsmaterials hatten wir gelegentlich kleine Mengen Krystalle vom Rohsmp. 91—96° beobachtet, doch zeigten diese einen niedrigeren Bromgehalt (39,5%) und enthielten etwas Stickstoff (5%); sie sind danach vielleicht ein Addukt des acetylierten Diamins mit 2 Mol Bromwasserstoff. Geht man von gut gereinigten Ausgangsmaterialien aus, so entstehen diese Krystalle nicht; auf alle Fälle lassen sie sich durch Destillation im Hochvakuum entfernen.

#### Di-pikrat des m-Phenylen-di-(äthyl-iso-thiuroniums) (XIII).

0,5 g m-Phenylen-di-äthylbromid (XI) wurden mit 1 g Thioharnstoff in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol 2½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 1 g Pikrinsäure wurde wieder bis zur klaren Lösung erwärmt und dann erkalten gelassen. Beim Reiben mit dem Glasstab setzten sich 0,4 g gelber Niederschlag ab, der aus Eisessig in schönen Rhomben vom Smp. 215° erhalten wurde.

2,032 mg Subst. gaben 0,334 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 734 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 18,91 Gef. N 18,43%

<sup>1)</sup> P. Ruggli und W. Theilheimer, *Helv.* **24**, 912 (1941).

m-Phenylen- $\beta$ ,  $\beta'$ -di-äthyljodid (XIV).

Ähnlich wie in der p-Reihe<sup>1)</sup> wurden 0,5 g m-Phenylen-di-äthylbromid mit einer Lösung von 1,5 g Natriumjodid in 10 cm<sup>3</sup> Aceton 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Das ausgeschiedene Natriumbromid entsprach der berechneten Menge: 0,35 g. Aus dem Filtrat wurde das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen mit Calciumchlorid und Abdestillieren hinterblieben 0,25 g braunes Öl, das nicht krystallisierte und nicht analysiert wurde. Dass die gewünschte Substanz vorlag, zeigt die Überführung in die folgende Verbindung.

## Di-isochinolin-Addukt des m-Phenylen-di-äthyljodids (XVI).

Ein Tropfen des oben beschriebenen Öls wurde mit einem Tropfen Isochinolin mit dem Thermometer verrührt und über einer kleinen Flamme kurz bis auf 130—140° erwärmt, wobei sich ein gelber Körper ausschied, der mit Äther und Alkohol ausgekocht wurde. Das gelbliche Pulver zeigt den Smp. 257—258° und ist in Wasser löslich, wobei sich Jodid-ionen nachweisen lassen.

4,902 mg Subst. gaben 0,189 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22,5°, 736 mm)

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub> Ber. N 4,33 Gef. N 4,31%

## Versuche zu Darstellung von m-Phenylen-di-äthylchlorid.

a) Versuche, einen direkten Austausch der Aminogruppe im m-Phenylen-di-äthylamin (V) gegen Chlor mit Nitrosylchlorid durchzuführen, ergaben ein Öl, das nur den vierten Teil der erwarteten Chlormenge enthielt und noch stickstoffhaltig war.

b) Ähnlich wie bei der Darstellung des m-Phenylen-di-äthylbromids (XI) wurden Versuche ausgeführt, durch Erhitzen des Di-alkohols (IX) oder seiner Diacetylverbindung (VII) mit rauchender Salzsäure<sup>2)</sup> unter Zusatz von Eisessig im Rohr den Ersatz der Hydroxyl- bzw. Acetoxygruppen gegen Chlor durchzuführen, doch wurde der gewünschte Chlorgehalt nicht erreicht. Immerhin ist es nicht ausgeschlossen, dass bei Einsatz grösserer Mengen und längerem Erhitzen — bisher 20 Stunden — das Chlorderivat dargestellt werden kann.

## Nitrierungen.

$\omega$ ,  $\omega'$ -Dibrom-m-xylol löst sich in rauchender Salpetersäure (d = 1,52) bei 0—5° mit tieferer Farbe. Jeden Tag wurde eine Probe auf Eis gegossen, doch schieden sich auch nach 6 Tagen neben wenigen Flocken nur schmierige Produkte ab. Der Nachweis von Bromionen zeigte, dass gleichzeitig eine Verseifung der Seitenkette eintritt.

m-Phenylen-di-acetonitril. *B. B. Bussemaker*<sup>3)</sup> konnte mit kalter rauchender Salpetersäure ein Mononitroderivat isolieren bzw. mit Nitriersäure eine Verseifung feststellen. Wir erhielten beim Versuch einer Dinitrierung unter veränderten Bedingungen ausschliesslich wasserlösliche Produkte, was auf eine Hydrolyse der Nitrilgruppen hindeutet.

Diacetylderivat des m-Phenylen-di-äthylalkohols (VII). Wiederholte Nitrierungen dieses Acetats wurden bei tiefer Temperatur teils mit rauchender Salpetersäure, teils mit Nitriersäure vorgenommen. Nur im letzteren Falle wurden beim Aufgiessen auf Eis einmal feste Anteile, sonst immer nur ölige Produkte beobachtet.

m-Phenylen- $\beta$ ,  $\beta'$ -di-äthylbromid (XI). 1 g Substanz wurde bei 0 bis 5° unter Rühren in 10 cm<sup>3</sup> rauchende Salpetersäure (d = 1,52) eingetropt und anschliessend 12 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Von Zeit zu Zeit wurden Proben auf Eis gegossen, wobei anfangs ölige, vom 7. Tag an harzige Produkte ausfielen. Nach 12 Tagen war die anfangs rote Lösung nahezu farblos geworden. Sie wurde auf Eis gegossen und gab einen

<sup>1)</sup> *P. Ruggli* und *W. Theilheimer*, *Helv.* **24**, 909 (1941).

<sup>2)</sup> In der p-Reihe entstand aus dem Di-alkohol mit Eisessig-Chlorwasserstoff nur das Diacetylderivat; vgl. *P. Ruggli* und *W. Theilheimer*, *Helv.* **24**, 907 (1941).

<sup>3)</sup> *Diss. Bussemaker*, Basel 1937, S. 6, 26.



amorphen weissen Körper, der sich zu einem zähen Kuchen zusammenballte und auf Ton verschmierte. Durch Anreiben mit Lösungsmitteln waren höchstens Spuren von Krystallen erhältlich. Eine wesentliche Abspaltung von Bromionen trat nicht ein. Eine 6-tägige Nitrierung scheint günstiger zu sein, doch war die Befreiung der Krystalle von Öl bisher nicht möglich.

Dibenzoylderivat des 4,6-Dinitro-m-phenylen-diäthylamins<sup>1)</sup> (XV).

Die bisher nur in einer Diss.<sup>2)</sup> beschriebene 4,6-Dinitrierung sei im folgenden wiedergegeben: 5,5 g m-Phenylen-diäthylamin wurden portionenweise in 33 cm<sup>3</sup> gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei eine primär entstehende Fällung von Monosulfat durch Verreiben und gelindes Erwärmen wieder in Lösung gebracht wurde. Unter Kühlung mit Eis-Kochsalz wurden nun 15,4 cm<sup>3</sup> Salpetersäure (d = 1,52) hinzuge tropft, wobei die Innentemperatur zwischen 0 und 10<sup>o</sup> schwankte. Nach Stehen über Nacht wurde auf Eis gegossen. Da kein Niederschlag ausfiel, wurde unter Eiskühlung alkalisch gemacht<sup>3)</sup> und benzoyliert. Das in Klumpen ausgeschiedene Dibenzoylderivat liess sich durch Anreiben mit Alkohol reinigen; Ausbeute 11 g. Zur Analyse wurde dreimal aus Anisol umkrystallisiert; Smp. 238<sup>o</sup>.

3,930 mg Subst. gaben 9,050 mg CO<sub>2</sub> und 1,712 mg H<sub>2</sub>O

3,526 mg Subst. gaben 0,388 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23<sup>o</sup>, 740 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 62,34 H 4,76 N 12,12%

Gef. „ 62,80 „ 4,87 „ 12,45%

Die Hydrierung der Rohsubstanz in Alkohol-Essigester mit Nickelkatalysator nach H. Rupe führte nur einmal zum unten beschriebenen Diamin, in der Regel aber zum Nitro-aminokörper (XVII) vom Smp. 193—199<sup>o</sup> aus Anisol.

4,920 mg Subst. gaben 12,040 mg CO<sub>2</sub> und 2,460 mg H<sub>2</sub>O

4,564 mg Subst. gaben 0,515 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19,5<sup>o</sup>, 741 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 66,66 H 5,58 N 12,96%

Gef. „ 66,74 „ 5,59 „ 12,84%

Das Acetylderivat schmilzt bei 197<sup>o</sup>.

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 65,82 H 5,49 N 11,82%

Gef. „ 66,11 „ 5,52 „ 11,48%

Das 1,3-Di-(benzoylamino-äthyl)-4,6-diaminobenzol (XVIII) wurde am besten durch chemische Reduktion des Dinitrokörpers erhalten. Auf dem Wasserbad erwärmte man eine Lösung von 115 g krystallisiertem Eisen(II)-sulfat in 350 cm<sup>3</sup> Wasser mit einigen Tropfen 10-proz. Salzsäure und tropfte unter Rühren innert 20 Minuten aus zwei Tropftrichtern eine filtrierte Lösung von 10 g Dinitrokörper (XV) in 400 cm<sup>3</sup> Alkohol und gleichzeitig 115 cm<sup>3</sup> konz. wässriges Ammoniak ein. Dann wurde noch 2½ Stunden auf dem Wasserbad und eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Der abgesaugte schwarze Eisenschlamm wurde noch feucht im Soxhlet-Apparat 8 Stunden mit Aceton extrahiert. Nach dem Verjagen des Acetons bildete sich ein dunkles Öl, das vom überstehenden Wasser durch Dekantieren getrennt und mit Essigsäure-anhydrid versetzt wurde. Unter Erwärmen erstarrte das Produkt zu einer hellbraunen Masse, die in 100 cm<sup>3</sup> 66-proz. Essigsäure gelöst und nach Filtration mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt wurde. Am andern Tag wurden die weissen Krystalle abgesaugt und mit Alkohol gewaschen; Smp. 245—246<sup>o</sup>, Ausbeute 5 g. Es liegt das Di-acetylderivat der oben genannten Verbindung vor.

4,595 mg Subst. gaben 11,345 mg CO<sub>2</sub> und 2,480 mg H<sub>2</sub>O

3,594 mg Subst. gaben 0,354 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22<sup>o</sup>, 747 mm)

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 69,13 H 6,17 N 11,52%

Gef. „ 68,91 „ 6,18 „ 11,20%

<sup>1)</sup> Die 4,6-Stellung der Nitrogruppen ist wahrscheinlich, wurde aber nicht exakt bewiesen; vgl. hierzu die katalytische Hydrierung.

<sup>2)</sup> B. B. Bussemaker, Basel 1937, S. 11, 35—40.

<sup>3)</sup> Neuerdings haben wir die freie Base nach reichlicher Zugabe von Natronlauge ausfällen und ausäthern können, doch trat beim Desaminierungsversuch Verharzung ein.

Das freie Diamin (ohne Acetyl-, aber mit Benzoylgruppen), das durch katalytische Reduktion erhalten war, zeigte den Smp. 234—235°, wurde aber nicht ganz rein erhalten. Es wurden endlich mit Salzsäure auf dem Wasserbad auch die Benzoylgruppen abgespalten. Das entstandene Hydrochlorid war aber sehr hygroskopisch.

$\omega, \omega'$ -Dibrom-p-xylol.

Die Ausbeute bei der Bromierung des p-Xylols<sup>1)</sup> konnte durch langsames Zutropfen des Broms wesentlich verbessert werden.

Di-isothiuronium-dipikrat. 0,5 g Dibrom-p-xylol wurden mit 1 g Thioharnstoff in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol 2½ Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 1 g Pikrinsäure wurde nochmals aufgeköcht, wobei keine Lösung eintrat, und abgesaugt. Ausbeute 1 g, Zersp. 235°.



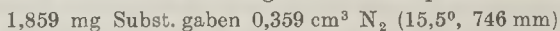
p-Phenylen- $\beta, \beta'$ -di-äthylamin (XIX).

Durch Umsatz von Dibromxylol mit Kalium- oder Natriumcyanid nach A. F. Tiley<sup>2)</sup> wurde das p-Phenylen-di-acetonitril dargestellt; wenn man das ausgefallene Produkt aus Benzol statt aus Alkohol umkrystallisiert, erübrigt sich das Aufnehmen der Mutterlauge-Produkte in Äther<sup>3)</sup>.

Da die Ausbeute bei der Hydrierung des Dinitrils zu p-Phenylen-di-äthylamin<sup>4)</sup> inzwischen von 57% auf 75% gesteigert werden konnte, sei die neuere Vorschrift kurz wiedergegeben. 13,1 g reines p-Phenylen-di-acetonitril werden in 150 cm<sup>3</sup> bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Methylalkohol gelöst, mit zwei Teelöffeln alkohol-feuchtem Raney-Nickel versetzt und bei einem Anfangsdruck von 90 Atm. Wasserstoff geschüttelt. Innert 80 Minuten wird auf 60—65° erhitzt und dann unter weiterem Schütteln erkalten gelassen. Nach Absaugen des Katalysators über einem mit Tierkohle gedichteten Papierfilter werden Glaseinsatz und Katalysator zweimal mit je 25 cm<sup>3</sup> Methylalkohol ausgewaschen. Der gesamte Methylalkohol wird in einem 100 cm<sup>3</sup>-Säbelkolben in einem langsam auf 50° erwärmten Bad unter vermindertem Druck abdestilliert (3 Stunden), wobei die Kapillare mit einem Natronkalkrohr verbunden ist. Das verbleibende hellgelbe Öl wird im Hochvakuum destilliert; Sdp. 116° bei 0,9 mm, 110° bei 0,7 mm. Die Ausbeute beträgt 10,3 g oder 75% d. Th. Die farblose Flüssigkeit erstarrt im Eisschrank zu einer schneeweissen, eisblumenartigen Masse vom Smp. 36°. Die Substanz ist sorgfältig vor Kohlendioxyd zu schützen.

Das Di-sulfat wurde von P. Ruggli und W. Müller<sup>5)</sup> beschrieben.

Der entsprechende Di-harnstoff (XX) entsteht, wenn man das Diamin mit Salzsäure neutralisiert und nach Zusatz von überschüssiger Kaliumcyanatlösung aufkocht. Die schönen Krystalle werden mit Wasser gewaschen; Zersp. 228°.



Diacetylderivat (XXI) des p-Phenylen-di-äthylalkohols.

Der p-Phenylen-di-äthylalkohol wurde von S. Sabatay<sup>6)</sup> sowie von P. Ruggli und W. Theilheimer<sup>7)</sup> durch Reduktion des p-Phenylen-di-essigesters nach Bouveault dargestellt; letztere Autoren stellten auch das Diacetylderivat dar. Die uns hier interessierende Darstellungsmöglichkeit durch Desaminierung von p-Phenylen-di-äthylamin (XIX)

<sup>1)</sup> Literatur bei P. Ruggli und W. Theilheimer, Helv. 24, 906 (1941).

<sup>2)</sup> Soc. 1926, 515.

<sup>3)</sup> Vgl. Diss. W. Theilheimer, S. 26; Basel 1940.

<sup>4)</sup> P. Ruggli, B. B. Bussemaker, W. Müller und A. Staub, Helv. 18, 1393 (1935). Vgl. auch das F. P. 866 545, bzw. Schw. Pat. 216 688 der Société des Usines chim. Rhône-Poulenc, C. 1942, II. 99, das statt Ammoniak einen Zusatz von Natronlauge empfiehlt.

<sup>5)</sup> Helv. 20, 192 (1937).

<sup>6)</sup> C. r. 192, 1109 (1931).

<sup>7)</sup> Helv. 24, 906 (1941).

ist bereits in der Diss. *W. Müller*<sup>1)</sup> kurz beschrieben. Bei der Behandlung von 5 g Diamin in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 8,5 g Natriumnitrit (4 Mol) in 12 cm<sup>3</sup> Wasser erhielt er bei blosser Wasserkühlung ein Öl, dessen Analyse auf weitgehende Acetylierung des entstandenen Di-alkohols hindeutet, während er in einem zweiten Versuch unter Eis-Kochsalzkühlung ein Öl vom Sdp. 190—193° unter 11 mm Druck erhielt, dessen noch nicht publizierte Analyse annähernd auf den reinen Di-alkohol (XXIII) stimmt; sie stimmt übrigens genau mit den von *Sabetay* gefundenen Werten überein.

4,682 mg Subst. gaben 12,343 mg CO<sub>2</sub> und 3,809 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 72,29 H 8,43%  
 Gef. „ 71,90 „ 9,10%

Leider wurde der Schmelzpunkt des nach Monaten krystallisierenden Produkts nicht bestimmt (nach *Sabetay* 86°).

Unser Versuch wurde ebenfalls unter Eis-Kochsalzkühlung, jedoch mit der doppelten Eisessigmenge durchgeführt und lieferte daher das Diacetylderivat (XXI). 5,5 g p-Phenylendi-äthylamin (XIX) wurden in 44 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und zur klaren Lösung 9,4 g (4 Mol) Natriumnitrit in 13,5 cm<sup>3</sup> Wasser unter Rühren zugetropft, wobei die Innentemperatur bis 20° stieg. Die klare Lösung wurde nach Zusatz von 50 cm<sup>3</sup> Wasser ausgeäthert, der Äther mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und abdestilliert. Es blieben 5 g noch Stickstoff enthaltendes Öl zurück. Bei der Destillation unter 12 mm Druck gingen bis 174° 3,3 g oder 39% d. Th. eines stickstofffreien Körpers über, der nach dreitägigem Stehen bei -15° erstarrte und nach Trocknen auf Ton bei 60—61° schmolz, während *P. Ruggli* und *W. Theilheimer*<sup>2)</sup> bei ihrem auf andern Wege dargestellten und umkrystallisierten Präparat den besseren Smp. 64—65° fanden. Die Analyse stimmt auf das gesuchte Diacetyl-derivat.

4,282 mg Subst. gaben 10,512 mg CO<sub>2</sub> und 2,762 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 67,18 H 7,25%  
 Gef. „ 67,02 „ 7,22%

#### Versuche mit Nitro-p-phenylen-β, β'-di-äthylamin (XXIV).

Das p-Phenylendi-äthylamin-sulfat wurde nitriert und als Di-sulfat des Mononitro-diamins (XXII) isoliert<sup>3)</sup>. Die Versuche zur Darstellung der freien Nitro-diaminbase zeigten zunächst, dass sie weder durch Destillation noch durch Ausäthern — offenbar wegen starker Hydrophilie — gewonnen werden kann. Wir gingen daher zum wasserfreien System über: 2 g Nitro-diamin-sulfat wurden mit 1,5 g gepulvertem Bariumoxyd verrieben und mit 50 cm<sup>3</sup> reinem<sup>4)</sup> Tetrachlorkohlenstoff 12 Stunden gekocht. Von der rotgewordenen milchigen Suspension wurde eine Probe filtriert und der beim Eindampfen verbleibende Tropfen durch Benzoylierung zum bekannten Dibenzoyl-derivat<sup>5)</sup> als freies Nitro-p-phenylen-di-äthylamin erkannt. Die Hauptmenge der filtrierten Tetrachlorkohlenstofflösung hinterliess eine kleine Menge braunes Öl, das frei von Sulfat war und sich in verdünnter Salzsäure farblos löste. Da der grössere Teil des Nitro-diamins in Tetrachlorkohlenstoff ungelöst geblieben war, wurde der Filterrückstand mit Äther (oder besser Aceton) ausgezogen. Aus dem Filtrat erhielt man schöne, fast farblose Krystalldrusen des freien Nitro-diamins, die in Wasser mit alkalischer Reaktion löslich waren und weder Barium- noch Sulfat-ionen enthielten. Sie färbten sich an der Luft bald rot.

Hydrochloride: Eine alkoholisch-wässrige Lösung des Nitro-diamin-sulfats wurde mit Bariumchloridlösung versetzt, bis sich der Niederschlag nicht mehr vermehrte. Die nach Eindampfen verbleibende, teilweise krystallisierte Substanz wurde in warmem Alkohol unter Zusatz von etwas Wasser gelöst. Nach Zugabe von Äther fiel ein weisses

<sup>1)</sup> Basel 1937, S. 90—91.

<sup>2)</sup> Helv. **24**, 906 (1941).

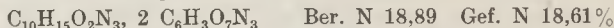
<sup>3)</sup> *P. Ruggli* und *W. Müller*, Helv. **20**, 192 (1937).

<sup>4)</sup> Mit methylalkoholischem Kaliumhydroxyd von Schwefelkohlenstoff befreit.

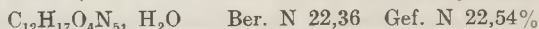
<sup>5)</sup> Helv. **20**, 192 (1937).

Pulver vom Zersp. 270° aus, dessen Stickstoffgehalt auf ein Trihydrochlorid hinweist (Ber. N 13,19; Gef. N 12,96%). Bei anderer Aufarbeitung (vgl. Diss.) erhielten wir ein Mono-hydrochlorid (Ber. N 17,1; Gef. 16,9%) vom Zersp. 170—175°, das beim Einleiten von Chlorwasserstoff in seine alkoholische Lösung wieder in das Trihydrochlorid vom Zersp. 270° überging.

Pikrat. Das Hydrochlorid vom Zersp. 270° wurde in Wasser gelöst und durch Zugabe von Pikrinsäure ein gelbes Pikrat vom Zersp. 213° erhalten.



Harnstoff-derivat (XXIV). Das Hydrochlorid vom Zersp. 270° wurde in Wasser gelöst und mit Kaliumcyanat versetzt. Nach zwei Tagen wurden die entstandenen schönen Krystalldrüsen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet; Smp. 181—182°. Die Verbindung enthält (ähnlich wie Substanz VIII) 1 Mol Krystallwasser.



Ein Desaminierungsversuch mit dem Sulfat des Nitro-diamins, das mit Bariumoxyd in Eisessig umgesetzt, und unter massiger Kühlung mit Natriumnitritlösung behandelt wurde, lieferte nur ein dunkles Harz.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

### 87. Indirubine et indileucine

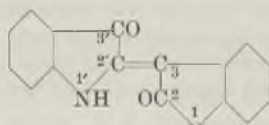
par Henri de Diesbach et Franz-Xaver Wiederkehr.

(24 IV 45)

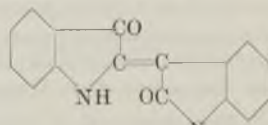
L'indirubine ou rouge d'indigo a surtout été étudié au point de vue tinctoriel. Sa solidité étant insuffisante, on a essayé de l'améliorer par l'introduction de substituants. *G. Engi* y a réussi en bromurant l'indirubine<sup>1)</sup>.

Le but du présent travail était d'appliquer certaines réactions connues pour l'indigo, à l'indirubine pour se rendre compte des différences que pourraient provoquer la constitution différente des deux colorants.

Il a d'abord été constaté qu'à l'inverse de l'indigo, l'indirubine ne contient qu'un hydrogène actif (en position 1). Si l'on traite l'indirubine par le chlorure de benzoyle, seul ou en présence de pyridine, on obtient un dérivé monobenzoylé (I). En remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de phénylacétyle, on obtient également un dérivé monoacidulé (II). Ce dernier dérivé a été décrit par *G. Engi*<sup>2)</sup>, sans que sa constitution ait été déterminée.



I  $C_6H_5-CO$



II  $C_6H_5-CH_2-CO$

<sup>1)</sup> D.R.P. 192682; C. 1908, I, 575.

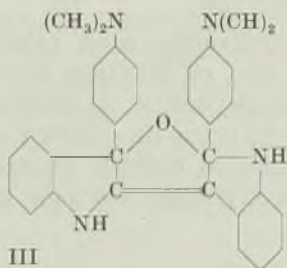
<sup>2)</sup> B.F. add. 17427.

On comprend alors au vu de ces formules que ces dérivés aciculés de l'indirubine ne peuvent subir des transformations subséquentes comme cela est le cas pour les dérivés analogues de l'indigo. En effet, dans la formule I le groupement phényle du reste benzoylé est trop éloigné de la double liaison médiane pour provoquer une cyclisation (formation de corps *Dessoulavy*) et dans la formule II le groupement méthylénique est trop éloigné du carbonyle en 3' pour se condenser avec lui (formation de rouges pour laques dans l'indigo).

On sait que dans la benzoylation de l'indigo par le chlorure de benzoylé en solution pyridinique il se forme d'abord du N,N'-dibenzoylindigo et que, si l'on prolonge l'opération, il se forme par une réaction encore inexpliquée, du tétrabenzoyl-leuco-indigo. Ce phénomène ne se produit pas avec l'indirubine pure, par contre si l'on se sert d'indirubine technique on obtient, non pas le dérivé I, mais de la tétrabenzoyl-leuco-indirubine. Il est possible que des impuretés agissent par catalyse comme cela est peut-être le cas pour l'indigo.

L'indirubine n'a qu'un hydrogène actif, la 1-benzoyl-indirubine n'a plus d'hydrogène actif, par contre la 1-phényl-indirubine a de nouveau un hydrogène actif, mais il n'est pas benzoylable; les deux groupements iminogènes de l'indirubine peuvent par contre être acétylés comme cela est le cas pour l'indigo. On obtient une N,N'-diacétyl-indirubine.

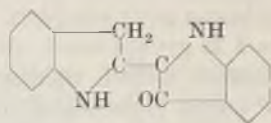
A. Haller et A. Guyot<sup>1)</sup> ont constaté que l'indigo donne avec la diméthylaniline en présence de chlorure d'aluminium un dérivé jaune orangé de formule  $C_{32}H_{30}ON_4$ . L'indirubine se comporte de même et donne un produit analogue jaune clair. Nous basant sur la formule probable admise par les deux auteurs précités, nous attribuons au nouveau dérivé la formule suivante:



S'il y a analogie dans le cas précédent, l'action de l'hydrazine sur l'indirubine diffère totalement de l'action de l'hydrazine sur l'indigo. W. Borsche et R. Meyer ont montré que l'hydrazine en solu-

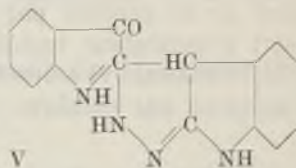
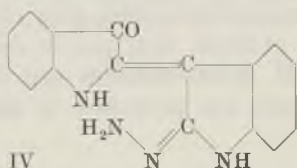
<sup>1)</sup> C. r. 144, 947 (1907).

tion alcaline aqueuse-alcoolique provoque une réduction de l'indigo en un nouveau dérivé que l'on appelle désoxy-indigo<sup>1)</sup>.

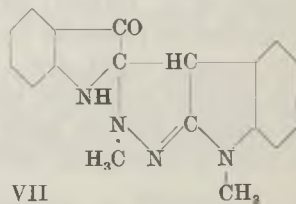
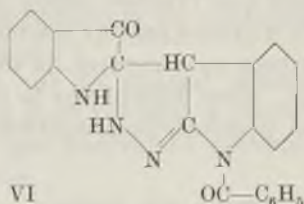


Dans les mêmes conditions, l'indirubine donne une hydrazone (IV) qui se modifie très rapidement pour donner par isomérisation un nouveau dérivé, le {3,4-[indolo(2,3)]- $\Delta^2$ -pyrazoline}-[3'-oxo-indoline]-spirane-5,2' (V).

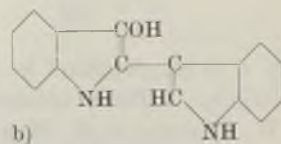
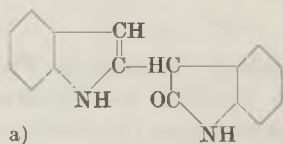
Cette réaction peut être mieux suivie en chauffant directement l'indirubine avec de l'hydrazine concentrée.



Chauffée avec du chlorure de benzoyle, la nouvelle substance donne un dérivé monobenzoylé (VI), le {3,4-[1-benzoyl-indolo(2,3)]- $\Delta^2$ -pyrazoline}-[3'-oxo-indoline]-spirane-5,2'. Par méthylation on obtient un dérivé diméthylé dont les groupements méthyle ne sont pas éliminables par l'acide iodhydrique. C'est la {3,4-[1'-méthyl-indolo(2,3)]- $\Delta^2$ -1-méthyl-pyrazoline}-[3'-oxo-indoline]-spirane-5,2' (VII).



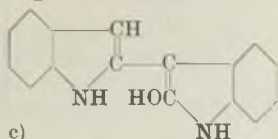
La réduction de l'indirubine a été effectuée par C. Forrer<sup>2)</sup> au moyen de poudre de zinc en solution d'acide acétique glacial et en présence d'acide chlorhydrique. Il appela le dérivé obtenu « indileucine ». Un atome d'oxygène du colorant a été remplacé par deux atomes d'hydrogène, mais la formule du nouveau dérivé n'est pas analogue à celle du désoxyindigo indiquée plus haut. Forrer a proposé deux formules:



<sup>1)</sup> B. 54, 2854 (1921).

<sup>2)</sup> B. 17, 975 (1884).

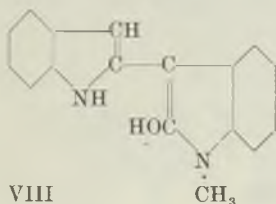
Nous démontrerons que la formule exacte est la suivante:



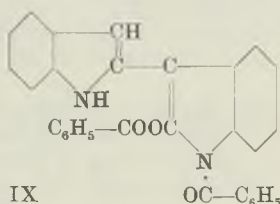
c)  
[2-oxy-indolo(3)]-indole(2).

L'indileucine possède trois atomes d'hydrogène actif, la formule a) est à rejeter et nous montrerons plus tard la préférence à donner à la formule c).

C. Forrer a méthylié l'indileucine et a admis que le groupement méthyle substituait l'atome d'hydrogène d'un groupement hydroxylique. Nous attribuons au dérivé méthylié la formule VIII. Par benzylation dans la pyridine on obtient un dérivé dibenzoylé auquel nous donnons la formule IX.



VIII



IX

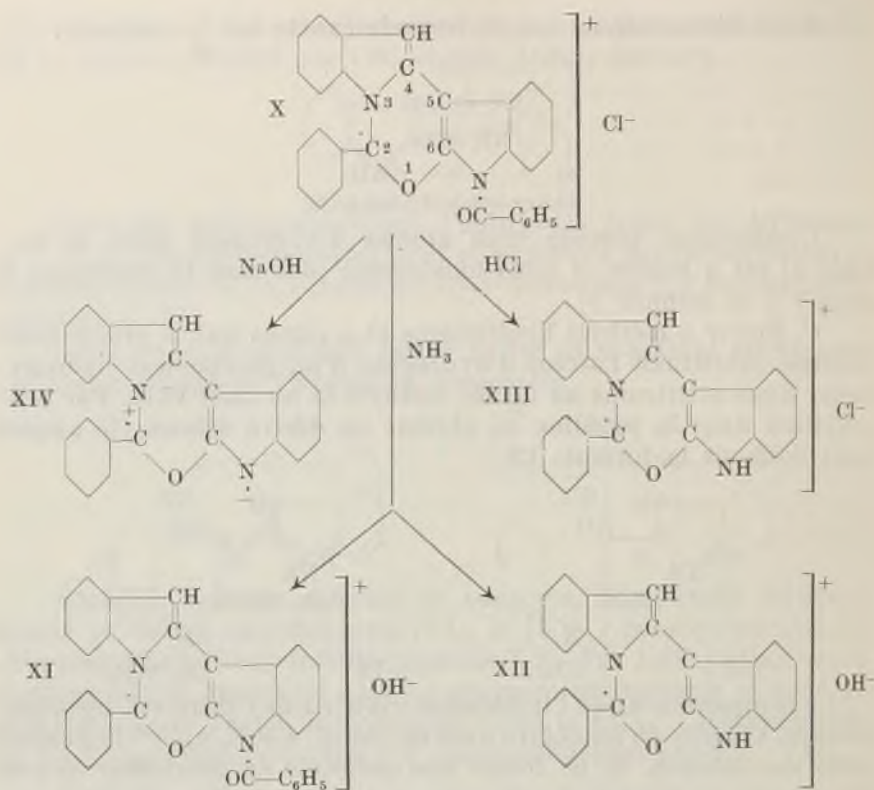
Le comportement de l'indileucine vis-à-vis de l'alcali est assez surprenant. Chauffé en autoclave avec de l'alcali à 30 % à 250°, le produit subit une scission. Il se forme une molécule de dioxindole et non pas, comme on devrait s'y attendre, une molécule d'indole, mais une molécule d'un diindole de formule  $C_{16}H_{14}N_2$  accompagné quelquefois d'une petite quantité d'un tétraindole de formule  $C_{32}H_{28}N_4$ .

L'étude de ce nouveau dérivé n'étant pas terminée, nous ne pouvons encore rien dire sur sa constitution. Il n'est pas identique au diindole dont O. Schmitz-Dumont<sup>1)</sup> a prouvé la constitution et à la base duquel est un squelette d'indirubine. Il faut se demander si le squelette de base sera celui de l'indigo ou de l'iso-indigo.

Si l'on chauffe à l'ébullition une solution d'indileucine dans le chlorure de benzyle, il se forme bientôt un précipité jaune qui augmente par refroidissement. On est en présence du chlorure d'une nouvelle base (X). Cette base peut être isolée en triturant le chlorure avec de l'ammoniaque (XI). On est en présence de dérivés d'une métoxazine. Un traitement prolongé du chlorure X conduit à une nouvelle base (XII). Cette base est en mesure de donner un chlorure (XIII). Si l'on traite le chlorure X de même que le chlorure XIII par de l'alcali caustique alcoolique, on n'obtient pas les bases mais une forme bêtaïnique de la base XII (XIV)<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> A. 504, 1 (1933).

<sup>2)</sup> Nous remercions ici M. le professeur Dr. Wizinger de ses précieux conseils.



X. Chlorure de 2-phényl-3,4-[indolo(1,2)]-5,6-[1-benzoyl-indolo(3,2)]-Δ<sup>5</sup>-dihydro-1,3-oxazinyle.

XI. Hydroxyde du même oxazinyle.

XIII. Chlorure de 2-phényl-3,4-[indolo(1,2)]-5,6-[indolo(3,2)]-Δ<sup>5</sup>-dihydro-1,3-oxazinyle.

XII. Hydroxyde du même oxazinyle.

XIV. Bétaine de l'hydroxyde précédent.

On remarque que seule la formule c) proposée pour l'indileucine peut expliquer la formation de dérivés de la métoxazine à l'exclusion de la formule b).

Si l'on chauffe en autoclave à 250° avec de l'alcali caustique à 30% les dérivés de la métoxazine, il y a décyclisation et saponification. On obtient, comme dans le traitement analogue de l'indileucine, le diindole décrit plus haut et du dioxindole.

Si l'on chauffe le chlorure X à haute température, il se dégage du chlorure de benzoyle et l'on obtient un produit de polymérisation correspondant à la formule C<sub>44</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, qui, par fusion alcaline, ne régénère pas de l'indileucine, mais seulement de l'acide benzoïque. Cette réaction n'a pas été poursuivie.



## Partie expérimentale.

L'indirubine nécessaire à nos études a été préparée d'après *A. Wahl* et *P. Bagard*<sup>1)</sup> par condensation du chlorure d'isatine avec l'oxindole. La *Société pour l'industrie chimique* à Bâle a mis également à notre disposition de l'indirubine technique. Lorsque cela était nécessaire, le colorant a été purifié par sa cuve de dithionite et par cristallisation dans le nitrobenzène.

0,1026 gr. subst. ont donné 8,38 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (*Zéréwitinoff*)

C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, calculé pour 1 H act. 8,77 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

La 1-phényl-indirubine a été préparée par condensation du chlorure d'isatine avec le 1-phényl-oxindole. *P. Friedländer* et *K. Kunz*<sup>2)</sup> l'avaient préparée pour la première fois par l'action de la phényl-isatine sur l'indoxyle.

0,0649 gr. subst. ont donné 4,22 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (*Zéréwitinoff*)

C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, calculé pour 1 H act. 4,30 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

### *1,1'-Diacétyl-indirubine.*

On chauffe à l'ébullition pendant deux heures, un mélange de 5 gr. d'indirubine, de 50 gr. d'anhydride acétique et de 10 gr. de chlorure d'acétyle. On filtre, après refroidissement, la solution d'un peu d'indirubine inchangée et on concentre le filtrat. Il se dépose des cristaux rouge violacé que l'on extrait par l'éther au *Soxhlet*. Les cristaux rouges obtenus fondent à 192—193°.

0,1640 gr. subst. ont donné 0,4146 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0660 gr. H<sub>2</sub>O

0,1564 gr. subst. ont donné 11,9 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 704 mm.)

C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 69,35	H 4,07	N 8,09%
	Trouvé „ 68,99	„ 4,50	„ 8,32%

### *1-Benzoyl-indirubine (I).*

On chauffe à l'ébullition pendant une demi-heure une solution de 2 gr. d'indirubine pure dans 12 gr. de chlorure de benzoyle. On essore les cristaux brun rouge qui se sont déposés par refroidissement et on les lave avec de l'éther. On les cristallise dans le nitrobenzène. Ils fondent à 257°.

0,1320 gr. subst. ont donné 0,3640 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0462 gr. H<sub>2</sub>O

0,1826 gr. subst. ont donné 13,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 710 mm.)

C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 75,40	H 3,85	N 7,65%
	Trouvé „ 75,25	„ 3,92	„ 7,77%

0,1344 gr. subst. ont donné 0,2 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (*Zéréwitinoff*)

Calculé pour 1 H act. 8,22 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

Il n'y a pas d'hydrogène actif.

*Th. Posner* et *E. Beissner*<sup>3)</sup> ont décrit une monobenzoyl-indirubine fondant au-dessus de 300°. Ce résultat est sujet à caution.

### *Tétrabenzoyl-leuco-indirubine.*

Si l'on chauffe de l'indirubine technique avec du chlorure de benzoyle, on obtient une masse pâteuse de laquelle, après un long repos, se déposent des cristaux grisâtres que l'on essore et que l'on agite longtemps avec de l'alcool froid. Le rendement est d'environ 50%.

0,1002 gr. subst. ont donné 0,2850 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0401 gr. H<sub>2</sub>O

0,1397 gr. subst. ont donné 5,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 710 mm.)

C <sub>44</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 77,64	H 4,15	N 4,11%
	Trouvé „ 77,62	„ 4,48	„ 3,91%

<sup>1)</sup> Bl. [4] 5, 1043 (1909).

<sup>2)</sup> B. 55, 1597 (1922).

<sup>3)</sup> B. 59, 1826 (1926).

1-Phénylacétyl-indirubine (II).

On chauffe 1 gr. d'indirubine pure et 10 gr. de chlorure de phénylacétyle pendant une demi-heure à 170—180°. On essore les cristaux rouge grenat qui se sont déposés après refroidissement, on les lave avec de l'éther et on les cristallise dans le xylène. Ils fondent à 215°.

0,1440 gr. subst. ont donné 0,3996 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0579 gr. H<sub>2</sub>O

0,1111 gr. subst. ont donné 7,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 713 mm.)

C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 75,78	H 4,24	N 7,36%
	Trouvé „ 75,69	„ 4,50	„ 7,52%

Une adjonction de nitrobenzène au chlorure de phénylacétyle pendant l'opération n'a pas modifié les résultats. Des essais de cyclisation subséquente par le chlorure de zinc ou le pentoxyde de phosphore sont restés sans résultat.

Condensation de l'indirubine et de la diméthylaniline (III).

On introduit dans un mélange de 12 gr. de diméthylaniline et de 3 gr. de chlorure d'aluminium 1 gr. d'indirubine, puis on chauffe environ une heure sur le bain-marie. On ajoute à la masse de la glace et de la soude caustique, on sépare l'huile surnageante et on la soumet après addition d'une solution de soude caustique à la distillation à la vapeur d'eau. On pulvérise le résidu et on l'extrait à l'alcool. Il reste un produit jaunâtre que l'on cristallise dans le xylène. Il fond à 278—280°.

0,0758 gr. subst. ont donné 7,60 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (10°, 715 mm.)

C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> ON <sub>4</sub>	Calculé N 11,52	Trouvé N 11,38%
---	-----------------	-----------------

Action de l'hydrazine sur l'indirubine (V).

On dissout 6,55 gr. d'indirubine dans un mélange de 65 cm<sup>3</sup> d'alcool, de 65 cm<sup>3</sup> de soude caustique à 8% et de 4 gr. d'hydrate d'hydrazine, puis on chauffe pendant 4 heures sur le bain-marie. La solution vert foncé dépose par refroidissement des aiguilles grisâtres que l'on cristallise dans l'alcool, puis dans le nitrobenzène. On obtient des aiguilles blanches légèrement jaunâtres fondant au-dessus de 300°. Insolubles dans l'éther et l'acide acétique, elles se dissolvent dans ce dernier dissolvant par adjonction d'une goutte d'acide chlorhydrique. Le sel formé est fortement dissociable.

0,1912 gr. subst. ont donné 0,4871 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0780 gr. H<sub>2</sub>O

0,0897 gr. subst. ont donné 16,2 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (13°, 709 mm.)

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>4</sub>	Calculé C 69,55	H 4,35	N 20,28%
	Trouvé „ 69,48	„ 4,57	„ 20,11%

On peut aussi opérer de la façon suivante: On chauffe 1 gr. d'indirubine et 5 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine à 100% pendant une demi-heure à l'ébullition. Le colorant se transforme immédiatement en une masse brune, la solution devient vert foncé, il se produit un fort dégagement de gaz et il se dépose le produit de réaction grisâtre décrit plus haut. Les analyses effectuées montrent son identité.

Afin de déterminer les produits intermédiaires de réaction nous avons également effectué l'opération dans l'anisol, nous avons alors obtenu des produits bruns dont la teneur en azote variait de 13 à 22% suivant le temps de chauffe; il est possible que dans ces mélanges se trouve l'hydrazone IV.

Un autre essai a été effectué dans le nitrobenzène avec exactement une mol. d'hydrazine pour 1 mol. d'indirubine. On obtient un produit brun cristallisable dans le nitrobenzène qui diffère de l'indirubine non seulement par ses propriétés (il ne donne pas de cuve de dithionite) mais qui semble contenir deux atomes de H en plus. L'action de l'hydrazine sur l'indirubine semble donc plus compliquée qu'on pourrait le croire à première vue.

0,1021 gr. subst. ont donné 0,2719 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0401 gr. H<sub>2</sub>O

0,1077 gr. subst. ont donné 10,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 711 mm.)

C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 72,72	H 4,58	N 10,60%
Trouvé „	72,63	„ 4,39	„ 10,91%

Il est à noter que l'action de la phénylhydrazine sur l'indirubine donne également des produits bruns, mais qu'il n'y a pas de cyclisation. Les mélanges obtenus n'ont pas été étudiés.

{3,4-[1-Benzoyl-indolo (2,3)]-Δ<sup>2</sup>-pyrazoline}-[3'-oxo-indoline]-spirane-5,2' (VI).

Le produit de réaction de l'hydrazine et de l'indirubine ne se benzoyle pas en solution pyridinique, par contre il est benzoylable par l'action du chlorure de benzoyle seul. On obtient des cristaux incolores, cristallisables dans le nitrobenzène et fondant au-dessus de 300°.

0,1753 gr. subst. ont donné 0,4640 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0636 gr. H<sub>2</sub>O

0,0932 gr. subst. ont donné 12,25 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 712 mm.)

C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	Calculé C 72,62	H 4,24	N 14,73%
Trouvé „	72,19	„ 4,06	„ 14,61%

Le groupement benzoyle est scindé par l'action de la potasse alcoolique.

{3,4-[1-Méthyl-indolo (2,3)]-Δ<sup>2</sup>-1-méthyl-pyrazoline}-[3'-oxo-indoline]-spirane-5,2' (VII).

On dissout 0,5 gr. de produit dans 40 cm<sup>3</sup> d'alcali alcoolique à 5% et on ajoute un excès d'iodure de méthyle, on chauffe à l'ébullition. Après quelques minutes il se dépose des cristaux jaunâtres que l'on cristallise dans le nitrobenzène. Ils fondent au-dessus de 300°. Les groupements méthyliques ne se scindent pas par l'acide iodhydrique.

0,1217 gr. subst. ont donné 0,3165 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0571 gr. H<sub>2</sub>O

0,1107 gr. subst. ont donné 18,9 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 706 mm.)

C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>4</sub>	Calculé C 71,03	H 5,30	N 18,41%
Trouvé „	70,97	„ 5,25	„ 18,67%

#### Indileucine.

La préparation de ce dérivé se fait d'après C. Forrer<sup>1)</sup>. On emploie pour 20 gr. d'indirubine technique 250 gr. d'acide acétique glacial, 100 gr. de poudre de zinc et 60 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré; le rendement est d'environ 39%.

0,1033 gr. subst. ont donné 27,25 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (Zéréwitoff)

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> Calculé pour 3 H actifs 27,96 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

#### Méthylation (VIII).

La méthylation a été effectuée d'après C. Forrer par l'iodure de méthyle en solution alcoolique alcaline. Le produit purifié par chromatographie sur de l'oxyde d'aluminium fond à 225° (Forrer 192°). Le groupement méthylique n'est pas scindable par l'acide iodhydrique.

18,50 mgr. subst. ont donné 52,93 mgr. CO<sub>2</sub> et 9,64 mgr. H<sub>2</sub>O<sup>2)</sup>

0,1250 mgr. subst. ont donné 12,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (10°, 708 mm.)

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	Calculé C 77,84	H 5,38	N 10,68%
Trouvé „	78,08	„ 5,83	„ 10,91%

#### Dégradation alcaline de l'indileucine.

On chauffe pendant 5 heures dans un autoclave de cuivre à 250° un mélange de 3 gr. d'indileucine et de 45 gr. de soude caustique à 30%. On sépare la masse solide du

<sup>1)</sup> loc. cit.

<sup>2)</sup> Les semi-microanalyses ont été effectuées par Mlle Dr. E. Pfanner à l'institut de M. le professeur Dr. Fierz-David, E.P.Z.

liquide et on la reprend dans du benzène bouillant. Il se dépose immédiatement par refroidissement un produit formant des cristaux incolores fondant à 215° (0,4 gr.).

18,47 mgr. subst. ont donné 55,25 mgr. CO<sub>2</sub> et 9,99 mgr. H<sub>2</sub>O

17,15 mgr. subst. ont donné 1,86 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 728 mm.)

0,0548 gr. subst. ont donné dans 0,4992 gr. de camphre un abaissement de 9,85°

C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub>	Calculé C 82,02	H 6,02	N 11,96%	Poids mol. 468,6
	Trouvé „ 81,63	„ 6,05	„ 11,96%	„ „ 445,8

Il s'agit donc d'un tétraïndole.

On évapore l'eau-mère benzénique du tétraïndole de moitié et il se dépose par refroidissement des cristaux incolores (0,7 gr.) qui, après recristallisation dans le benzène, fondent à 115°.

0,1733 gr. subst. ont donné 0,5205 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0995 gr. H<sub>2</sub>O

0,1033 gr. subst. ont donné 11,2 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 716 mm.)

0,0451 gr. subst. dans 0,4952 gr. de camphre, abaissement 16,5°

C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 82,02	H 6,02	N 11,96%	Poids mol. 234,3
	Trouvé „ 81,91	„ 6,28	„ 12,11%	„ „ 220,8

On est en présence d'un diindole qui n'est pas identique à celui étudié par *O. Schmitz-Dumont* qui fond à 108°. En effet le point de fusion du mélange des deux substances est abaissé à 85°.

L'eau-mère de la dégradation alcaline est neutralisée par de l'acide chlorhydrique, on ajoute un peu de nitrite de sodium et on coule la solution dans de l'acide chlorhydrique additionnée de glace. Le sel de diazonium ainsi obtenu est copulé en solution alcaline avec du 2-naphtol. On ajoute à la solution rouge obtenue du chlorure de baryum pour précipiter le colorant comme sel de baryum. Après essorage on le transforme en acide libre et on le cristallise dans l'acide acétique. Le colorant forme des aiguilles rouge violacé fondant à 212°.

0,0630 gr. subst. ont donné 5,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 715 mm.)

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Calculé N 8,96 Trouvé N 8,82%

Un colorant préparé en décyclisant le dioxindole par l'alcali en acide o-amino-α-oxyphénylacétique, en diazotant et copulant a donné un produit identique.

#### *Dibenzoyl-indileucine (IX).*

On chauffe pendant 10 min. 1 gr. d'indileucine, 2 gr. de chlorure de benzoyle et 10 gr. de pyridine à l'ébullition. On coule dans de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique et on extrait le précipité pâteux avec de l'éther. Par évaporation du dissolvant on obtient une masse pâteuse qui devient solide après avoir été traitée par un peu d'ammoniaque. On dissout la masse dans du benzène, on passe la solution sur de l'oxyde d'aluminium et on concentre la solution. On obtient des cristaux blancs fondant à 193°.

0,1465 gr. subst. ont donné 0,4242 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0620 gr. H<sub>2</sub>O

0,1375 gr. subst. ont donné 7,5 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (14°, 716 mm.)

C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 78,93	H 4,42	N 6,14%
	Trouvé „ 78,97	„ 4,73	„ 6,12%

Les deux groupements benzoyle sont éliminés par l'alcali alcoolique.

#### *Chlorure de métozazinyne (X).*

On chauffe à l'ébullition pendant un quart d'heure 2 gr. d'indileucine et 20 gr. de chlorure de benzoyle. Il se précipite des aiguilles jaunes que l'on essore après refroidissement, et qu'on lave abondamment avec de l'éther; leur point de fusion est bien au-dessus de 300°. On est en présence d'un sel chlorhydrique très décomposable.

0,2041 gr. subst. ont donné 0,5699 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0801 gr. H<sub>2</sub>O  
 0,1506 gr. subst. ont donné 8,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (12°, 716 mm.)  
 0,2484 gr. subst. ont donné 0,0806 gr. AgCl  
 C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl      Calculé C 75,87   H 4,03   N 5,90   Cl 7,47%  
                           Trouvé ,, 76,14    ,, 4,35    ,, 5,95    ,, 7,94%

*Hydroxyde de métozazinyne (XI).*

On triture une suspension alcoolique du produit précédent dans un mortier avec quelques gouttes d'ammoniaque; les cristaux jaunes deviennent orangés. Après quelques minutes, on essore, on lave à l'alcool et à l'éther et on cristallise le produit dans le nitrobenzène. Le nouveau dérivé, libre de chlore, fond à 246°.

17,79 mgr. subst. ont donné 51,91 mgr. CO<sub>2</sub> et 6,88 mgr. H<sub>2</sub>O  
 0,1673 gr. subst. ont donné 9,5 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (12°, 723 mm.)  
 C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>      Calculé C 78,93   H 4,42   N 6,14%  
                           Trouvé ,, 79,62    ,, 4,35    ,, 6,41%

Par traitement à l'acide chlorhydrique on obtient à nouveau le sel X.

*Hydroxyde de métozazinyne (XII).*

Si l'on prolonge l'action de l'ammoniaque pendant plusieurs heures, il y a élimination d'un groupement benzoyle. On peut obtenir un résultat analogue en chauffant le dérivé X avec de l'acétate de sodium en solution aqueuse-alcoolique. On obtient des cristaux orangés que l'on cristallise dans le nitrobenzène. Ils fondent à 278°.

0,1315 gr. subst. ont donné 0,3784 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0560 gr. H<sub>2</sub>O  
 16,55 mgr. subst. ont donné 1,18 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 723 mm.)  
 C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>      Calculé C 78,39   H 4,58   N 7,95%  
                           Trouvé ,, 78,48    ,, 4,76    ,, 7,88%

L'hydroxyde se dissout dans l'alcali alcoolique et est reprecipité inchangé par addition d'eau.

*Chlorure de métozazinyne (XIII).*

On dissout l'hydroxyde précédent dans l'alcali alcoolique et on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Il se précipite immédiatement le chlorure correspondant sous forme de cristaux jaune clair. Il est propre à l'analyse, il fond au-dessus de 300°.

0,0909 gr. subst. ont donné 0,2483 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0345 gr. H<sub>2</sub>O  
 0,0834 gr. subst. ont donné 5,8 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 705 mm.)  
 0,1261 gr. subst. ont donné 0,0502 gr. AgCl  
 C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ON<sub>2</sub>Cl      Calculé C 74,49   H 4,05   N 7,56   Cl 9,56%  
                           Trouvé ,, 74,50    ,, 4,26    ,, 7,64    ,, 9,85%

On peut aussi préparer ce chlorure en chauffant 1 gr. du chlorure X dans 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré en tube scellé à 150°; 1 mol. d'acide benzoïque est alors éliminée.

Le chlorure obtenu est stable, il est peu soluble dans l'eau mais soluble à chaud dans l'alcool additionné d'acide chlorhydrique. Sa suspension aqueuse teint à l'ébullition la fibre animale en jaune clair, teinture présentant, il est vrai, peu de solidité.

Au lieu du chlorure on peut préparer d'autres sels en traitant la solution alcoolique alcaline de l'hydroxyde par d'autres acides minéraux comme l'acide sulfurique ou l'acide nitrique. Nous avons analysé le nitrate préparé de cette façon.

0,2160 gr. subst. ont donné 0,5489 gr. CO <sub>2</sub> et 0,0786 gr. H <sub>2</sub> O			
0,2321 gr. subst. ont donné 21,8 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (16°, 722 mm.)			
C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	Calculé C 69,51	H 3,85	N 10,58%
	Trouvé ,, 69,31	,, 4,07	,, 10,42%

Par traitement à l'ammoniaque tous ces sels redonnent l'hydroxyde XII.

*Bétaïne de l'hydroxyde de métoxazinyle (XIV).*

On suspend le chlorure précédent (1 gr.) dans 40 cm<sup>3</sup> d'alcool, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> de soude caustique à 10% et on chauffe à l'ébullition pendant 10 minutes. On dilue la solution rouge orangé avec de l'eau. Il se précipite un produit orangé que l'on essore et que l'on lave à l'alcool et à l'éther. On le cristallise dans le nitrobenzène; il fond à 284°. On peut aussi préparer ce produit en traitant de la même manière le chlorure X, mais les résultats sont en général moins bons.

0,1258 gr. subst. ont donné 0,3799 gr. CO <sub>2</sub> et 0,0492 gr. H <sub>2</sub> O			
0,1328 gr. subst. ont donné 10,2 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (14°, 697,5 mm.)			
C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	Calculé C 82,62	H 4,22	N 8,38%
	Trouvé ,, 82,36	,, 4,38	,, 8,38%

La bétaïne, traitée par l'acide chlorhydrique donne le chlorure XIII.

*Remarque générale.*

Il est à remarquer que les dérivés XI, XII, XIII et XIV, chauffés dans une solution bouillante de chlorure de benzoyle, se transforment dans le dérivé X.

Si l'on chauffe les dérivés de métoxazinyle en autoclave à 250° avec de l'alcali caustique à 30%, il y a décyclisation du noyau d'oxazine, saponification du reste benzoyle et l'indileucine formée se scinde en formant du diindole et du dioxindole.

Si l'on chauffe le chlorure X dans un creuset à haute température, il fond; il se dégage du chlorure de benzoyle, la masse devient brune et durcit par refroidissement. On la cristallise dans peu de nitrobenzène.

0,1524 gr. subst. ont donné 0,4594 gr. CO <sub>2</sub> et 0,0631 gr. H <sub>2</sub> O			
0,1335 gr. subst. ont donné 9,7 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (14°, 715 mm.)			
C <sub>46</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	Calculé C 82,36	H 4,51	N 8,36%
	Trouvé ,, 82,22	,, 4,63	,, 8,13%

On serait porté à croire que deux radicaux oxazinyles se sont soudés par leur carbone non saturé. Cependant cela ne semble pas être le cas, car par dégradation alcaline on obtient la quantité d'acide benzoïque que l'on peut attendre, mais on n'obtient ni indole, ni diindole. L'étude de ce dérivé n'a pas été poursuivie.

Institut de chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

## 88. Sur la structure de l'umbellulone

par Y. R. Naves.

(27 IV 45)

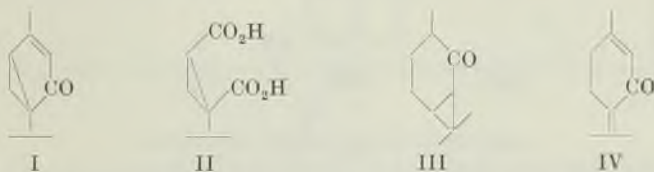
*Semmler*<sup>1)</sup> a attribué à l'umbellulone, cétone  $C_{10}H_{14}O$  isolée de l'essence de feuille de laurier de Californie, la structure I et la présence du cycle propanique a été appuyée par la synthèse de l'acide umbellularique II qu'a effectuée *Rydon*<sup>2)</sup>.

*Klotz*<sup>3)</sup> a établi l'an dernier que le spectre d'absorption de la carone III dans l'ultra-violet est semblable à celui des cétones  $\alpha, \beta$ -éthénoïdiques (bande K,  $\lambda$  max. inférieure à 2200;  $\epsilon$  supérieure à 2680; bande R,  $\lambda$  max. = 2880;  $\epsilon$  = 34).

On pouvait dès lors s'attendre à retrouver dans le spectre de l'umbellulone les caractéristiques de celui des cétones  $\alpha, \alpha'$ -diéthénoïdiques telles que la santonine<sup>4)</sup>, la pipériténone<sup>5)</sup>. *Papazian* et moi-même avons montré que la bande K de la pipériténone IV est dédoublée et nous l'avons attribué à la dissymétrie des chaînons éthénoïdiques. D'une manière analogue la bande K de la santonine est fortement étalée.

On constate effectivement dans l'absorption de l'umbellulone que viennent de décrire *Gillam* et *West*<sup>6)</sup> un semblable dédoublement de la bande de haute fréquence ( $\lambda$  max. = 2200 et 2650;  $\epsilon$  = 5000 et 2900). Son étalement peut masquer la bande R (à moins que celle-ci ne réside dans la zone de longueur d'onde supérieure à 3000, non décrite). La bande K de faible intensité peut être attribuée à l'élément cyclopropanique dont l'effet d'„hyperconjugaison“ est relativement amorti ainsi qu'on le constate par les valeurs de la réfraction moléculaire de la carone<sup>7)</sup> et de l'umbellulone elle-même<sup>8)</sup>. En outre on a noté que le passage d'une forme éthénoïdique à une forme cyclique correspond à une diminution de l'intensité d'absorption<sup>9)</sup>.

Ce rapprochement entre les caractères de l'umbellulone et ceux de cétones qui, telle la pipériténone, possèdent un véritable „crossed-conjugated system“ dissymétrique a échappé vraisemblablement à l'attention de *Gillam* et *West*. Il confère une haute vraisemblance à la formule de l'umbellulone proposée par *Semmler*.



Laboratoires Scientifiques de  
*L. Givaudan & Cie., S. A., Vernier-Genève.*

1) B. **40**, 5017 (1907).

2) Soc. **1936**, 829.

3) Am. Soc. **66**, 88 (1944).

4) *Ruzicka* et coll., *Helv.* **21**, 1737 (1938).

5) *Naves, Papazian, Helv.* **25**, 1023 (1942).

6) Soc. **1945**, 95.

7) *Semmler, Feldstein, B.* **47**, 389 (1914).

8) *Wienhaus, Todenhöfer, Ber. Schimmel, Jub.-Ausg.* **1929**, 283.

9) *Burawoy, Soc.* **1941**, 20; *Koch, Chem. Ind.* **61**, 273 (1942).

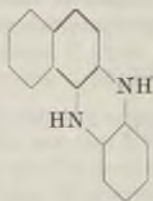
## 89. Fluorometrische und kolorimetrische Bestimmung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon

von M. Kofler.

(27. IV. 45.)

Bei der Prüfung der Spezifität der fluorometrischen Methode zur Bestimmung von Tocopherol<sup>1)</sup> wurde gefunden, dass auch 2-Methyl-1,4-naphthochinon, welches in enger chemischer Beziehung zum Vitamin K steht, mit o-Phenylendiamin zu einer fluoreszierenden Verbindung kondensiert werden kann. Das Kondensationsprodukt (im folgenden mit K.Pr. bezeichnet) konnte in Form von hellgelben Krystallen rein erhalten werden. Seine alkoholischen Lösungen zeigen eine sehr intensive blaue Fluoreszenz, die noch in einer Konzentration von 0,1  $\gamma$  in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol wahrnehmbar ist. In wässrigen Säuren löst sich das K.Pr. ziemlich schwer, besser bei Alkoholzusatz, zu blau fluoreszierenden Lösungen. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist intensiv gelb gefärbt und zeigt blaue Fluoreszenz.

Auf Grund der Elementaranalyse und des Molekulargewichtes entspräche die Zusammensetzung der Verbindung einem Methyl-dihydro-naphthophenazin. Indessen handelt es sich hier um die Kondensation eines Para- und nicht eines Ortho-Chinons, weshalb die Bildung eines Dihydro-phenazins unwahrscheinlich ist, zumal das K.Pr. im Gegensatz zum Dihydro-naphthophenazin



(das entsprechende 2-Methylderivat war nicht zugänglich) nicht empfindlich gegen Sauerstoff ist. Es kann sich auch nicht um 2-Methylnaphthophenazin handeln, weil sich das K.Pr. im Gegensatz zum Naphthophenazin bei gewöhnlicher Temperatur mit *Raney*-Nickel als Katalysator nicht hydrieren lässt. Gegen die Annahme eines Dihydro-naphthophenazins spricht auch die Farbe der Fluoreszenz. Naphthophenazin fluoresziert blauviolett, Dihydro-naphthophenazin blaugrün (das gleiche gilt übrigens auch für Phenazin und Dihydro-phenazin); das K.Pr. fluoresziert aber nicht blaugrün, sondern blauviolett. Schliesslich wurde noch das Ultraviolettabsorptionsspektrum von

<sup>1)</sup> Kofler, M., Helv. 25, 1469 (1942); 26, 2166 (1943); 28, 26 (1945).



Naphthophenazin und Dihydro-naphthophenazin aufgenommen und mit demjenigen des K.Pr. verglichen (Fig. 1). Im Gegensatz zum Naphthophenazin und Dihydro-naphthophenazin weist das K.Pr. im Gebiet von 3000—3200 Å zwei scharfe Banden auf.

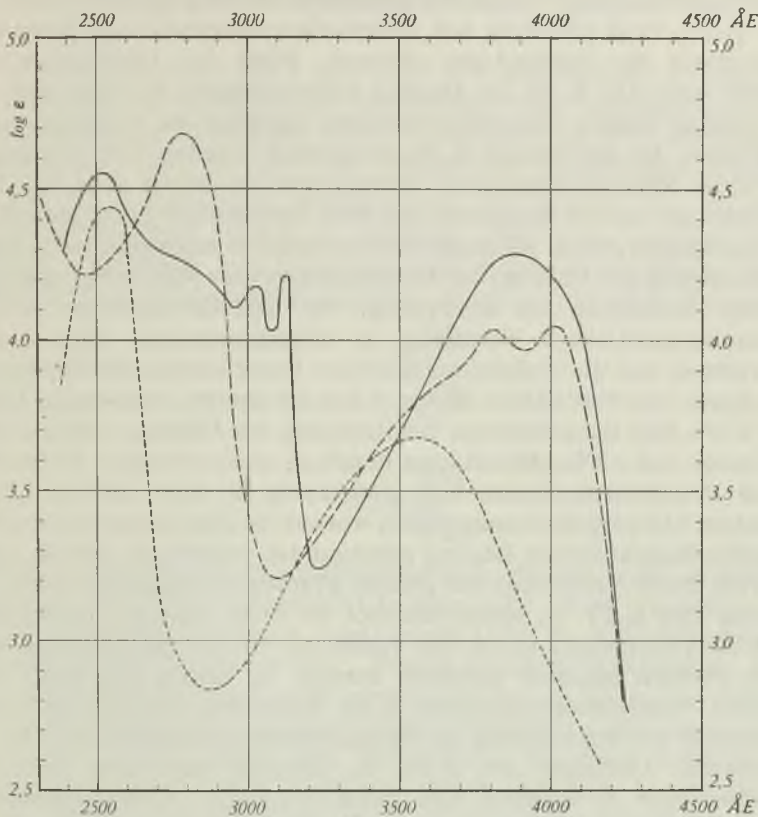


Fig. 1.  
 Ultraviolett Absorptions-Spektren von:  
 ————— Kondensationsprodukt von 2-Methyl-1,4-naphthochinon  
 - - - - - Naphthophenazin  
 ······· Dihydrornaphthophenazin  
 Lösungsmittel: Äthylalkohol.

Wegen der Löslichkeit des K.Pr. in Säuren stört die Anwesenheit von 2-Methyl-1,4-naphthochinon die fluorometrische Bestimmung von Tocopherol nicht, weil das Phenazinderivat des Tocopherols nach der Kondensation mit Petroläther bei saurer Reaktion extrahiert wird, sodass das K.Pr. in der wässrigen Phase zurückbleibt.

Beim weiteren Studium dieser Reaktion zeigte sich nun, dass sich auf die Bildung des fluoreszierenden K.Pr. eine sehr empfindliche Bestimmungsmethode für 2-Methyl-1,4-naphthochinon gründen lässt.

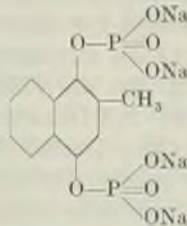
Dazu wird 2-Methyl-1,4-naphthochinon (im folgenden mit Chinon bezeichnet) mit einem grossen Überschuss an o-Phenylendiamin in Eisessig kondensiert. Die Kondensation wird durch Sauerstoff stark katalysiert, eine Beobachtung, die schon bei der Kondensation von Tocopherolrot zum Tocopherol-phenazinderivat gemacht worden war. Das K.Pr. wird alkalisch mit Petroläther extrahiert. In Petroläther fluoresziert die Verbindung schwach. Wird der Petroläther abgedampft und das K.Pr. in Alkohol aufgenommen, so zeigt sich, dass die Lösung starke Nebenfluoreszenzen aufweist im Vergleich zu den Lösungen, die aus reinem K.Pr. hergestellt wurden. Zur Elimination der diese Nebenfluoreszenzen verursachenden Stoffe wird das K.Pr. bei schwach saurer Reaktion aus dem Petroläther herausgeholt und die wässrige Lösung alkalisch mit Petroläther ausgeschüttelt. Bei der Bestimmung des Chinons im Blutplasma erwies sich gelegentlich eine weitere Reinigung als notwendig. Sie besteht entweder in einer chromatographischen Trennung an Aluminiumoxyd oder in einer Extraktion der die Nebenfluoreszenzen bewirkenden Stoffe mit einer Mischung von Petroläther-Butanol aus der sauren, wässrigen Lösung des K.Pr. Zur quantitativen Bestimmung des Chinons wird die Kondensation mit o-Phenylendiamin in der zu analysierenden Probe (bzw. deren Petrolätherextrakt) und gleichzeitig in einer Lösung mit bekanntem Chinongehalt ausgeführt, worauf die Kondensationsprodukte in methyllkoholischer Lösung miteinander verglichen werden, indem man sie durch Verdünnen auf gleiche Fluoreszenzhelligkeit bringt. Die Lösung des K.Pr. in Methyllkohol ist nicht haltbar, insbesondere geht die Fluoreszenz durch das Belichten mit der Quarzlampe schon nach wenigen Minuten merklich zurück. Es lassen sich daher keine stabilen Vergleichslösungen des K.Pr. herstellen, wie das bei der Bestimmung des Tocopherols als Phenazinderivat möglich ist<sup>1)</sup>. Die angesäuerten Lösungen des K.Pr. in Alkohol sind zwar wesentlich stabiler, aber es machen sich dann weissliche Nebenfluoreszenzen störend bemerkbar. 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon fluoresziert in alkoholischer Lösung in gleicher Farbe, jedoch viel schwächer als das K.Pr.; es eignet sich wegen der Unbeständigkeit der Lösung nicht als Vergleichssubstanz. Die stabilen wässrigen Lösungen des Tetranatriumsalzes des Diphosphorsäure-esters von 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon zeigen eine mehr violette Fluoreszenzfarbe. Es gelang im Äsculin eine Verbindung zu finden, deren alkoholische, schwach angesäuerte Lösung in ähnlicher Farbe fluoresziert wie die alkoholische Lösung des K.Pr. Die Lösungen von Äsculin sind stabil und erlauben einen Satz von Vergleichslösungen abgestuften Gehaltes herzustellen. Es wurde gefunden, dass 1  $\gamma$  Chinon zu einer Lösung führt, die ungefähr gleich stark fluoresziert wie 5  $\gamma$  Äsculin. Bemerkte sei

<sup>1)</sup> Kofler, M., Helv. 25, 1469 (1942); 26, 2166 (1943); 28, 26 (1945).

noch, dass das Chinon bei der Bestimmungsmethode in etwa 50-proz. Ausbeute in das K.Pr. übergeführt wird, wie durch Vergleich mit Lösungen des rein hergestellten K.Pr. bestimmt werden konnte. Die alkoholischen Lösungen des K.Pr. neigen sehr zur Fluoreszenzauslöschung. So lässt sich die Fluoreszenz durch Einleiten von Sauerstoff reversibel löschen.

Die Kondensation von 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon (im folgenden mit Hydrochinon bezeichnet) führt zum gleichen Kondensationsprodukt, und zwar bleibt es sich auch bei der quantitativen Bestimmung gleich, ob man vom Chinon oder Hydrochinon ausgeht.

Zur fluorometrischen Bestimmung der Ester des Hydrochinons sind diese zuerst zu verseifen. Wir haben entsprechende Versuche ausgeführt mit dem Diphosphorsäure-ester, dessen Tetranatriumsalz in wässriger Lösung zu Injektionszwecken verwendet



wird. Der Ester ist durch nichtoxydierende Säuren recht schwer, in Gegenwart eines Oxydationsmittels aber sehr leicht verseifbar. So wird er durch eine wässrige, stark saure Cer(IV)-sulfatlösung schon bei gewöhnlicher Temperatur in 1 Minute quantitativ gespalten. Auch durch Salpetersäure ist er leicht hydrolysierbar (im Gegensatz dazu ist der Bernsteinsäure-ester alkalisch leicht verseifbar.) Das entstandene Chinon wird durch Äther oder Petroläther, eventuell vorhandenes Hydrochinon durch Äther leicht extrahiert. Der vom Lösungsmittel befreite Rückstand wird dann mit o-Phenylendiamin auf das K.Pr. verarbeitet.

Zur Bestimmung des Chinons bzw. Hydrochinons im Blutplasma und Harn werden diese mit Äther extrahiert. Es lässt sich noch 1  $\gamma$  Chinon bzw. Hydrochinon in 10 cm<sup>3</sup> Plasma oder Harn mit einer Genauigkeit von ca.  $\pm 20\%$  bestimmen. Zur Bestimmung des Phosphorsäure-esters im Plasma und Harn werden diese mit einer sauren Lösung von Cer(IV)-sulfat versetzt und das gebildete Chinon mit Äther oder Petroläther extrahiert. Durch passende Wahl der Säurekonzentration lässt sich verhindern, dass Eiweiss aus dem Plasma ausfällt, sodass ein vorangehendes Enteiweissen unnötig ist. Durch Zusatz einer bekannten Menge des Tetranatriumsalzes zu Harn bzw. Plasma konnte erkannt werden, dass bei der Bestimmung Verluste bis zu 40% (Harn) bzw. 60% (Plasma) auftreten, was beim Chinon und

Hydrochinon nicht der Fall ist. Der Phosphorsäure-ester muss also durch Harn- bzw. Plasmabestandteile zum Teil gebunden und dadurch der Verseifung entzogen worden sein. Der diese Verluste bewirkende Stoff ist oxydabel und stört in seiner oxydierten Form nicht mehr: Wird nämlich Cer(IV)-sulfat vor dem Ester zum Harn bzw. Plasma gegeben, so werden die Verluste bei Harn ganz, beim Plasma zum grossen Teil behoben.

Zur Prüfung der Spezifität der Methode wurden Kondensationsversuche mit verschiedenen Chinonen und Naphthochinonen ausgeführt. Bei p-Benzochinon, Toluchinon, 1,4-Naphthochinon, 2-Methyl-3-oxy-1,4-naphthochinon und 2-Methyl-3-chlor-1,4-naphthochinon ergab sich unter den gleichen Bedingungen keine Bildung eines fluoreszierenden Kondensationsproduktes. 2-Äthyl-1,4-naphthochinon dagegen kondensiert sich allerdings viel langsamer zu einer analog zusammengesetzten Verbindung. Noch schwerer erfolgt die Kondensation bei 2,5-Dimethyl-1,4-naphthochinon, während sie bei 2,6-Dimethyl-1,4-naphthochinon annähernd so rasch erfolgt wie bei 2-Methyl-1,4-naphthochinon. Da die Bildung eines fluoreszierenden Kondensationsproduktes bei 2,3-Dimethyl-1,4-naphthochinon ausbleibt, dürfte dies auch für das natürliche Vitamin K (2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthochinon) gelten. Dass p-Chinone mit o-Phenylendiamin zu den Phenazinen nahestehenden Verbindungen kondensiert werden können, geht aus einer Arbeit von *Behrens*<sup>1)</sup> hervor. Der Autor gibt nicht an, unter welchen Bedingungen kondensiert wurde. Unter den Bedingungen, wie sie hier zur Anwendung kamen, kondensiert sich sogar 1,2-Naphthochinon in kaum merklichem Masse zu Naphthophenazin.

Zur Bestimmung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon sind neben den unspezifischen Redoxmethoden<sup>2)</sup> auch zwei Farbreaktionen aufgefunden worden, nämlich die Reaktion des Chinons mit Arylhydrazinen<sup>3)</sup> sowie jene mit Cyanessigester<sup>4)</sup>.

Wir haben die Farbreaktion von 2-Methyl-1,4-naphthochinon mit Cyanessigester näher studiert und von ihr bei der Ausarbeitung der fluorometrischen Methode Gebrauch gemacht als Kontrollreaktion, da sie viel rascher ausgeführt werden kann als letztere. *Pinder* und *Singer*<sup>4)</sup> geben in ihrer Arbeit über die quantitative Bestimmung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon mit Cyanessigester an, dass die violette

<sup>1)</sup> *Behrens, H.*, CH.-Z. **26**, 1152 (1902).

<sup>2)</sup> *Pinder, I. L.* und *Singer, I. H.*, *Analyst* **65**, 7 (1940); *Trenner, N. R.* und *Bacher, F. A.*, *J. Biol. Chem.* **137**, 745 (1941); *Scudi, J. V.* und *Buhs, R. P.*, *J. Biol. Chem.* **141**, 451 (1941); *Am. J. Physiol.* **133**, 440 (1941); *Rosin, J.*, *Rosenblum, H.* und *Mack, R.*, *Am. J. Pharm.* **113**, 434 (1941); *Schulek, E.* und *Rózsa, P.*, *Mikroch. und Mikroch. Acta* **29**, 178 (1941); *B.* **75**, 1548 (1942).

<sup>3)</sup> *Novelli, A.*, *Sci.* **93**, 358 (1941); *Novelli, A.* und *Conticello, J. S.*, *Am. Soc.* **66**, 842 (1944).

<sup>4)</sup> *Pinder, I. L.* und *Singer, I. H.*, loc. cit.

Farbe, die beim Versetzen des Chinons mit Cyanessigeste und Ammoniak entsteht, nicht stabil sei; sie kolorimetrieren daher die nach starkem Alkalisieren aus der violetten Lösung erhaltene gelbe Lösung, welcher dieser Nachteil nicht anhaften soll. Wir konnten die Bedingungen so wählen, dass die violette Farbe stundenlang stabil bleibt, sodass sich das Chinon auf diese Weise kolorimetrisch bestimmen lässt.

Die Reaktion zwischen dem Chinon und Cyanessigeste stellt nach *Kesting*<sup>1)</sup> einen Spezialfall dar aus einer Klasse von Farbreaktionen zwischen Chinonen bzw. Naphthochinonen und Verbindungen mit der  $=C-CH_2-C=$  bzw.  $\equiv C-CH_2-C\equiv$ -Gruppe. Nach den Untersuchungen von *Ionescu*<sup>2)</sup> findet die Kondensation in  $\beta$ -Stellung des Chinonringes statt. Tatsächlich tritt die Reaktion mit 2,3-Dimethyl-1,4-naphthochinon nicht ein<sup>3)</sup>. Die Reaktion ist stark vom  $p_H$  der Lösung abhängig, und zwar für die einzelnen Chinone in verschiedenem Masse, sodass es möglich ist, auf diesem Wege verschiedene Chinone zu unterscheiden. Ferner kann die Reaktion auch zur Bestimmung des  $p_H$  dienen<sup>4)</sup>.

Die Cyanessigeste-Reaktion gestattet, bei Verwendung von Mikroabsorptionsrohren von 15 cm Länge noch ca. 10  $\gamma$  2-Methyl-1,4-naphthochinon zu bestimmen. Bei der Anwendung der Cyanessigeste-Reaktion auf Plasma und Harn zeigten sich auch bei Abwesenheit von Chinon bzw. Hydrochinon Färbungen, besonders wenn Harn mit Äther extrahiert wird. Es ist daher von dem zu untersuchenden Harn bzw. Plasma stets ein Blindwert in Abzug zu bringen, der bestimmt wird, indem der Zusatz von Cyanessigeste unterbleibt, während alle anderen Operationen in gleicher Weise ausgeführt werden.

Mit Hilfe der Cyanessigeste-Reaktion wurde festgestellt, dass das Chinon im Harn und besonders im Plasma nicht stabil ist. Bei einem Gehalt von ursprünglich 0,5 mg pro 10 cm<sup>3</sup> ergab sich für Harn nach 6 Stunden eine Abnahme von ca. 25%; beim Plasma betrug die Abnahme nach 2 Stunden ca. 50%. Dabei handelt es sich nicht um eine Reduktion zum Hydrochinon, da die Bestimmung im Petroläther- und Äther-Extrakt den gleichen Verlust ergab.

Bei der kolorimetrischen Bestimmung des Phosphorsäure-esters treten wieder die erwähnten Verluste auf. Durch Cer(IV)-sulfat entstehen ferner aus Harnbestandteilen Stoffe, die mit Äther extrahierbar sind und beim Behandeln mit Cyanessigeste-Ammoniak eine derart intensive Farbe geben, dass die Bestimmung kleiner Mengen des Esters auf diesem Wege unmöglich ist. In diesem Falle hilft eine Extraktion durch Petroläther, in welchem die störenden Stoffe nicht löslich sind.

<sup>1)</sup> *Kesting*, W., B. **62**, 1422 (1929).      <sup>2)</sup> *Ionescu*, M. V., Bl. [4] **41**, 1094 (1927).

<sup>3)</sup> Vgl. auch *Craven*, R., Soc. **1931**, 1605, ferner *McKee*, R. W., *Binkley*, S. B., *Thayer*, S. A., *McCorquodale*, D. W. und *Doisy*, E. A., J. Biol. Chem. **131**, 327 (1939).

<sup>4)</sup> *Kollhoff*, I. M., Säure-Basen-Indikatoren, Berlin 1932, S. 309.

### Experimenteller Teil.

Das Kondensationsprodukt von 2-Methyl-1,4-naphthochinon mit o-Phenylendiamin.

5 g des Chinons werden mit 10 g o-Phenylendiamin in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und 8 Stunden unter Ausschluss von Tageslicht auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird samt Niederschlag zusammen mit 300 cm<sup>3</sup> 95-proz. Alkohol in einen Scheidetrichter übergeführt, mit 300 cm<sup>3</sup> 60-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und sofort gekühlt. Man extrahiert mit 2 Litern und hierauf noch zweimal mit je 1 Liter Petroläther. Eine eventuell gebildete ölige Ausscheidung wird in Alkohol gelöst und wieder mit Petroläther ausgeschüttelt. Ob ein weiteres Extrahieren nötig ist, erkennt man am besten dadurch, dass man von den einzelnen Extraktionslösungen je 1 Tropfen zu 10 cm<sup>3</sup> Methanol gibt und die Lösungen vor der Quarzlampe vergleicht. Die vereinigten Petrolätherextrakte werden so lange mit Wasser gewaschen, bis sich keine braunen Flocken mehr bilden, und hierauf auf ca. 500 cm<sup>3</sup> eingengt.

Zur chromatographischen Reinigung des Extraktes haben wir Aluminiumoxyd durch Glühen stark aktiviert und dieses mit nicht aktiviertem Oxyd im Verhältnis 1:1 gemischt. Mit dieser Mischung wurde ein Chromatogrammrohr von 2,5 cm lichter Weite 30 cm hoch gefüllt und der Petroläther aufgetragen. Eluiert wird mit Benzol; ein grünlich fluoreszierender Vorlauf wird verworfen. Es wird so lange eluiert, bis das herausfließende Benzol nur noch schwach blauviolett fluoresziert. Nach dem Vertreiben des Benzols konnte der Rückstand aus Petroläther (80—105°) kristallisiert erhalten werden. Die Krystalle wurden in Benzol gelöst und noch 2—3mal chromatographisch gereinigt. Smp. 162°. Ausbeute 0,8 g.

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 82,88	H 5,73	N 11,39%	Mol.-Gew. 246
	Gef. „ 82,92	„ 5,73	„ 11,61%	„ 254 (Rast)

Das Kondensationsprodukt von 2-Äthyl-1,4-naphthochinon mit o-Phenylendiamin.

1 g 2-Äthyl-1,4-naphthochinon wurde mit 4 g o-Phenylendiamin in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig 9 Stunden auf dem Wasserbad kondensiert und analog wie das 2-Methylderivat aufgearbeitet.

C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 83,05	H 6,20	N 10,76%
	Gef. „ 83,20	„ 6,03	„ 10,90%

Zur Aufnahme des Ultraviolettsabsorptionsspektrums wurde das K.Pr. von 2-Methyl-1,4-naphthochinon in einer Menge von 2,5 mg% bzw. 0,25 mg% in Feinsprit gelöst und das Absorptionsspektrum nach der Sektoren-Methode<sup>1)</sup> an einem Zeiss'schen Quarzspektrographen Q 24 aufgenommen. Die Auswertung der Platten erfolgte mit Hilfe eines von der Firma *Schiltknecht* in Zürich hergestellten Plattenmessapparates.

Das Ultraviolettspektrum von Naphthophenazin wurde mit den Konzentrationen 2,0 mg% und 0,2 mg% aufgenommen.

Zur Aufnahme des Ultraviolettsabsorptionsspektrums von Dihydro-naphthophenazin wurde Naphthophenazin in den Konzentrationen von 4,0 mg% bzw. 0,4 mg% in Feinsprit mit *Raney*-Nickel bei gewöhnlicher Temperatur einige Stunden hydriert. Die Dihydroverbindung ist äusserst sauerstoffempfindlich. Um ihr Absorptionsspektrum aufzunehmen, wurde die Lösung aus dem Hydriergefäss direkt in das Absorptionsgefäss vor den Spektrographen gepresst. Dazu bedienten wir uns der in Fig. 2 abgebildeten Apparatur, deren wesentlicher Teil darin besteht, dass die Lösung auf ihrem Wege ins Absorptionsgefäss unter Ausschluss von Luft filtriert wird, um den Katalysator zurückzuhalten. Dazu dient ein birnenförmiges Gefäss mit Schliff, in welches ein Trichter mit Faltenfilter gestellt werden kann. Zunächst wird die ganze Apparatur mit reinem Stick-

<sup>1)</sup> v. Halban, H., Kortüm, G. und Szigeti, B., Z. El. Ch. 42, 628 (1936). Vgl. auch Kortüm, G., Kolorimetrie und Spektralphotometrie, Berlin 1942, 132ff.

stoff durchspült, wobei das Einleitungsrohr  $R_1$  in die Flüssigkeit eintaucht,  $R_2$  dagegen nicht. Auch bei  $R_3$  wird Stickstoff eingeleitet und der Stempel des *Baly*-Rohres öfters hin- und hergeschoben (Schliff mit Lösungsmittel befeuchtet!). Nach gründlichem Spülen wird der bei  $R_1$  eintretende Stickstoffstrom fast ganz gedrosselt,  $R_1$  aus der Flüssigkeit herausgezogen, dafür aber  $R_2$  bis fast an den Boden des Hydriergefäßes gestossen. Die Flüssigkeit strömt jetzt durch die Apparatur, wobei die Geschwindigkeit durch den Stickstoffdruck so reguliert wird, dass die Flüssigkeit im Filter nicht überläuft. Man kontrolliert vorteilhaft mit Hilfe einer Quarzlampe. Die Lösung des Dihydro-phenazins fluoresziert intensiv blaugrün; bei Luftzutritt schlägt die Fluoreszenzfarbe sofort nach Blauviolett um. Während der Aufnahme bleibt der Stickstoffstrom durch  $R_3$  im Gang.

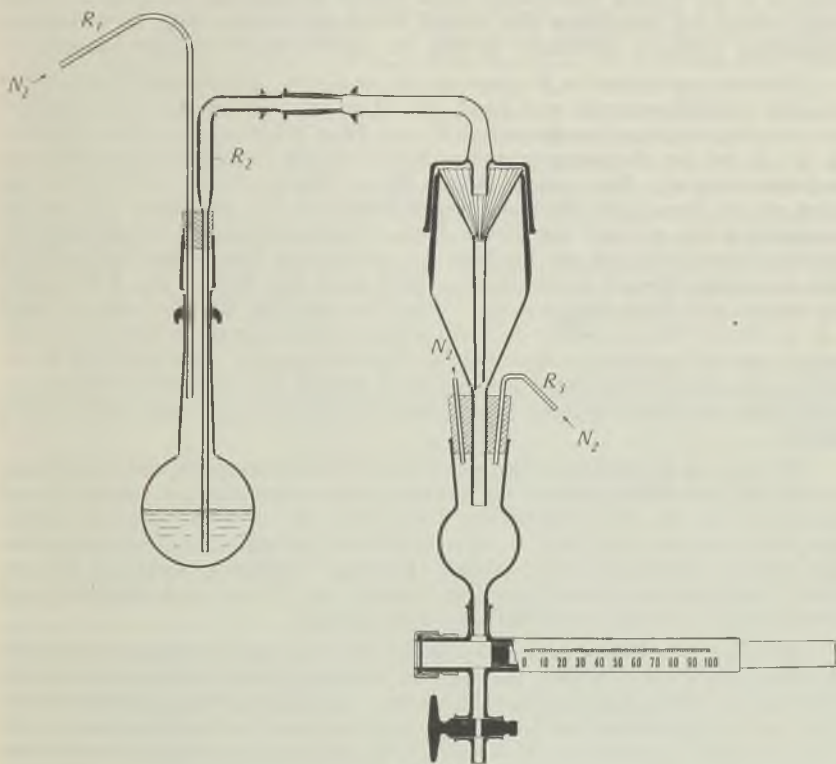


Fig. 2.

#### Die fluorometrische Bestimmung von 2-Methyl-1,4-naphthoquinon.

Kondensation des Chinons und Vorreinigung des K.Pr.: Von der auf das Chinon bzw. Hydrochinon zu untersuchenden Probe stellt man sich einen Extrakt in Ather her (für das Chinon eignet sich auch Petroläther [40—70°]). Das Lösungsmittel (Ather wird getrocknet) wird vorsichtig unter vermindertem Druck bei höchstens 40° abgedampft. Es ist vorteilhaft, dieses Abdampfen ohne Kapillare durchzuführen, da wegen der grossen Flüchtigkeit des Chinons leicht Verluste entstehen. Den Rückstand versetzt man mit 5 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. Lösung von *o*-Phenylendiamin in Eisessig und stellt das Kölbchen 30 Minuten auf das siedende Wasserbad. Die Luft soll freien Zutritt haben, jedoch soll sich kein Wasserdampf im Kölbchen kondensieren. Man spült die gekühlte Lösung zusammen mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser in einen 100 cm<sup>3</sup> Scheidetrichter und schüttelt

2mal mit je 25 cm<sup>3</sup> Petroläther aus. Der Petroläther extrahiert eine blau fluoreszierende Verunreinigung; das K.Pr. bleibt in der wässrigen Phase. Diese wird mit 25 cm<sup>3</sup> 60-proz. Kalilauge alkalisch gemacht, gekühlt und mit 50 cm<sup>3</sup> und hierauf mit 25 cm<sup>3</sup> Petroläther extrahiert. Der Petroläther wird mit Wasser gewaschen und die vereinigten Petrolätherextrakte 2mal mit je 25 cm<sup>3</sup> 0,5-proz. Essigsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden mit 10 cm<sup>3</sup> 60-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit 50 und 25 cm<sup>3</sup> Petroläther ausgeschüttelt. Nach dem Waschen mit Wasser wird, falls keine weitere Reinigung mehr nötig ist, abgedampft und der Rückstand in 5 oder 10 cm<sup>3</sup> Methanol aufgenommen. Um eventuell gelösten Sauerstoff auszutreiben, wird die Lösung ½ Minute lang mit Stickstoff durchspült. Das beschriebene Reinigungsverfahren ist in den meisten Fällen ausreichend. Bei der Bestimmung des Chinons im Blutplasma erwies sich gelegentlich eine weitere Reinigung als notwendig. Es wurden zwei verschiedene Verfahren entwickelt, die sich als ungefähr gleich wirksam erwiesen.

Chromatographische Reinigung. Der nach dem beschriebenen Verfahren vorgereinigte Petrolätherextrakt wird durch eine 10 cm hohe und ca. 0,5 cm dicke Schicht von schwach aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Dazu bedienen wir uns einer Apparatur, wie wir sie bei der chromatographischen Reinigung des Tocopherol-phenazinderivates beschrieben haben<sup>1)</sup>. Man wäscht mit ca. 20 cm<sup>3</sup> 20-proz. Benzol in Petroläther und eluiert mit ca. 70 cm<sup>3</sup> einer Mischung Benzol-Petroläther 1:1. Das Eluat wird vom Lösungsmittel befreit und in 5 bzw. 10 cm<sup>3</sup> Methanol aufgenommen. Die angegebenen Verhältnisse richten sich nach der Aktivität des verwendeten Oxyds. Man hat sich durch einen einmaligen Versuch zu überzeugen, dass durch das Eluieren das K.Pr. quantitativ erfasst wird. Dazu fängt man den Vorlauf und das Eluat gesondert auf und eluiert noch mit 20 cm<sup>3</sup> Benzol, dampft die drei Lösungen ab und nimmt in Methanol auf. Der Vorlauf und das Benzoleluat müssen frei von Fluoreszenzen sein. Fluoresziert das Benzoleluat, so war das Oxyd zu aktiv. Man hat dann weniger stark aktiviertes Oxyd zu verwenden oder man eluiert mit einer Petroläther-Benzolmischung, die mehr als 50% Benzol enthält.

Reinigung mit Butanol. Der vorgereinigte Petrolätherextrakt wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 cm<sup>3</sup> Butanol aufgenommen und mit weiteren 2½ cm<sup>3</sup> Butanol in einen 50 cm<sup>3</sup> Scheidetrichter übergeführt. Man versetzt mit 7½ cm<sup>3</sup> Petroläther und extrahiert 2mal mit je 10 cm<sup>3</sup> 0,25-proz. Salzsäure. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 2 cm<sup>3</sup> 60-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und 2mal mit 15 cm<sup>3</sup> Petroläther extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser wird abgedampft und der Rückstand in 5 bzw. 10 cm<sup>3</sup> Methanol aufgenommen.

Messung der Fluoreszenzintensität. Zur Messung der Fluoreszenzintensität kann man entweder so vorgehen, dass man eine bekannte Menge des Chinons kondensiert und reinigt, wie oben angegeben, und mit der Probe unbekanntem Gehaltes in der üblichen Weise vor der Quarzlampe vergleicht, oder man vergleicht die Probe unbekanntem Gehaltes mit einem geeichten Satz von Aesculinlösungen. Im ersten Falle kondensiert man mit Vorteil eine solche Menge des Chinons, wie man sie für die unbekannte Probe erwartet. Auf diese Weise müssen keine allzu grossen Verdünnungen vorgenommen werden, störende Nebenfluoreszenzen und Abhängigkeit der Ausbeute an K.Pr. von der Menge an Chinon machen sich weniger bemerkbar. Man hat also eventuell einen orientierenden Vorversuch anzustellen. Einen Satz von Aesculinlösungen stellt man sich her durch Lösen von abgestuften Mengen von Aesculin in 10 cm<sup>3</sup> Methanol und Ansäuern mit einem Tropfen 2-n. Salzsäure. Da empirisch gefunden wurde, dass man aus 1  $\gamma$  des Chinons eine Lösung erhält, die ungefähr gleich stark fluoresziert wie 5  $\gamma$  Aesculin, stellt man sich den Satz durch Lösen von 20, 16, 12,8, 10, 8, 6,4, 5 und 4  $\gamma$  Aesculin in 10 cm<sup>3</sup> Methanol her. Dieser Satz entspricht der Menge 4 bis 0,8  $\gamma$  Chinon. Die Lösungen werden in gleiche Reagensgläser in einer Stickstoffatmosphäre eingefüllt und zugeschmolzen. Die Messung kann bei Verwendung eines Fluorometers mit festem Glasstandard vereinfacht werden.

<sup>1)</sup> Kofler, M., Helv. 26, 2166 (1943).



Bestimmung des Phosphorsäure-esters. 10 cm<sup>3</sup> der wässrigen Lösung des Natriumsalzes des Esters werden mit ca. 1 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Cer(IV)-sulfat versetzt und mit 20 cm<sup>3</sup> Äther oder Petroläther 1 Minute lang geschüttelt. Die wässrige Phase wird nochmals in der gleichen Weise extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf das K.Pr. verarbeitet. 1  $\gamma$  des Chinons entspricht 2,45  $\gamma$  des Tetranatriumsalzes des Diphosphorsäure-esters. Für reduzierende Lösungen, wie Harn und Plasma, ist entsprechend mehr Cer(IV)-sulfat zu nehmen, vgl. weiter unten.

Bestimmung des Chinons bzw. Hydrochinons in Blutplasma und Harn. Durch Äther lässt sich sowohl das Chinon als auch das Hydrochinon extrahieren. Man schüttelt 10 cm<sup>3</sup> Plasma, bzw. Harn 2mal mit je 20 cm<sup>3</sup> Äther aus, wäscht mit Wasser, schüttelt den Äther einige Male mit konzentrierter Kochsalzlösung, und dampft vorsichtig ab. Durch Petroläther wird lediglich das Chinon extrahiert. Dieses lässt sich also getrennt bestimmen. Man extrahiert 2mal mit 20 cm<sup>3</sup> Petroläther, wäscht mit Wasser und dampft ab. Bei der Extraktion von Plasma mit Petroläther resultieren oft schwer trennbare Emulsionen; sie lassen sich einermassen vermeiden, wenn mehr (bis zu 50 cm<sup>3</sup>) Petroläther verwendet wird. Oft hilft auch ein Zusatz von einigen cm<sup>3</sup> Alkohol nach dem Schütteln.

Bestimmung des Phosphorsäure-esters in Blutplasma und Harn. Ein Enteiweissen des Plasmas lässt sich vermeiden, wenn man zu 10 cm<sup>3</sup> Plasma 40 cm<sup>3</sup> Wasser, welches 0,75 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure enthält, gibt und hierauf mit 20 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Cer(IV)-sulfat versetzt. Bei richtiger Wahl der Acidität fallen dann weder Eiweiss noch basische Cersalze aus. Extrahiert wird mit 100 cm<sup>3</sup> Äther. Man dampft den Äther bis auf ein kleines Volumen ab, trocknet, verjagt den Äther vollständig und verarbeitet auf das K.Pr. Zur Bestimmung des Esters im Harn werden 10 cm<sup>3</sup> mit 5 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Cer(IV)-sulfat versetzt und 2mal mit je 20 cm<sup>3</sup> Äther 1 Minute ausgeschüttelt. Der Äther wird getrocknet und entsprechend weiterverarbeitet.

Allgemeine Bemerkungen. Der gesamte Analysengang soll bei künstlichem Licht durchgeführt werden; insbesondere sollen die Extrakte nicht der Quarzlampe ausgesetzt werden. Die chromatographische Trennung kann daher nicht vor der Quarzlampe verfolgt werden. Sämtliche Lösungsmittel müssen absolut frei von Fluoreszenzen sein. Es ist zweckmässig, einen Versuch mit 1  $\gamma$  des Chinons und einen solchen ohne Zusatz von Chinon auszuführen; die Fluoreszenz des Letzteren muss dann bedeutend schwächer sein als jene des Ersteren.

Bestimmung der Aktivität des verwendeten Aluminiumoxyds. Bei der chromatographischen Reinigung des K.Pr., sei es zu dessen präparativer Herstellung oder zur Abtrennung von Stoffen, welche bei der Analyse Nebenfluoreszenzen verursachen, kann es erwünscht sein, Aluminiumoxyd bestimmter Aktivität zu verwenden. Von zwei Adsorptionsmitteln heisst jenes aktiver, welches einen gegebenen Stoff fester bindet. Die Aktivität eines Adsorptionsmittels hängt, wenn es sich um die Adsorption aus nicht wässrigen Lösungen handelt, wesentlich ab vom Wassergehalt des Adsorptionsmittels. Durch Glühen lässt sich dieser innerhalb weiter Grenzen variieren. Um die Aktivität eines Adsorptionsmittels zahlenmässig festzulegen, sind verschiedene Verfahren bekannt<sup>1)</sup>, so z. B. die Bestimmung der beim Vermischen von Adsorptionsmittel und einer Flüssigkeit auftretenden Benetzungswärme<sup>2)</sup>. Es schien uns am einfachsten, die Aktivität so zu messen, dass die beim Schütteln des Adsorptionsmittels mit einer Farbstofflösung erfolgte Farbstoffabnahme kolorimetrisch bestimmt wird. Als Farbstoff haben wir p-Oxy-azobenzol in benzolischer Lösung gewählt, d. h. den Farbstoff, welcher von Brockmann und Schodder<sup>3)</sup> zur chromatographischen Standardisierung von Aluminiumoxyd eingeführt wurde. Ein Einwiegen des Oxyds ist unvorteilhaft, weil stark aktiviertes Oxyd während des Wägens Wasser aus der Luft anzieht und dadurch desakti-

<sup>1)</sup> Krczil, F., Untersuchung und Bewertung technischer Adsorptionsstoffe, Leipzig 1931.

<sup>2)</sup> Nach diesem Verfahren wird das zur Chromatographie verwendete Aluminiumoxyd von P. B. Müller (Helv. 26, 1945 (1943); 27, 404 (1944)) standardisiert.

<sup>3)</sup> Brockmann, H. und Schodder, H., B. 74, 73 (1941).

viert wird. Wir haben daher ein kleines zylindrisches Gefäss bis an den Rand durch Einschütten von Oxyd gefüllt ( $2,2 \text{ g}^1$ ) und dieses sofort in ein durch einen Schliff verschlossenes Glaskölbchen entleert. Im Kölbchen befinden sich  $50 \text{ cm}^3$  einer Lösung von p-Oxy-azobenzol in über Natrium getrocknetem Benzol. Das Kölbchen wird 15 Minuten auf einer hochtourigen Maschine geschüttelt und die dekantierte Lösung zur Entfernung der Trübung zentrifugiert und hierauf die Extinktion am *Pulfrich*-Photometer mit Filter S 43 gemessen. Für das schwach aktivierte Oxyd, wie es zur chromatographischen Reinigung des K.Pr. verwendet wurde, ergab sich beim Schütteln einer 40 mg-proz. Lösung des Farbstoffes eine Extinktion von 0,36, bei einer Schichtdicke von  $\frac{1}{2} \text{ cm}$ . Vor der Adsorption hatte die Lösung eine Extinktion von 0,90; es sind also rund  $\frac{2}{3}$  des Farbstoffes adsorbiert worden. Für stark aktivierte Oxyde hat man eine grössere Farbstoffkonzentration zu wählen, weil sonst praktisch der gesamte Farbstoff adsorbiert wird. Ein Versuch mit sehr stark aktiviertem Oxyd ergab bei einer ursprünglichen Farbstoffkonzentration von 160 mg% eine Extinktion von 0,32. Für die Extinktion der Lösung vor der Adsorption errechnet sich eine Extinktion von 3,60 (Schichtdicke  $\frac{1}{2} \text{ cm}$ ). Die Konzentrationen von 40 und 160 mg% dürften für den ganzen interessierenden Aktivitätsbereich ausreichen.

Das als Lösungsmittel verwendete Benzol muss absolut trocken sein oder dann stets den gleichen Feuchtigkeitsgehalt aufweisen. Ein eventuell vorhandener Wassergehalt täuscht eine zu kleine Aktivität des Oxyds vor, da ja Wasser und Farbstoff um die Oberfläche des Adsorptionsmittels konkurrieren. Auch bei der Chromatographie spielt der Wassergehalt des Elutionsmittels eine Rolle, die Verhältnisse sind aber kompliziert, weil das Wasser in den oberen Schichten der Kolonne zurückgehalten wird und nicht wie beim vorliegenden Standardisierungsverfahren mit dem Adsorptionsmittel gleichmässig in Berührung kommt.

In der Regel kann man, wenn ein Adsorptionsmittel bestimmter Aktivität gegeben ist, eine Zusammensetzung der Elutionsflüssigkeit finden, welche die gewünschte chromatographische Trennung ermöglicht. Eine Festlegung der Aktivität des Adsorptionsmittels erlaubt auch eine Festlegung der entsprechenden Zusammensetzung der Elutionsflüssigkeit.

Die Standardisierung der Aktivität eines Adsorptionsmittels kann besonders dann von Wert sein, wenn der adsorbierte Stoff durch stark aktivierte Adsorptionsmittel zerstört wird (z. B.  $\beta$ -Carotin durch Aluminiumoxyd), indem durch das Glühen auch jene Zentren von Wasser befreit werden, an welchen die Zerstörung erfolgt. (Diese Zentren zeichnen sich auch durch eine besonders hohe Benetzungswärme aus.) Die Kontrolle der Aktivität gestattet ein Oxyd von solcher Aktivität herzustellen, dass eine Zerstörung nicht stattfindet.

Die kolorimetrische Bestimmung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon.

Zur kolorimetrischen Bestimmung des Chinons, bzw. Hydrochinons werden die Verbindungen oder der Extraktionsrückstand in einer Mischung von 95-proz. Alkohol-Wasser 1:1 gelöst und mit Cyanessigester und Ammoniak versetzt. Die violette Farbe entwickelt sich sehr rasch, bei Hydrochinon etwas langsamer, doch ist sie auch hier in spätestens 10 Minuten voll entwickelt. Zweckmässig schüttelt man die Lösung des Hydrochinons etwa 2 Minuten lang, um die Oxydation des Hydrochinons in der alkalischen Lösung zu beschleunigen. Gemessen wird nach 10 Minuten am *Pulfrich*-Photometer mit Filter S 57. Eine Abnahme der Extinktion innerhalb von 2 Stunden konnte nicht festgestellt werden. Je nach der Menge der zu bestimmenden Verbindung wurde nach einer der beiden folgenden Vorschriften gearbeitet:

I. 50—300  $\gamma$ .  $5 \text{ cm}^3$  der wässrigen alkoholischen Lösung werden mit je 1 Tropfen Cyanessigester und Ammoniak (10-proz.) versetzt. Schichtdicke  $d = 1 \text{ cm}$ .

II. 10—50  $\gamma$ .  $12 \text{ cm}^3$  der wässrigen alkoholischen Lösung werden mit je 3 Tropfen Cyanessigester und Ammoniak (10-proz.) versetzt. Schichtdicke  $d = 15 \text{ cm}$  (Mikroabsorptionsrohre). Die ermittelten Werte der Extinktion sind aus Fig. 3 ersichtlich.

<sup>1)</sup> Das Gewicht hängt wesentlich von der Herstellung des Aluminiumoxyds ab; die durch das Aktivieren bedingte Gewichtsveränderung kann dagegen vernachlässigt werden.

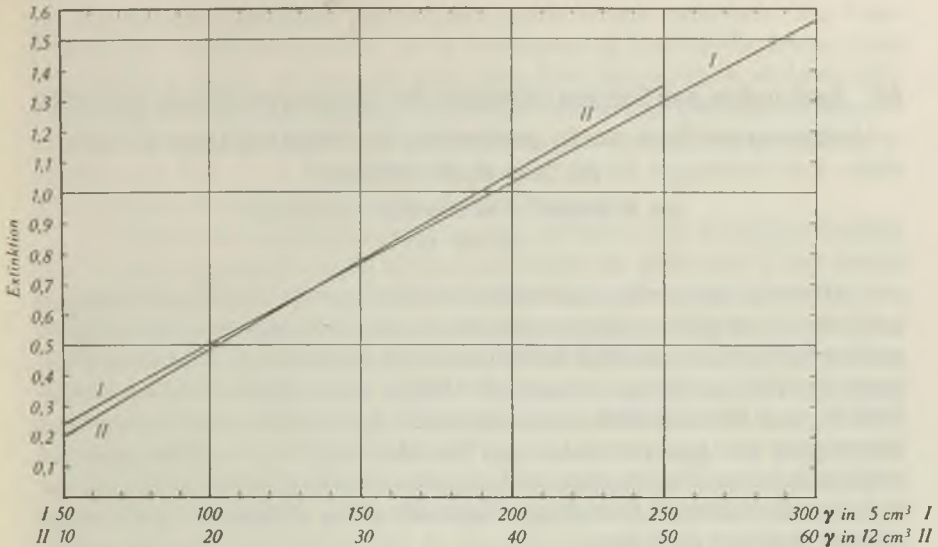


Fig. 3.

2-Methyl-1,4-naphthochinon. Pulfrich Filter S 57.

I Vol. = 5 cm<sup>3</sup>, d = 1 cm. II Vol. = 12 cm<sup>3</sup>, d = 15 cm.

Handelt es sich um die Bestimmung des Phosphorsäure-esters, so wird dieser wie oben angegeben, mit Cer(IV)-sulfat gespalten und das gebildete Chinon mit Äther bzw. Petroläther extrahiert und nach dem Vertreiben des Lösungsmittels in einer Mischung von 95-proz. Alkohol-Wasser 1:1 aufgenommen.

Zur Bestimmung des Chinons bzw. Hydrochinons im Blutplasma und Harn werden je 10 cm<sup>3</sup> Plasma bzw. Harn wie bei der fluorometrischen Methode mit 2mal 20 cm<sup>3</sup> Äther bzw. Petroläther (Chinon) extrahiert und der Rückstand in 12 cm<sup>3</sup> Alkohol-Wasser 1:1 aufgenommen und nach Anordnung II gemessen. Der Äther braucht in diesem Falle nicht getrocknet zu werden. Wurde das Chinon mit Petroläther extrahiert, so ergeben die Spuren des nach dem Abdampfen zurückbleibenden Petroläthers (ein scharfes Abdampfen darf wegen der Flüchtigkeit des Chinons nicht vorgenommen werden) mit der zugesetzten Alkohol-Wassermischung eine Emulsion. Man setzt 3 Tropfen Cyanessigester und Ammoniak hinzu, schüttelt 2 Minuten, lässt die Emulsion in einem Scheidetrichter einige Minuten stehen und filtriert durch ein feinporiges Filter, wodurch die Lösung vollkommen klar wird. Verluste durch Adsorption des Farbstoffes treten selbst bei mehrmaligem Filtrieren nicht auf. Da insbesondere bei Harn bei Verwendung von Äther Stoffe mitextrahiert werden, die zwar gelb sind, jedoch auch bei Filter S 57 eine nicht unbeträchtliche Extinktion zeigen, wird eine gleiche Menge Harn bzw. Plasma mit Äther oder Petroläther extrahiert und weiterverarbeitet, jedoch ohne Zusatz von Cyanessigester. Diese Lösung dient als Kompensationslösung bei der photometrischen Bestimmung.

Bei der Bestimmung des Phosphorsäure-esters in Plasma und Harn stösst man wieder auf die erwähnten Verluste. Verseift und extrahiert wird wie bei der fluorometrischen Methode angegeben wurde. Bei Harn kommt eine Ätherextraktion nicht in Frage, da nach der Behandlung mit Cer(IV)-sulfat viele störende Begleitstoffe mitextrahiert werden. Eine entsprechende, d. h. ohne Zusatz von Cyanessigester hergestellte Kompensationslösung ist unbedingt erforderlich.

Wissenschaftliche Laboratorien der  
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. Basel.

## 90. Recherches sur l'action chimique des décharges électriques XXXI.

### Influence du fluor sur la production de l'oxyde d'azote à l'aide de l'arc et de l'effluve

par E. Briner, J.-J. Kundig et R. Tolun.

(28 IV 45)

Diverses recherches ont démontré que la présence de gaz étrangers à une réaction provoquée par une décharge électrique pouvait exercer, sur cette réaction, un effet autre que celui d'une simple dilution. Ainsi, pour ne citer qu'un cas, ayant fait l'objet d'une étude dans ce laboratoire<sup>1)</sup>, il a été constaté qu'en ajoutant à l'oxygène des proportions identiques des gaz suivants: Ar, Ne, He, N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> — qui ne sont pas consommés dans la réaction — le rendement de production de l'ozone à l'aide de l'effluve électrique augmente d'un diluant à l'autre dans l'ordre indiqué ci-dessus.

Pour comprendre ce genre d'effet, il faut se rappeler, comme on l'a exposé à diverses reprises dans les mémoires précédents, que les décharges électriques agissent à la fois électroniquement, thermiquement et photochimiquement. Concernant cette dernière action, il y a lieu de remarquer que, dans un autre travail<sup>2)</sup>, il a été trouvé que la nature du diluant intervenait aussi sur le rendement de production de l'ozone par les radiations ultraviolettes, dans ce sens que CO<sub>2</sub> exerce une action plus favorable que N<sub>2</sub>.

Quant à l'interprétation de cette influence, il faut l'attribuer, ainsi qu'il a été exposé dans le mémoire cité, à une participation des molécules des diluants à des phénomènes d'activation et de désactivation par transfert des énergies mises en liberté lors des rencontres des particules.

Mais les variations de rendement, dues à la présence de diluants et observées généralement, ne sont jamais très fortes. Cependant, à en croire un auteur japonais<sup>3)</sup>, on obtiendrait des améliorations marquées du rendement énergétique de production de l'oxyde d'azote en ajoutant de petites quantités de fluor au mélange azote-oxygène soumis aux décharges électriques.

En raison de l'importance, aussi bien théorique que technique, que revêt une telle indication pour le problème de la fixation d'azote

<sup>1)</sup> E. Briner et Melle B. Bever, *Helv.* **25**, 900 (1942); on trouvera dans cet article quelques données bibliographiques sur l'ensemble du sujet.

<sup>2)</sup> E. Briner, G. Papazian et H. Karbassi, *Helv.* **25**, 892 (1942).

<sup>3)</sup> Il s'agit d'un travail du Professeur *Shinichi Aojama*, de l'Université Impériale de Tohoku. Ce renseignement nous a été fourni, grâce à l'entremise de la *Société Lonza*, par M. le Dr. *M. A. Kunz* que nous tenons à remercier.

au moyen des décharges électriques, nous avons entrepris, sur l'initiative de la *Société Lonza*<sup>1)</sup>, de la soumettre à une vérification expérimentale. Comme on le verra plus loin dans la partie expérimentale, l'addition de fluor au mélange  $N_2-O_2$  traversé par l'arc électrique — qui est le mode de décharge convenant plus spécialement à la production de NO — a donné lieu, non pas à une augmentation, mais à une diminution des rendements énergétiques.

N'étant pas renseignés sur la nature précise de la décharge utilisée par l'auteur japonais, nous avons jugé utile de procéder à des essais en ayant recours aussi à l'effluve électrique. Ce mode de décharge, comme on le sait, est beaucoup moins favorable que l'arc à la production de NO; en revanche, il convient beaucoup mieux à la préparation de l'ozone<sup>2)</sup>. Toutefois, des auteurs<sup>3)</sup>, en se servant de l'effluve, sont parvenus, il y a assez longtemps déjà, à certains résultats, qui leur ont paru suffisamment intéressants pour motiver des prises de brevets.

Au sujet d'une influence de gaz étrangers sur l'action chimique de l'effluve électrique, nous devons signaler ici l'intervention<sup>4)</sup>, que l'on avait crue favorable sur la production de l'ozone, non pas du fluor, mais d'un de ses composés, le fluorure de silicium. Mais des essais<sup>5)</sup> approfondis sur cette question ont montré que, au contraire, la présence du fluorure de silicium abaissait le rendement.

Dans les mesures que nous avons faites en nous servant de l'effluve, nous avons constaté que l'addition de fluor<sup>6)</sup> à l'air donnait lieu à une diminution de la quantité d'azote fixée. C'est donc un résultat semblable à celui que nous avons obtenu en utilisant la décharge sous forme d'arc.

### Partie expérimentale.

Pour préparer le fluor, nous avons eu recours à une variante de la méthode électrolytique que l'on doit à *Moissan*; elle a consisté à électrolyser l'hydrogène-fluorure de potassium (KHF<sub>2</sub>) à l'état fondu<sup>7)</sup>.

Nous avons utilisé un produit « *Kahlbaum* », que nous avons purifié par recristallisation, suivie de dessiccation prolongée. Point de fusion du produit: 229°.

<sup>1)</sup> Nous exprimons nos vifs remerciements à cette Société pour l'appui qu'elle nous a prêté en cette occasion.

<sup>2)</sup> Sur la répartition de l'énergie entre la production de l'oxyde d'azote et de l'ozone dans l'effluve, voir *E. Briner et D. Monnier*, *Helv.* **24**, 844 (1941).

<sup>3)</sup> *Ehrlich et Russ*, *Sber. Akad. Wien*, **120**, 1 (1911) et *M.* **36**, 317 (1915).

<sup>4)</sup> *Hautejeuille et Chappuis*, *C. r.* **91**, 762 (1880).

<sup>5)</sup> *Pinkus et Juillard*, *J. Chim. phys.* **24**, 370 (1927).

<sup>6)</sup> Nous avons noté qu'elle diminue aussi la production de l'ozone probablement par une action, augmentant la vitesse de décomposition de corps, semblable à celle exercée par le chlore et le brome, *Hamann et Schumacher*, *Z. physikal. Ch. [B]* **17**, 293 (1932); *Lewis et Schumacher*, *Z. physikal. Ch. [B]* **6**, 423 (1930).

<sup>7)</sup> Voir, sur cette méthode de préparation, *Argo, Mathers, Humiston et Anderson*, *J. Phys. Chem.* **23**, 348 (1919); *Trans. Am. Electroch. Soc.* **35**, 335 (1919); **36**, 207 (1919); *Meyer et Sandow*, *B.* **54**, 759 (1921); *Fichter et Humpert*, *Helv.* **6**, 640 (1923); *Humpert*, *ibid.* **9**, 468 (1926); *Fichter et Bladergroen*, *ibid.* **10**, 549 (1927).

L'électrolyseur est un tube de cuivre recourbé en U; l'anode et la cathode sont des tiges de graphite. Le nickel que nous avons essayé comme matériel d'électrode, d'après l'indication de certains expérimentateurs, n'a pas répondu à ce que l'on attendait, car il a été très rapidement corrodé. Les parois en cuivre de l'électrolyseur sont également attaquées, mais le fluorure de cuivre fournit une pellicule protectrice qui est mauvaise conductrice de l'électricité. Les ouvertures par lesquelles passent les électrodes ont été fermées par des bouchons protégés par un ciment approprié.

Le fluor, qui se dégage à l'anode, doit être débarrassé de l'acide fluorhydrique qui se forme toujours au début par réaction entre le fluor et l'humidité contenue dans le produit. A cet effet, le gaz passe dans un tube de cuivre renfermant du fluorure de sodium en poudre. Ainsi purifié, le fluor n'attaque plus le verre et l'on peut le faire circuler par conséquent dans des canalisations de verre.

L'anode de graphite peut être attaquée par le fluor, ce qui donne des fluorures de carbone. Pour les éliminer, nous avons fait circuler le gaz dans un tube immergé dans de l'oxygène liquide, où se condensent les fluorures de carbone<sup>1)</sup>, puis dans un second tube plongé dans de l'air liquide fraîchement préparé, dans lequel se liquéfie, à la température de - 187°, le fluor lui-même. Il se présente alors sous forme d'un liquide jaunâtre.

Le dosage a été fait en faisant passer le gaz dans une solution d'iode de potassium et analysant l'iode libéré. En opérant l'électrolyse à des températures ne dépassant pas 280°, les rendements de courant enregistrés ont été de l'ordre de 60%.

*Action de l'arc électrique sur l'air additionné de fluor.*

Pour cette étude, le fluor, à la sortie de l'électrolyseur et des appareils de purification, a été simplement introduit dans le courant d'air circulant à débit mesuré sur l'arc électrique. A la sortie de la chambre à arc, le mélange passe dans une pipette de 1 litre servant au dosage des oxydes d'azote par la méthode habituelle: absorption des gaz nitreux par une solution alcaline titrée et détermination volumétrique de l'alcalinité en excès. Il faut naturellement tenir compte de l'acidité due au fluor ajouté. Nous avons fait aussi circuler les gaz, à la sortie de la chambre à arc, dans un barboteur de *Lunge*, renfermant une solution alcaline. Les oxydes d'azote, plus ou moins peroxydés, sont retenus sous forme de nitrates ou de nitrites et le fluor sous forme de fluorure. L'analyse par la méthode *Devarda* donne la quantité d'azote fixée. Des opérations à blanc, sans addition de fluor, nous ont donné la concentration de l'oxyde d'azote produit et, par conséquent, le rendement énergétique de fixation de l'azote. Une autre opération à blanc, sans faire jaillir l'arc, nous a permis de déterminer la concentration du fluor dans le gaz. Ainsi, par comparaison, nous avons pu déduire l'effet exercé par le fluor sur la production de l'oxyde d'azote. Voici les résultats obtenus:

Gaz	Débit en l/h	Tension en volts	Intensité en amp.	Conc. NO % vol.	Rdt gr. HNO <sub>3</sub> par kwh.
air . . . . .	30	800	0,160	2,7	20
air + 0,5% F <sub>2</sub> .	30	800	0,110	2,4	18

D'autre part, on a déterminé, dans deux essais d'égale durée, l'un avec l'air seul, l'autre avec l'air additionné de fluor, les quantités de gaz nitreux absorbées dans l'alcali; elles ont été comptées en acide nitrique. L'analyse, faite comme il a été indiqué plus haut, a donné les valeurs suivantes:

avec l'air seul . . . . . 0,635 gr. HNO<sub>3</sub>  
avec l'air additionné de 0,5% de fluor . . . 0,605 gr. HNO<sub>3</sub>

<sup>1)</sup> Au début il se condense aussi un peu de F<sub>2</sub>O formé par suite de la présence de traces d'eau.

Ainsi, d'après ces résultats, le fluor exerce une action défavorable sur la fixation de l'azote sous forme d'oxyde au moyen de l'arc.

Ajoutons que, lorsque l'air est additionné de fluor, la flamme de l'arc diffère de la flamme ordinaire par la présence d'une zone rougeâtre, au-dessus de laquelle se trouve une zone bleue. Effectivement, le spectre du fluor, tel qu'il a été observé dans les tubes à décharge *Geissler*, comporte quelques raies dans le rouge et surtout une série de raies particulièrement intenses dans le bleu et le violet (de 4500 à 4600 Å).

#### *Action de l'effluve.*

Nous avons utilisé deux effluveurs (type ordinaire) placés en série. L'air, qui y circule au débit de 5 l/h, a été préalablement soigneusement desséché sur du chlorure de calcium puis sur du pentoxyde de phosphore.

En procédant par comparaison, comme dans les essais précédents, nous avons constaté que la présence du fluor à la teneur d'un peu plus de 1% dans l'air donnait lieu à une diminution marquée (environ 40%) du rendement de la fixation de l'azote.

#### RÉSUMÉ.

Dans les conditions de nos expériences, la présence de fluor dans l'air soumis aux décharges électriques n'a pas donné lieu à un accroissement, mais à une diminution du rendement de fixation de l'azote, soit par l'arc électrique, soit par l'effluve.

Laboratoires de Chimie technique, théorique et d'Electrochimie,  
Université de Genève, Avril 1945.

## 91. Die Konstitution des „574-Chromogens“ oder Hepaxanthins aus Lebertran

von P. Karrer und E. Jucker.

(28. IV. 45.)

Vor zwölf Jahren hat der eine von uns mit *R. Morf*<sup>1)</sup> auf eine in Fisch-Leberölen vorkommende Substanz hingewiesen, welche bei der chromatographischen Reinigung des Vitamins A (Axerophthol) dieses begleitet, sich aber aus hochgereinigten Vitamin-A-Präparaten durch Chromatographie in einer Calciumhydroxydsäule schliesslich doch abtrennen liess. Diese Substanz ist damals als „ $\alpha$ -Fraktion“ bezeichnet worden, der Vitamin-A-Anteil als „ $\beta$ -Fraktion“.

Diese „ $\alpha$ -Fraktion“ wurde seiner Zeit in folgender Weise charakterisiert:

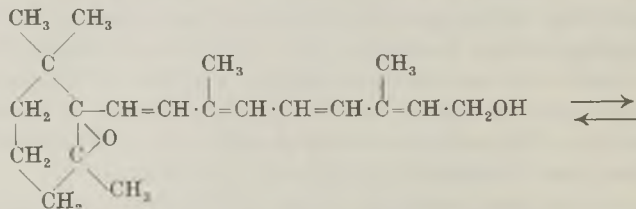
„Die  $\alpha$ -Fraktion besitzt ein Absorptionsmaximum bei ca. 270  $\mu\mu$ ; ihr Kohlenstoffgehalt liegt bisher erheblich tiefer als der für Formel  $C_{20}H_{30}O$  berechnete. Die Frage muss daher noch offen gelassen werden, ob es sich um eine noch unreine isomere Form (des Vitamins A) oder eine Substanz anderer Zusammensetzung handelt.

<sup>1)</sup> P. Karrer, *R. Morf*, Helv. 16, 625 (1933).

Die beiden Anteile sind durch ihr Verhalten gegenüber Antimontrichlorid scharf unterschieden. Die  $\beta$ -Fraktion löst sich in diesem Reagens mit tiefblauer Farbe auf und die Lösung besitzt ein Absorptionsmaximum bei 622  $m\mu$ . Mischt man dagegen die  $\alpha$ -Fraktion mit der Chloroform-Antimontrichloridlösung, so tritt violette Färbung auf, deren Absorptionsmaximum bei 580  $m\mu$  gefunden wird. Von den bekannten beiden Absorptionsbanden (roher Vitamin-A-Präparate) gehört somit eine der  $\beta$ -, die andere der  $\alpha$ -Fraktion an. Dieses Resultat steht in Übereinstimmung mit einer kürzlich erschienenen Mitteilung von *M. van Eckelen, A. Emmerie, H. W. Julius und L. K. Wolff*<sup>1)</sup>, welche beim Behandeln der unverseifbaren Anteile von Leberölen mit Fullererde beobachteten, dass das ‚572 Chromogen‘<sup>2)</sup> schneller als das ‚620 Chromogen‘ adsorbiert wird, so dass die Autoren Lösungen erhielten, welche mit Antimontrichlorid nur noch die eine bzw. die andere Bande besaßen.

Nach unseren eigenen Beobachtungen nimmt indessen die Antimontrichloridreaktion mit der  $\alpha$ -Fraktion des Vitamins A einen sehr eigenartigen und interessanten Verlauf. Im ersten Moment ist im Spektroskop nur die Bande 580  $m\mu$ <sup>2)</sup> zu sehen. Nach kurzer Zeit beginnt sich aber daneben allmählich eine Bande 620  $m\mu$  zu entwickeln und wird zusehends intensiver; im selben Mass bleicht die Bande 580  $m\mu$  aus. Es scheint demnach, dass unter der Wirkung des Antimontrichlorids eine Umlagerung der Antimontrichlorid-Verbindung der  $\alpha$ -Form stattfindet.“

Wir haben nun gefunden, dass diese „ $\alpha$ -Fraktion“ oder „Hepaxanthin“, wie wir die Verbindung später nannten<sup>3)</sup>, aus Axerophthol durch Einwirkung von Phtalpersäure entsteht, also unter denselben Bedingungen, unter denen sich die verschiedenen Epoxyde der Carotinoide, welche einen  $\beta$ -Iononring enthalten<sup>4)</sup>, bilden. Es ist uns gelungen, dieses Hepaxanthin aus einem weitgehend gereinigten (aber nicht krystallisierten) Vitamin-A-Präparat mit 10000 C.L.O.-Einheiten in einem Reinheitszustand zu gewinnen, der mit richtigen Analysenresultaten verbunden war. Wie man nach der Darstellungsmethode erwarten konnte, handelt es sich um das Epoxyd des Axerophthols, das man als Analogon der Epoxyde des  $\beta$ -Carotins,  $\alpha$ -Carotins, Zeaxanthins und Xanthophylls<sup>4)</sup> betrachten muss. Im Sinn früherer Darlegungen<sup>5)</sup> kann man für das Vitamin-A-Epoxyd oder Hepaxanthin die beiden folgenden elektromeren Formeln in Betracht ziehen:



1) Pr. Akad. Amsterdam 35, Nr. 10, S. 1347 (1932).

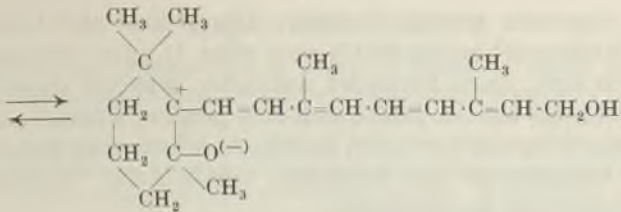
2) Das Maximum der Absorptionsbande wird in den verschiedenen Arbeiten innerhalb der Grenzen 570—580  $m\mu$  angegeben, meistens ca. 574  $m\mu$ ; die geringen Verschiebungen wurden wohl durch die Beimengungen der rohen Präparate bedingt.

3) *H. v. Euler, P. Karver, A. Zubris, Helv. 17, 24 (1934).*

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

5) *Helv. 28, 474 (1945).*





Das früher aus Leberölen isolierte Hepaxanthin war unreiner als die nunmehr durch Partialsynthese gewonnenen Präparate; sonst trifft aber die Beschreibung, die wir von der Verbindung früher gaben und vorstehend wiederholten, auch für die neuen, aus Vitamin A gewonnenen Präparate zu. Insbesondere gilt dies für das charakteristische Verhalten bei der Carr-Price'schen Antimontrichloridreaktion: gleich nach dem Zusammengiessen der beiden Lösungen ist nur die Absorptionsbande Max. 575 m $\mu$  sichtbar; innerhalb einer Minute verschwindet diese vollständig und tritt die Bande Max. 620 m $\mu$ , d. h. die Axerophytol-Bande auf. Nach den Erfahrungen, die wir seither an den Epoxyden zahlreicher Carotinoide sammeln konnten, ist die Deutung des Verhaltens des Hepaxanthins in der sauren Antimontrichloridlösung gegeben. Wie die anderen Carotinoid-epoxyde unter der Wirkung von Salzsäure bzw. Chlorwasserstoff den Oxido-Sauerstoff in begrenztem Masse unter Regenerierung der ursprünglichen Kohlenstoffdoppelbindung abgeben, so wird anscheinend bei der Einwirkung der Chloroform-Antimontrichloridlösung auf Vitamin-A-Epoxyd (Hepaxanthin) der Sauerstoff eliminiert und Axerophytol bzw. die Verbindung, die aus Vitamin A und Antimontrichlorid entsteht, innerhalb einer Minute regeneriert. Die Tatsache, dass die 620 m $\mu$ -Bande allein sichtbar bleibt, scheint dafür zu sprechen, dass der Sauerstoffentzug ein sehr weitgehender ist. Diese Überlegung findet in folgendem Versuch eine Stütze. Löst man Hepaxanthin, das im Ultraviolett ein einziges Absorptionsmaximum bei 272 m $\mu$  aufweist, in längere Zeit gestandenem und daher etwas Chlorwasserstoff enthaltendem Chloroform auf und regeneriert die Substanz nach ca. 2 Minuten, so ist im Absorptionsspektrum der zurückgewonnenen Verbindung das Absorptionsmaximum 272 m $\mu$  verschwunden und an dessen Stelle eine Absorptionsbande mit 328 m $\mu$  getreten; d. h. es liegt eine Absorptionsbande vor, die diejenige des Vitamins A zu sein scheint. Ob und in welchem Umfang bei der Behandlung des Hepaxanthins mit dem chlorwasserstoffhaltigen Chloroform ausser der vermuteten Rückbildung von Vitamin A noch Nebenreaktionen eintreten, kann erst entschieden werden, wenn wir uns wieder frische und reine Vitamin-A-Präparate verschaffen können.

Die Frage, ob Hepaxanthin Vitamin-A-Wirkung besitzt, soll im Zusammenhang mit der analogen Fragestellung für die Carotin-

epoxyde eingehend geprüft werden. Das früher aus Leberölen gewonnene Hepaxanthinpräparat<sup>1)</sup> wies etwa  $\frac{1}{10}$  der Wirksamkeit des Axerophthols auf; jenes Präparat war aber, wie wir damals hervorhoben, wohl noch unrein. Sollte sich eine gewisse Vitamin-A-Wirkung mit Vitamin-A-Epoxyd erzielen lassen, so würde dies bedeuten, dass auch der Organismus die Fähigkeit besitzt, der Verbindung den Sauerstoff teilweise zu entziehen.

Mit der Aufklärung der chemischen Natur des „575-Chromogens“ des Lebertrans („ $\alpha$ -Fraktion“, Hepaxanthin) hat ein viel diskutiertes Problem seine Lösung gefunden. Denn die beiden Absorptionsmaxima 620 m $\mu$  und 575 m $\mu$ , die bei der Ausführung der *Carr-Price*-schen Farbreaktion sichtbar werden, sind schon lange bekannt<sup>2)</sup> und haben früher zu zahlreichen Hypothesen und Spekulationen Anlass gegeben. Es steht nunmehr fest, dass die Leberöle von Fischen und anderen Tieren<sup>3)</sup> neben Vitamin A dessen Epoxyd enthalten. Es erscheint aber ungewiss, ob dieses Epoxyd schon im nativen Tran enthalten ist oder sich erst bei dessen Gewinnung und Aufarbeitung durch einen Autoxydationsvorgang aus Axerophthol bildet<sup>4)</sup>. Ohne diese Frage endgültig entscheiden zu wollen, sei darauf hingewiesen, dass das „574-Chromogen“ auch in ganz frischen Leberölen beobachtet wurde und dass andererseits das Vorkommen der analogen Carotin-epoxyde im Pflanzenreich sichergestellt ist<sup>5)</sup>.

Das „574-Chromogen“ scheinen auch die Präparate enthalten zu haben, die *Castle, Gillam, Heilbron* und *Thompson*<sup>6)</sup>, *Pritchard, Wilkinson, Edisbury* und *Morton*<sup>7)</sup>, *Drummond* und *Haines*<sup>8)</sup> sowie *Willstaedt* und *Jensen*<sup>9)</sup> später untersuchten. *Kringstad* und *Lie*<sup>10)</sup> fanden, dass die Substanz durch Erhitzen im Vakuum in Vitamin A übergeht, eine Erscheinung, die erst jetzt verständlich wird, nachdem wir die leichte Abgabe des Sauerstoffs aus Epoxyden dieser Art nachgewiesen haben.

Das aus Vitamin A hergestellte Vitamin-A-Epoxyd (Hepaxanthin) konnten wir bisher nur als hellgelbes, zähflüssiges Öl erhalten. Sobald es die Verhältnisse ermöglichen, beabsichtigen wir, die Substanz aus krystallisiertem Vitamin A zu gewinnen, in der Hoffnung, dadurch zu einem krystallisierten Produkt zu gelangen.

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

<sup>1)</sup> Helv. 17, 24 (1934).

<sup>2)</sup> *Capper*, Bioch. J. 24, 980 (1930); *Nature* 126, 685 (1930). — *Heilbron, Gillam, Morton*, Bioch. J. 25, 1352 (1931). — *Gillam, Heilbron, Hildisch, Morton*, Bioch. J. 25, 30 (1931). — *Morton, Heilbron, Thompson*, Bioch. J. 25, 20 (1931). — *v. Euler, Karrer, Klusmann, Morf*, Helv. 15, 502 (1932).

<sup>3)</sup> Helv. 15, 502 (1932).

<sup>4)</sup> Über die Bildung von Epoxyden bei Autoxydationen vgl. Helv. 28, 427 (1945).

<sup>5)</sup> Helv. 28, 300 (1945).

<sup>8)</sup> *Analyst* 63, 335 (1938).

<sup>6)</sup> Bioch. J. 28, 1702 (1934).

<sup>9)</sup> *Nature* (London) 143, 474 (1939).

<sup>7)</sup> Bioch. J. 31, 258 (1937).

<sup>10)</sup> *Tidskr. Kjem. Bergv.* 1, 82 (1941).

### Experimentelles.

1,05 g eines weitgehend gereinigten Vitamin A Präparates wurden in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit der berechneten Menge Phtalpersäure (auf 1 Mol Vitamin A 1 Atom aktiver Sauerstoff) versetzt. Das Oxydationsgemisch liess man während 20 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen. Nach Verlauf dieser Zeit schüttelte man die gebildete Phtalsäure mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung aus, wusch die ätherische Lösung der Oxydationsprodukte mit destilliertem Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Auf diese Art erhielt man ca. 1 g gelbes Öl, welches in Benzol-Petroläther 1:1 gelöst und auf Calciumhydroxyd chromatographiert wurde. Nachgewaschen wurde mit Petroläther.

1. (oberste) Zone	0,5 cm	braun	Blauspektrum
2. Zone . . . . .	40 cm	farblos	Blauspektrum a)* 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$ b)* 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$ c)* 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$ d)* 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$ e)* 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$ f)* 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$
3. Zone . . . . .	7 cm	gelb	Blauspektrum 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$
4. Zone . . . . .	6 cm	farblos	Blauspektrum a)* 620, 575 m $\mu$ b)* 620, 575 m $\mu$ c)* 620, 575, 537 m $\mu$

\* Empirische Unterteilung in gleichlange Schichten.

\*\* Nach einigen Sekunden beginnt bei 620 m $\mu$  sich eine Bande zu bilden, die ständig stärker wird, während die Bande bei 575 m $\mu$  ausbleicht. Nach einer Minute ist die Bande 575 m $\mu$  verschwunden und diejenige bei 620 m $\mu$  bleibt bestehen.

#### Aufarbeitung des Chromatogramms:

Die Oxydationsprodukte wurden mit einem Methanol-Äthergemisch 1:10 eluiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterliess Zone 2 a und b keinen Rückstand. Aus den Zonen 2 c, d, e und f und 3 erhielt man nach üblicher Aufarbeitung 550 mg Vitamin-A-Epoxyd.

Die Schichten 4 a, b, c enthielten nur Spuren einer Substanz, welche beim Eintragen in Antimontrichlorid-Chloroformlösung eine violett-rote Färbung ergab, die im Spektroskop eine ziemlich breite Bande mit einem Absorptions-Maximum bei 575 m $\mu$  erkennen liess.

Die 550 mg Vitamin-A-Epoxyd wurden zwecks weiterer Reinigung ein zweites Mal an Calciumhydroxyd chromatographiert. Dieses Chromatogramm hatte einen analgen Bau wie das erste:

1. (oberste) Zone	25 cm	farblos	Blauspektrum a)* — b)* — c) 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$ d) 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$
2. Zone . . . . .	2 cm	gelb	Blauspektrum 575** m $\mu$ $\rightarrow$ 620 m $\mu$
3. Zone . . . . .	6 cm	farblos	Blauspektrum —

\* Empirische Unterteilung der Zone in gleichlange Schichten.

\*\* Gleiches Verhalten des Blauspektrums wie weiter oben beschrieben.

Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus den Zonen 1c, 1d und 2 330 mg Vitamin-A-Epoxyd.

Das Präparat ist ein gelbes Öl von ziemlich zäher Konsistenz. Es löst sich gut in Chloroform, Benzol und Äther, ziemlich gut in Alkohol und etwas weniger in Petroläther. Die Verbindung besitzt im Ultraviolett ein Absorptionsmaximum bei 272 m $\mu$  (in Äthanol). Das Verhalten des Blauspektrums wurde bereits weiter oben geschildert. Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte:

C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,47	H 9,93%
	Gef. „ 79,62	„ 10,17%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 92. Über wasserlösliche Inhaltsstoffe von *Papaver somniferum* L.

von H. Schmid und P. Karrer.

(28. IV. 45.)

Bei der Untersuchung der Pflanzen auf ihre Inhaltsstoffe sind in vielen Fällen nur ganz bestimmte Verbindungen oder Verbindungsgruppen (z. B. Alkaloide, Glucoside, Farbstoffe usw.) isoliert und näher studiert worden. Gelegentlich hat man sich auch bemüht, alle erfassbaren Inhaltsstoffe aufzufinden, ist aber von relativ geringen Mengen pflanzlichen Materials ausgegangen, sodass nur die in grösseren Quantitäten vorhandenen Inhaltsstoffe gefunden werden konnten.

Durch das Entgegenkommen der Fa. *F. Hoffmann-La Roche & Co.* Basel wurden wir in die Lage versetzt, die durch Wasser extrahierbaren Verbindungen einer Mohnart, *Papaver somniferum* L. (hauptsächlich weissblühende und etwas blaublühende Varietät) einer eingehenden Untersuchung zu unterwerfen. Das pflanzliche Material bestand hauptsächlich aus den von den ursprünglich darin vorkommenden Alkaloiden befreiten Mohnkapseln und aus Mohnkraut. Die Alkaloide<sup>1)</sup> aus *Papaver somniferum* L. werden somit durch unsere Untersuchung nicht miterfasst. Dadurch, dass uns der wässrige Extrakt von ca. 2000 kg trockenem „Mohnstroh“ für die Isolierung der Inhaltsstoffe zur Verfügung stand, liessen sich auch solche Verbindungen fassen, die nur in kleiner Menge in der Pflanze vorkommen.

Die Untersuchung ist noch nicht abgeschlossen. Wir berichten indessen über die bisher vorliegenden Resultate, die erkennen lassen, dass diese Pflanze einen grossen Reichtum an mehr oder weniger wasserlöslichen Verbindungen enthält, von denen verschiedene zum ersten Male in der Natur nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt,

<sup>1)</sup> Es kommen darin z. B. Morphin, Codein, Papaverin, Narcotin und andere Basen vor.

umfasst unsere Untersuchung hauptsächlich saure Inhaltsstoffe, da die basischen (Alkaloide) durch eine Vorextraktion entfernt worden waren.

Nachstehende Zusammenstellung enthält die Verbindungen, deren Isolierung aus dem getrockneten Material von *Papaver somniferum* uns bisher gelungen ist:

p-Oxybenzaldehyd	Benzoessäure	Phtalsäure
Vanillin	p-Oxyzimtsäure	Hemipinsäure
p-Oxystyrol	p-Oxybenzoessäure	m-Hemipinsäure
Fumarsäure	Vanillinsäure	Meconin
d, l-Milchsäure	2-Oxy-cinchoninsäure	

Eine höhere ungesättigte Carbonsäure „J“

Substanz „Fx“ (konstitutionell noch nicht aufgeklärt)

Substanz „Q“ (konstitutionell noch nicht aufgeklärt)

Substanz „Wx“ (konstitutionell noch nicht aufgeklärt)

Geruchstoff (konstitutionell noch nicht aufgeklärt)

Von diesen Verbindungen sind Benzoessäure, Vanillin, Fumarsäure und Milchsäure schon häufig in Pflanzen aufgefunden worden. p-Oxybenzaldehyd hat man aus Xanthorrhoea-Harz isoliert<sup>1)</sup>. p-Cumarsäure wurde in freiem Zustand in der Rinde von *Prunus serotina*<sup>2)</sup>, ferner an Harzalkohole gebunden in vielen Harzen nachgewiesen. p-Oxy-benzoessäure kommt in unreifen Schoten von *Catalpa bignonioides* Walt.<sup>3)</sup>, ferner in Blättern und Blütenköpfen von *Grindelia robusta* Nutt.<sup>4)</sup> vor. Meconin findet sich in geringer Menge im Opium<sup>5)</sup>, ferner in der Wurzel von *Hydrastis canadensis*<sup>6)</sup>. Ob freie Vanillinsäure im Pflanzenreich schon jemals aufgefunden wurde, ist fraglich. Aus einem Referat einer Arbeit von *Risi* und *Labrie* im Chem. Zentralblatt<sup>7)</sup> geht nicht klar hervor, ob die von diesen Forschern aus Zuckerahorn gewonnene Verbindung als solche in der Pflanze vorkommt oder Spaltprodukt eines anderen Naturstoffes (Lignin?) war. *H. Hérissey*, *G. Poirot* und *J. Rabaté*<sup>8)</sup> haben Vanillinsäure aus portugiesischem Lorbeer erhalten, geben jedoch an, dass sie wahrscheinlich in der Pflanze „komplex gebunden“ vorliegt. Durch die in der vorliegenden Arbeit gelungene Isolierung der Vanillinsäure aus Mohnstroh ist diese Verbindung daher vielleicht zum ersten Male in freier Form im Pflanzenreich nachgewiesen worden.

<sup>1)</sup> *Bamberger*, M. **14**, 339, 342 (1893); *Tschirch*, *Hildebrand*, Ar. **234**, 699, 705 (1896).

<sup>2)</sup> *Power* und *Moore*, Soc. **95**, 254 (1909).

<sup>3)</sup> *Piutti* und *Comanducci*, Bl. [3] **27**, 615 (1902); G. **32**, II, 1 (1902).

<sup>4)</sup> *Power* und *Tutin*, C. **1906**, II, 1623.

<sup>5)</sup> *Couerbe*, A. **2**, 272 (1832); **5**, 180 (1833). — *Pelletier*, A. **5**, 154 (1833); *Anderson*, A. **86**, 179 (1853); **95**, 44 (1856).

<sup>6)</sup> *Freund*, B. **22**, 459 (1889).

<sup>7)</sup> C. **1936**, I, 1436 (Originalliteratur ist uns nicht zugänglich).

<sup>8)</sup> C. **1940**, I, 398 (Originalliteratur hier nicht zugänglich).

Sicher trifft der erstmalige Nachweis des Vorkommens in der Natur, speziell in Pflanzen, für die von uns isolierten Verbindungen: Phtalsäure, 2-Oxy-cinchoninsäure, Hemipinsäure und m-Hemipinsäure zu. Auch p-Oxystyrol ist in Pflanzen bisher nicht gefunden worden; die Verbindung war bisher überhaupt unbekannt. Es ist indessen wahrscheinlich, dass sie im Mohnstrohextrakt nicht frei vorkommt, sondern dass sie sich aus einer Vorstufe bei der Isolierung (Vakuumdestillation) bildete. p-Cumarsäure kommt als Vorstufe in unserem Fall wahrscheinlich nicht in Betracht, da sie unter den Bedingungen, unter denen p-Oxystyrol bei der Aufarbeitung des Pflanzenextraktes entstand, nicht in merklichen Mengen in jenes übergeht.

Auch unter den konstitutionell noch nicht aufgeklärten Substanzen „Fx“, „Q“, „Wx“, ungesättigte Carbonsäure „J“ und Geruchsstoff wird voraussichtlich die eine oder andere als pflanzlicher Inhaltsstoff neu sein.

Das Vorkommen von Meconin, Hemipinsäure und meta-Hemipinsäure in der Mohnart *Papaver somniferum* L. ist im Hinblick auf die nahe Beziehung dieser Stoffe zu den in der Pflanze auftretenden Morphinumalkaloiden der Isochinolingruppe bemerkenswert. Ob sie in der Pflanze zur Synthese dieser Alkaloide Verwendung finden oder umgekehrt Spaltstücke der Pflanzenbasen sind, entzieht sich der Beurteilung.

Auch das natürliche Auftreten der mit Kynurensäure strukturisomeren 2-Oxy-cinchoninsäure ist von Interesse.

Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel sprechen wir für die Überlassung der Mohnextrakte unseren verbindlichsten Dank aus.

### Experimenteller Teil.

Herstellung des Ausgangsmaterials (Eluate I, II etc.).

Das „Mohnstroh“ wurde mit kaltem Wasser extrahiert, der Auszug alkalisch gemacht und mit Benzol ausgezogen.

Hierauf stellte man die extrahierte wässrige Flüssigkeit sauer ( $p_H = \text{ca. } 3,0$ ) und rührte pro 5000 l 25 kg Adsorptionskohle Norit ein. Nach längerem Turbinieren wurde der Norit abzentrifugiert; man erhielt ca. 60 kg feuchtes Adsorbat, das nun der fraktionierten Elution mit 2-proz. wässrigem Ammoniak unterworfen wurde. Dabei ergaben sich folgende Eluate:

- |                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| 1. Ammoniak-Eluat (45 kg) | Trockenrückstand 2,7 kg   |
| 2. Ammoniak-Eluat (60 kg) | Trockenrückstand 0,732 kg |
| 3. Ammoniak-Eluat (46 kg) | Trockenrückstand 0,205 kg |
| 4. Ammoniak-Eluat (50 kg) | Trockenrückstand 0,050 kg |

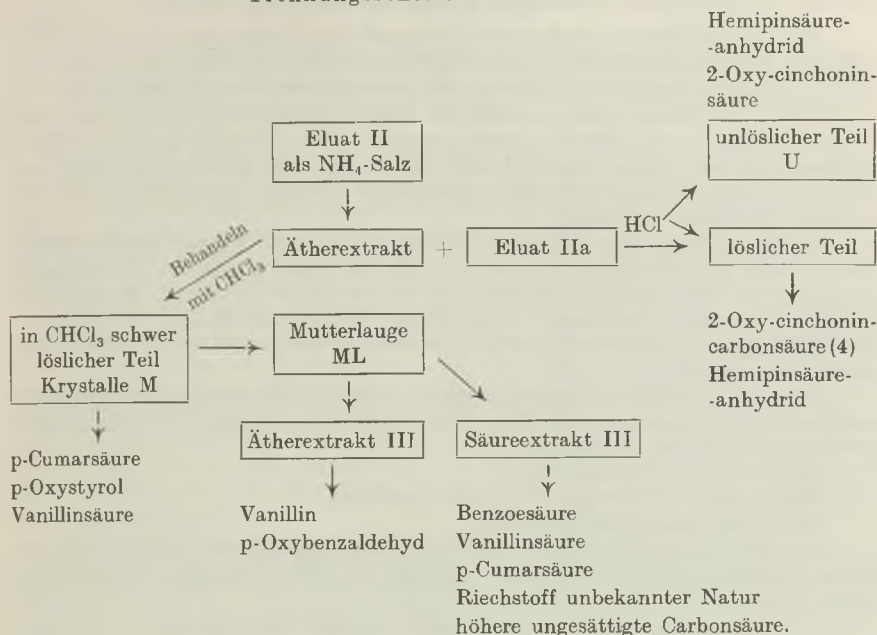
Die Trockenrückstände des ersten und zweiten Eluates kamen in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung.

Untersuchung des Tierkohleeluats II aus Mohnstroh (als  $\text{NH}_4$ -Salz vorliegend).

150 g des Eluats, das ein dunkel gefärbtes Pulver darstellt, wurden in ca. 250 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst ( $p_H = 8$ ) und im Extraktor erschöpfend mit Äther ausgezogen (Rückstand Eluat IIa).

Der Ätherauszug wurde durch ein Faltenfilter gegossen und sorgfältig eingedampft. Es hinterblieben 21 g Rückstand als dickes, gelb gefärbtes Öl.

Trennungsschema für Eluat II.



Aufarbeitung des Äther-Extraktes.

Den oben erwähnten Rückstand des Äther-Extraktes nahm man in Chloroform auf und destillierte einen Teil desselben zur Entfernung des im Extrakt noch vorhandenen Wassers ab. Nach längerem Stehen im Eisschrank schieden sich aus der Chloroformlösung Krystalle ab, die abgetrennt und mit kaltem Chloroform gewaschen wurden (M). Ausbeute 3,567 g. Die Aufarbeitung der Mutterlauge (ML) wird später beschrieben.

Untersuchung der Krystalle (M):

Diese Krystalle bestanden zum grössten Teil aus p-Cumarsäure. Eine Probe des rohen Säuregemisches (M) wurde unter Zusatz von Norit zweimal aus Wasser umkrystallisiert. Sodann haben wir die erhaltenen, fast farblosen Krystalle in möglichst wenig Methanol gelöst und bis zur Trübung mit Äther versetzt. Der erhaltene geringe Niederschlag wurde nach längerem Stehen abgetrennt und die Mutterlauge eingedampft. Diesen Eindampfungsrückstand hat man nochmals aus Wasser umgelöst. Die so erhaltene p-Cumarsäure zeigte die richtigen Analysendaten, schmolz bei 206° (Zersetzung) und gab mit einem synthetischen Produkt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.



Zur Bestätigung dieses Befundes haben wir aus der Säure den bei 139° schmelzenden p-Cumarsäure-methylester hergestellt: 0,300 g rohe p-Cumarsäure wurden mit einem Gemisch von 25 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und 1 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Unter Kühlung fügte man Eiswasser hinzu und saugte die abgeschiedenen Krystalle nach einstündigem Stehen im Eisschrank ab. Zur Reinigung haben wir sie unter Zusatz von Norit zunächst aus Methanol-Wasser und zuletzt aus

Benzol umkrystallisiert. Smp. 139°. Die Verbindung zeigte im Gemisch mit einem synthetischen Präparat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

$C_{10}H_{10}O_3$ (178,18)	Ber. C 67,40	H 5,66	$OCH_3$ 17,41%
	Gef. „ 67,43	„ 5,75	„ 17,17%

Der p-Cumarsäure-methylester wird auch durch Behandlung des rohen Säuregemisches mit einer ätherischen Diazomethanlösung erhalten. Daneben entsteht aber der p-Methoxy-zimtsäure-methylester, wie aus folgendem Versuch hervorgeht:

0,300 g rohe Säure wurden in möglichst wenig absolutem Äther gelöst, vom Unge lösten abfiltriert und das Filtrat mit überschüssiger, frisch bereiteter ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehen gelassen. Danach hat man filtriert, erschöpfend mit eiskalter 1-proz. wässriger Kalilauge ausgeschüttelt und den Laugenauszug sofort mit verdünnter Salzsäure angesäuert.

Laugenauszug: Der angesäuerte Auszug wurde einige Stunden stehen gelassen, die gebildeten Krystalle abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung hat man sie bei 130° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm Druck sublimiert. Vor- und Nachlauf waren nur wenig vorhanden. Schmelzpunkt der farblosen Nadeln: 138,5—139,5°. Das Gemisch mit dem oben beschriebenen p-Cumarsäure-methylester zeigte keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Neutralteil: Die mit Wasser gewaschene, neutrale Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Das in geringer Menge dabei anfallende, rot gefärbte Öl haben wir im Hochvakuum (0,01 mm) destilliert.

Vorlauf bis 70° (Luftbad) Öl,  
Hauptmenge 110° (Luftbad) Öl, später erstarrend,  
Rückstand: dunkel gefärbtes Harz.

Die Fraktion Sdp. 110° wurde aus Äther-Petroläther umgelöst und nochmals destilliert. Schmelzpunkt der farblosen Krystalle 88—90° (p-Methoxy-zimtsäure-methylester).

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,21)	Ber. C 68,73	H 6,30	$OCH_3$ 31,56%
	Gef. „ 68,53	„ 6,60	„ 31,09%

Durch die vorliegenden Versuche ist gezeigt worden, dass der Hauptbestandteil der erhaltenen Rohsäurefraktion M p-Cumarsäure ist. Da diese Säure aber nur relativ schwer in analysenreinem Zustand zu gewinnen war, haben wir die Rohsäurefraktion noch auf andere Stoffe untersucht:

1,00 g Säuregemisch wurde in einem Kugelhörchen einer sorgfältigen Sublimation im Hochvakuum unterzogen. Bei einem Vakuum von 0,01 mm, das bei steigender Temperatur bis auf 0,1 mm fiel, haben wir die folgenden Fraktionen erhalten:

Fraktion I Sublimat	bis 70—80° (Luftbad)	Spuren
Fraktion II Öl, erstarrend	110—120° (Luftbad)	
Fraktion III Öl	120—140° (Luftbad)	
Fraktion IV	ab ca. 140—150°	Beginn der Sublimation der p-Cumarsäure
Fraktion V	Rückstand, Hauptmenge	(p-Cumarsäure).

Die Fraktionen II und III wurden vereinigt und nochmals sublimiert. Unter einem Vakuum von 0,03 mm ging die Hauptmenge bei 70—80° in Form farbloser Nadelchen über. Ausbeute 87 mg. (Bei einem anderen Versuch erhielt man aus 1,00 g Säuregemisch 50 mg Krystalle). Bei höherer Temperatur destillierte ein Öl, das amorph erstarrte. Das bei 70—80° übergehende Sublimat wurde aus Äther-Petroläther umgelöst und nochmals im Hochvakuum sublimiert. Das so erhaltene, eigenartig riechende Produkt schmolz scharf bei 73,5° und zeigte die folgenden Analysendaten:

$C_8H_8O$ (120,15)	Ber. C 79,97	H 6,71	$OCH_3$ 0,0%
	Gef. „ 79,84; 80,14	„ 6,52; 7,10	„ 0,0%

Der Stoff vom Smp. 73,5° besass folgende Eigenschaften: eine wässrige Lösung gab mit einem Tropfen einer verdünnten Eisen(III)-salzlösung eine blau-grüne Farb-reaktion. Mit konz.  $H_2SO_4$  oder mit Phosphorsäure wurde die Verbindung tiefrot, mit



konz. HCl kornblumenblau. Gleichzeitig polymerisierte sie sich zu einem unlöslichen Harz. Auch beim längeren Erwärmen auf eine Temperatur, die höher als die Schmelztemperatur liegt, trat Polymerisation ein. Darauf ist besonders beim Umkrystallisieren Rücksicht zu nehmen. Eine ammoniakalische Silbernitratlösung wurde erst nach längerem Kochen reduziert.

Auf Grund dieser Eigenschaften, sowie der Bruttoformel kommt dem Stoff vom Smp. 73,5<sup>o</sup> die Struktur des p-Oxystyrols zu. Die beiden anderen Oxystyrole, nämlich das o-Oxystyrol und das m-Oxystyrol sind bekannt. Ersteres schmilzt bei 29<sup>o</sup> <sup>1)</sup>, letzteres ist als Öl beschrieben<sup>2)</sup>.

In Übereinstimmung mit der angenommenen Struktur nimmt unsere Verbindung bei der Mikrohydrierung 4 Mole Wasserstoff auf, wobei, wie in anderen Benzolalkömmelingen mit zum Benzol  $\alpha$ ,  $\beta$ -ständiger Doppelbindung, gleichzeitig der Benzolkern aushydriert wird: 9,847 mg Substanz in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig verbrauchen, mit PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff geschüttelt, bei 21<sup>o</sup> und 722 mm 8,91 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>. Für 4 Mol Wasserstoff berechnet sich unter den gleichen Verhältnissen ein Verbrauch von 8,34 cm<sup>3</sup>.

p-Oxystyrol ist bisher nicht bekannt gewesen. In der Literatur<sup>3)</sup> findet sich lediglich die Angabe, dass beim Verkochen von p-Cumarsäure mit verdünnten Mineralsäuren unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung ein Öl entsteht, von dem der Autor ohne weitere Untersuchung annimmt, dass es sich um das p-Oxystyrol handelt. Wir haben diesen Versuch wiederholt und dabei festgestellt, dass beim Verkochen von Cumarsäure tatsächlich ein Öl gebildet wird. Dieses stellt aber nicht das monomere p-Oxystyrol, sondern eine polymere Form desselben dar. Denn bei der Destillation dieses Produktes im Hochvakuum destillierte kein p-Oxystyrol über. Zur Hauptsache besteht dieses Zersetzungsprodukt aus einem undestillierbaren Harz.

Es war allerdings zum vornherein zu erwarten, dass unter den erwähnten Bedingungen das monomere p-Oxystyrol gar nicht beständig sein kann, denn, wie schon früher gesagt wurde, bewirken bereits kürzeres Erwärmen oder starke Säuren eine Veränderung des Stoffes. Auch beim mehrtägigen Stehen bei Zimmertemperatur tritt teilweise Zersetzung ein.

Von Interesse ist die Frage, ob p-Oxystyrol selbst in der Pflanze vorkommt oder ob eine polymere Form, die bei der Destillation in das monomere Produkt zerfällt, darin enthalten ist. Es war auch ferner abzuklären, ob p-Oxystyrol eventuell aus p-Cumarsäure durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung bei der Destillation entstanden war. 0,335 g reine, synthetische p-Cumarsäure wurden daher bei 0,01 mm destilliert. Es trat, auch bei höherer Temperatur, kein Vakuumabfall ein. p-Oxystyrol liess sich im Destillat nicht nachweisen. Höchstens der bei der Destillation auftretende charakteristische Geruch könnte als Beweis seiner spurenhafte Bildung dienen. Bei 160—170<sup>o</sup> sublimierte reine p-Cumarsäure (Smp. 207<sup>o</sup>) über. Erst bei der Destillation der Cumarsäure unter Atmosphärendruck lässt sich p-Oxystyrol in Spuren nachweisen. Darüber orientiert folgender Versuch: 0,118 g p-Cumarsäure wurden in einem Kugelröhrchen bei Normaldruck mit der freien Flamme so lange erhitzt, bis nichts mehr überdestillierte. Das Destillat hat man zur Entfernung der Harze in Äther aufgenommen und mit Petroläther gefällt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und den Rückstand aus einem Kugelröhrchen sublimiert. Bei 80—90<sup>o</sup> Badtemperatur sublimierte p-Oxystyrol über. Ausbeute etwa 2—3 mg. Schmelzpunkt unscharf bei 60<sup>o</sup>.

Bei der beschriebenen Reinigung der p-Cumarsäure haben wir hie und da in Äther unlösliche harzige Begleitstoffe angetroffen, die ammoniakalische Silbernitratlösung nach längerem Kochen stark reduzierten. Es könnte sich dabei um Polymerisationsprodukte des Oxystyrols handeln, die aber nicht sekundär, etwa durch Hochvakuumdestillation, entstanden sein können, denn eine solche ist in diesem Aufarbeitungsstadium noch nicht angewendet worden.

<sup>1)</sup> Fries, *Fickewirth*, B. 41, 369 (1908).

<sup>2)</sup> Komppa, B. 26, 677 (1893).

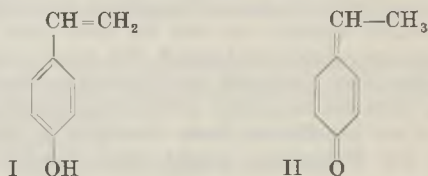
<sup>3)</sup> Miller, *Kinkel*, B. 22, 1715 (1889).

Immerhin möchten wir die Frage, ob p-Oxystyrol als solches oder in Form eines Polymerisates in der Pflanze vorkommt oder ob es aus p-Cumarsäure durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung gebildet wurde, offen lassen, da die Zersetzung der p-Cumarsäure durch Begleitstoffe bei der Hochvakuumdestillation katalysiert werden könnte.

Physikalisch-chemische Untersuchung des p-Oxystyrols.

Herrn Prof. *Schwarzenbach* verdanken wir die Bestimmung der Aciditätskonstante von p-Oxystyrol. Die Messungen wurden mit Hilfe einer potentiometrischen Titration mit 0,1-n. NaOH bei einer Temperatur von 20° und einer Konzentration des p-Oxystyrols von  $2,4 \times 10^{-3}$  Mol/l ausgeführt. Es ergaben sich dabei die folgenden p<sub>K</sub> Werte: bei einem Neutralisationsgrad von  $\frac{1}{2}$ : p<sub>K</sub> = 9,916 und bei einem Neutralisationsgrad von  $\frac{3}{4}$ : p<sub>K</sub> = 9,90. Mittelwert: p<sub>K</sub> = 9,91. (Das p<sub>K</sub> von Phenol beträgt 9,788 (20°)).

Wir haben ferner untersucht, ob das p-Oxystyrol (I) in der tautomeren Form (II) reagieren könnte. Eine Verbindung der Formel II müsste nach Art der p-Chinone reversibel reduzierbar sein. p-Oxystyrol lässt sich aber mit Natriumdithionit nicht reversibel reduzieren, was durch die Messung des Potentials einer blanken Platin-Elektrode festgestellt wurde.



Vanillinsäure.

Bei der Reinigung der p-Cumarsäure aus dem „Säuregemisch M“ haben wir festgestellt, dass Präparate dieser Säure, die frei von p-Oxystyrol waren, keine stimmenden Analysenwerte gaben, obwohl sie den richtigen Schmelzpunkt besaßen. Wir haben dann versucht, die Begleitsubstanz durch Umkrystallisation und Sublimation im Hochvakuum in reiner Form zu gewinnen. Diese Versuche führten nicht zum Ziel. Erst als wir den Kunstgriff anwandten, durch Verkochen mit Mineralsäuren die in der Hauptmenge vorliegende p-Cumarsäure zu zerstören, gelang es, die Begleitäure in reiner Form zu isolieren: 0,287 g rohes „Säuregemisch M“ wurden mit 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 15 Minuten zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen die Lösung gründlich ausgeäthert, der Ätherauszug mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und abdestilliert. Den Rückstand hat man aus einem Kugelhörnchen im Hochvakuum destilliert.

Fraktion I Spuren, Vorlauf bis 100° (Luftbadtemperatur).

Fraktion II Nadeln von 120—140°.

Fraktion III Spuren p-Cumarsäure + Öl von 160—180°.

Fraktion IV harziger Rückstand (Hauptmenge).

Die Fraktion II wurde aus Äther umkrystallisiert und schmolz dann bei 205°. Im Gemisch mit Vanillinsäure keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Die Hauptmenge der Vanillinsäure findet sich aber nicht hier, sondern in der Fraktion ML.

Die Fraktion III wurde nochmals im Hochvakuum unter Abtrennung eines Vor- und Nachlaufes sorgfältig fraktioniert. Die so gereinigten Krystalle schmolzen nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 202° (Zersetzung); es handelt sich um unveränderte p-Cumarsäure:

C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> (164,16)	Ber. C 65,85 H 4,91%
	Gef. „ 65,63 „ 5,47%

Zusammenfassung. In der Säurefraktion M sind die folgenden Stoffe identifiziert worden:

1. p-Cumarsäure, als Hauptprodukt.
2. Vanillinsäure (etwa 10% des Säuregemisches).
3. p-Oxystyrol (etwa 5—8% des Säuregemisches).

### Aufarbeitung der Mutterlauge ML.

Das Lösungsmittel Chloroform wurde über einem *Widmer*-Aufsatz vorsichtig abdestilliert und das zurückbleibende Öl in einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gelöst. Die  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hat man 6mal mit Äther gründlich ausgeschüttelt, den Ätherextrakt 3mal mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgezogen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert: Ätherextrakt III (enthält Phenole und Neutralstoffe).

Die  $\text{NaHCO}_3$ -Auszüge und Waschwasser wurden vereinigt, mit verdünnter Salzsäure bis zur kongoblauen Reaktion versetzt und mit Äther extrahiert, der Ätherauszug nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand „Säureextrakt III“ wog 14,0 g.

#### 1. Aufarbeitung des Säureextraktes III.

9 g des öligen Rückstandes wurden auf 3 Kugelhörchen verteilt und bei 0,01 mm destilliert:

Fraktion I krystallisierender Vorlauf, teils sublimiert, Sdp. bis  $110^\circ$  Luftbadtemperatur.

Fraktion II Sublimat, Sdp.  $120$ — $130^\circ$  Luftbadtemperatur.

Fraktion III dunkel gefärbter Rückstand (RR).

Die drei Fraktionen I wurden vereinigt und bei 0,1 mm nochmals fraktioniert:

Fraktion Ia Öl, Sdp. bis  $85^\circ$ .

Fraktion IIa Öl, das später erstarrte. Hauptmenge Sdp.  $90$ — $100^\circ = 0,50$  g.

Fraktion IIIa ölicher hochsiedender Nachlauf in sehr geringer Menge.

Die Fraktion IIa haben wir mit einigen Tropfen tiefsiedendem Petroläther gewaschen und zweimal aus einem Gemisch von wenig Äther und viel niedrig siedendem Petroläther krystallisiert. Das in farblosen Nadelchen gewonnene Produkt schmolz bei  $121$ — $122^\circ$  und zeigte im Gemisch mit Benzoesäure keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.



Fraktion Ia enthält einen Riechstoff, der erst bei der Destillation gebildet worden ist. Es wird später darauf eingegangen werden.

#### Aufarbeitung der Rückstände RR.

Diese wurden in  $50\text{ cm}^3$  Äther aufgenommen und von geringen, ungelösten Anteilen abfiltriert.  $30\text{ cm}^3$  dieser Ätherlösung verteilte man auf 3 Kugelhörchen und fraktionierte im Hochvakuum wie folgt:

S I dickes Öl + geringe Mengen Benzoesäure, Sdp. bis  $120^\circ$ .

S II Öl + Sublimat, Sdp.  $130$ — $150^\circ$  (Luftbadtemperatur).

S III Öl, später erstarrend, Sdp.  $150$ — $190^\circ$  (Luftbadtemperatur).

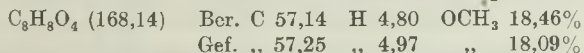
S IV Rückstand.

Der Druck stieg von 0,01 mm bei steigender Temperatur infolge Zersetzung bis  $0,1$ — $0,2$  mm.

Die drei Fraktionen S II wurden vereinigt (0,45 g) und bei 0,005 mm nochmals sorgfältig einer fraktionierten Destillation unterworfen.

Vorlauf: Krystalle + Öl, Sdp. bis  $140^\circ$  (Luftbadtemperatur). Hauptmenge: Sublimat von  $140$ — $160^\circ$  (Luftbadtemperatur); etwas Rückstand.

Die Fraktion, welche von  $140$ — $160^\circ$  übergegangen war, wurde mit Äther ausgekocht. Nach dem Stehen im Eisschrank haben wir den Rückstand abgesaugt und mit eiskaltem Äther nachgewaschen. Die bei  $205$ — $207^\circ$  schmelzenden Krystalle wurden nochmals aus Wasser umgelöst. Man erhielt die in verfilzten Nadelchen anfallende Säure vom Smp.  $209$ — $210^\circ$ . Im Gemisch mit Vanillinsäure trat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ein.



Die Säure gibt mit einer verdünnten Eisen(III)-chloridlösung eine intensive rotbraune Farbreaktion. Sie scheint in der Natur bisher noch nicht aufgefunden worden zu sein.

Die Fraktionen S III wurden vereinigt (1,69 g) und erneut im Hochvakuum destilliert. Man erhielt die folgenden Fraktionen:

Sa	Öl + etwas Benzoesäure (?)	Spuren	Sdp. bis 120°	} Luftbadtemperatur
Sb	zähflüssiges Öl	wenig	Sdp. 130—140°	
Sc	Sublimat	0,15 g	Sdp. 140—145°	
Sd	Öl, das später erstarrte	1,001 g	Sdp. 150—160°	
Se	zähes, uneinheitliches Öl		Sdp. >160—210°	

Aus den Fraktionen Sc und Sd liessen sich noch weitere Mengen Vanillinsäure abtrennen: Man kochte mit wenig Benzol auf und nutschte nach dem Abkühlen die Vanillinsäure ab. Diese zeigte nach dem Umlösen aus Äther bzw. Wasser den richtigen Schmelzpunkt. Aus 9 g Säureextrakt III erhielt man insgesamt 1,72 g Vanillinsäure.

#### Untersuchung der Fraktion S IV.

Es ist uns nicht gelungen, aus dieser Fraktion eine einheitliche Substanz zu isolieren. Weder ein Chromatogramm an  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$  noch die Reinigung über die Benzylthiuroniumsalze führten zum Ziel.

#### Untersuchung der Fraktionen S I und S II.

Sämtliche Vorläufe S I, sowie der Vorlauf der zweiten Destillation von S II, die Fraktionen Sa + Sb und die Mutterlaugen der Vanillinsäurekrystallisation aus den Fraktionen Sc und Sd wurden vereinigt und einer erneuten sorgfältigen Destillation unterworfen.

S $\alpha$	Sublimat	Sdp. bis 85°	} Luftbadtemperatur } Vakuum: 0,01 mm
S $\beta$	Öl	Sdp. 95—105°	
S $\gamma$	Öl (Gemisch)	Sdp. 105—125°	
S $\delta$	Öl, Hauptmenge	Sdp. 125—135°	

Rückstand.

#### Untersuchung der Fraktionen S $\alpha$ und S $\beta$ .

Aus S $\alpha$  wurden nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther einige mg einer bei 80—90° schmelzenden Säure (Benzoesäure?) erhalten. Die Mutterlauge haben wir eingedampft und den Eindampfungsrückstand mit der Fraktion S $\beta$  vereinigt. Diese Fraktionen wiesen einen intensiven, an Moschus erinnernden Geruch auf. Durch eine Destillation mit Wasserdampf (Fraktion S $\beta$  + Mutterlauge von S $\alpha$ ) liess sich der Riechstoff weiter anreichern. Man destillierte solange, bis das Destillat nach Zusatz von Kochsalz nur noch eine geringe Trübung aufwies. Die Wasserdampfdestillate wurden vereinigt, mit Kochsalz gesättigt und mit möglichst wenig Äther sorgfältig ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Ätherlösung haben wir das Lösungsmittel über einer Widmer-Kolonnen bei 40° abdestilliert und den öligen Rückstand bei 10 mm Druck aus einem mit Kapillare versehenen Mikrokugelhöhrchen destilliert. Die Hauptmenge ging bei 120—130° über. Infolge der geringen zur Verfügung stehenden Mengen ist uns die endgültige Reinigung des Riechstoffs noch nicht gelungen. Das reinste, bisher erhaltene Produkt gab die folgenden Analysenwerte:

Gef. C 70,82 H 7,70%

8,134 mg Substanz in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig nahmen mit PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff geschüttelt bei 24,4° und 722 mm Druck 4,30 cm<sup>3</sup> Wasserstoff auf. Die Verbindung enthält keine Aldehyd- bzw. Ketongruppe, denn beim Erwärmen mit einer Semicarbazidacetat-Lösung tritt keine Reaktion ein. Die Tatsache, dass dieser Riechstoff erst sekundär bei der Destillation von sauren Stoffen gebildet worden ist, selbst aber in einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung unlöslich ist, legt den Gedanken nahe, dass es sich um ein ungesättigtes Lacton handelt.

#### Untersuchung der Fraktion S $\delta$ .

Man löste diese Fraktion in wenig Äther und versetzte mit Petroläther bis zur eben beginnenden Trübung. Nach längerem Stehen schied sich etwas Vanillinsäure ab, die man abnutschte. Das Filtrat wurde eingedampft und in Benzol aufgenommen, wonach sich nach einiger Zeit weitere geringe Anteile von Vanillinsäure abschieden. Das schliess-

lich von Vanillinsäure befreite Filtrat dampfte man im Vakuum völlig ein und nahm den öligen Rückstand in einem Gemisch von Methanol-Wasser auf. Zur Überführung in das Benzylthiuroniumsalz wurde mit 0,1-n. KOH neutralisiert, wozu 5,8 cm<sup>3</sup> nötig waren (Indikator: Methylorange, gerade noch rot). Die wässrig-methanolische Lösung des Kaliumsalzes wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und dreimal mit absolutem Äther ausgekocht. Darauf haben wir den Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst, die Flüssigkeit klar filtriert und bei 0° mit einer konz. Lösung von 0,122 g N-Benzylthiuroniumchlorid in Wasser versetzt. Das Thiuroniumsalz schied sich dabei als Schmiere ab. Es konnte nicht krystallin erhalten werden.

### Aufarbeitung des Säureextraktes III.

Es wurde festgestellt, dass bei der Destillation des Säureextraktes III im Hochvakuum ein nicht unerheblicher Teil der Substanz zerstört wurde. Im folgenden haben wir versucht, durch Verwendung der Methylester diese Schwierigkeit zu umgehen.

6,8 g der oben erwähnten Säurefraktion, die vorher im Hochvakuum getrocknet worden war, hat man mit 100 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und 2,00 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Darnach hat man 3,5 g NaHCO<sub>3</sub> zugefügt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther behandelt und die Ätherlösung erschöpfend mit 1-proz. wässriger eiskalter NaOH ausgeschüttelt, nachdem vorher gründlich mit einer verdünnten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgezogen worden war. Der Laugenextrakt wurde sofort angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Die ursprüngliche Ätherlösung hat man mit Wasser gut gewaschen, getrocknet und abdestilliert = Neutralteil S III. Laugenextrakt: Phenolteil S III.

Der Phenolteil enthält p-Cumarsäure-methylester und Vanillinsäure-methylester. Der Eindampfungsrückstand der Ätherlösung zeigte bei der Destillation im Hochvakuum folgendes Bild:

Fraktion I, Sdp. 120—140° (Luftbad), 0,01 mm Druck, 0,824 g (besteht aus Vanillinsäure-methylester und Spuren p-Cumarsäure-methylester).

Fraktion II, Sdp. 140—170° (Luftbad), 0,01 mm Druck, 0,514 g (Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus Benzol: 137—138°; im Gemisch mit p-Cumarsäure-methylester keine Schmelzpunkts-Erniedrigung).

Im Neutralteil sind Ester höherer ungesättigter aliphatischer Carbonsäuren enthalten. Da diese Fraktion analog der entsprechenden Fraktion des Eluates I zusammengesetzt ist, wird die Aufarbeitung dort beschrieben (Seite 737).

### Aufarbeitung des Ätherextraktes III.

Der ölige Extrakt wurde bei 0,01 mm Druck aus einem Kugelhörchen destilliert.

Fraktion a, Sdp. bis 130° (Luftbad) 0,894 g

Fraktion b, Sdp. 130—190° (Luftbad) 0,490 g

Fraktion b wurde nach dem Behandeln mit Tierkohle aus Alkohol-Wasser umgelöst. Nach längerem Stehen im Eisschrank erhielt man Spuren eines bei 151—153° schmelzenden Phenols.

Fraktion a wurde in Benzol aufgenommen. Nach längerem Stehen schieden sich Krystalle ab, die abgenußt und mit kaltem Benzol gewaschen wurden (Mutterlauge: Ma).

Zur weiteren Reinigung hat man die Krystalle in einem schwach aufwärtssteigenden Kugelhörchen bei 0,01—0,005 mm Druck destilliert. Bei dieser Destillation, die etwa 4½ Stunden in Anspruch nahm, bildete sich bei 85—90° (Luftbad) ein Sublimat bzw. ein später erstarrendes Öl (0,285 g). Nach öfterem Umlösen aus Äther-Petroläther schmolzen die nach Vanillin riechenden Krystalle bei 83°. Im Gemisch mit Vanillin keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Steigerte man die Luftbadtemperatur bis 110—115°, so ging ein Öl, das später teilweise erstarrte, über (54 mg). Es handelt sich um noch unreinen p-Oxybenzaldehyd. Durch nochmalige sorgfältige Destillation im Hochvakuum wurde noch etwas Vanillin und ein höher siedendes Öl als Nachlauf abgetrennt. Der p-Oxybenzaldehyd subli-

mierte bei 100°. Nach dem Umlösen aus sehr wenig Äther-Petroläther erhielt man 10 mg des bei 114° schmelzenden Aldehyds. Im Gemisch mit synthetischem p-Oxybenzaldehyd (Smp. 116°) keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

$C_7H_6O_2$  (122,12) Ber. C 68,84 H 4,95%  
Gef. „ 68,85 „ 5,12%

Die Mutterlauge der Fraktion a (Ma) wurde eingedampft und erneut destilliert (0,01 mm Druck).

Vorlauf Sdp. bis 110° (Hauptmenge 85°) Öl  
Nachlauf Sdp. 110—160° Öl, uneinheitlich.

Der Vorlauf wog 0,205 g. Zur eventuellen Auffindung eines weiteren Phenolderivates wurde er in das p-Nitrobenzoat übergeführt. Man löste das Öl in 3 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und liess mit 0,5 g p-Nitrobenzoylchlorid bei 20° 30 Stunden stehen. Hierauf wurde mit Eiswasser zersetzt, mit Essigester aufgenommen und die Essigesterlösung nacheinander mit 5-proz. Salzsäure, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser behandelt. Nach dem Trocknen wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Äther-Chloroform und dann aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 185°. Im Gemisch mit dem p-Nitrobenzoat des Vanillins (Smp. 189°) keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

$C_{15}H_{12}O_6N$  (302,26) Ber. C 59,80 H 3,68 N 4,63%  
Gef. „ 60,18 „ 3,79 „ 5,36%

Ein anderes Nitrobenzoat konnte nicht aufgefunden werden. Das p-Nitrobenzoat des Vanillins ist bisher noch nicht beschrieben worden. Wir haben es daher in üblicher Weise (in Pyridin) hergestellt und aus Alkohol-Essigester und hierauf aus Essigester umkrystallisiert. Smp. 189°.

$C_{15}H_{12}O_6N$  (302,26) Ber. C 59,80 H 3,68 N 4,63%  
Gef. „ 59,69 „ 3,76 „ 4,93%

Zusammenfassung: In der „Mutterlauge ML“ sind die folgenden Substanzen identifiziert worden:

Vanillinsäure	Vanillin
p-Cumarsäure	p-Oxybenzaldehyd
Benzoesäure.	

#### Aufarbeitung des Eluats IIa.

Ein Drittel der wässrigen, mit Äther extrahierten NH<sub>4</sub>-Salzlösung wurde mit verdünnter Salzsäure unter Rühren tropfenweise versetzt, bis das p<sub>H</sub> der Lösung 1,0—2,0 war. Dabei schied sich die Hauptmenge der Substanz in Form gummiartiger, dunkler Klumpen ab (Substanz U). Lösung und Niederschlag haben wir getrennt weiterverarbeitet.

Die wässrige, salzsaure Lösung wurde nun im Extraktor 72 Stunden mit Äther ausgezogen, die gelb gefärbte Ätherlösung eingedampft und der Rückstand in warmem Methanol aufgenommen. Aus der klar filtrierte Lösung schied sich nach einiger Zeit Krystalle ab, die nach dem Waschen mit Methanol und Trocknen 1,071 g wogen (Substanz VE). Weitere Mengen dieser Verbindung, nämlich 0,82 g, wurden durch eine Butanolextraktion derselben Lösung gewonnen. Die Hauptmenge dieser Substanz befand sich aber im wasserunlöslichen Teil. Die nach der Abtrennung der Substanz VE zurückgebliebene Mutterlauge wird mit LR bezeichnet.

#### Untersuchung der Substanz VE.

Reinigung: 0,62 g der rohen Verbindung wurden in verdünntem wässrigem Ammoniak gelöst, die Lösung mit Norit erwärmt und filtriert. Im Filtrat haben wir überschüssiges Ammoniak im Vakuum entfernt. Man verdünnte auf 75 cm<sup>3</sup> und fällte in der Siedehitze tropfenweise mit stark verdünnter Salzsäure die Säure wieder aus. Dabei suchte man so lange als möglich nach jeder Säurezugabe wieder eine klare Lösung zu erhalten. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und die Krystallmasse dreimal auf dem Wasserbad mit stark verdünnter Salzsäure digeriert. Hierauf filtrierte man nach dem Er-

kalten der Flüssigkeit den krystallinen Niederschlag ab und krystallisierte ihn zweimal aus Alkohol um. Die nach dem Trocknen im Hochvakuum erhaltene, in gelben Nadelchen krystallisierende Verbindung schmolz unter Zersetzung bei etwa 335—338°.

$C_{10}H_7O_3N$ (189,17)	Ber. C 63,49	H 3,73	N 7,41%
	Gef. ,, 63,14	,, 3,64	,, 7,64%

Eigenschaften: Die Substanz ist eine Säure. Ihre (sehr verdünnte) wässrige Lösung zeigt besonders im Licht der Quarzlampe eine starke hellblaue Fluoreszenz. Aus Wasser krystallisiert die Verbindung in farblosen, aus wasserfreien Lösungsmitteln in hellgelben Nadeln.

Methylester: 0,196 g reine Säure wurden mit einem Gemisch von 13 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und 2 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit ziemlich viel Eiswasser und nutschte den in guter Ausbeute anfallenden Methylester ab. Zur Entfernung von unveränderter Säure wurde er einige Male mit einer eiskalten 2-proz. wässrigen NH<sub>3</sub>-Lösung kräftig geschüttelt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser haben wir ihn zur weiteren Reinigung aus Methanol umkrystallisiert. Der Methylester krystallisierte in Form farbloser, langer, seidenglänzender Nadeln. Smp. 245°.

$C_{11}H_9O_3N$ (203,19)	Ber. C 65,02	H 4,47	N 6,89	OCH <sub>3</sub> 15,28%
	Gef. ,, 65,07	,, 4,63	,, 6,94	,, 14,95%

Auf Grund der Eigenschaften unserer Säure bzw. ihres Methylesters war die Möglichkeit gegeben, dass unser Produkt mit der 2-Oxy-cinchoninsäure-(4) identisch sein könnte. Wir haben deshalb diese 2-Oxy-cinchoninsäure synthetisiert<sup>1)</sup>. Der nach der oben beschriebenen Weise hergestellte Methylester schmolz bei 244,5—245,5°. Im Gemisch mit dem Ester aus Mohntroh trat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ein (244,5—245,5°). Die 2-Oxy-cinchoninsäure-(4) ist bisher noch nicht in der Natur aufgefunden worden.

#### Aufarbeitung der Mutterlauge LR.

In dieser Mutterlauge waren 0,68 g Substanz vorhanden; aus einer anderen Aufarbeitung kamen weitere 1,62 g desselben Produktes hinzu. Diese 2,3 g haben wir im Hochvakuum aus einer Kugelhöhle destilliert, wobei infolge teilweiser Zersetzung das Vakuum von 0,01 mm bis auf 0,1 mm sank. Dabei liessen sich folgende Fraktionen auffangen:

Fraktion I	Sdp. bis 180° (Luftbadtemperatur)	Öl
Fraktion II	Sdp. 180—230° (Luftbadtemperatur)	Öl (wenig Substanz)
Fraktion III	Sdp. 230—250° (Luftbadtemperatur)	2-Oxy-cinchoninsäure (wenig Substanz)

Die erste Fraktion wurde erneut destilliert und die zwischen 120—170° (0,03 mm) übergehenden Anteile aus wenig Äther umgelöst. Hierauf sublimierte man die erhaltenen Krystalle erneut im Vakuum unter 0,01 mm Druck, wobei die Hauptmenge zwischen 120—130° (Luftbadtemperatur) überging. Ausbeute 66 mg.

Zwischen 160—170° sublimierte ein anderer Stoff, dessen Menge aber zur weiteren Untersuchung nicht ausreichte.

Die erwähnten 66 mg (Sublimationstemperatur 120—130°, 0,01 mm) wurden aus einem Gemisch von Aceton und Äther umkrystallisiert, hierauf erneut sublimiert und schliesslich noch zweimal aus Äther unter Druck umkrystallisiert.

Die farblosen Nadelchen schmolzen bei 162° und zeigten in Eisessig gelöst blaue Fluoreszenz. Die Verbindung nahm bei der Hydrierung in Eisessig mit Platinoxid als Katalysator keinen Wasserstoff auf. Auf Grund dieser Eigenschaften, der Analysenzahlen und des Mischschmelzpunktes wurde die Verbindung als Hemipinsäure-anhydrid identifiziert.

$C_{10}H_5O_5$ (208,17)	Ber. C 57,69	H 3,88	OCH <sub>3</sub> 29,81%
	Gef. ,, 57,67	,, 4,13	,, 28,99%

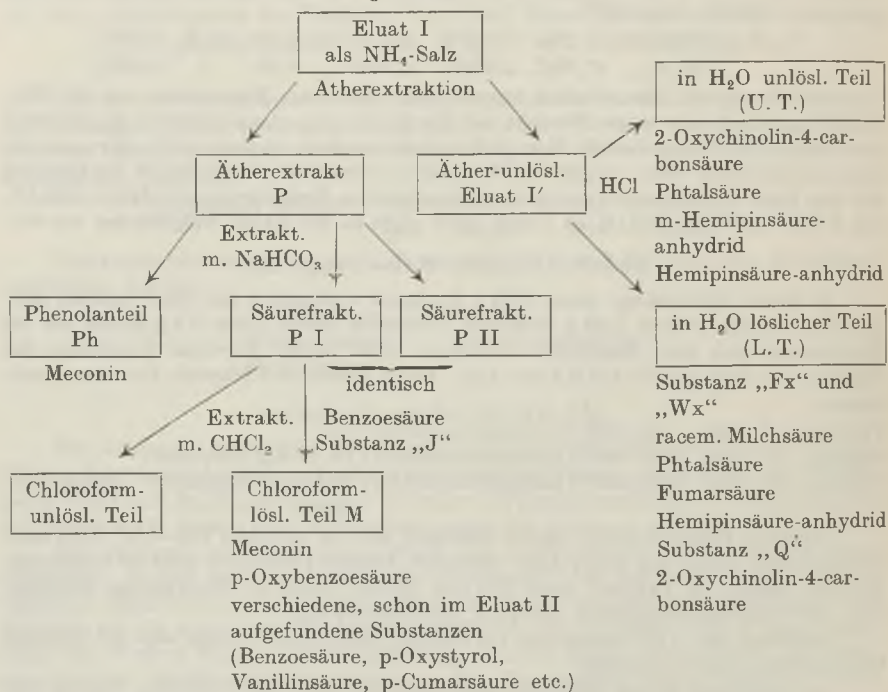
<sup>1)</sup> Camps, Ar. 237, 687 (1899).

2,3 g des aus der Mutterlauge LR gewonnenen Rückstandes wurden mit Methanol und  $H_2SO_4$  verestert. Die Destillation dieses Produktes lieferte, ausser einer äusserst geringen Menge zwischen  $110-120^\circ$  (0,02 mm Druck) übergehenden Fraktion (Smp.  $101-103^\circ$  nach Krystallisation aus Äther-Petroläther) im wesentlichen den zwischen  $180-200^\circ$  (0,02 mm Druck) sublimierenden 2-Oxy-cinchoninsäure-methylester (Smp.  $244^\circ$ , identifiziert durch den Schmelzpunkt der Mischprobe).

Aus dem mit Äther extrahierten wasserlöslichen Teil der Salzsäurefällung (vgl. Trennungsschema) liessen sich durch Ausziehen mit Butanol 5,9 g eines Gemisches höhermolekularer Säuren gewinnen, die bisher nicht weiter untersucht worden sind.

Den wasserunlöslichen Teil U (28 g) haben wir mit Seesand verrieben und hierauf mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt konnten 0,9 g 2-Oxy-cinchoninsäure und etwas Hemipinsäure-anhydrid gewonnen werden. Durch weitere Butanol-Extraktion sind nochmals 0,9 g der genannten Säure erhalten worden. Die Hauptmenge des wasserunlöslichen Teiles U bestand aus höhermolekularen, z. T. stickstoffhaltigen Säuren, die man bisher nicht näher untersuchte.

Trennungsschema für Eluat I.



Untersuchung des Tierkohle-Eluates I aus Mohnstroh  
 (als Ammoniumsalz vorliegend).

900 g des dunkel aussehenden, festen Pulvers wurden in einem Liter Wasser gelöst und diese Lösung im Extraktor während mehrerer Tage erschöpfend mit Äther ausgezogen. Den Ätherextrakt P filtrierte man durch ein dickes Papierfilter und dampfte ihn vorsichtig ein. Dabei schieden sich wenige mg gelbgefärbter Krystalle ab (Substanz „Fx“), die man abtrennte.

Das nach dem vollständigen Verdampfen des Äthers zurückgebliebene gelbgefärbte Öl wurde mit einer gesättigten wässrigen  $NaHCO_3$ -Lösung verrührt und diese Flüssigkeit gründlich mit Äther ausgezogen; den Ätherextrakt wusch man mit wässriger



NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser, trocknete ihn und destillierte das Lösungsmittel ab. So erhielt man eine Fraktion Ph, im Gewicht von 0,9 g, welche vor allem Phenole enthalten konnte. Die wässerigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösungen haben wir vereinigt, mit Salzsäure kongosauer gemacht und im Extrakt mit Äther ausgezogen. Nach dem Filtrieren des Ätherekstraktes wurde dieser eingedampft und der ölige Rückstand in 2 Portionen geteilt, die als P I (15,8 g) und P II (32,8 g) bezeichnet werden. Sie enthielten hauptsächlich Säuren.

#### Aufarbeitung der Phenolfraktion Ph.

Durch Destillation der öligen Phenolfraktion Ph wurden folgende Destillate gewonnen:

Fraktion a, Sdp. bis 140° (Luftbadtemperatur) 14 mm Druck

Fraktion b, Sdp. 110—180° (Luftbadtemperatur) 0,03 mm Druck

Die Fraktion a wog 300 mg. Sie erwies sich als sehr uneinheitlich und es konnten auch durch mehrmalige fraktionierte Destillation im Wasserstrahlvakuum keine einheitlichen Verbindungen abgetrennt werden. Ebenfalls negativ verliefen Versuche, mittels p-Nitrobenzoylchlorid einheitliche Nitrobenzoesäure-ester aus dem Gemisch abzutrennen.

Die Fraktion b haben wir nochmals im Hochvakuum destilliert, wobei unter 0,03 mm Druck bei 110—130° ein Öl überging, das alsbald erstarrte. Diese feste Substanz wurde mit wenigen Tropfen Äther gewaschen und zuerst aus einem Gemisch von Äther und Petroläther und hierauf aus reinem Äther umkrystallisiert. Ausbeute 22 mg. Nach nochmaliger Hochvakuumdestillation lag der Schmelzpunkt der farblosen Verbindung bei 101—102°. Beim Erwärmen mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zeigte sie eine weinrote Farbreaktion. Die Analyse, sowie ein Mischschmelzpunkt mit Meconin, der keine Erniedrigung aufwies, zeigte, dass es sich um letztere Verbindung handelte.

C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> (198,18)	Ber. C 61,85	H 5,19	OCH <sub>3</sub> 31,96%
	Gef. „ 61,65	„ 5,28	„ 31,99%

#### Aufarbeitung der Säure-Fraktion P I.

Man nahm die oben erwähnten 15,8 g in Chloroform auf und liess die Flüssigkeit längere Zeit im Eisschrank stehen. Dabei hatten sich 2,3 g einer krystallisierten Fraktion abgeschieden. Diese entspricht in ihrer Zusammensetzung derjenigen, welche schon aus dem Eluat II erhalten worden war (vgl. Trennungsschema von Eluat II: Krystalle M, zusammengesetzt aus p-Cumarsäure, p-Oxystyrol, Vanillinsäure).

Der Rückstand aus der Chloroform-Mutterlauge M wog 13,5 g. Diese haben wir in 4 Portionen aufgeteilt und unter Vorschaltung einer mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlten Vorlage im Hochvakuum destilliert; infolge Zersetzungserscheinungen ging bei der Destillation das Vakuum allmählich auf 0,3 mm zurück.

Die Destillation ergab folgende Fraktionen:

Vorlauf bis 120° (enthaltend Benzoessäure, p-Oxystyrol und einen Riechstoff).

Mittellauf Sdp. 140—160° (zur Hauptsache aus Vanillinsäure bestehend).

Fraktion Sdp. 160—190° (hauptsächlich p-Cumarsäure enthaltend).

Nachlauf sehr wenig.

Den Vorlauf haben wir in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Aus letzterer erhielt man nach dem Ansäuern Benzoesäure.

Die ätherische Mutterlauge, aus welcher die Benzoesäure abgetrennt war, wurde bei 0° mit einer eiskalten 1-proz. wässerigen Kalilauge, die mit Kochsalz versetzt war, ausgeschüttelt, bis nach dem Ansäuern der Extrakte keine Trübung mehr entstand. Hierauf brachte man den alkalischen Auszug durch vorsichtigen Zusatz von Salzsäure auf p<sub>H</sub> 4, worauf sich nach einigem Stehen 48 mg p-Oxystyrol abschieden.

Die nunmehr von Benzoesäure und p-Oxystyrol befreite Ätherlösung wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und darauf das Lösungsmittel unter Anwendung einer Widmer-Kolonne vorsichtig abdestilliert. Der Rückstand stellte eine ölige, ausserordentlich intensiv riechende Flüssigkeit dar, die man im Kugelhörchen

unter 12 mm Druck destillierte. Die Hauptmenge dieser Substanz, die wir mit „R“ bezeichnen, ging bei 115—120° über. Infolge der geringen Menge liess sich die Natur der Verbindung noch nicht aufklären.

Den Mittellauf haben wir unter 0,03 mm Druck sorgfältig fraktioniert und dabei folgende Destillate aufgefangen:

1. Fraktion Sdp. bis 130° (geringe Menge).
2. Fraktion Sdp. 140—150°, Hauptmenge: Öl, später erstarrend.
3. Fraktion Sdp. 140—150°, Öl, teilweise von Krystallen durchsetzt.
4. Als Nachlauf Spuren von p-Cumarsäure.

Die Fraktion 3 haben wir unter 0,005 mm Druck nochmals aus einer Kugelröhre destilliert. Bei der Luftbadtemperatur 135—140° sublimierte Vanillinsäure über; hierauf destillierte zwischen 145—155° ein Öl, welches von etwas sublimierten Krystallen durchsetzt war.

Dieses letztere Destillat haben wir zweimal mit wenig Benzol erwärmt, wobei im wesentlichen nur das Öl in Lösung ging. Das noch warme Lösungsmittel wurde mit einer Kapillare abgesaugt und der ungelöste Rückstand erneut unter 0,007 mm Druck sublimiert. Dabei wurden erhalten:

- a) bei 140° Luftbadtemperatur sublimierende Vanillinsäure.
- b) eine sehr geringe ölige Fraktion
- c) eine zwischen 140—145° (Luftbadtemperatur) sublimierende Substanz, die mit Eisen(III)-chlorid gelbe Farbreaktion gab, bei 210° schmolz und die folgenden Analysenwerte aufwies:

$C_7H_8O_3$ (138,12)	Ber. C 60,87	H 4,38%
	Gef. „ 60,98	„ 4,55%

Die Verbindung (11 mg) gab mit p-Oxy-benzoesäure keine Schmelzpunkts-Erniedrigung und zersetzte sich beim Erhitzen mit der freien Flamme in  $CO_2$  und Phenol. Es handelt sich somit um p-Oxy-benzoesäure<sup>1)</sup>.

#### Aufarbeitung der Säure-Fraktion P II.

Man löste die oben erwähnte Fraktion P II (32,8 g) in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und erhitzte nach Zugabe von 2 cm<sup>3</sup> konz.  $H_2SO_4$  unter Feuchtigkeitsausschluss 5 Stunden zum Sieden. Hierauf wurden 1,5 g wasserfreie Soda zugefügt, das Lösungsmittel bei 50° im Vakuum entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und erschöpfend mit einer gesättigten wässrigen  $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Die aus dem  $NaHCO_3$ -Auszug nach dem Ansäuern mit Äther zurückgewonnenen freien Säuren haben wir nach dem Trocknen nochmals mit 60 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und 0,6 cm<sup>3</sup> konz.  $H_2SO_4$  verestert und die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wie beim Hauptansatz vorgenommen. Die die Ester enthaltenden Ätherauszüge wurden nochmals mit  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, hierauf auf 0° abgekühlt und mit eiskalter, 1-proz., wässriger Kalilauge erschöpfend extrahiert, worauf man die alkalischen Extrakte sofort neutralisierte. Zur weiteren Reinigung dieser „Phenolester-Fraktion“ haben wir die neutralisierte wässrige Flüssigkeit mit Kochsalz gesättigt, auf -5° abgekühlt, durch Laugen-Zusatz auf  $p_H$  12—13 gebracht, sofort zweimal mit Äther ausgeschüttelt und nachher durch Zusatz von Salzsäure schwach angesäuert. Die beiden durch die Reinigungsprozesse angefallenen Ätherlösungen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Dabei blieben 11,4 g eines Öles zurück, welches die in Alkalilauge nicht-löslichen Ester enthielt (bezeichnet „Nichtphenolester“).

<sup>1)</sup> Eine wirksame Trennung von p-Oxy-benzoesäure und Vanillinsäure durch Hochvakuumdestillation ist nur dann möglich, wenn die Substanzen nicht destillieren, sondern sublimieren, was einen ziemlich grossen Reinheitsgrad voraussetzt. Aus diesem Grunde ist die von uns gefundene Menge von p-Oxy-benzoesäure geringer als die tatsächlich vorhandene Quantität dieser Substanz.

Der schwach saure wässrige Auszug gab beim Schütteln mit Äther die „Phenolester“ an letzteren ab. Nach dem Eindampfen dieses Ätherextraktes wurden 14,0 g „Phenolester“ erhalten. Die „Phenolester“-Fraktion haben wir nicht weiter untersucht. Sie enthielt im wesentlichen die Ester der früher schon erwähnten, aus der Fraktion PI isolierten Phenolsäuren.

Die „Nichtphenolester-Fraktion“ entspricht einer analogen Fraktion aus der Aufarbeitung des Eluats II. Wir haben sie (14 g) durch Destillation aus der Kugelhöhre in verschiedene Fraktionen aufgeteilt:

Fraktion I: Sdp. bis 140° (Luftbadtemperatur) 10 mm Druck 3,9 g

Fraktion II: Sdp. bis 150° (Luftbadtemperatur) 0,03 mm Druck 1,4 g

Fraktion III: Sdp. 150—210° (Luftbadtemperatur) 0,03 mm Druck 4,3 g

wenig Rückstand.

Fraktion I ging beim nochmaligen Destillieren im Wasserstrahlvakuum zwischen 110 und 120° (Luftbadtemperatur) über. Die Verbindung war der Benzoesäure-methylester.

$C_9H_8O_2$  (136,15) Ber.  $OCH_3$  22,79 Gef.  $OCH_3$  22,78%

Die Verseifung lieferte Benzoesäure, Smp. 122°.

Die Fraktion II haben wir bei 0,3 mm Druck sorgfältig fraktioniert und dabei erhalten:

Fraktion a, Sdp. bis 180° (Luftbadtemperatur) 1,8 g

Fraktion b, Sdp. 180—190° (Luftbadtemperatur) 2,0 g

Bei einer Wiederholung der Destillation liessen sich aus der Fraktion b ein kleiner Vor- und ein kleiner Nachlauf abtrennen. Die Hauptmenge war ein viskoses, leicht gelb gefärbtes Öl, das wir als Substanz „J“ bezeichnen und das folgende Analysenwerte ergab:

Gef. C 67,30 H 9,73  $OCH_3$  16,92%

Mol.-Gewicht (in Campher): 356.

Das gleiche Öl war auch aus dem Eluat II gewonnen worden. Es besass den Sdp. 170—175° (Luftbadtemperatur) bei 0,02 mm Druck und gab die gleichen Analysenwerte. Auf die weitere Untersuchung dieser Substanz werden wir später zurückkommen.

Aufarbeitung der mit Äther extrahierten wässrigen Lösung des Eluats I (Bezeichnung Eluat I').

Die wässrige, mit Äther extrahierte Lösung, die aus 300 g des Ammoniumsalzes Eluat I gewonnen worden war, wurde mit Salzsäure 1:1 kongosauer gemacht und der entstandene Niederschlag abzentrifugiert. Diesen in Wasser unlöslichen Teil (bezeichnet U. T.) haben wir mit wenig Wasser verrieben, erneut abzentrifugiert und die wässrigen Lösungen (bezeichnet mit L. T.) vereinigt.

Aufarbeitung der wässrigen Lösung L. T. Nach Zufügen von Kochsalz haben wir diese im Extraktionsapparat mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherextrakt schied nach Filtration durch ein dickes Papierfilter und nach dem Einengen 0,2 g Krystalle ab, die sich als 2-Oxy-cinchoninsäure erwiesen. Die ätherische Mutterlauge liess man bei Zimmertemperatur langsam eindunsten. Im Verlauf von 3 Wochen schieden sich dabei Krystalle ab, die auf einem Filter gesammelt und hierauf mit Äther gewaschen wurden (153 mg). Sie zeigten im Gegensatz zur 2-Oxy-cinchoninsäure im Ultraviolet keine Fluorescenz. Wir zogen diese gelblich gefärbte Substanz dreimal mit je 15 cm<sup>3</sup> 0,2-n. wässriger Salzsäure unter Erwärmen aus und krystallisierten sie hierauf aus Methanol-Wasser-Gemisch um. Dann wurde die Verbindung im Vakuum bei 0,02 mm sublimiert. Nach einem sehr geringen Vorlauf, der bis zu 200° (Luftbadtemperatur) überging, bildete sich zwischen 200—230° (Luftbadtemperatur) ein gelbes Sublimat, welches als Substanz „Fx“ bezeichnet wird. Die Hauptmenge der Substanz blieb als farbloser, bei 300° Badtemperatur nicht destillierender Rückstand zurück.

Die Verbindung „Fx“ wurde nochmals sorgfältig fraktioniert sublimiert. Dabei gewann man 10 mg einer gelben Substanz mit folgenden Eigenschaften: Smp. 271—272°

(unter Zersetzung, bestimmt im Kupferblock), löslich in verdünntem Ammoniak; beim Behandeln mit Natriumdithionit verschwindet die Farbe nicht. Die Verbindung ist stickstofffrei und enthält keine Methoxylgruppe.

Gef. C 64,84 H 6,64%

Die weitere Untersuchung der Verbindung steht noch aus.

Der undestillierbare Rückstand wurde längere Zeit mit Alkohol ausgekocht, der Extrakt filtriert, eingeengt, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach einigem Stehen trat Krystallisation ein. Die Krystalle haben wir mit 50-proz. Äthanol gewaschen. Sie schmolzen dann bei 310° (unter Zersetzung, bestimmt im Kupfer-Block) und waren frei von Stickstoff und Methoxyl. Ausbeute 30 mg. Die Substanz wird als Verbindung „W<sub>x</sub>“ bezeichnet.

Ber. C 65,18 H 5,32%

Einen Teil dieser Verbindung haben wir in Dioxan mit ätherischer Diazomethanlösung verestert, wobei ein krystallisierter Methyl ester vom Smp. 170—173° entstand. Seine Reinigung erfolgte durch Umkrystallisation aus verdünntem Alkohol und Sublimation im Hochvakuum.

Gef. C 66,91 H 6,05 OCH<sub>3</sub> 20,05%

Die Analysenzahlen des Esters deuten daraufhin, dass es sich um eine Dicarbonsäure handelt, deren Natur aus Materialmangel vorläufig nicht abgeklärt werden konnte.

Die nach der Abtrennung der oben erwähnten Substanzen zurückgebliebene Mutterlauge des ätherischen Extraktes haben wir eingedampft und getrocknet. Der Rückstand wog 6,0 g. Er wurde in 2 Portionen aus Kugelhöhren im Hochvakuum destilliert, wobei infolge teilweiser Zersetzung das Vakuum von 0,05 auf 0,6 mm sank. Bei der Destillation ließen sich folgende Fraktionen auffangen:

Fraktion 1 Sdp. bis 145° (Luftbadtemperatur) Öl  
 Fraktion 2 Sdp. 140—180° (Luftbadtemperatur) bestehend aus Öl und festem Sublimat  
 Fraktion 3 Sdp. 180—230° (Luftbadtemperatur) Öl  
 Fraktion 4 Sdp. 230—240° (Luftbadtemperatur) 2-Oxy-cinchoninsäure.

Die Fraktion 1 wurde durch Destillation unter 12 mm in folgende Anteile aufgeteilt:

Vorlauf	Sdp. bis 120° (Luftbadtemperatur)
Hauptmenge	Sdp. 125—130° (Luftbadtemperatur)
wenig Rückstand.	

0,564 g der Hauptfraktion wurden in 2 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit n. KOH neutralisiert (Phenolphthalein als Indikator). Verbrauch 5,50 cm<sup>3</sup> n. KOH. Die Lösung haben wir hierauf im Vakuum eingedampft, den Rückstand dreimal mit Äther ausgekocht und nachher in 3 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen. Diese Lösung brachte man durch Zusatz einer sehr geringen Menge Salzsäure auf p<sub>H</sub> 6 und vereinigte sie unter Eiskühlung mit der gesättigten wässrigen Lösung von 1,2 g Benzyl-thiuroniumchlorid. Nach einigem Stehen im Eisschrank hatte sich ein Benzyl-thiuroniumsalz ausgeschieden, welches man mit wenig Eiswasser auswusch und hernach aus absolutem Alkohol umkrystallisierte. Smp. 156° unter Zersetzung. Die Verbindung erwies sich durch die Analyse und den Schmelzpunkt als das Benzyl-thiuroniumsalz der Phtalsäure, mit welchem gemischt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung eintrat.

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (498,60) Ber. C 57,81 H 5,26 N 11,24 S 12,86%  
 Gef. „ 57,54 „ 5,58 „ 11,13 „ 13,11%

Die von dem genannten Benzyl-thiuroniumsalz abfiltrierte Mutterlauge wurde bei 30° im Vakuum weitgehend eingeengt und nach dem Stehen im Eisschrank der gebildete Niederschlag abgesaugt. Diesen krystallisierten wir nach dem Waschen mit sehr wenig Eiswasser und Trocknen aus einer Mischung von Methanol-Äther und Methanol-Aceton um. Er schmolz jetzt bei 154° und zeigte im Gemisch mit dem Benzyl-thiuroniumsalz der

*d, l*-Milchsäure keine Schmelzpunkt-Erniedrigung. Auch die Analyse bestätigte, dass es sich um diese Verbindung handelt.

$C_{11}H_{18}O_3N_2S$  (256,32) Ber. C 51,54 H 6,29 N 10,93 S 12,51%  
 Gef. „ 51,28 „ 6,20 „ 11,03 „ 13,05%

Die Lösung von 130 mg dieses Salzes in 6 cm<sup>3</sup> Methanol liess keine optische Drehung erkennen.

Aus der Fraktion 2 liessen sich nach dem Waschen mit wenig trockenem Äther 294 mg Krystalle abtrennen. Diese haben wir aus einem Gemisch von Aceton und Benzol umkrystallisiert und hierauf im Hochvakuum sorgfältig fraktioniert sublimiert. Dabei ging als Vorlauf eine relativ grosse Menge Hemipinsäure-anhydrid über; nachher sublimierte bei 140° (Luftbadtemperatur) eine Substanz, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei 278° schmolz. Nach ihren Eigenschaften, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt handelte es sich um Fumarsäure.

$C_4H_4O_4$  Ber. C 41,39 H 3,40%  
 Gef. „ 41,56 „ 3,62%

Prüfung auf Stickstoff und Schwefel fiel erwartungsgemäss negativ aus.

Fraktion 3 haben wir nochmals im Hochvakuum destilliert und dabei folgende Fraktionen erhalten:

- a) Sdp. bis 130° (Luftbadtemperatur) Öl
- b) Sdp. 130—160° (Luftbadtemperatur) Öl, Hauptmenge
- c) Sdp. 160—190° (Luftbadtemperatur).

Aus Fraktion b erhielt man nach dem Anspritzen mit Äther Krystalle, die zur Hauptsache aus Hemipinsäure-anhydrid bestanden. Die Fraktion c lieferte nach dem Umlösen aus Äther und nachfolgender Destillation im Hochvakuum eine bei 260° schmelzende Verbindung, deren geringe Menge eine nähere Untersuchung vorläufig nicht erlaubte. Diese als Substanz „Q“ bezeichnete Verbindung gab folgende Analysenwerte:

C 58,99 H 4,01%.

Prüfung auf Methoxyl und Stickstoff negativ.

Aufarbeitung der in Wasser unlöslichen Fraktion U. T.

Wir haben diese aus wässriger Lösung ausgefallene Fraktion mit Seesand verrieben und in trockenem Zustande mit Äther erschöpfend im Extraktor extrahiert. Während der Extraktion schied sich aus dem ätherischen Auszug eine grosse Menge 2-Oxy-cinchoninsäure ab.

Die nach der Abtrennung dieser Verbindung verbliebene ätherische Mutterlauge wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus 4 Kugelhöhen im Hochvakuum destilliert. Die dabei erhaltenen Fraktionen waren folgende:

- Fraktion 1 Sdp. 70—110° (Luftbadtemperatur) 220 mg bestehend aus Öl und Krystallen.
- Fraktion 2 Sdp. 110—150° (Luftbadtemperatur) 200 mg bestehend aus Krystallen und Öl.
- Fraktion 3 Sdp. 150—170° (Luftbadtemperatur) 591 mg bestehend aus Öl.
- Fraktion 4 Sdp. 170—210° (Luftbadtemperatur) Menge gering, Sublimat, uneinheitlich.
- Fraktion 5 Sdp. 220—250° (Luftbadtemperatur) feste Verbindung.

Fraktion 1 wurde 2mal aus einem Gemisch von Äther und Petroläther umgelöst, wobei die Hauptmenge der Fraktion als Öl in die Mutterlauge ging. Das Krystallinat haben wir bei 14 mm Druck sublimiert, wobei zwischen 125—130° 7 mg einer krystallisierten Verbindung erhalten wurden, die bei 131—132° schmolz. Es handelte sich um Phtalsäure-anhydrid. Der Mischschmelzpunkt mit einem autenthischen Präparat von Phtalsäure-anhydrid erfuhr keine Erniedrigung.

$C_8H_4O_3$  Ber. C 64,87 H 2,72%  
 Gef. „ 64,57 „ 3,10%

Die Fraktion 2 erwies sich als ein Gemisch der Substanzen, die in Fraktion 1 und 3 enthalten sind.

Aus Fraktion 3 wurden durch Umlösen des Esters 59 mg einer krystallisierten Verbindung erhalten, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther und aus Xylol bei 163° schmolz und im Gemisch mit Hemipinsäure-anhydrid keine Schmelzpunkts-Erniedrigung aufwies. Es handelte sich somit um diese Verbindung.

Aus Fraktion 5 gewann man durch Umlösen aus Aceton 2-Oxy-cinchoninsäure. Smp. 340° unter Zersetzung.

$C_{10}H_7O_3N$ (189,17)	Ber. C 63,49	H 3,73	N 7,41%
	Gef. „ 63,48	„ 3,82	„ 7,57%

#### Untersuchung der Hemipinsäure-anhydrid-Fractionen auf m-Hemipinsäure.

Es war uns aufgefallen, dass die verschiedenen aus dem Mohnstroh isolierten Hemipinsäure-anhydrid-Fractionen trotz mehrmaligem Umlösen fast immer etwas zu tiefe und relativ unscharfe Schmelzpunkte aufwiesen. Daher war der Verdacht, dass diesen Hemipinsäure-anhydrid-Präparaten noch geringe Mengen einer isomeren Verbindung mit ähnlichen Eigenschaften beigemischt sein könnte, naheliegend. Die Trennung von Hemipin- und m-Hemipinsäure lässt sich nach den Angaben der Literatur am besten über die N-Äthylimide der beiden Verbindungen ausführen.

Daher haben wir 105 mg unserer Hemipinsäure-anhydrid-Präparate vom Smp. 152—154° in einem Kugelröhrchen mit 2 cm<sup>3</sup> einer 60-proz. wässrigen Lösung von Äthylamin in Wasser allmählich auf 170° erhitzt. Nachher wurde der Rückstand 1—2 Minuten über freier Flamme erwärmt und anschliessend im Hochvakuum destilliert. Dabei liessen sich folgende Fractionen auffangen:

1. nur geringer Vorlauf.
2. Fraktion 2, Sdp. 140—145° (Luftbadtemperatur) Öl, Hauptmenge.
3. Fraktion 3, sublimierende Krystalle, die sich unmittelbar an das überdestillierte Öl anschlossen.
4. Sehr geringer Nachlauf.

Fraktion 2 haben wir in kaltem Äther aufgenommen, von Ungelöstem abfiltriert, das Filtrat eingeengt und mit Petroläther versetzt, wobei farblose Nadelchen auskrystallisierten. Diese schmolzen nach nochmaliger Umkrystallisation bei 91—92° und zeigten m Gemisch mit synthetischem Hemipinsäure-äthylimid keine Schmelzpunkt-Erniedrigung.

Fraktion 3 wurde mit dem in Äther unlöslichen Anteil der Fraktion 2 vereinigt, aus wenig Methanol umkrystallisiert und hierauf im Hochvakuum sorgfältig fraktioniert. Die dabei erhaltenen Krystalle (2 mg) schmolzen bei 227—228° und liessen im Gemisch mit dem Äthylimid der m-Hemipinsäure keine Schmelzpunkts-Erniedrigung erkennen.

Durch diese Versuche ist bewiesen, dass im Mohnstroh sowohl Hemipinsäure wie m-Hemipinsäure vorkommen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

**93. Synthesen in der 1,4-Diphenyl-butan-Reihe II.  
Über Dibenzyl-glyoxal (1,4-Diphenyl-butan-2,3-dion).**

(5. Mitteilung über Ketone, Ketonsäuren und Enol-lactone<sup>1)</sup>)

von Paul Ruggli und Paul Zeller.

(3. V. 45.)

In einer früheren Studie<sup>2)</sup> haben *P. Ruggli* und *B. Hegedüs* versucht, das 1,4-Diphenyl-butan-2,3-dion oder Dibenzyl glyoxal (II) darzustellen, dessen Eigenschaften und Umsetzungen in verschiedener Hinsicht Interesse verdienen. Durch Einwirkung von Benzyl-magnesiumchlorid auf das Cyanhydrin des Phenyl-acetaldehyds gelangte man zu einer Vorstufe des gesuchten Diketons, nämlich zum entsprechenden Acyloin oder Diphenyl-acetoin der Formel I. Diese Darstellung konnte neuerdings verbessert und das Acyloin (I) durch eine Reihe von Derivaten<sup>3)</sup> charakterisiert werden. Das farblose Acyloin (Smp. 59<sup>0</sup>) erweist sich übrigens als langsam autoxydabel (Zerfließen, Benzaldehyd-Geruch), was auf eine Enolform (III) hindeutet.

Die Oxydation des Acyloins (I) zum Diketon (II), die bei der analogen Gruppe Benzoin-Benzil so leicht durchzuführen ist, traf im vorliegenden Fall auf erhebliche Schwierigkeiten. Zahlreiche Oxydationsversuche mit verschiedenen Mitteln ergaben hier neben Harzen kleine Mengen neuer definierter Körper, in denen aber nicht das gesuchte  $\alpha$ -Diketon (II) vorlag. Erst im Verlaufe der vorliegenden Arbeit konnten wir feststellen, dass das Diketon selber gegen Oxydationsmittel recht empfindlich ist. So bewährte sich nach vielen Versuchen nur eine kurzdauernde Oxydation mit berechneten Mengen Kupfer(II)-acetat in heisser 60-proz. Essigsäure. Dieses Mittel kann wohl allgemein zur Oxydation empfindlicher Acyloine empfohlen werden, zumal bereits von *P. Karrer* und Mitarbeitern<sup>4)</sup> sowie von *R. Weidenhagen*<sup>5)</sup> günstige Erfahrungen vorliegen.

So entsteht fast quantitativ das Dibenzyl-glyoxal (II), das als  $\alpha$ -Diketon hellgelbe Krystalle bildet. Es geht mit Phenylhydrazin bereits in der Kälte in das Osazon über, das auch aus Diphenyl-acetoin (I) durch Erhitzen mit überschüssigem Phenylhydrazin-acetat erhältlich ist. Das Diketon (II) gibt mit *o*-Phenylendiamin ein normales Chinoxa-

<sup>1)</sup> Letzte Mitteilung, *Helv.* **27**, 499 (1944).

<sup>2)</sup> *Helv.* **25**, 1285 (1942).

<sup>3)</sup> Die Phenylhydrazin-Derivate werden in der nächsten Mitteilung behandelt.

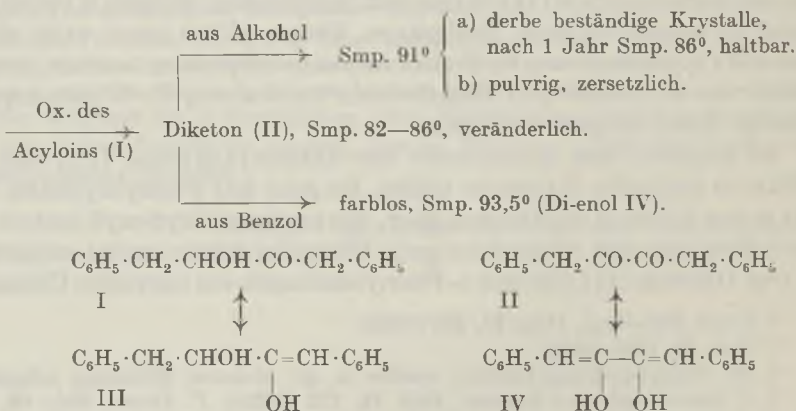
<sup>4)</sup> *P. Karrer* und *A. v. Segesser*, *Helv.* **18**, 273 (1935); *P. Karrer*, *Helv.* **16**, 181 (1933); *P. Karrer* und *C. Musante*, *Helv.* **16**, 181 (1933); vgl. auch *A. H. Blatt* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **58**, 1897 (1936).

<sup>5)</sup> *B.* **70**, 570 (1937), ammoniakalische Lösung; *Z. Zuckerind.* **87**, 711 (1937); *C.* **1938**, I. 2184, neutrale Lösung.

lin (X), mit Hydroxylamin ein Dioxim (VIII) sowie ein Monoxim (VII); letzteres lässt sich durch Salzsäure wieder zum Diketon (II) spalten.

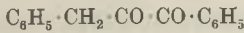
Eine gewisse Schwierigkeit besteht in der völligen Reinigung des Dibenzyl-glyoxals (II). Das unscharf bei 86° (meist 82—86°) schmelzende Rohprodukt kann durch Ausspritzen aus Alkohol in blassgelben Nadelchen vom Smp. 91° erhalten werden. Wenn letztere nach dem Schmelzen wieder erstarren, zeigen sie den vorher genannten unscharfen Schmelzpunkt. Das 91°-Präparat zeigt auch in geschlossenen Gefäßen die Neigung, im Laufe einiger Wochen zu zerfließen, wobei Geruch nach Benzaldehyd auftritt. Diese schon beim Diphenylacetoin (I) beobachtete Erscheinung tritt beim Diketon (II) rascher und intensiver auf und beruht offenbar auf einer Oxydation der Enol- oder Di-enol-Form (IV). Die gleiche Autoxydation zeigt bekanntlich auch das um ein Kettenglied kürzere Benzyl-phenyl-glyoxal (V)<sup>1)</sup>; sie tritt, wie wir gelegentlich beobachteten, sogar beim einfachen Desoxybenzoin ein, das bei langem Aufbewahren Benzoesäure bildet.

Aus Präparaten von Dibenzyl-glyoxal, die bereits zu zerfließen begannen, liessen sich durch Umlösen aus Benzol lange farblose Nadeln vom scharfen maximalen Smp. 93,5° gewinnen, in denen vermutlich das Di-enol (IV) vorliegt. Dieses färbt sich bei längerem Erhitzen über den Schmelzpunkt gelb und schmilzt nach Erstarren unscharf und tiefer, was auf ein Keto-enol-Gleichgewicht schliessen lässt. Eine Enoltitration mit Brom wurde bisher bei einem Produkt vom scharfen Smp. 86° durchgeführt. Sie gab 47% Di-enol (IV) oder 94% Mono-enol, von denen wir die erstere Form mit ihrem vollkommen konjugierten System für energetisch bevorzugt halten. Die bisher beobachteten Formen sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt; alle geben mit Eisen(III)-chlorid bordeauxrote Färbungen.

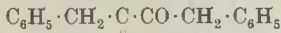


<sup>1)</sup> E. P. Kohler und R. P. Barnes, Am. Soc. **56**, 211 (1934). Desmotrope Formen: Ch. Dufraisse und H. Moureu, Bl. [4] **41**, 1613 (1912); A. ch. [10] **14**, 303 (1930). Vgl. auch E. P. Kohler und N. Weiner, Am. Soc. **56**, 434 (1934).

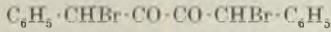




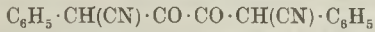
V



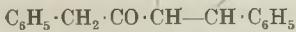
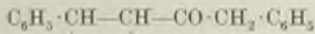
VII  $\text{HON} \parallel$



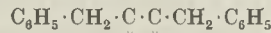
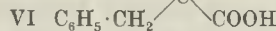
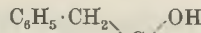
IX



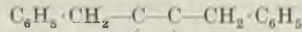
XI



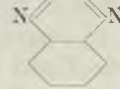
XIII



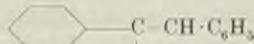
VIII  $\text{HON} \parallel \text{NOH} \parallel$



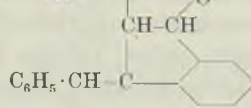
X



XII



XIV



Ähnliche Desmotropieverhältnisse sind von mehreren Forschern in andern Reihen untersucht worden<sup>1)</sup>. In unserem Falle (II, IV) zeigt sich die Enolisierung auch in der Darstellbarkeit eines Dinatriumsalzes, aus dem sich mit Essigsäure vorübergehend das farblose Di-enol (IV) isolieren lässt, das beim Umkrystallisieren wieder in die gelbe Form, d. h. offenbar in ein Gleichgewicht von desmotropen Formen übergeht<sup>2)</sup>.

Die Oxydation des Diketons (II) kann in verschiedener Weise verlaufen. Die Oxydation an der Luft liefert Benzaldehyd (bzw. Benzoesäure) und daneben Oxalsäure; diese Produkte können nur aus der Di-enolform (IV) entstehen. Die Oxydation mit alkalischem Wasserstoffperoxyd spaltet die Kette in der Mitte und liefert vorwiegend Phenyllessigsäure.

Gegen Säuren ist das Dibenzyl-glyoxal (II) beständig. Gegen Alkalien ist es sehr empfindlich und erleidet leicht eine Benzilsäureumlagerung, die hier zur Dibenzyl-glykolsäure (VI) führt. Diese Reaktion verläuft mit verdünnter Natronlauge schon in der Kälte, mit Sodalösung erst in der Wärme. Die Bromierung führt zu einem Dibrom-diketon (IX), das vermutlich aus Racemat und Mesoform besteht, da es schwierig ist, den scharfen Smp. 123° zu erreichen. Der Körper ist stabil, also wahrscheinlich nicht enolisiert, während ein

<sup>1)</sup> Vgl. die zitierten Arbeiten von *E. P. Kohler* sowie die theoretische Behandlung durch *Arndt* und *Martius*, A. 499, 228 (1932).

<sup>2)</sup> Bei den Enolen wäre prinzipiell noch eine cis, trans-Isomerie möglich, die Einfluss auf die Farbe haben kann.

unter andern Bedingungen erhaltenes Monobromderivat wegen Enolisierbarkeit nach einigen Monaten unter Autoxydation zerfließt.

Da es wünschenswert wäre, manche Eigenschaften des Diketons (II) an grösseren Materialmengen zu untersuchen, haben wir nach ergiebigeren Synthesen gesucht. Ein naheliegendes Derivat ist das aus Oxalester und Benzylcyanid leicht zugängliche Di-cyan-derivat (XI) unseres Diketons, das schon von mehreren Autoren<sup>1)</sup> untersucht wurde. Aber es zeigte sich<sup>2)</sup>, dass die Cyangruppen ausserordentlich resistent sind. Wohl lässt sich daraus Pulvinsäurelacton gewinnen, doch ist dieses nur durch Alkalien aufspaltbar, die das offenbar entstehende Dibenzyl-glyoxal (II) sofort zu Dibenzyl-glykolsäure (VI) umlagern.

Mehr Aussicht schien eine Reaktionsfolge zu bieten, die sich aus der Synthese des Diphenyl-propan-dions (V)<sup>3)</sup> auf die Diphenylbutan-Reihe übertragen lassen sollte. Wir versuchten, aus dem Benzyl-styryl-ke-ton (XII) mit Wasserstoffperoxyd das Epoxyd (Äthylenoxyd) darzustellen, das durch Säure zu unserem Diketon (II) isomerisiert werden sollte. Infolge der Möglichkeit zur fortlaufenden Konjugationskette ist aber dieses ungesättigte Keton (XII) offenbar so stark enolisiert, dass es mit Wasserstoffperoxyd anormal, nämlich dimolekular reagiert. Es entsteht ein Diphenyl-diphenacetyl-tetrahydro-furan (XIII), das bei der Behandlung mit Chlorwasserstoff-Eisessig unter Abspaltung von zwei Mol Wasser in einen neuen Körper ohne Ketoneigenschaften übergeht, dem wir die Struktur eines Dibenzal-di-indano-tetrahydro-furans (XIV) zuschreiben. Von den beiden letztgenannten Formeln sind übrigens drei Stellungsisomere möglich, über die eine Entscheidung noch aussteht, doch ist die Indanbildung durch analoge Beispiele<sup>4)</sup> gestützt.

### Experimenteller Teil.

#### Diphenyl-acetoin (I).

Die frühere Vorschrift<sup>5)</sup> wurde in einigen Punkten verbessert und in grösseren Ansätzen durchgeführt. Aus 92 g Phenylacetaldehyd-hydrogensulfit wurden durch Umsatz mit Kaliumcyanidlösung unter guter Kühlung (womöglich bei  $-10^{\circ}$ ) 80% Ausbeute an schneeweissem krystallisiertem Phenylacetaldehyd-cyanhydrin erhalten. Dieses wurde in Portionen von 32 g mit Benzylmagnesiumchloridlösung umgesetzt und 50–60% d. Th. an destilliertem Diphenyl-acetoin erhalten, wobei die Fraktion vom Sdp. 200–214 $^{\circ}$  bei 13 mm aufgefangen wurde. Die Hauptmenge geht bei diesem Druck bei 212–214 $^{\circ}$  über; sie erstarrt beim Reiben und Kühlen auf 0 $^{\circ}$  vollständig. Der früher bei 52 $^{\circ}$  gefundene Schmelzpunkt konnte bei unseren grösseren Ansätzen auf 59–60 $^{\circ}$  gesteigert werden; farblose Prismen aus Petroläther. Die Substanz ist einige Wochen haltbar und beginnt dann zu zerfliessen. Genauere Angaben über unsere verbesserte Arbeitsweise finden sich in der Diss. P. Zeller, Basel 1944.

<sup>1)</sup> Vor allem von L. Claisen und Th. Ewan, A. 284, 294 (1895).

<sup>2)</sup> Versuche mit K. Doebel.

<sup>3)</sup> E. P. Kohler und R. P. Barnes, Am. Soc. 56, 212, 434 (1934).

<sup>4)</sup> E. P. Kohler und R. P. Barnes, Am. Soc. 56, 434 (1934).

<sup>5)</sup> P. Ruggli und B. Hegedüs, Helv. 25, 1292, 1293 (1942).

## Dibenzyl-glyoxal (II).

10 g rohes Diphenyl-acetoin (I) werden in einem 500 cm<sup>3</sup>-Rundkolben mit 5 cm<sup>3</sup> Methanol befeuchtet, mit 15 g gepulvertem Kupfer(II)-acetat und 250 cm<sup>3</sup> 70-proz. Essigsäure versetzt. Man erwärmt auf einem *Babo*-Trichter am Steigrohr zum Sieden, wobei alles in Lösung geht. Nach 5 Minuten beginnt die Ausscheidung von rotem Kupfer-(I)-oxyd, während die blaue Lösung grün wird. Man kocht noch weitere 2 Minuten und entfernt dann die Flamme; wegen des heftigen Stossens muss man hierbei häufig umschwenken. Beim Erkalten krystallisieren oft 5 cm lange Nadeln des Diketons, die sich aber vom beigemischtem Kupfer(I)-oxyd nicht gut trennen lassen. Man versetzt daher mit 250 cm<sup>3</sup> Wasser und schüttelt mit 200, 150 und 100 cm<sup>3</sup> Äther aus. Die vereinigten Ätherlösungen werden durch Schütteln mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung von Essigsäure befreit und nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf dem Wasserbad abdestilliert. Es hinterbleibt ein gelbes, angenehm riechendes Öl, das beim Reiben in wenigen Minuten vollständig erstarrt und zunächst zwischen 70 und 80° schmilzt. Die Verbindung ist leicht löslich und kann aus wenig Alkohol oder Methanol, eventuell unter Ausspritzen mit Wasser gereinigt werden; zur Analyse diente ein Produkt vom Smp. 91°. Das Rohprodukt gibt aus Benzol farblose Nadelchen vom Smp. 93,5°. Die verschiedenen Übergänge sind im theoretischen Teil zusammengestellt.

3,527 mg Subst. gaben 10,387 mg CO<sub>2</sub> und 1,885 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,60 H 5,88%

Gef. „ 80,36 „ 5,98%

Ein Versuch, die beschriebene Oxydation mit Ammoniumnitrat in siedendem Eisessig<sup>1)</sup> durchzuführen, ergab zwar eine lebhaftere Reaktion, doch liessen sich neben Ausgangsmaterialien nur geringe Mengen Diketon nachweisen. Weitere Versuche mit Chromtrioxyd, Selendioxyd, Kupfersulfat-Pyridin usw. gaben bescheidene Ausbeuten an Kristallen oder gelbem Öl, in dem vermutlich geringe Mengen des Diketons zu finden wären; Salpetersäure wirkt vorwiegend nitrierend, daneben entstand ein stickstofffreier Neutralkörper vom Smp. 185°. Die Oxydation mit Aluminium-isopropylat in Cyclohexanon nach *Oppenauer* gab ein farbloses Öl; daneben waren 10% des Acetoin zum Glykol reduziert worden.

Enoltitration: 0,1042 bzw. 0,1150 g reines Diketon vom scharfen Smp. 86° wurden in stark gekühltem Alkohol mit frischer 0,5-n. Bromlösung bis zur gelbbraunen Färbung versetzt und sofort mit  $\beta$ -Naphthol entfärbt, Gesamtdauer etwa 15 Sekunden. Nach Erwärmen mit Kaliumjodid wurde zur Rücktitration des Jods 7,95 bzw. 8,85 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Thiosulfatlösung verbraucht, entsprechend einem Enolgehalt von 45,8 bzw. 47%.

Dinatriumsalz der Di-enolform (IV): Eine Lösung von 0,1 g Natrium in 1 g absolutem Alkohol wird gekühlt und unter Rühren mit einer Lösung von 0,5 g Diketon (II) in 1 g absolutem Alkohol versetzt, worauf man 0,3 g absoluten Äther zusetzt. Das Alkoholat löst sich zunächst; bald scheiden sich kanariengelbe Nadelchen aus, die abgesaugt und mit wenig absolutem Alkohol und Äther gewaschen werden. Sie sind nicht lange haltbar.

## Oxydationen des Dibenzyl-glyoxals (II).

a) Das Diketon riecht beim Stehen an der Luft nach einiger Zeit nach Benzaldehyd, der sich auch als NaHSO<sub>3</sub>-Verbindung abtrennen und als Phenylhydrazon isolieren liess. Das Keton zerfließt nach einigen Wochen, während an der Wand Benzoesäure auskrystallisiert. Ausserdem ist Oxalsäure nachweisbar.

b) 4 g Diketon (II) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit 0,6 g Perhydrol versetzt, worauf man unter Kühlung 2 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge zutropfte. Die Lösung färbte sich zunächst tiefgelb, wurde nach einigen Sekunden farblos und beim Stehen wieder hellgelb. Beim Ansäuern entstand ein weisser Niederschlag, der nach Ausäthern und der üblichen Aufarbeitung aus Phenyllessigsäure (Mischprobe) bestand. Daneben wurde etwas Benzoesäure gefunden.

<sup>1)</sup> B. Klein, Am. Soc. 63, 1474 (1941).

c) Ein Versuch, durch Kondensation der Methylengruppen mit Nitroso-dimethylanilin und nachfolgende Zerlegung mit Säure zum Diphenyl-tetraketon zu gelangen, ergab ein rotbraunes, teilweise erstarrendes Öl, das nach seinen Eigenschaften ein Polyketon enthalten könnte, aber nicht rein gewonnen wurde.

Verhalten des Dibenzyl-glyoxals (II) gegen Alkalien („Benzilsäureumlagerung“).

Verdünnte Natronlauge löst das Diketon (II) bei gelindem Erwärmen mit gelber Farbe (Natriumsalz des Di-enols), die beim Stehen verschwindet. Beim Ansäuern der entfärbten Lösung fällt ein weisser Niederschlag aus, der nach Ausäthern und der üblichen Aufarbeitung als Dibenzyl-glykolsäure (VI) identifiziert wird. Verwendet man kalte 1-proz. Natronlauge zu diesem Versuch, so erfordert die Umwandlung einige Tage. Erhitzt man das Diketon eine Stunde mit 10-proz. Sodalösung bis fast zum Kochen, so ist die Umlagerung in einer Stunde beendet. Wurde hingegen die alkoholische Lösung des Diketons mit 10-proz. Sodalösung bei Zimmertemperatur versetzt, so bleibt die gelbe Farbe bestehen; auch nach mehrtägigem Schütteln lässt sich durch Ansäuern das Diketon zurückgewinnen.

#### Derivate des Dibenzyl-glyoxals (II).

Chinoxalin (X). Eine Lösung des Diketons (II) in Alkohol wird zu einer warmen alkoholischen Lösung von o-Phenylendiamin gegeben und noch ein paar Minuten erwärmt. Bei Zugabe von Wasser fällt ein weisser Niederschlag aus, der nach Umlösen aus Alkohol weisse Blättchen vom scharfen Smp. 118° bildet.

4,490 mg Subst. gaben 0,381 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 732 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 9,03 Gef. N 8,86%

Monoxim (VII). 1 g Diketon (II) wird in wenig Methanol gelöst und mit einer konz. wässrigen Lösung von 0,3 g Hydroxylamin-hydrochlorid (1 Mol) versetzt. Nach zweistündigem Erwärmen unter Rückfluss krystallisiert das hellgelbe Oxim vom Rohschmelzpunkt 143—147°. Der Rückstand wird mit Wasser gefällt und die Gesamtmenge aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert; der Schmelzpunkt liegt scharf bei 146,5—147°.

5,271 mg Subst. gaben 0,270 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 738 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N Ber. N 5,53 Gef. N 5,72%

Kocht man das Oxim eine Stunde mit konz. Salzsäure, so entsteht ein braunes Produkt, das nach Absaugen und Umkrystallisieren aus Methanol den Smp. 86° zeigt; die Mischprobe mit Dibenzyl-glyoxal zeigt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Dioxim (VIII). Eine Lösung von 1,5 g Diketon in 7,5 g Methanol wird mit 1,2 g Hydroxylamin-hydrochlorid in ganz wenig Wasser 6 Stunden am Rückflusskühler erwärmt. Nach Erkalten wird filtriert und der Rest mit Wasser ausgespritzt. Das Dioxim schmilzt nach Umlösen aus Eisessig scharf bei 193°.

5,613 mg Subst. gaben 0,498 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15,5°, 739 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 10,44 Gef. N 10,21%

Dibrom-diketon (IX). 0,8 g Diketon (II) werden in 30 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und nach Zugabe von 1,5 g Brom (6 statt 4 Atomen) stehen gelassen, wobei nach 10 Minuten eine lebhafte Bromwasserstoffentwicklung einsetzt. Man lässt über Nacht verdunsten und trocknet den halbsten Rückstand auf Ton. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus verdünnter Essigsäure erhält man einen hellgelben Nadelfilz vom unscharfen Smp. 123°. Die Substanz gibt keine Rotfärbung mit Eisen(III)-chlorid.

6,432 mg Subst. gaben 6,061 mg AgBr

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> Ber. Br 40,04 Gef. 40,10%

Die Bromierung wurde auch in Benzol, gekühltem Alkohol oder kaltem Eisessig ausgeführt; letzterer ist neben Chloroform am ehesten geeignet.

## 94. Ein Beitrag zur Osazon-Theorie (Diphenyl-butan-Reihe III.)

(6. Mitteilung über Ketone, Ketonsäuren und Enol-lactone<sup>1)</sup>)

von Paul Ruggli und Paul Zeller.

(3. V. 45.)

Die Entstehung der Osazone aus Zuckern erfolgt nach *E. Fischer*<sup>2)</sup> bekanntlich in drei Stufen: 1. Die Carbonylgruppe bildet ein Phenylhydrazon, 2. die benachbarte sekundäre Alkoholgruppe wird durch eine zweite Molekel Phenylhydrazin zu Carbonyl dehydriert, wobei das Phenylhydrazin reaktiv zu Anilin und Ammoniak gespalten wird, und 3. die neue Carbonylgruppe reagiert mit einer dritten Molekel Phenylhydrazin zum Osazon. In ähnlicher Weise hat man seither auch den Übergang von Acyloinen in die Osazone der entsprechenden 1,2-Diketone aufgefasst.

Gegen die zweite Stufe der genannten Reaktionsfolge lassen sich Bedenken anführen<sup>3)</sup>, da hier eine wenig plausible dehydrierende (oxydierende) Wirkung des Phenylhydrazins angenommen wird, obwohl Phenylhydrazin nicht einmal Titantrichlorid zu oxydieren vermag und nach seinen Reaktionen in die Klasse der Reduktionsmittel gehört. Noch mehr müsste dieser Einwand für die Entstehung der Osazone mit p-Nitro-phenylhydrazin gelten; wenn dieses reduziert wird, sollte keine Spaltung der Hydratingruppe, sondern eine Reduktion der Nitrogruppe eintreten. Und doch hat *E. Hyde*<sup>4)</sup> bei der Darstellung des Nitro-osazons p-Nitranilin gefunden. Sehr gross ist allerdings die Beweiskraft nicht, weil noch andere ungeklärte Spaltstücke entstehen und die übliche Form der Osazonreaktionen mit 45—60% Ausbeute keine glatte Reaktion ist.

In einer aufschlussreichen Studie über die Theorie der Osazonbildung hat vor wenigen Jahren *Fr. Weygand*<sup>5)</sup> anlässlich seiner Untersuchungen über N-Glykoside beim Behandeln derselben mit Phenylhydrazin eine 95-proz. Ausbeute an Glykosazon, also eine viel glattere Reaktion, beschrieben und eine neue plausible Theorie aufgestellt, die sich ohne weiteres auf gewöhnliche Zucker übertragen lässt. Danach tritt an die Stelle der oben diskutierten „zweiten Stufe“ eine Wasserstoffverschiebung (die bei den N-Glykosiden „*Amadori-Umlagerung*“ genannt wird) zu einem En-amin-ol bzw. Hydrazino-enol, das infolge Oxydo-reduktion eine interne Anilinabspaltung erleidet.

<sup>1)</sup> Letzte Mitteilung voranstehend.

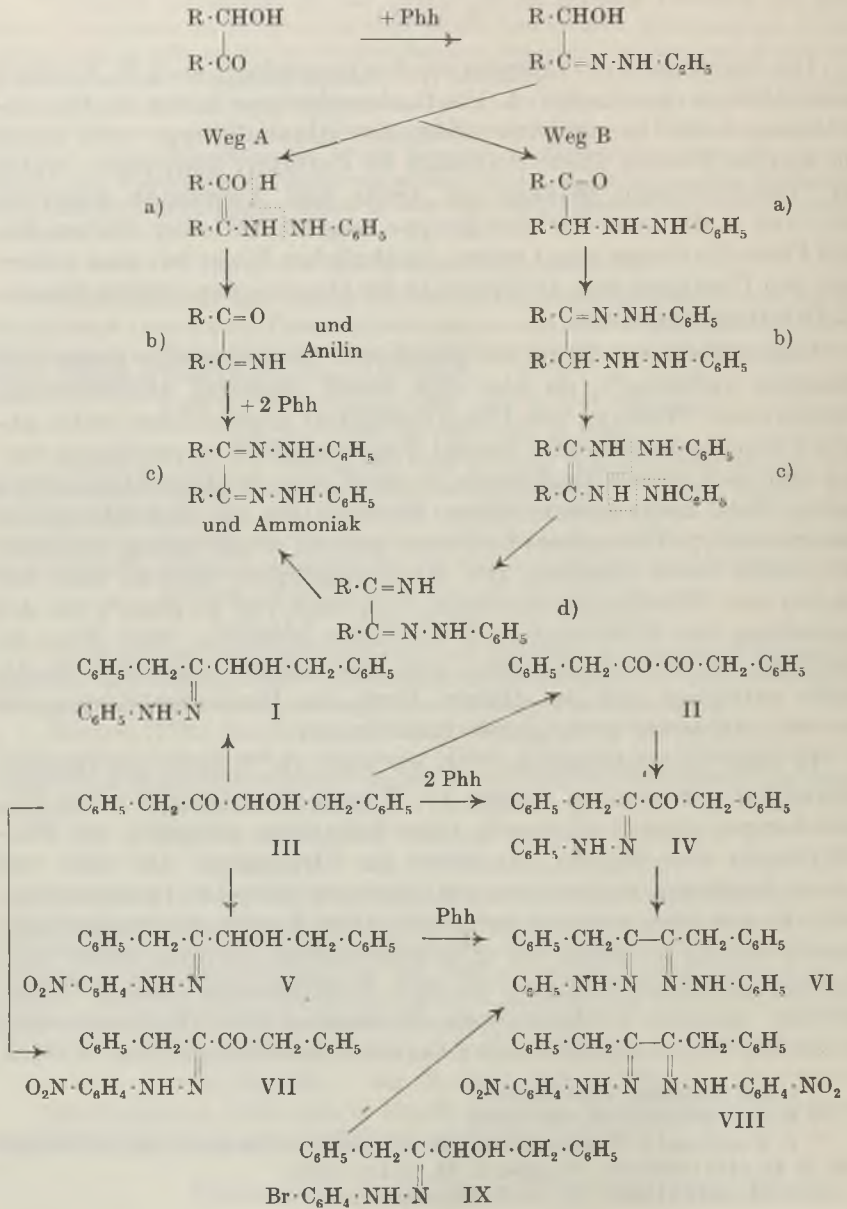
<sup>2)</sup> B. 17, 579 (1884); 20, 821 (1887).

<sup>3)</sup> *E. Knecht* und *E. Thompson*, Soc. 125, 222 (1924); *B. Glassmann* und *Rochwarger-Walbe*, B. 61, 1444 (1928); *Fr. Weygand*, B. 73, 1284 ff. (1940).

<sup>4)</sup> B. 32, 1816 (1899).

<sup>5)</sup> B. 73, 1284 (1940).

Das Anilin stammt also aus gebundenem Phenylhydrazin und ist nicht durch Reduktion von freiem Phenylhydrazin entstanden. Das entstehende Monoimid des Ketoaldehyds (Osons) — in unserem Falle des 1,2-Diketons — liefert dann durch Umsatz mit zwei Mol Phenylhydrazin das Osazon neben Ammoniak, womit auch das zweite Nebenprodukt erklärt ist.



Im einzelnen werden zwei Reaktionswege (A und B) zur Diskussion gestellt, die bei Übertragung auf das von uns untersuchte Diphenyl-acetoin (III) die folgenden Formeln ergeben ( $R = -CH_2 \cdot C_6H_5$ ).

*Weygand* begründet für Zucker den Weg B, während wir uns bei Acyloinen für den Weg A entscheiden möchten. Eine experimentelle Entscheidung lässt sich in unserem Falle, d. h. beim Diphenyl-acetoin (III) durch das Vorkommen einer symmetrischen Reaktionsstufe beim Weg B erzielen; es ist das En-diamin oder Di-hydraso-äthylen Bc.

Wir fanden nun, dass das Nitro-phenylhydrazon des Acyloins (V) bei Einwirkung von Phenylhydrazin-acetat in das gewöhnliche Phenyl-osazon des Diketons (VI) übergeht. Unter denselben Bedingungen verwandelt sich das p-Brom-phenylhydrazon des Acyloins (IX) ebenfalls in das gewöhnliche Phenyl-osazon (VI). Selbst wenn die innere Wasserstoffverschiebung (Oxydo-reduktion) durch Substituenten nicht beeinflusst würde, so müsste nach den Regeln der Wahrscheinlichkeit und bisherigen Erfahrungen<sup>1)</sup> neben gewöhnlichem Osazon auch noch ein einseitig nitro- bzw. bromsubstituiertes Osazon entstehen. Gerade die Unterschiede der beiden Substituenten Nitro und Brom müssten verhindern, dass aus beiden Mono-derivaten über die Stufe Bc in beiden Fällen gewöhnliches Osazon entsteht. Es wären wenigstens teilweise einseitig substituierte Osazone zu erwarten, was mit dem Experiment nicht in Einklang steht. Die stabilisierende Wirkung, welche nach Beobachtung unseres Laboratoriums p-Nitrogruppen auf Hydrazogruppen ausüben, sollten im gemischten En-diamin (Bc mit einer p-Nitro-gruppe) die Nitro-hydrazino-gruppe eher beständig machen, d. h. sie vor reduktivem Zerfall schützen<sup>2)</sup>. Auch aus diesem Grunde bevorzugen wir den Weg A (Aa bis Ac).

Die von uns dargestellten Substanzen nebst ihren Umwandlungen sind in den obigen Formeln sowie im experimentellen Teil beschrieben und bedürfen keiner Erklärung. Wir glauben, dass eine vergleichende Untersuchung von aliphatischen, aromatischen und gemischten Acyloinen noch weitere Erkenntnisse zu der Frage bringen wird, ob nur ein Reaktionsweg oder mehrere Wege zu den Osazonen führen.

### Experimenteller Teil.

#### a) Umsetzungen des Diphenyl-acetoin (III).

##### Phenylhydrazon des Diphenyl-acetoin (I).

2 g Acyloin (III) werden mit 0,9 g Phenylhydrazin (1 Mol) in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol drei Minuten lang gekocht und nach Erkalten mit Wasser versetzt. Das hellgelbe Öl kristallisiert beim Stehen und Reiben in einer Ausbeute von 2,4 g oder 90% d. Th. Nach zweimaligem Umlösen aus verdünntem Alkohol wurden farblose Krystalle vom Smp.

<sup>1)</sup> Über solche Verdrängungsreaktionen vergleiche *C. Votoček* und *R. Vondráček*, *B. 37*, 3848 (1904); *C. 1932*, I. 2457; dass die Verhältnisse nicht einfach sind, geht auch aus der Arbeit von *E. E.* und *E. G. V. Percival*, *Soc. 1941*, 750, hervor.

<sup>2)</sup> Nähere Diskussion in der Diss. *P. Zeller*, Basel 1945.

117—117,5° bzw. 123° erhalten, die bei der Mischprobe eine geringe Schmelzpunkts-erniedrigung zeigten und wahrscheinlich Desmotrope oder Stereoisomere sind. Das früher<sup>1)</sup> beschriebene Produkt vom Smp. 111—113° ist vermutlich auch ein Isomeres.

2,630 mg Subst. gaben 0,202 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 736 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub> Ber. N 8,48 Gef. N 8,61%

Nach zwei bis drei Monaten verwandeln sich beide Substanzen in einen farblosen Körper vom Smp. 113°, der noch nicht untersucht ist.

Die neuerdings erhaltenen Phenylhydrazon-Präparate (I) liessen sich, abweichend vom früheren Befund, doch in das Osazon (VI) überführen, wenn man 0,8 g mit überschüssigem Phenylhydrazin in 70-proz. Essigsäure auf dem Wasserbad erwärmte. Zuerst tritt Lösung ein, dann fällt ein dicker, gelber Niederschlag aus, der aus Eisessig umkrystallisiert 1 g blassgelbe Blättchen vom scharfen Smp. 181° ergibt. Sie geben mit dem aus fertigem Diketon (II) dargestellten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### p-Nitro-phenylhydrazon des Diphenyl-acetoin (V).

2 g Diphenyl-acetoin (III) werden in wenig Alkohol gelöst, mit einer alkoholischen Lösung von Nitro-phenylhydrazin drei Minuten lang gekocht und dann mit Wasser gefällt. Das schwere, dunkle Öl wird durch Dekantieren abgetrennt und mit Eisessig oder Alkohol aufgekocht; bei längerem Stehen tritt Krystallisation ein. Durch Umlösen aus Alkohol erhält man hellgelbe Blättchen vom Smp. 121—122°.

2,325 mg Subst. gaben 0,22 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 752 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 11,20 Gef. N 11,02%

Überführung ins gewöhnliche Osazon. Versetzt man dieses Nitro-phenylhydrazon (V) mit überschüssigem Phenylhydrazin in 70-proz. Essigsäure, so geht es beim Erwärmen auf dem Wasserbad in Lösung. Nach kurzer Zeit fällt ein dicker, rotoranger Niederschlag aus, der nach Umlösen aus Eisessig das gewöhnliche Osazon (VI) ergibt. In der Mutterlauge sind tiefer schmelzende Produkte enthalten, die sich auch bei längerer Behandlung nicht zum Osazon umsetzen lassen.

#### Mono-p-nitro-phenylhydrazon des Dibenzyl-glyoxals (VII).

1 g Diphenyl-acetoin und 1,3 g p-Nitro-phenylhydrazin (2 Mol) werden in 40 cm<sup>3</sup> 70-proz. Essigsäure gelöst und 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung trübt sich und scheidet ein dunkles Öl ab. Nach Abgiessen der überstehenden Lösung wird dieses mit Alkohol verrieben und bis zur Krystallisation gelinde erwärmt. Durch Umlösen aus Eisessig, in dem eine kleine Menge Nitro-phenylosazon (VIII) ungelöst bleibt, erhält man goldgelbe Blättchen vom Smp. 174°, in denen das Mono-nitrophenylhydrazon des Diketons (VII) vorliegt.

4,577 g Subst. gaben 0,499 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22,5°, 741 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 11,26 Gef. N 11,55%

#### p-Brom-phenylhydrazon des Diphenyl-acetoin (IX).

1 g Diphenyl-acetoin und 0,75 g p-Brom-phenylhydrazin (1 Mol) werden in 25 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und drei Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wird durch Zusatz von 50 cm<sup>3</sup> Wasser ein gelblicher Niederschlag ausgefällt, der nach Umlösen aus Alkohol oder Ligroin lange farblose Nadeln vom Smp. 138,5° bildet.

3,522 mg Subst. gaben 0,217 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15,7°, 737 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>2</sub>Br Ber. N 6,84 Gef. N 6,88%

<sup>1)</sup> Vgl. Helv. 25, 1293, 1294 (1942). Auch bei einigen weiteren Körpern konnten höhere Schmelzpunkte beobachtet werden, was vielleicht mit desmotropen Formeln zusammenhängt. Vgl. unsere Erfahrungen betr. Schmelzpunkt des Dibenzyl-glyoxals (vorangehende Mitteilung).



Wurde dieselbe Reaktion mit 1,55 g Brom-phenylhydrazin (2 Mol) unter halbstündigem Kochen durchgeführt, so entstand dasselbe Brom-phenylhydrazon. Die Reaktion verlief also nicht analog dem oben beschriebenen Versuch mit zwei Mol Nitro-phenylhydrazin.

Überführung ins gewöhnliche Osazon. 0,5 g Brom-phenylhydrazon (IX) werden mit überschüssigem Phenylhydrazin-acetat 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Der Niederschlag ergibt nach Umlösen aus Eisessig das gewöhnliche (bromfreie) Osazon (VI) neben geringen Mengen tiefer schmelzenden Substanzen, die noch Halogen enthielten.

b) Umsetzungen des Dibenzyl-glyoxals (II).

Mono-phenylhydrazon des Dibenzyl-glyoxals (IV).

1 g Diketon (II) wird mit genau einem Mol Phenylhydrazin in 8 cm<sup>3</sup> 70-proz. Essigsäure 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Sofort entsteht in quantitativer Ausbeute ein dicker gelber Niederschlag vom Rohschmelzpunkt 130°; nach Umlösen aus Alkohol gelbe Nadeln vom Smp. 133°.

3,510 mg Subst. gaben 0,272 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 741 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub> Ber. N 8,52 Gef. N 8,86%

Dasselbe Mono-phenylhydrazon des Diketons (IV) wird auch aus dem Diphenyl-acetoin (III) erhalten, wenn man 2 g mit 1,8 g Phenylhydrazin (2 Mol) in 70-proz. Essigsäure eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Das braune Öl wird nach Abgiessen der überstehenden Lösung mit wenig Eisessig erwärmt. Beim Reiben krystallisiert die Substanz und bildet nach Umlösen aus Alkohol gelbe Nadeln vom Smp. 132—133°, die mit dem aus Diketon erhaltenen Monophenylhydrazon identisch sind. Wurde länger erwärmt (5 Stunden), so entstanden nicht krystallisierbare Schmierer. Ein Versuch zur katalytischen Hydrierung des Mono-phenylhydrazons (IV) ergab in Gegenwart von Raney-Nickel bei Zimmertemperatur keine Wasserstoffaufnahme.

Osazon des Dibenzyl-glyoxals (VI).

Das Diketon (II) gibt in 70-proz. Essigsäure mit zwei Mol oder mehr Phenylhydrazin schon beim Stehen in kurzer Zeit einen dicken gelben Niederschlag, der nach Umkrystallisieren aus Eisessig bei 176° schmilzt. Durch weiteres Umkrystallisieren, namentlich aus viel heissem Alkohol, steigt der Smp. auf 181° (früher<sup>1</sup>) 172—174°. Dieses Präparat wurde analysiert.

2,667 mg Subst. gaben 0,316 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 740 mm)

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub> Ber. N 13,39 Gef. N 13,62%

p-Nitro-osazon des Dibenzyl-glyoxals (VIII).

Das Diketon (II) wird mit einer alkoholischen Lösung von überschüssigem p-Nitrophenylhydrazin einige Zeit erwärmt. Das ölige Produkt wird bald krystallin; es ist in allen Lösungsmitteln schwer löslich. Nach Auskochen mit Eisessig, Abfiltrieren und Waschen wird das Präparat reiner und bildet durch Umkrystallisieren aus Nitrobenzol orange-farbene Blättchen vom Smp. 276° (Zersetzung).

3,646 mg Subst. gaben 0,526 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22,5°, 740 mm)

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>6</sub> Ber. N 16,53 Gef. N 16,32%

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

<sup>1</sup>) Helv. 25, 1294 (1942).

## 95. Kompensationspotentiometer mit Kathodenstrahlindikator

von P. Urech und R. Sulzberger.

(9. V. 45.)

### *I. Einleitung.*

Wie bei allen physikalisch-chemischen Methoden wird auch bei der Potentiometrie ein physikalisches Verfahren angewendet, um den Ablauf einer chemischen Reaktion zu verfolgen. Die chemische Reaktion vollzieht sich dabei durch Titration der zu untersuchenden Lösung in einer von der gewöhnlichen Massanalyse her bekannten Weise. Wird bei einer Titration der Äquivalenzpunkt erreicht, so tritt eine sprunghafte Konzentrationsänderung auf. Diese wird nun bei der Potentiometrie nicht durch den Umschlag von Farbindikatoren angezeigt, sondern die Konzentrationsveränderungen werden durch fortlaufende Potentialmessungen der zu untersuchenden Lösung verfolgt und eine sprunghafte Konzentrationsänderung bewirkt einen Potentialsprung. Dieser zeigt dann den Endpunkt der Titration an.

In den letzten 10 Jahren sind hinsichtlich Vervollkommnung der Apparaturen und Schaffung von neuen Bestimmungsmethoden beträchtliche Fortschritte erzielt worden.

Die potentiometrische Methode besitzt gegenüber der Titration mit Farbindikatoren folgende Vorteile:

1. Die potentiometrische Titration kann noch in Verdünnungen ausgeführt werden, in denen die rein-chemische Bestimmung versagt.

2. Das Verfahren ist unabhängig von Indikatoren, die nicht genau im Äquivalenzpunkt umschlagen oder bei gefärbten Lösungen nicht verwendet werden können. Die subjektive Feststellung von Farbumschlägen wird durch objektive Anzeige abgelöst.

3. Der Hauptvorteil der potentiometrischen Titration liegt in der Möglichkeit, mehrere Elemente nebeneinander bestimmen zu können.

Die potentiometrische Titration kann mit einem Akkumulator, Nullinstrument und Voltmeter sowie einer Messbrücke, gemäss dem *Poggendorf'schen* Kompensationsverfahren, ausgeführt werden. In der Praxis sind meistens vollständige Apparaturen, welche im Handel erhältlich sind, in Gebrauch. Nachstehend soll über eine selbstgebaute Apparatur, welche sich bei potentiometrischen Schnelltitrationen bewährt hat, berichtet werden.

### *II. Kompensationspotentiometer mit Kathodenstrahlindikator.*

Als neueste Entwicklung auf diesem Gebiet ist die Verwendung eines Röhrenvoltmeters mit Kathodenstrahlindikator anzusehen.

### A. Das Messprinzip.

Zum Messen der Potentiale wird — wie bereits erwähnt — die *Poggendorf'sche* Kompensationsmethode verwendet. Vom Kompensationswiderstand kann eine Gegenspannung abgegriffen werden und wenn diese gleich dem zu messenden Potential ist, so besteht am Nullindikator keine Potentialdifferenz. Als Nullindikator wird ein Röhrenvoltmeter mit Kathodenstrahlindikator verwendet.

### B. Beschreibung und Schaltung des Apparates.

Der ganze Apparat besteht aus 2 Teilen, nämlich aus dem Kompensationsapparat und dem Nullindikator.

#### 1. Kompensationsapparat (Fig. 1).

Die Batterie B 1 von 1,5 V liefert die Kompensationsspannung. Mit dem Widerstand R 1 können die Spannungen des Kompensationswiderstandes geeicht werden. Zur Eichung dient ein Cadmium-Normalelement von 1,018 V. Der Kompensationswiderstand besteht aus 2 Teilen: R 2 und R 3. R 2 ist mit festen Anzapfungen versehen, die zu einem Stufenschalter geführt werden. Dieser hat 14 Stufen von 0—1300 mV. Es können immer je 100 mV von R 2 abgegriffen werden. R 3 ist ein Drehwiderstand. An diesem werden die mV von 0—100 kontinuierlich eingestellt und auf 1 mV genau abgelesen. Es empfiehlt sich, die Widerstände mit Hilfe einer Messbrücke auf 0,1% genau zu eichen. Vermittelt des Umschalters U 3 kann der Eingang des Nullindikators entweder mit der Kompensationsbrücke oder mit dem Nullpotential verbunden werden. Ist das zu messende Potential genau kompensiert, so besteht am Eingang des Nullindikators keine Potentialdifferenz und beim Hin- und Herschalten vom U 3 wird der Indikator keine Spannungsänderung anzeigen. Je empfindlicher der Nullindikator ist, desto genauer ist die Kompensation. Der Schalter U 2 dient zum Umpolen der Kompensationsbrücke.

#### 2. Der Nullindikator.

Die Nullanzeige geschieht durch eine Kathodenstrahlindikatorröhre AM 2. Da diese als solche eine zu geringe Empfindlichkeit hat, wird die Hochfrequenzpentode AF 7 als Verstärkerröhre vorgeschaltet. Man erreicht so eine Empfindlichkeit von 0,5 mV.

Die Wirkungsweise des Nullindikators ist folgende:

Es herrscht zum Beispiel am Eingang eine kleine Potentialdifferenz. Diese tritt verstärkt an der Anode A der AF 7 auf. Um dieselbe auf das Steuergitter St der AM 2 zu bringen, kommt nur, da es sich um eine Gleichspannung handelt, die direkte Kopplung in Frage, d. h. die Anode der Vorröhre ist direkt mit dem Steuergitter St der folgenden Röhre über einen Schutzwiderstand R 5 verbunden. Der günstigste Arbeitspunkt der AF 7 wird am Widerstand R 12 fest eingestellt. Die direkte Kopplung erfordert, dass die Kathode K der AM 2 eine positivere Spannung besitzt als die Anode A der Vorröhre AF 7.

Die Kathodenspannung wird mit dem Widerstand R 11 reguliert. Da die Spannungsdifferenz zwischen der Anode A der AF 7 und der Kathode K der AM 2 massgebend für den Leuchtwinkel AM 2 ist, so wird dieser mit dem Widerstand R 11 eingestellt.

Die in der AF 7 verstärkte und direkt auf das Steuergitter St der AM 2 gekoppelte Potentialdifferenz tritt verstärkt an der Anode A der AM 2 auf und steuert dort den Leuchtwinkel.

Um den Leuchtwinkel von einem schmalen Strich auf 180° steuern zu können, wird die verstärkte Spannung von der Anode A über den Spannungsteiler R 7 und R 8 auf das Steuergitter L direkt gekoppelt. Die Batterie B 2 von 4,5 V hält am Steuergitter L trotz der direkten Kopplung eine negative Spannung aufrecht. Dank dieser Doppelsteuerung genügt eine Potentialdifferenz von 10 mV am Eingang des Nullindikators, um den Leuchtwinkel von einem schmalen Strich auf 180° aussteuern zu können.

Die AM 2 befindet sich ausserhalb des Apparates in einem besonderen Gehäuse, und ist mit einem flexiblen Kabel mit dem Apparat verbunden. Sie kann so direkt neben der Titrationsbürette in Augenhöhe festgeklemmt werden, was für die Ausführung der Titration ausserordentlich bequem ist. Sie kann auch direkt an den Apparat angelegt werden.

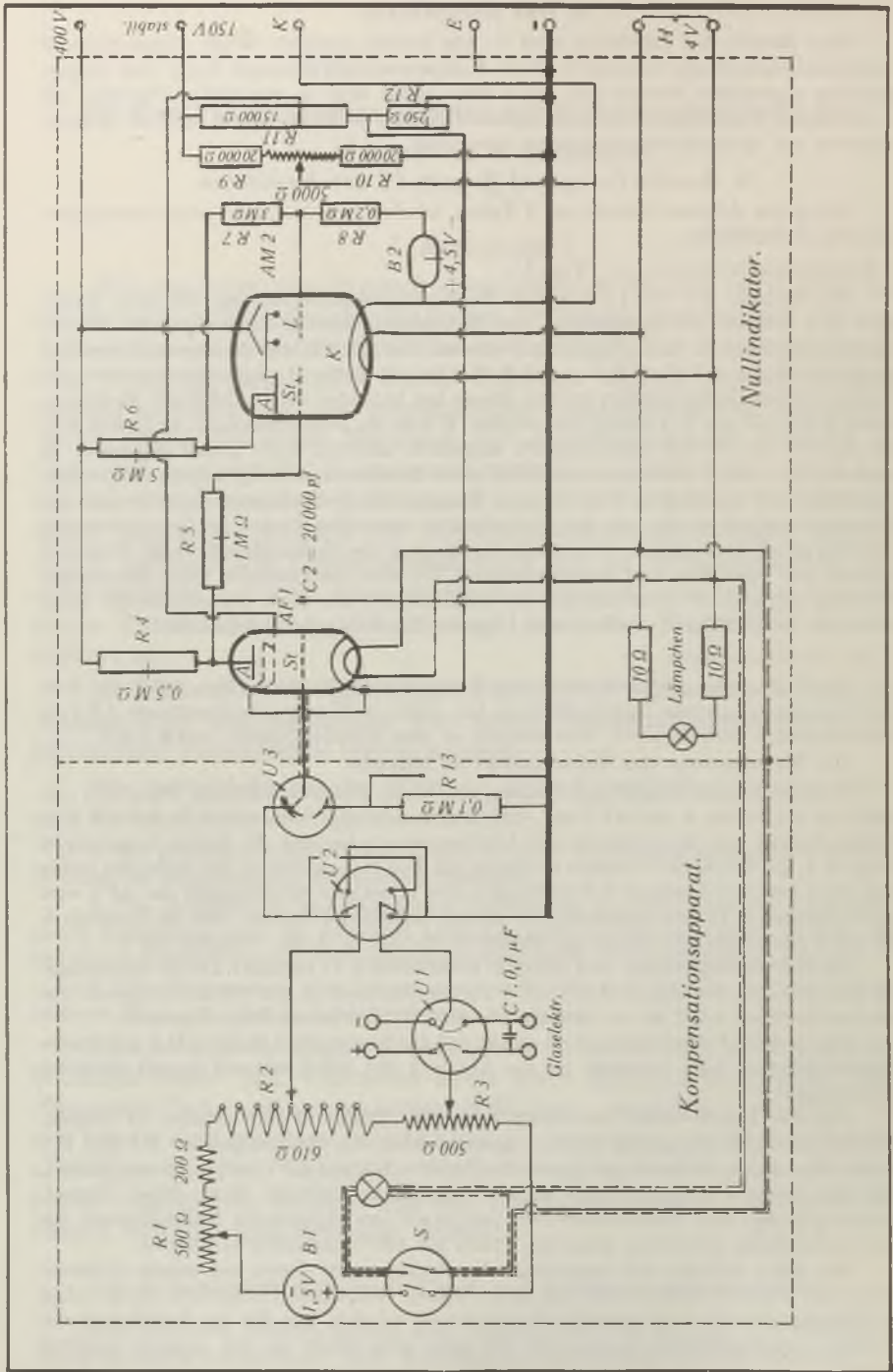


Fig. 1. Kompenzationspotentiometer mit Kathodenstrahlindikator.

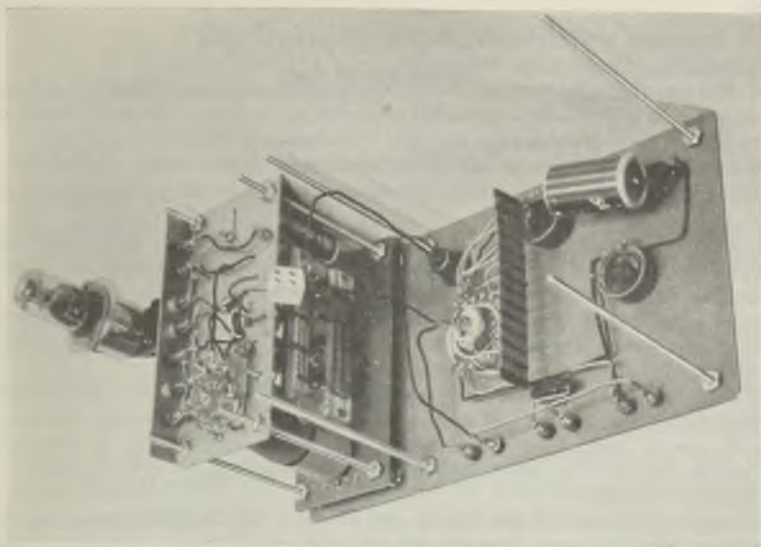


Fig. 2.

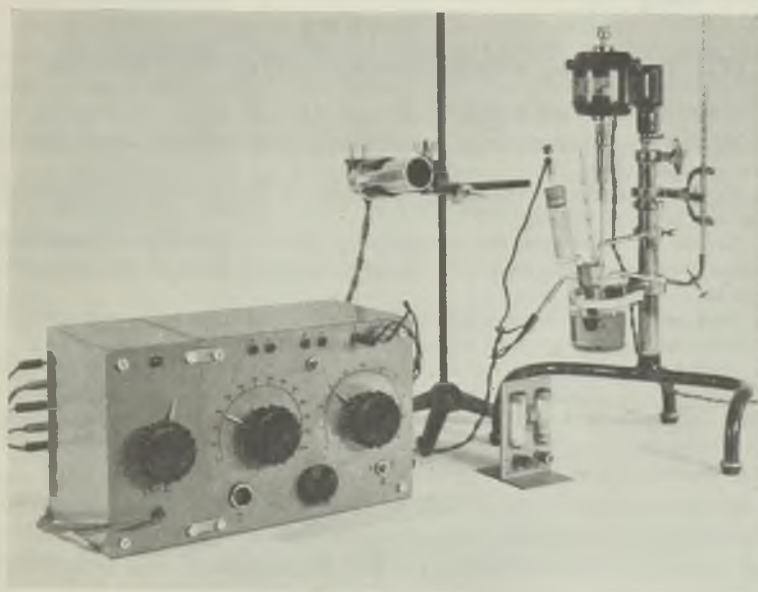


Fig. 3.

Die Spannungen für das Gerät, 280 V Gleichspannung und 4 Volt Wechselfpannung für die Heizung der Röhren, werden einem Gleichrichter üblicher Konstruktion entnommen.

Die Schaltung bietet folgende Vorteile:

- a) Stromlose Messung des Potentials.
- b) Richtige Potentialmessung, da die Kompensationsspannung direkt am Kompensationswiderstand in Millivolt abgelesen werden kann. Es können so keine Fehler durch dazwischengeschaltete Messinstrumente oder Unkonstanz von Röhren entstehen.
- c) Da das Röhrenvoltmeter nur als Nullinstrument dient, müssen die Röhrenströme nicht unbedingt stabilisiert werden. Dies bedingt eine grosse Vereinfachung der Apparatur.
- d) Durch Verwendung der Kathodenstrahlindikatorröhre an Stelle eines teuren, hochempfindlichen Messinstrumentes wird eine bedeutende Verbilligung der Apparatur erreicht. Die Röhre ist sehr empfindlich, trotzdem darf man sie ruhig übersteuern, ohne dass sie Schaden nimmt. Man darf auch plötzlich, wie das bei einer potentiometrischen Schnelltitration vorkommt, von negativer zu positiver Übersteuerung wechseln, was bei einem Messinstrument mit hoher Empfindlichkeit nicht ratsam ist.
- e) Die Anzeige des Kathodenstrahlindikators ist völlig trägheitslos. Bei einem Messinstrument hoher Empfindlichkeit erschweren die Trägheit und die Schwingungen des Zeigers die rasche Auffindung der richtigen Kompensationsspannung ausserordentlich. Ausserdem ist mit solchen Instrumenten eine potentiometrische Schnelltitration überhaupt nicht ausführbar.
- f) Da die Röhre AM 2 mit 10 mV am Eingang des Nullindikators angesteuert werden kann, wird bei einer Titration ein sehr scharfer Umschlag erreicht. Dieser ist sehr deutlich, denn der Leuchtwinkel ändert sich plötzlich von einem schmalen Strich bis auf 180°.

Einen Begriff vom Aufbau und vom Aussehen der fertigen Anlagen geben die Fig. 2 und 3 auf Tafel I.

### *III. Ausführung einer potentiometrischen Schnelltitration.*

Beispiel: Neutralisation.

1. Messung des Potentials der zu titrierenden Lösung. Dann U 3 dauernd auf Kompensationsbrücke stellen.
2. Herabsetzung der Kompensationsspannung um 60 mV, wobei der Leuchtwinkel zu einem schmalen Strich wird.
3. Rasches Zulaufenlassen der Normallösung aus der Bürette, unter gutem Rühren, bis der Leuchtwinkel gerade nach 180° umgeschlagen hat. Dann ist die Lösung bis zu 90% titriert.
4. Herabsetzung der Kompensationsspannung auf das Umschlagspotential, wobei der Leuchtwinkel wieder zu einem schmalen Strich wird.
5. Vorsichtiges Titrieren der restlichen 10% bis zum Umschlag des Leuchtwinkels.
6. Steigt bei der Titration das Potential an, so wird dieselbe nach Punkt 1 bis 5 ausgeführt, nur muss die Kompensationsspannung erhöht werden und der Umschlag des Leuchtwinkels geht von 180° nach einem schmalen Strich. Auch kann vermittelst U 2 die Kompensationsbrücke umgepolt werden.

Die beschriebene Apparatur kann für sämtliche bekannte, potentiometrische Methoden verwendet werden, wobei sie — wie eingehend erwähnt — den Vorteil grosser Genauigkeit und Schnelligkeit besitzt.

## 96. Trennung des UZ von UX

von Ernst Jacobi.

(9. V. 45.)

Für eine Untersuchung des radioaktiven Zerfalls des UZ und der  $UX_2$ -UZ-Isomerie (Bradt und Scherrer)<sup>1)</sup> erwies es sich als notwendig, äusserst geringe Mengen des mit einer Halbwertszeit von 6,7 h zerfallenden Pa-Isotops UZ vom Th-Isotop  $UX_1$  abzutrennen.

Das UZ entsteht durch  $\beta$ -Zerfall des  $UX_1$  nur in einem sehr kleinen Bruchteil ( $1/700$ ) aller Zerfallsprozesse. Verlangt waren sehr reine UZ-Präparate, damit sich das normalerweise aus dem  $UX_1$  entstehende  $UX_2$  bei den Messungen nicht störend bemerkbar macht.

Die von Guy und Russell<sup>2)</sup> entwickelte Trennungsmethode des UZ vom UX bedient sich des Tantals als Trägersubstanz. Sie beruht auf der Unlöslichkeit der Tantalsäure in verdünnter Schwefelsäure, während das Thoriumion unter den gleichen Bedingungen in Lösung bleibt. Wir konnten mit dieser Methode zwar bei grösseren Mengen Trägersubstanz einwandfreie, bei sehr kleinen Mengen anfänglich aber nur unsichere Ergebnisse erzielen.

Es zeigte sich, dass es bei der Fällung mit Schwefelsäure wesentlich ist, die Flüssigkeit nach Zusatz der alkalischen Kaliumhexatantalatlösung nicht allzu schwach sauer zu machen, da sonst Thoriumoxyd glatt mitgefällt wird. Bis zu einem Überschuss von 50 cm<sup>3</sup> 2-proz. Schwefelsäure über den Neutralpunkt kommt die Tantalsäure und mit ihr das UZ bis zu mehr als 85% heraus. Erst von da an bis zu noch grösseren  $p_H$ -Werten nimmt der Prozentgehalt der Tantalsäure, der ausgefällt wird, rapid ab.

Die grössten Verluste traten bei dem zur vollständigen Reinigung der Tantalverbindungen von Thoriumverbindungen notwendigen Schmelzen mit Kaliumhydrogensulfat ein. Der Umstand, dass das Thoriumsulfat beim Glühen leicht in ein Oxyd übergeführt wird, welches sich in der Kaliumhydrogensulfatschmelze nicht mehr löst, veranlasste uns, anfangs das kleine Filterchen gleich mit dem  $KHSO_4$  zu verschmelzen, ohne es vorher zu veraschen. Bei dieser Arbeitsweise kam es oft vor, dass die Tantalsäure nach einigen Schmelzen mit Kaliumhydrogensulfat auch durch langes Kochen nicht mehr ausfiel.

Wahrscheinlich wird beim Verschmelzen des Filters mit  $KHSO_4$  dieses zu organischen Verbindungen, wie etwa Oxycarbonsäuren, oxydiert, die ihrerseits mit dem Tantal Komplexverbindungen eingehen und so die Fällung der Tantalsäure verhindern. Die Erscheinung, dass Fällungen in Gegenwart organischer Säuren und Oxyverbindungen ausbleiben, ist schon bei vielen anderen Elementen, wie z. B. beim Al, Ti usw. bekannt. Gravimetrische Messungen zeigten nun, dass wenn man das Filterchen extra verascht und das  $KHSO_4$  erst nachträglich zusetzt, die Tantalsäure durch Kochen der wässrigen

1) Bradt und Scherrer, Helv. phys. acta (1945).

2) Guy und Russell, Soc. 123, 2618 (1923).

Lösung der Schmelze quantitativ herauskam. Es zeigte sich aber auch, dass wenn man nur kurz verascht, ohne länger zu glühen, keine Gefahr besteht, dass das Thoriumsulfat in Oxyd, welches in  $\text{KHSO}_4$  unlöslich ist, übergeführt wird.

Zweckmässig ist es überdies, die  $\text{KHSO}_4$ -Schmelze in verdünnter Essigsäure aufzunehmen und auch sämtliche Niederschläge mit Essigsäure und nicht mit Wasser auszuwaschen, da die Tantalsäure in heissem Wasser merklich löslich ist. Des weiteren ist der Flüssigkeitsmenge, in der die Schmelze aufgenommen wird, eine Grenze gesetzt. Ist sie zu gross, so fällt die Tantalsäure nicht aus und die Filtration nimmt ausserdem sehr viel Zeit in Anspruch. Ist sie zu klein, so fällt das Thoriumsulfat als Komplexsalz aus. Auf diesen Umstand ist schon bei der ersten Fällung mit verdünnter Schwefelsäure Rücksicht zu nehmen. Man verdünne daher stets die UX-Lösung genügend, um zu verhindern, dass das Thorium durch Kaliumsulfat als  $\text{K}_3[\text{Th}(\text{SO}_4)_6]$  gefällt wird.

Auch ist es von Vorteil, den  $\text{KHSO}_4$ -Schmelzen stets einige mg  $\text{Th}(\text{SO}_4)_2$  zuzusetzen. Dadurch wird die Adsorption des UX an Tantalsäure verhindert. Die so ausgeführte Trennung zeigte sehr befriedigende Resultate. Nach 3 Schmelzen mit  $\text{KHSO}_4$  erhielt man UZ von sehr grosser Reinheit. Wie die mit dem Zählrohr ausgeführten vergleichenden Intensitätsmessungen der  $\beta$ -Strahlung des UX und des UZ zeigten, konnte das Verhältnis der Zahl der pro sec zerfallenden  $\text{UX}_1$ -Atome zur Zahl der pro sec zerfallenden UZ-Atome, das vor der Trennung 700:1 betrug, bis auf 1:500 herabgedrückt werden.

Wenn man die Ergebnisse zusammenfasst und in den bekannten Trennungsgang nach *Guy* und *Russell* einreicht, erhält man folgende Arbeitsvorschrift:

Ein abgemessener Teil einer klaren, alkalischen Kaliumhexatantalatlösung ( $5 \text{ cm}^3$ ), entsprechend 5 mg Tantalsäure, wird in der Kälte zu einer Lösung von UX in verdünnter Schwefelsäure zugegeben ( $35 \text{ cm}^3$  2-proz. Säure). Die Basizität der Kaliumhexatantalatlösung ist so stark, dass sie  $10 \text{ cm}^3$  der 2-proz. Schwefelsäure neutralisiert, so dass bei der Trennung ein Säureüberschuss von ca.  $25 \text{ cm}^3$  2-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  vorhanden ist. Die also ziemlich stark saure Lösung bleibt nach dem Zusammengiessen ganz klar und erst beim Erhitzen flockt die Tantalsäure mit dem UZ aus. Es wird 10 Minuten heftig gekocht und durch ein kleines Filter von 1 cm Durchmesser abgenutscht. Nachdem mit 1-proz. Essigsäure gut ausgewaschen wurde, wird das Filterchen in einem Porzellantiegel verascht und mit 2–3 g  $\text{KHSO}_4$ , dem einige mg Thoriumsulfat beigemischt werden, geschmolzen. Die Schmelze wird nach dem Abkühlen in  $15 \text{ cm}^3$  heisser  $1/2$ -proz. Essigsäure gelöst, die Lösung 5 Minuten heftig gekocht, weitere  $5 \text{ cm}^3$  Wasser zugesetzt, wiederum 5 Minuten gekocht, rasch filtriert und mit 1-proz. Essigsäure gewaschen. Das Tantalpentoxyd löst sich in der Schmelze auf und durch Zusatz von heisser verdünnter Essigsäure wird die Tantalsäure quantitativ aus der Schmelze gefällt, während das Thoriumsulfat quantitativ in Lösung bleibt. Enthält der Niederschlag immer noch Spuren Thorium, was gewöhnlich der Fall ist, so werden diese durch weitere Schmelzen mit  $\text{KHSO}_4$  entfernt. Schliesslich erhält man nach maximal 3 Schmelzen eine UZ-Probe von einer Reinheit bis zu 99,8%.

Zusammenfassung. Es wird eine Vorschrift zur Abtrennung des  $\beta$ -aktiven Pa-Isotops UZ vom Th-Isotop UX angegeben, nach welcher das UZ mit nur 1 mg Tantal als Trägersubstanz erhalten wird.

Zürich, Physikalisches Institut der E. T. H.



## 97. Zur Kenntnis der Triterpene.

(96. Mitteilung)<sup>1)</sup>

## Beweis der Identität von Lanosterin und Kryptosterin

von L. Ruzicka, R. Denss und O. Jeger.

(12. V. 45.)

Erstmals haben *Wieland* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> auf die grosse Ähnlichkeit der doppelt ungesättigten, tetracyclischen Alkohole  $C_{30}H_{50}O$  Lanosterin (aus Wollfett der Schafe) und Kryptosterin (aus Hefe) hingewiesen. Beim Vergleich mehrerer Derivate wurde festgestellt, dass sich die beiden Verbindungen in den Schmelzpunkten der Acetate (Diff.  $20^{\circ}$ )<sup>3)</sup> und der Ketone (Diff.  $50^{\circ}$ ), sowie in der Löslichkeit der Digitonide unterscheiden<sup>4)</sup>. Dagegen stimmen die physikalischen Konstanten der durch katalytische Hydrierung leicht zugänglichen Dihydroverbindungen, ihrer Derivate und Umwandlungsprodukte weitgehend überein. Da ferner die aus Lanosterin<sup>5)</sup> und Kryptosterin<sup>6)</sup> durch Abbau an der reaktionsfähigen Doppelbindung erhältlichen  $C_{27}$ -Carbonsäuren gleiche physikalische Daten aufweisen, drängte sich der Gedanke auf, die beiden Verbindungsreihen erneut auf ihre Identität zu prüfen.

Zuerst haben wir eine Anzahl neuer, im experimentellen Teil genau beschriebener Derivate der Dihydro-alkohole und der Dihydroketone hergestellt und ihre Eigenschaften verglichen. Diese Ergebnisse beweisen einwandfrei die Identität des Dihydro-lanosterins und Dihydro-kryptosterins.

Die nächste Aufgabe war, zu untersuchen, worin der Unterschied zwischen den beschriebenen Präparaten von „Lanosterin“-acetat (Smp.  $113-114^{\circ}$ ) und Kryptosterin-acetat (Smp.  $130-131^{\circ}$ ) liegt.

Wir haben kürzlich<sup>4)</sup> auf die mühsame Trennung von Dihydro-lanosterin-acetat (Smp.  $120-121^{\circ}$ ) und dem „Lanosterin“-acetat (Smp.  $113-114^{\circ}$ ) bei der Aufarbeitung des „Iso-cholesterins“ aus Wollfett hingewiesen. Es zeigte sich nun, dass Kryptosterin-acetat

<sup>1)</sup> 95. Mitt. Helv. **28**, 380 (1945).

<sup>2)</sup> A. **529**, 68 (1937).

<sup>3)</sup> Nach unseren Beobachtungen beträgt die Diff.  $17^{\circ}$ .

<sup>4)</sup> Kryptosterin-digitonid ist relativ schwer löslich. Unten wird gezeigt, dass die meisten bis jetzt untersuchten „Lanosterin“-Präparate aus einem Gemisch von Kryptosterin (= Lanosterin) und Dihydro-kryptosterin bestehen. Das Digitonid des letzteren ist relativ leicht löslich, wodurch die leichte Löslichkeit des „Lanosterin“-digitonids mitbedingt wird.

<sup>5)</sup> *Ruzicka, Rey und Muhr*, Helv. **27**, 472 (1944).

<sup>6)</sup> *Wieland*, A. **546**, 103 (1941).

und Dihydro-kryptosterin-acetat (dessen Identität mit Dihydro-lanosterin-acetat wir bewiesen haben) nicht trennbare Mischkrystalle der ungefähren Zusammensetzung 1:1 bilden, die bei 113–114° schmelzen und mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden „Lanosterin“-acetat aus Wollfett keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen. Daraus ergibt sich, dass das Präparat des „Lanosterin“-acetats vom Smp. 113–114° mit grosser Wahrscheinlichkeit aus Mischkrystallen von eigentlichem Lanosterin-acetat und Dihydro-lanosterin-acetat besteht. Kryptosterin-acetat ist im Gegensatz zu Lanosterin-acetat deshalb leicht in reiner Form zu gewinnen, da in der Hefe Dihydro-kryptosterin nicht (oder jedenfalls nicht in bisher nachweisbaren Mengen) vorkommt. Bei der Mikrohydrierung nimmt reines Kryptosterin-acetat 1 Mol Wasserstoff auf, das Präparat des „Lanosterin“-acetats vom Smp. 113–114° dagegen nur ungefähr  $\frac{1}{2}$  Mol.

Zur Vereinfachung der Benennung schlagen wir eine rationelle Nomenklatur vor, die auf der Bezeichnung Lanostan für den noch unbekanntem gesättigten Grundkohlenwasserstoff beruht. Der Dihydro-alkohol ist danach als Lanostenol, und das Lanosterin als Lanostadienol zu bezeichnen. Daneben werden wir auch weiterhin für die Naturprodukte selbst gelegentlich die alten Bezeichnungen Lanosterin und Kryptosterin verwenden, wenn man die Herkunft der Präparate ausdrücklich angeben will.

Der genaue Beweis dafür, dass im Präparat vom Smp. 113–114° wirklich Mischkrystalle aus eigentlichem Lanosterin-acetat (= Kryptosterin-acetat) (Smp. 130–131°) und Dihydro-lanosterin-acetat (Smp. 120–121°) vorliegen, gelang durch Trennung des Ketongemisches, das bei der Oxydation an der Hydroxylgruppe entsteht. Das Präparat vom Smp. 113–114° wurde zu diesem Zwecke alkalisch verseift und dann vorsichtig mit Kupfer oder Chromtrioxyd behandelt. Das entstandene Gemisch der Ketone wurde nach dem Dreieckschema fraktioniert krystallisiert und konnte so in zwei verschiedene Produkte getrennt werden. Die schwerer löslichen Anteile (= Lanostenon) erwiesen sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit Kryptostenon (hergestellt durch Oxydation von Dihydro-kryptosterin), die leichter löslichen mit Kryptostadienon (hergestellt durch Oxydation von Kryptosterin) identisch. Durch Reduktion der getrennten Ketone nach *Meerwein-Ponndorf* erhielt man die Alkohole Lanostenol und Lanostadienol, die durch Mischproben und physikalische Daten identifiziert wurden. Die daraus bereiteten Acetate waren ebenfalls mit dem aus Hefe gewonnenen Präparat des Dihydro-kryptosterin-acetats (Smp. 120–121°) und des Kryptosterin-acetats (Smp. 130–131°) identisch.

Als Resultat dieser Versuche ergibt sich einwandfrei die Identität des Lanosterins und Kryptosterins.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### Zur Herstellung von Kryptosterin.

Die Isolierung von Kryptosterin aus Ergosterinmutterlaugen<sup>2)</sup> nach der Vorschrift von *Wieland* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> ergibt ein Produkt, das aus Aceton-Methanol in langen, weichen Nadeln kristallisiert. Smp. 138—139,5°.

3,487; 3,302 mg Subst. gaben 10,788; 10,212 mg CO<sub>2</sub> und 3,688; 3,487 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O	Ber. C 84,44	H 11,81%
	Gef. „ 84,43; 84,42	„ 11,84; 11,82%
	[α] <sub>D</sub> = +60,7 (c = 0,774)	

Acetat. Das durch Stehen in Acetanhydrid-Pyridin über Nacht bereitete Acetat schmilzt nach Umlösen aus Essigester-Methanol bei 128—129°. Zur weiteren Reinigung wird im Benzol-Petroläther-Gemisch (1:4) gelöst und durch die 30-fache Menge Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) filtriert. Aus Äther-Methanol kurze, derbe Nadeln vom Smp. 130—131°.

C <sub>32</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 81,99	H 11,18%
	Gef. „ 81,89; 82,01	„ 11,16; 11,18%
	[α] <sub>D</sub> = +65,3 (c = 0,740)	

#### Derivate der Dihydro-alkohole<sup>4)</sup>.

Die Dihydro-alkohole werden nach den in der Literatur angegebenen Verfahren hergestellt<sup>5)</sup>. Die dort angegebenen Konstanten stimmen mit den von uns gefundenen Werten gut überein.

Dihydro-lanosterin: Nadeln aus Essigester-Methanol. Smp. 144,5—145,0°.

C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> O	Ber. C 84,04	H 12,23%
	Gef. „ 84,08; 84,06	„ 12,25; 12,27%
	[α] <sub>D</sub> = +60,3; +60,3 (c = 1,274; 2,226)	

Dihydro-kryptosterin: Umkrystallisiert aus Essigester-Methanol. Smp. 145—146°.

C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> O	Ber. C 84,04	H 12,23%
	Gef. „ 84,04; 84,07	„ 12,14; 12,12%
	[α] <sub>D</sub> = +61,2; +61,0° (c = 1,872; 1,164)	

Dihydro-lanosterin-acetat<sup>6)</sup>: Umkrystallisiert aus Essigester-Methanol. Smp. 120—121°.

C <sub>32</sub> H <sub>54</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 81,64	H 11,56%
	Gef. „ 81,66; 81,61	„ 11,53; 11,56%
	[α] <sub>D</sub> = +58,5° (c = 1,899)	

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die optischen Drehungen wurden, wo nichts anderes bemerkt ist, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge ausgeführt. Die Analysenpräparate wurden im Hochvakuum während 5 Tagen bei 80° getrocknet.

<sup>2)</sup> Für die Überlassung von 2,5 kg Ergosterinmutterlaugen danken wir der Fa. Dr. *Wander A. G.*, Budapest, bestens.

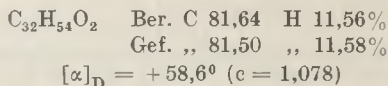
<sup>3)</sup> A. **529**, 68 (1937). Die von uns gefundenen Werte für Schmelzpunkt und Drehung von Kryptosterin und Kryptosterin-acetat stimmen mit den von *Wieland* und Mitarb. angegebenen gut überein.

<sup>4)</sup> Die Mischschmelzpunkte der Dihydro-kryptosterin- und Dihydro-lanosterin-Derivate zeigen keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

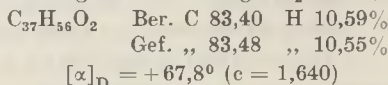
<sup>5)</sup> *Marker* und Mitarb., Am. Soc. **59**, 1368 (1937); *Wieland* und Mitarb., A. **529**, 68 (1937); A. C. *Muhr*, Diss. E. T. H. Zürich, 1944.

<sup>6)</sup> *Windaus* und Mitarb. Z. physiol. Ch. **190**, 51 (1930).

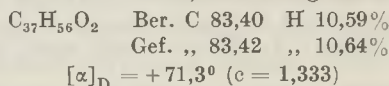
Dihydro-kryptosterin-acetat<sup>1)</sup>: Umkrystallisiert aus Essigester-Methanol.  
Smp. 119—120°.



Dihydro-lanosterin-benzoat: Aus Essigester-Methanol. Smp. 194—195°.  
3,587 mg Subst. gaben 10,973 mg CO<sub>2</sub> und 3,381 mg H<sub>2</sub>O

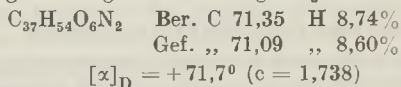


Dihydro-kryptosterin-benzoat<sup>2)</sup>: Aus Essigester-Methanol. Smp. 194—195°.



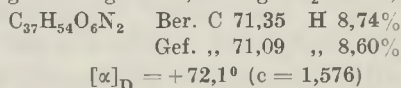
Dihydro-lanosterin-3,5-dinitro-benzoat: Umkrystallisiert aus Essigester-Methanol. Smp. 208—209°.

3,754 mg Subst. gaben 9,779 mg CO<sub>2</sub> und 2,885 mg H<sub>2</sub>O



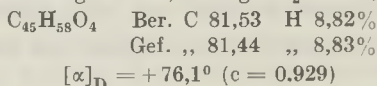
Dihydro-kryptosterin-3,5-dinitro-benzoat: Aus Essigester-Methanol. Smp. 207—208°.

3,720 mg Subst. gaben 9,691 mg CO<sub>2</sub> und 2,858 mg H<sub>2</sub>O



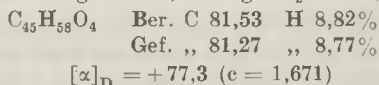
Dihydro-lanosterin-anthrachinon- $\beta$ -carbonsäure-ester: Aus Chloroform-Methanol. Smp. 250—252° (Zers.).

3,762 mg Subst. gaben 11,227 mg CO<sub>2</sub> und 2,965 mg H<sub>2</sub>O



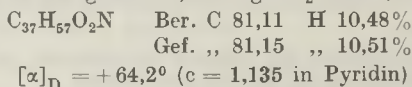
Dihydro-kryptosterin-anthrachinon- $\beta$ -carbonsäure-ester: Aus Chloroform-Methanol. Smp. 248—250° (Zers.).

3,646 mg Subst. gaben 10,857 mg CO<sub>2</sub> und 2,858 mg H<sub>2</sub>O



Dihydro-lanosterin-phenylurethan: Umgelöst aus Chloroform-Methanol. Smp. 175—176°.

3,629 mg Subst. gaben 10,791 mg CO<sub>2</sub> und 3,410 mg H<sub>2</sub>O



<sup>1)</sup> Wieland und Mitarb. A. 529, 68 (1937).

<sup>2)</sup> Wieland und Mitarb. ib.

Dihydro-kryptosterin-phenylurethan: Aus Chloroform-Methanol. Smp. 175—176°.

3,885 mg Subst. gaben 11,550 mg CO<sub>2</sub> und 3,626 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 81,11 H 10,48%

Gef. „ 81,13 „ 10,44%

[α]<sub>D</sub> = +65,9° (c = 1,010 in Pyridin)

Dihydro-lanosterin-propionat: Aus Essigester-Methanol. Smp. 103,5—104,5°.

3,800 mg Subst. gaben 11,338 mg CO<sub>2</sub> und 3,891 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,75 H 11,64%

Gef. „ 81,42 „ 11,46%

[α]<sub>D</sub> = +56,2 (c = 0,644)

Dihydro-kryptosterin-propionat: Aus Essigester-Methanol. Smp. 104—105°.

3,682 mg Subst. gaben 11,004 mg CO<sub>2</sub> und 3,787 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,75 H 11,64%

Gef. „ 81,56 „ 11,51%

[α]<sub>D</sub> = +56,6° (c = 0,696)

Dihydro-lanosterin-isovalerianat: Aus Essigester-Methanol. Smp. 106,5—107,5°.

3,668 mg Subst. gaben 10,994 mg CO<sub>2</sub> und 3,833 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>35</sub>H<sub>60</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,97 H 11,79%

Gef. „ 81,80 „ 11,69%

[α]<sub>D</sub> = +55,2° (c = 1,197)

Dihydro-kryptosterin-isovalerianat: Aus Essigester-Methanol. Smp. 105,5—106,5°.

3,722 mg Subst. gaben 11,157 mg CO<sub>2</sub> und 3,879 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>35</sub>H<sub>60</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,96 H 11,79%

Gef. „ 81,80 „ 11,66%

[α]<sub>D</sub> = +53,8° (c = 0,966)

Dihydro-lanosterin-allophanat: Aus Chloroform-Methanol. Smp. 249° (Zers.).

3,771 mg Subst. gaben 10,299 mg CO<sub>2</sub> und 3,511 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 74,66 H 10,57%

Gef. „ 74,53 „ 10,42%

[α]<sub>D</sub> = +80,1° (c = 0,548 in Pyridin)

Dihydro-kryptosterin-allophanat: Aus Chloroform-Methanol. Smp. 249° (Zers.).

3,756 mg Subst. gaben 10,265 mg CO<sub>2</sub> und 3,541 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 74,66 H 10,57%

Gef. „ 74,58 „ 10,55%

[α]<sub>D</sub> = +83,1° (c = 0,375 in Pyridin)

Dihydro-ketone und ihre Derivate.

Lanostenon und Kryptostenon werden durch Dehydrierung der entsprechenden Alkohole mit Kupfer nach der für das Dihydro-lanosterin von Marker und Mitarbeiter<sup>1)</sup> beschriebenen Methode dargestellt.

Lanostenon: Aus Aceton-Methanol. Smp. 119,5—120,5°.

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O Ber. C 84,44 H 11,81%

Gef. „ 84,33 „ 11,75%

[α]<sub>D</sub> = +77,1° (c = 1,078)

<sup>1)</sup> Am. Soc. 59, 1368 (1937).

Kryptostenon<sup>1)</sup>: Aus Aceton-Methanol. Smp. 119,5—120,5°.

$C_{30}H_{50}O$  Ber. C 84,44 H 11,81%  
 Gef. ,, 84,37 ,, 11,68%  
 $[\alpha]_D = +78,3^{\circ}$  (c = 2,315)

Lanostenon-semicarbazon<sup>2)</sup>: Aus Chloroform-Methanol. Smp. 236,5—238,5°  
 (Zers.).

$C_{31}H_{53}ON_3$  Ber. C 76,96 H 11,04%  
 Gef. ,, 76,78 ,, 10,87%  
 $[\alpha]_D = +36,9^{\circ}$  (c = 0,848)

Kryptostenon-semicarbazon<sup>1)</sup>: Aus Chloroform-Methanol. Smp. 236—238°  
 (Zers.).

$C_{31}H_{53}ON_3$  Ber. C 76,96 H 11,04%  
 Gef. ,, 76,98 ,, 11,04%  
 $[\alpha]_D = +34,3^{\circ}$  (c = 0,925)

Lanostenon-oxim<sup>2)</sup>: Smp. 169,5—171°.

$[\alpha]_D = +10,7^{\circ}$  (c = 0,890)

Kryptostenon-oxim<sup>1)</sup>: Aus Essigester-Methanol. Smp. 170,5—172,5°.

3,643 mg Subst. gaben 10,894 mg CO<sub>2</sub> und 3,805 mg H<sub>2</sub>O

$C_{30}H_{51}ON$  Ber. C 81,57 H 11,64%  
 Gef. ,, 81,61 ,, 11,69%  
 $[\alpha]_D = +8,9^{\circ}$  (c = 1,369)

#### Kohlenwasserstoffe.

Lanosten<sup>3)</sup>: Smp. 72,5—73,5°.

$[\alpha]_D = +65,0; +65,6^{\circ 3)}$  (c = 1,887; 0,756)

Kryptosten. Hergestellt aus Kryptostenon-semicarbazon<sup>1)</sup> durch Reduktion nach  
 Wolff-Kishner. Umgelöst aus Chloroform-Methanol. Smp. 72,5—73,5°.

$C_{30}H_{52}$  Ber. C 87,30 H 12,70%  
 Gef. ,, 87,32 ,, 12,64%  
 $[\alpha]_D = +66,2^{\circ}$  (c = 1,089)

#### Herstellung von Kryptostadienon<sup>4)</sup>.

a) Durch Dehydrierung mit Kupfer. 200 mg Kryptosterin werden mit 1 g  
 Kupferpulver während 7 Minuten auf 330—340° erhitzt und anschliessend im Hochva-  
 kuum bei 290—330° Badtemperatur destilliert. Das Rohprodukt wird durch eine Säule  
 aus 7,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert. Mit Petroläther-Ben-  
 zol-Gemisch (4:1) werden 180 mg farblose Nadeln eluiert. Nach dreimaliger Krystalli-  
 sation aus Aceton-Methanol liegt der Schmelzpunkt bei 81—82°.

3,765 mg Subst. gaben 11,673 mg CO<sub>2</sub> und 3,781 mg H<sub>2</sub>O

$C_{30}H_{48}O$  Ber. C 84,84 H 11,39%  
 Gef. ,, 84,61 ,, 11,24%  
 $[\alpha]_D = +78,7^{\circ}$  (c = 1,003)

<sup>1)</sup> Wieland und Mitarb., A. 529, 68 (1937).

<sup>2)</sup> Ruzicka und Mitarb., Helv. 27, 472 (1944).

<sup>3)</sup> Ruzicka und Mitarb., Helv. 27, 472 (1944). Es wurde dort irrtümlicherweise  
 der Wert von +104° gefunden.

<sup>4)</sup> Das von Wieland und Mitarb. (l. c.) durch Oxydation mit Chromsäure hergestellte  
 Kryptostadienon schmolz bei 65—67,5°.

b) Durch Oxydation mit Chromsäure: 420 mg Kryptosterin werden in 12 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit 540 mg Chromtrioxyd in 13 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5,6 cm<sup>3</sup> Wasser 14 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach der Aufarbeitung erhält man quantitativ neutrale Oxydationsprodukte, die an einer Säule aus 16 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) adsorbiert werden. Petroläther-Benzol-Gemisch (4:1) eluiert 350 mg Krystalle, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol bei 82—82,5° schmelzen. Mit dem durch Dehydrierung mit Kupfer dargestellten Keton tritt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

3,348 mg Subst. gaben 10,425 mg CO<sub>2</sub> und 3,368 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O Ber. C 84,84 H 11,39%  
Gef. „ 84,97 „ 11,26%

[α]<sub>D</sub> = +76,7° (c = 0,822)

Trennung des Gemisches von Lanostadienon und Lanostenon<sup>1)</sup>.

10 g des sogenannten „Lanosterins“<sup>2)</sup> vom Smp. 140—141° werden in der bei der Herstellung von Kryptostadienon angegebenen Weise (s. oben) mit Chromsäure oxydiert. Der Neutralteil der Oxydationsprodukte wird nach dem Dreieckschema umkrystallisiert. Aus den leicht löslichen Anteilen krystallisieren 1,05 g rohes Lanostadienon vom Smp. 74—75°, das durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert wird. Benzol-Petroläther (1:4) eluiert 600 mg des Ketons. Nach sechsmaligem Umlösen aus Aceton-Methanol wird der Schmelzpunkt von 81—82° erreicht. Mit Kryptostadienon tritt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

3,744 mg Subst. gaben 11,622 mg CO<sub>2</sub> und 3,829 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O Ber. C 84,84 H 11,39%  
Gef. „ 84,71 „ 11,44%

[α]<sub>D</sub> = +81,7° (c = 1,025)

Das aus den schwerer löslichen Fraktionen gewonnene Lanostenon vom Smp. 119,5—120,5° gibt mit Kryptostenon keine Schmelzpunktserniedrigung. Es wird zur Analyse aus Methanol-Aceton umkrystallisiert.

3,680 mg Subst. gaben 11,390 mg CO<sub>2</sub> und 3,917 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O Ber. C 84,44 H 11,81%  
Gef. „ 84,47 „ 11,91%

[α]<sub>D</sub> = 79,7° (c = 1,038)

Reduktion von Lanostadienon nach *Meerwein-Ponndorf*.

240 mg Lanostadienon werden mit 380 mg Aluminium-isopropylat in 30 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wird die Substanz (230 mg) durch eine Säule aus 7,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert. Benzol-Äther (1:1) eluiert 75 mg reines Lanosterin. Aus Aceton-Methanol krystallisieren lange Nadeln vom Smp. 138—139°. Im Gemisch mit Kryptosterin zeigt sich keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3,760 mg Subst. gaben 11,616 mg CO<sub>2</sub> und 4,015 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O Ber. C 84,44 H 11,81%  
Gef. „ 84,31 „ 11,95%

[α]<sub>D</sub> = +62,3° (c = 0,264)

Acetat: 20 mg reines Lanosterin werden bei Zimmertemperatur mit je 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und Pyridin über Nacht stehen gelassen. Der Schmelzpunkt des rohen Acetates liegt bei 128—129°. Nach chromatographischer Reinigung (s. Kryptosterin-

<sup>1)</sup> Mitbearbeitet von *W. Brzeski*.

<sup>2)</sup> Gewonnen durch Verseifung des als „Lanosterin“-acetat (Smp. 113—114°) bezeichneten Gemisches. Vgl. *Ruzicka* und Mitarb., *Helv.* **27**, 472 (1944).

acetat) und Umkrystallisieren aus Äther-Methanol erhält man Nadeln, die auch im Gemisch mit Kryptosterin-acetat bei 130—131° schmelzen.

3,678 mg Subst. gaben 11,023 mg CO<sub>2</sub> und 3,653 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,99 H 11,18%

Gef. „ 81,79 „ 11,11%

[α]<sub>D</sub> = +64,3° (c = 0,432)

Reduktion von Lanostenon nach *Meerwein-Ponndorf*.

300 mg Lanostenon werden in analoger Weise wie Lanostadienon reduziert. Aus Äther-Methanol krystallisieren lange Nadeln vom Smp. 144,5—145,5°. Mit Dihydrokryptosterin keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,738 mg Subst. gaben 11,509 mg CO<sub>2</sub> und 4,093 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O Ber. C 84,04 H 12,23%

Gef. „ 84,02 H 12,25%

[α]<sub>D</sub> = +58,7° (c = 0,889)

Acetat. Nadeln aus Aceton-Methanol. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Dihydrokryptosterin-acetat 120—121°.

3,666 mg Subst. gaben 10,942 mg CO<sub>2</sub> und 3,741 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,64 H 11,56%

Gef. „ 81,46 „ 11,42%

[α]<sub>D</sub> = +60,7° (c = 1,435)

Fällungen mit Digitonin.

Je 2 mg Substanz werden in 0,5 cm<sup>3</sup> 96-proz. Alkohol gelöst und in der Hitze mit 1 cm<sup>3</sup> einer 1-proz. Digitoninlösung in 80-proz. Alkohol versetzt. Bei Kryptosterin und reinem Lanosterin, das durch Reduktion des Lanostadienons nach *Meerwein-Ponndorf* gewonnen wurde, beginnt die Krystallisation nach 5 Minuten. Nach 30 Minuten ist bei beiden eine starke Fällung entstanden.

Die Dihydro-alkohole und das Lanosterin-Dihydro-lanosterin-Gemisch geben erst nach mehrstündigem Stehen eine schwache Fällung.

Mikrohydrierungen<sup>1)</sup>.

Lanosterin-acetat, Smp. 113,5—114,5°, (aus Iso-cholesterin). 8,00; 8,50; 9,00 mg Substanz verbrauchten bei 721; 720; 720 mm Hg und 15°; 15°; 13° 0,21; 0,20; 0,24 cm<sup>3</sup> Wasserstoff.

Verbraucht 0,49; 0,45; 0,50 Mol H<sub>2</sub>

Kryptosterin: 7,19 mg Substanz verbrauchten bei 721 mm Hg und 13° 0,40 cm<sup>3</sup> Wasserstoff.

Verbraucht 0,96 Mol H<sub>2</sub>

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> Ausgeführt von E. Heilbronner.



## 98. Zur Kenntnis der Triterpene.

(97. Mitteilung<sup>1)</sup>).Untersuchungen über die Lage der Doppelbindung im  $\alpha$ -Amyrin

von L. Ruzicka, O. Jeger und E. Volli.

(12. V. 45.)

Bei der Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf  $\alpha$ -Amyrin entsteht das *l*- $\alpha$ -Amyradien<sup>2)</sup>, für welches *Ewen, Gillam* und *Spring*<sup>3)</sup> auf Grund des Absorptionsspektrums im U.V. (Maximum 240 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,18$ ) die Anwesenheit zweier konjugierter, auf verschiedene Ringe verteilter Doppelbindungen gefolgert haben. Die Entstehung einer solchen Verbindung lässt sich am einfachsten erklären durch die Annahme, dass die Doppelbindung und die Hydroxylgruppe im  $\alpha$ -Amyrin nahe benachbart sind. Die englischen Autoren schlugen daher für das  $\alpha$ -Amyrin die Teilformel I vor<sup>4)</sup>, die im Gegensatz zum  $\beta$ -Amyrin durch die Lage der Doppelbindung im Ringe B charakterisiert ist, und für *l*- $\alpha$ -Amyradien Formel II, die auch wir kürzlich zur Formulierung gewisser Umsetzungsprodukte des  $\alpha$ -Amyrins verwendeten<sup>5)</sup>. Inzwischen machten wir Beobachtungen, die gegen die Lage der Doppelbindung des  $\alpha$ -Amyrins im Ringe B sprechen.

*Spring* und *Vickerstaff*<sup>6)</sup> behandelten das schon von *Vesterberg*<sup>7)</sup> bereitete  $\alpha$ -Amyrenonol (III, nach *Spring*) (U.V. Max. bei 250 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,0$ ) mit Phosphorpentachlorid und erhielten dabei zwei isomere Wasserabspaltungsprodukte  $\alpha$ -Amyradienon-I und  $\alpha$ -Amyradienon-II, die wie das Ausgangsmaterial eine Absorptionsbande bei 250 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,1$  aufweisen.

Wir haben vorläufig nur mit  $\alpha$ -Amyradienon-I gearbeitet, das bei weitem das Hauptprodukt der Wasserabspaltung vorstellt. Auf Grund des U.V.-Spektrums wäre in dieser Verbindung die Anwesenheit des Chromophors C=C-CO-C=C möglich gewesen. Eine solche Gruppierung ist aber schon auf Grund der stark positiven Farbreaktion mit Tetranitromethan wenig wahrscheinlich und konnte auf Grund

1) 96. Mitt., *Helv.* **28**, 759 (1945).

2) *Vesterberg*, *B.* **24**, 3835 (1891).

3) *Soc.* **1944**, 28.

4) Auf die Formulierung des *l*- $\alpha$ -Amyradiens, die auf Grund der vorliegenden Publikation erneut zur Diskussion steht, gehen wir hier nicht ein, da wir jetzt keinen neuen experimentellen Beitrag zu diesem Teilproblem liefern.

5) *Helv.* **27**, 1859 (1944); **28**, 199 (1945).

6) *Soc.* **1937**, 251.

7) *B.* **24**, 3838 (1891); *Soc.* **1937**, 249. Die bei der Oxydation von  $\alpha$ -Amyrin-estern mit Chromsäure entstehende Verbindung wurde von *Vesterberg* ursprünglich als Oxyd betrachtet.



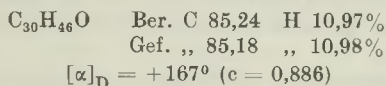
ableitende  $\beta$ -Diketon der Formel VIII sein kann. Die Eigenschaften des Diketons  $C_{27}H_{40}O_2$ , sowie auch der Zwischenprodukte lassen sich dagegen nur mit einer Formel für  $\alpha$ -Amyrin erklären, welche die Doppelbindung im Ringe C aufweist. Im Sinne einer vorläufigen Arbeitshypothese sei die schon früher verwendete Teilformel IX des  $\alpha$ -Amyrins zur Deutung der diskutierten Umsetzungen herangezogen. Danach würde X die Formel des  $\alpha$ -Amyrenonols, XI die des  $\alpha$ -Amyradienons-I und XII die des Diketons  $C_{27}H_{40}O_2$  vorstellen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf $\alpha$ -Amyrenonol.

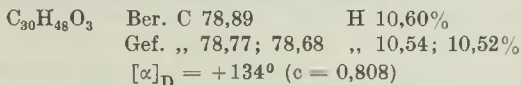
Gearbeitet wurde in Anlehnung an die Vorschrift von *Spring* und *Vickerstaff*<sup>2)</sup>. 11,4 g  $\alpha$ -Amyrenonol werden fein verrieben und langsam zu einer Suspension von 8 g Phosphorpentachlorid in 450 cm<sup>3</sup> trockenem Petroläther zugegeben. Nach dem Eintreten der Reaktion wird die Suspension über Nacht kalt geschüttelt. Das Rohprodukt (10,64 g) wird wiederholt aus Chloroform-Methanol umgelöst. Nadeln vom Smp. 199—200° (Hochvakuum).



#### Oxydation des $\alpha$ -Amyradienons-I mit Osmiumtetroxyd zu einem Diol.

Zu einer Lösung von 2,3 g  $\alpha$ -Amyrenonol in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther werden 1,29 g Osmiumtetroxyd (0,98 Mol) zugegeben. Nach 12 Tagen wird der Äther abgedampft, der Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> Benzol und 20 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 3,2 g Mannit und mit einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt. Das Gemisch wird während 2 Stunden bei 20° geschüttelt und dann noch 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung wird das farblose Diol in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 60 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsklasse I) chromatographiert. Benzol eluiert nur Spuren des Ausgangsmaterials; mit 1750 cm<sup>3</sup> Äther werden 2,35 g des Diols erhalten. Nach einmaliger Krystallisation aus Äther-Petroläther erhält man 1,7 g Nadelrosetten vom Smp. 222—223,5° (Hochvakuum). Das mehrmals durch Krystallisation gereinigte Analysenpräparat schmilzt bei 225—226°. Analysiert wurden zwei verschiedene Präparate, die im Hochvakuum 2 Stunden bei 70° getrocknet wurden.

3,742; 3,716 mg Subst. gaben 10,802; 10,714 mg CO<sub>2</sub> und 3,523; 3,492 mg H<sub>2</sub>O



#### Oxydation des Diols mit Blei(IV)-acetat.

1,48 g Substanz vom Smp. 222—223,5° werden in 12 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, in einem Destillierkolben mit einer Lösung von 1,8 g Blei(IV)-acetat in 43 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zum Reaktionsgemisch werden darnach 10 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben, die Essigsäure teilweise abdestilliert und das Destillat

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

<sup>2)</sup> Soc. 1937, 251.

in drei Fraktionen zu 5 cm<sup>3</sup> gesammelt. Es wird nun im Vakuum zur Hälfte eingeengt, mit Wasser verdünnt, der Niederschlag ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Der neutrale Anteil der Oxydation beträgt 1,18 g. Dieser wird in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert. Aus Chloroform-Methanol erhält man prismatische Nadeln vom Smp. 211—212° (Hochvakuum). Analysiert wurden zwei verschiedene, im Hochvakuum bei 180° sublimierte Präparate des Diketons.

3,612; 3,799 mg Subst. gaben 10,795; 11,388 mg CO<sub>2</sub> und 3,299; 3,434 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{27}H_{40}O_2$  Ber. C 81,76 H 10,17%  
 Gef. „ 81,57; 81,81 „ 10,22; 10,11%  
 $[\alpha]_D = +234^{\circ}$  ( $c = 0,795$ )

Oxim. Prismen aus Chloroform-Methanol vom Smp. 235—237° (Zers. Hochvakuum). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 40 Stunden bei 90° getrocknet.

3,744 mg Subst. gaben 10,790 mg CO<sub>2</sub> und 3,341 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{27}H_{41}O_2N$  Ber. C 78,78 H 10,04%  
 Gef. „ 78,65 „ 9,99%

Nachweis des Acetons. Die erste Fraktion des Destillates (vgl. oben) wird mit einer Lösung aus 150 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 0,5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und 2 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt. Nach kurzer Zeit scheiden sich gelbe Nadeln aus, die scharf bei 125—126° schmelzen (60 mg). Die Substanz gibt mit bei 128° schmelzendem Aceton-2,4-dinitro-phenylhydrazon keine Schmelzpunktserniedrigung. Das bei 128° schmelzende Analysenpräparat wurde zweimal aus Methanol umgelöst und 60 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

3,846 mg Subst. gaben 6,399 mg CO<sub>2</sub> und 1,419 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_9H_{10}O_4N_4$  Ber. C 45,38 H 4,23%  
 Gef. „ 45,41 „ 4,13%

Bei einer zur Bestimmung der Ausbeute an Aceton gleichzeitig durchgeführten Blindprobe werden 118 mg Aceton mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und durch Destillation drei Fraktionen zu 5 cm<sup>3</sup> abgetrennt. Die erste Fraktion wird, gleich wie oben beschrieben, mit 150 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 0,5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und 2 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt, der Niederschlag gesammelt und getrocknet. 55 mg vom Smp. 126°. Darnach errechnet sich die Ausbeute an Aceton bei der hier beschriebenen Oxydation zu 70% d. Th.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 99. Synthese des 4,5-Cyclohexano- $\alpha$ -pyrons

von Pl. A. Plattner, P. Treadwell und C. Scholz.

(12. V. 45.)

Allgemein anwendbare Synthesen von  $\alpha$ -Pyronen sind wenige bekannt<sup>1)</sup>. Die Herstellung solcher Verbindungen ist aber im Hinblick auf die Konstitution der Herzgifte vom Scilla- und Krötengift-Typus von Interesse. Von dieser Überlegung ausgehend berichten wir hier über die Synthese des 4,5-Cyclohexano- $\alpha$ -pyrons, durch dessen Herstellung wir die Gangbarkeit eines neuartigen Weges zur Herstellung von substituierten  $\alpha$ -Pyron-Derivaten überprüfen wollten<sup>2)</sup>.

Der wesentlichste Schritt der beschriebenen  $\alpha$ -Pyron-Synthese besteht in der Kondensation einer Oxymethylen-Verbindung mit Bromessigester und Zink nach *Reformatski*. Es wurde dabei das Oxymethylen-benzoat (I) des Cyclohexanon als Ausgangsprodukt gewählt in der Hoffnung, in dieser Weise zu kristallisierten Zwischen- und Endprodukten zu gelangen. Auch hatten einige mit dem Benzoat des Oxymethylen-acetons unternommene Vorversuche<sup>3)</sup> gezeigt, dass in diesem letzteren Falle die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte und die Beurteilung des Verlaufs der Reaktion Schwierigkeiten bereitete, sodass diese Versuche vorläufig abgebrochen wurden.

Das Oxymethylen-cyclohexanon-benzoat konnte nach den Angaben der Literatur leicht in befriedigenden Ausbeuten hergestellt werden. Es setzte sich mit Zink und Bromessigester in milder Reaktion um, wobei in ca. 50-proz. Ausbeute der kristallisierte 1-Oxy-2-benzoxymethylen-cyclohexyl-(1)-essigsäure-äthylester (II) erhalten wurde. Im Gegensatz zu Erfahrungen, die bei der Umsetzung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Acetoxy-ketonen nach *Reformatski* gemacht worden sind<sup>4)</sup>, tritt also Wasserabspaltung und Lactonisierung im vorliegenden Falle direkt nicht oder wenigstens nur in untergeordnetem Masse ein. Ob in den Mutterlaugen von (II) bereits teilweise lactonisierte Produkte vorliegen, wurde nicht näher untersucht. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass prinzipiell ein Cis- und ein

<sup>1)</sup> Vgl. dazu *J. Kalff*, *R.* **46**, 595 (1927), Synthese des 6-Phenyl-cumalins.

<sup>2)</sup> Über ähnliche Untersuchungen vgl. *J. Fried* und *R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **6**, 566, 577 (1941).

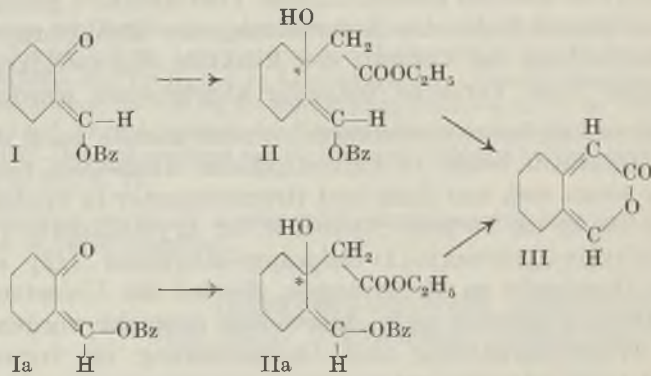
<sup>3)</sup> *P. Treadwell*, Diss. E. T. H. Zürich 1943.

<sup>4)</sup> Vgl. dazu *L. Ruzicka*, *F. Lardon* und *P. Treadwell*, *Helv.* **26**, 673 (1943); *L. Ruzicka*, *T. Reichstein* und *A. Fürst*, *Helv.* **24**, 76 (1941), sowie die Zusammenfassung der Lit. bei *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka* und *A. Fürst*, *Helv.* **26**, 2274 (1943).

Trans-Isomeres (Ia und I) des Oxymethylen-cyclohexanon-benzoates möglich sind. Welche Konfiguration das beschriebene Enol-benzoat vom Smp. 85° besitzt, ist nicht bekannt. Da bei der Kondensation mit Bromessigester, die zu den *d,l*-Formen (II) bzw. (IIa) führt, die spontane Lactonisierung ausbleibt, so darf man dem Enol-benzoat vielleicht die Trans-Form (I) zuschreiben.

Die Lactonisierung bzw. Umesterung des Zwischenproduktes (II) liess sich, gleichzeitig mit der Wasserabspaltung, durch längeres Kochen mit konz. Salzsäure erzwingen. Das dabei entstehende Cyclohexano- $\alpha$ -pyron (III) ist in wässriger Säure ziemlich leicht löslich, sodass das Fortschreiten der Lactonisierung an der Ausbildung einer homogenen Lösung erkannt werden kann.

4,5-Cyclohexano- $\alpha$ -pyron (III) ist eine farblose Flüssigkeit, die beim Abkühlen in Eis erstarrt, aber schon bei 28° wieder vollständig auftaut. Basische Eigenschaften, wie sie besonders bei  $\gamma$ -Pyronen anzutreffen sind, konnten wir keine feststellen. Das Produkt zeigt, wie zu erwarten, eine beträchtliche Exaltation der Molekularrefraktion (1,3) und erwies sich als relativ wenig stabil, da es sich nach längerem Stehen in einer evakuierten und zugeschmolzenen Ampulle in eine offenbar polymere Verbindung verwandelt hatte.



Die geplante Synthese liess sich demnach im vorliegenden Falle recht glatt und mit im ganzen befriedigenden Ausbeuten durchführen. Ob sie allgemeinerer Anwendung fähig ist, werden erst weitere Versuche mit anderen Ausgangsmaterialien erweisen können. Nach der Sachlage dürfte ihr Anwendungsbereich besonders in der Herstellung von in 4- bzw. 4,5-Stellung substituierten  $\alpha$ -Pyronen liegen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba A. G.* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

### Oxymethylen-cyclohexanon<sup>2)</sup>.

Aus 100 g Cyclohexanon, 76 g Ameisensäure-äthylester und einer ätherischen Natrium-alkoholat-Suspension aus 22 g Natrium konnten nach mehrfacher fraktionierter Destillation ca. 70 g reines Oxymethylen-cyclohexanon erhalten werden. Ausbeute 51% d. Th.; Sdp.<sub>12 mm</sub> 80°;  $n_D^{20} = 1,5130$ .

Benzoat: Das obige Produkt wurde nach den Angaben von *L. Claisen*<sup>3)</sup> benzoiliert. Ausbeute 86 g, Smp. 85°.

### 1-Oxy-2-benzoxymethylen-cyclohexyl-(1)-essigsäure-äthylester (II).

In absolutem Benzol wurden 35 g Oxymethylen-cyclohexanon-benzoat in 2 hälftigen Ansätzen mit insgesamt 25 g Zinkflitter und 50 g Bromessigester zur Umsetzung gebracht. Die Reaktion liess sich durch kurzes Erwärmen in Gang bringen und lief dann während ca. 10 Minuten spontan weiter. Nach deren Abklingen wurde noch 45 Minuten am Rückfluss schwach gekocht und anschliessend vom überschüssigen Zink abfiltriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Säure zersetzt und in neutrale und saure Anteile getrennt. Der neutrale Anteil stellte nach Verdampfen des Lösungsmittels eine braune, dickflüssige Masse dar, die langsam krystallisierte. Sie wurde in heissem Methanol gelöst, mit Tierkohle kurz aufgeköcht und durch eine dünne Schicht von Aluminiumoxyd filtriert. Beim Einengen der Lösung krystallisierte der 1-Oxy-2-benzoxymethylen-cyclohexyl-(1)-essigsäure-äthylester aus. Zur weiteren Reinigung wurde aus Äther oder Hexan umkrystallisiert. Es wurden 22 g (45% d. Th.) der reinen Verbindung vom Smp. 86° erhalten. Mit dem fast gleich hoch schmelzenden Oxymethylen-cyclohexanon-benzoat gibt die neue Verbindung eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde eine Probe sublimiert, anschliessend noch aus Hexan umkrystallisiert und 6 Stunden im Vakuum bei 50° getrocknet. Der Schmelzpunkt änderte sich bei dieser Behandlung nicht mehr.

3,743 mg Subst. gaben 9,247 mg CO<sub>2</sub> und 2,369 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 67,91	H 6,97%
	Gef. „ 67,42	„ 7,08%

### 4,5-Cyclohexano- $\alpha$ -pyron (III).

5 g der obigen Verbindung C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (II) wurden eine Stunde mit 25-proz. Salzsäure am Rückfluss gekocht, wobei sie allmählich vollständig in Lösung ging. Da das entstehende Cyclohexano- $\alpha$ -pyron sich als ziemlich leicht löslich in wässriger Salzsäure erwies, wurde vor der Extraktion mit Äther mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die von sauren Anteilen befreite ätherische Lösung hinterliess nach dem Verjagen des Lösungsmittels ca. 2,5 g des rohen Lactons, während andererseits aus den alkalisch-wässrigen Anteilen angenähert die berechnete Menge Benzoesäure isoliert werden konnte.

Das 4,5-Cyclohexano- $\alpha$ -pyron wurde durch Destillation im Hochvakuum weiter gereinigt. Ausbeute ca. 50% d. Th. Es ging bei ca. 120—130° über und zeigte folgende Konstanten und Analysenzahlen.

$n_D^{15} = 1,558$ ;  $d_4^{15} = 1,170$ ; M<sub>D</sub> Ber. 40,08 Gef. 41,33

3,558 mg Subst. gaben 9,374 mg CO<sub>2</sub> und 2,158 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 71,98	H 6,71%
	Gef. „ 71,90	„ 6,79%

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> *H. Rupe* und *O. Klemm*, *Helv.* **21**, 1539 (1938); *W. Borsche*, *A.* **377**, 84 (1910); *O. Wallach*, *A.* **329**, 117 (1903).

<sup>3)</sup> *L. Claisen*, *A.* **297**, 64 (1897); *K. v. Auwers* und *H. Broche*, *B.* **55**, 3902 (1922); *K. v. Auwers*, *W. Buschmann* und *R. Heidenreich*, *A.* **435**, 296 (1924).

Das Produkt konnte durch Abkühlen zur Krystallisation gebracht werden, taute jedoch bereits bei ca. 28° wieder vollständig auf. Es war leicht löslich in Dioxan, Essigester, Äther und Alkohol. In Benzin löste es sich wenig. Eine Reinigung durch Umkrystallisieren liess sich nicht durchführen. Die basischen Eigenschaften des Cyclohexano- $\alpha$ -pyrons sind kaum ausgeprägt. Es liessen sich weder ein krystallisiertes Pikrat noch ein Perchlorat gewinnen.

Nach mehrmonatigem Stehen in einer evakuierten und zugeschmolzenen Ampulle hatte sich die Verbindung zu einer hochschmelzenden amorphen Masse, die in allen Lösungsmitteln fast unlöslich war, polymerisiert.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

100. Synthese eines aliphatischen Monoterpenalkohols vom m-Cymol-  
Typus und einige allgemeine Betrachtungen über unregelmässige  
Di-isoprenketten

von H. Schinz und H. L. Simon<sup>1)</sup>.

(12. V. 45.)

1. Synthese von 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8).

Es sind bis heute keine natürlich vorkommenden Terpenverbindungen bekannt, deren Gerüst sich auf m-Cymol zurückführen lässt<sup>2)</sup>. Wir haben deshalb einen primären, aliphatischen, doppelt ungesättigten Alkohol dieser Art hergestellt, weil uns der Vergleich einer solchen Verbindung mit Geraniol und Lavandulol von Interesse schien. Da ferner das Vorkommen eines derartigen Alkohols in ätherischen Ölen im Bereich des Möglichen liegt, müsste die vorherige Kenntnis seiner Eigenschaften Auffindung und Identifizierung erleichtern<sup>3)</sup>.

Die Magnesiumverbindung von 2-Methyl-5-brom-penten-(2) (I) wurde mit  $\alpha$ -Methyl-acrolein (II) zum 2,7-Dimethyl-octadien-(2,7)-ol-(6) (III) kondensiert. Dieser sekundäre Alkohol liefert bei der Allylumlagerung das primäre 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) (IV).

Es gelang dagegen nicht, diese Verbindung (IV) auf direkte Weise durch Kondensation der *Grignard'schen* Verbindung von

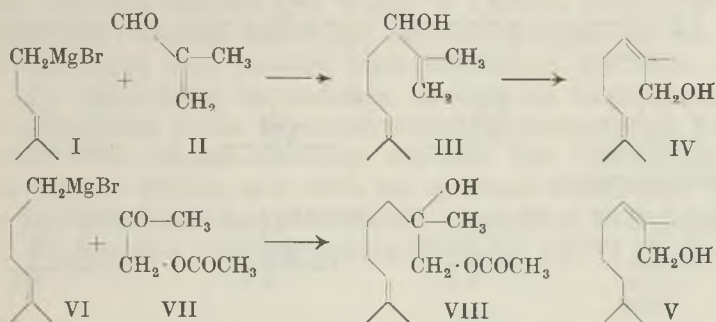
<sup>1)</sup> Siehe auch die demnächst erscheinende Diss. von H. L. Simon.

<sup>2)</sup> Das monocyclische Sylvestren, das ein m-Cymol-Gerüst besitzt, kommt als solches nicht in der Natur vor, sondern bildet sich erst bei höheren Temperaturen aus Caren.

<sup>3)</sup> So wie der „Alkohol von Ruzicka und Roethlisberger“ die Identifizierung des Lavandulols erleichterte, siehe Schinz und Seidel, *Helv.* 25, 1572 (1942).



2-Methyl-6-brom-hexen-(2) (VI) mit Acetol-acetat (VII) über das Glykol-monoacetat (VIII) herzustellen.

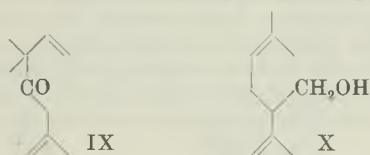


Auf analoge Art wie den Alkohol IV haben wir auch dessen 2,3-Dihydroverbindung V dargestellt, indem wir von Isohexylbromid ausgingen. Die Ausbeuten waren in diesem Fall besser als bei der Synthese des doppelt ungesättigten Produktes. Die Alkohole IV und V besitzen auf Grund ihrer Entstehungsweise die trans-Form<sup>1)</sup>.

Die Verbindung IV kann als „Geraniol vom m-Cymol-Typus“ bezeichnet werden. Das über die Phthalestersäure gereinigte Produkt zeigt den Sdp. 106–108° (12 mm) und wurde durch das bei 122–123° noch nicht ganz konstant schmelzende Allophanat charakterisiert. Geruchlich ist der neue Alkohol von Geraniol kaum zu unterscheiden.

## 2. Unregelmässige Di-isoprenketten.

Seit dem Bekanntwerden des Artemisiaketons (IX) und des Lavandulols (X) haben unregelmässige Di-isoprenketten ein gewisses Interesse erlangt. Zur Beantwortung der Frage, wie viele solcher



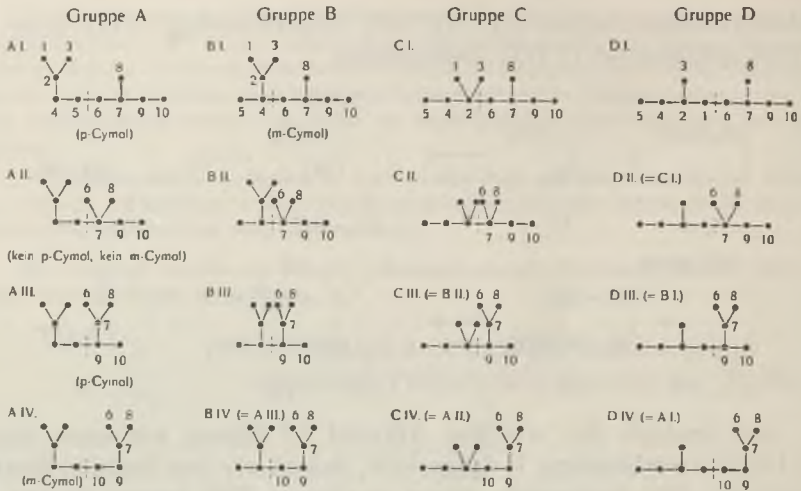
unregelmässiger Skelette überhaupt möglich seien, haben wir in einer früheren Abhandlung<sup>2)</sup> alle denkbaren Verknüpfungsarten der beiden Isoprenreste in einer Tabelle zusammengestellt, die wir nachstehend nochmals wiedergeben möchten.

Aus der Betrachtung dieses Schemas ergeben sich noch einige weitere Gesichtspunkte, welche die bereits früher gemachten Bemerkungen ergänzen mögen:

1. Von den 9 unregelmässigen Skeletten A II, A III, A IV, B I, B II, B III, C I, C II und D I kommen die drei letztgenannten für Terpene nicht in Betracht, weil ihnen die charakteristische Isopropylgruppe fehlt.

<sup>1)</sup> Nach B. Grédy, Bl. [5] 3, 1101 (1936), bilden sich bei der Allylumlagerung ausschliesslich die trans-Isomeren, wie mit Hilfe des Raman-Spektrums bewiesen wurde.

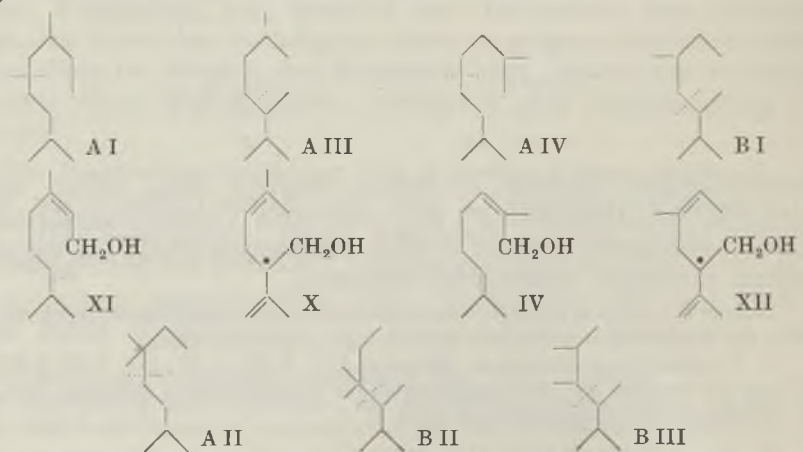
<sup>2)</sup> Schinz und Bourquin, Helv. 25, 1599 (1942).



2. Von den übrigen 6 Skeletten lassen sich aliphatische, primäre Monoterpenalkohole mit zwei Doppelbindungen und freier Isopropylgruppe<sup>1)</sup> formal am leichtesten aus A III, A IV und B I bilden, während aus A II dies nur bei konjugierter Lage der Doppelbindungen<sup>2)</sup> möglich ist. Auch aus B II und B III lassen sich theoretisch doppelt ungesättigte, primäre Alkohole konstruieren, die infolge ihrer starken Verzweigung etwa 15° tiefer siedeln müssten als Lavandulol.

3. Für Ketone mit zwei Doppelbindungen und freier Isopropylgruppe kommt ausser A III, A IV und B I auch A II in Betracht (Artemisiaketon). Mit einem Skelett B II ist ein solches Keton nur denkbar, wenn die Doppelbindungen konjugiert sind<sup>3)</sup> und nach Schema B III ist überhaupt keines möglich.

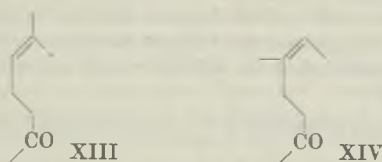
4. Die Skelette A IV und B I, die sich beide auf m-Cymol zurückführen lassen, stehen zu einander in einem ähnlichen Verhältnis wie diejenigen des regelmässigen A I (Geraniol [XI]) zu dem von A III (Lavandulol [X]), denen das p-Cymol-Gerüst zu Grunde liegt. Eine ähnliche Verwandtschaft besteht auch zwischen den Skeletten A II (Artemisiaketon) und B II. B III endlich schliesst sich an B II an.



<sup>1)</sup> D. h. die funktionelle Gruppe haftet nicht am Isopropylrest.

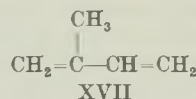
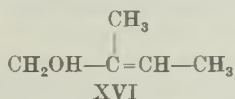
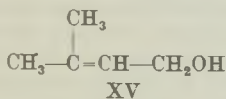
<sup>2)</sup> Solche Verbindungen dürften in der Natur kaum vorkommen.

Da wir das von uns dargestellte 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) (IV) als „Geraniol vom m-Cymol-Typ“ bezeichnet haben, können wir einen Alkohol mit Gerüst B I (XII) „Lavandulol vom m-Cymol-Typ“ nennen, sofern die Hydroxylgruppe und die beiden Doppelbindungen eine analoge Lage einnehmen wie beim Lavandulol (X). Die beiden Lavandulole besitzen im Gegensatz zu den beiden Geraniolen je ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und sind um einen Grad stärker verzweigt als jene. Die Verbindung (XII) müsste sich im Prinzip mit Hilfe der gleichen Reaktionen bereiten lassen wie das racemische Lavandulol<sup>1)</sup>, wobei statt Methyl-heptenon (XIII) das isomere 3-Methyl-hepten-(2)-on-(6) (XIV) als Ausgangs-



material zu dienen hätte<sup>2)</sup>. Wegen der schweren Zugänglichkeit dieses Ketons haben wir auf die Synthese von XII verzichtet.

Th. Lennartz<sup>3)</sup> erhielt bei der Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf Isopren u. a. einen unbekanntem, primären, doppelt ungesättigten Alkohol der Formel C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O, für den er wegen des tiefen Siedepunktes von 95—97° (14 mm) mit Recht ein unregelmässiges Isoprenskelett vom gleichen Verzweigungsgrad wie demjenigen des Lavandulols annimmt. Der Alkohol ist α,β-ungesättigt, da er sich auch durch Allylumlagerung der mit Phthalsäure-anhydrid nicht in Reaktion getretenen Carbinole bildet. Um sich ein Bild der verschiedenen Formeln zu verschaffen, die für den Alkohol in Betracht kommen könnten, stellte Lennartz eine Tabelle auf, in der alle primären Alkohole zusammengestellt sind, welche sich durch Verknüpfung jedes noch Wasserstoff tragenden Kohlenstoffatoms von 2-Methyl-buten-(2)-ol-(4) (XV)<sup>4)</sup> und von 2-Methyl-buten-(2)-ol-(1) (XVI) nach dem Schema der 1,2- und 1,4-Addition an Isopren (XVII) ableiten. Die beiden Hemiterpenalkohole bilden sich ihrerseits durch Anlagerung von Wasser an Isopren. Es werden nur diejenigen primären Alkohole in der Tabelle aufgeführt, welche sich durch Allylumlagerung aus tertiären bilden können, wodurch sich 3 Kolonnen zu je 6 verschiedenen Alkoholen ergeben. U. E. hätten aber auch diejenigen primären Alkohole berücksichtigt werden müssen, die sich durch Allylumlagerung aus sekundären bilden. Da die



Behandlung mit Phthalsäure-anhydrid bei 80° vorgenommen worden war, hätten sich in den nicht in Reaktion getretenen Anteilen sehr wohl auch sekundäre Carbinole befinden können. Dadurch würde die Tabelle um zwei weitere Kolonnen zu 6 Alkoholen vermehrt.

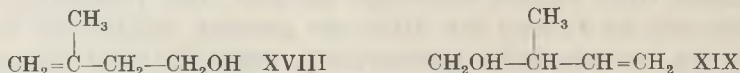
<sup>1)</sup> D. h. der „Alkohol von Ruzicka und Roethlisberger“, Helv. 18, 439 (1935), siehe auch Schinz und Seidel, Helv. 25, 1572 (1942).

<sup>2)</sup> Dabei wäre allerdings, wie beim racemischen Lavandulol, ein mit Isomeren verunreinigtes Endprodukt zu erwarten, Schinz und Seidel, l. c.

<sup>3)</sup> B. 76, 831 (1943).

<sup>4)</sup> Lennartz nennt diesen Alkohol „Prenol“.

Von den zahlreichen Formeln seines Schemas<sup>1)</sup> zieht der Autor für seinen Alkohol diejenigen in Erwägung, welche eine stärkere Verzweigung als Geraniol aufweisen, ohne jedoch zwischen den verschiedenen Möglichkeiten eine Entscheidung treffen zu können. Man könnte nach dem gleichen Prinzip auch für  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Alkohole — und ein solcher könnte eventuell in einer ebenfalls von *Lennartz* isolierten Verbindung vom Sdp. 100—103° (14 mm) vorliegen — eine analoge Tabelle aufstellen. Diese würde wiederum eine grosse Zahl isomerer Verbindungen enthalten, die man sich durch Anlagerung der Hemiterpenalkohole 2-Methyl-buten-(1)-ol-(4) (XVIII) und 2-Methyl-buten-(3)-ol-(1) (XIX) an Isopren entstanden denken könnte.



Aus dem Gesagten geht jedenfalls hervor, dass solche Tabellen ziemlich kompliziert werden, sobald man sich nicht auf die blossen Skelette beschränkt, sondern auch die Lage der funktionellen Gruppe und der Doppelbindungen mitberücksichtigt. Es scheint uns auch nicht ausgeschlossen, dass der Alkohol von *Lennartz* ein Gemisch von verschiedenen Isomeren darstellt.

Wir danken der Firma *Firmenich & Co.* in Genf für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

Sekundärer Alkohol 2,7-Dimethyl-octadien-(2,7)-ol-(6) (III).

Auf 1,2 g gut mit Jod aktiviertes und noch heisses Magnesium lässt man eine Lösung von 7,35 g 2-Methyl-5-brom-penten-(2) (Isohexenylbromid)<sup>3)</sup> in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zufließen. Um die Reaktion in Gang zu halten, ist von Anfang an äussere Wärmezufuhr nötig. Nachdem alles eingetragen ist, wird das Reaktionsgemisch noch eine Stunde am Wasserbad weiter gekocht. Die so bereitete *Grignard*-Lösung wird hierauf mit Kältemischung abgekühlt und unter beständigem Umschütteln langsam eine Lösung von 3,1 g  $\alpha$ -Methyl-acrolein<sup>4)</sup> in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther eingetropft (Innentemperatur —15°<sup>5)</sup>). Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch zur Zersetzung der *Grignard*-Verbindung mit eiskalter, konzentrierter Ammoniumchloridlösung durchgeschüttelt. Aus der ätherischen Schicht werden neben etwas Vorlauf 2,35 g eines Öles vom Sdp. 88—91° (11 mm) gewonnen, das ein Gemisch von Kohlenwasserstoff und Carbinol darstellt. Nach der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* beträgt der Gehalt an Carbinol 78% (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O Ber. 0,65% „H“; Gef. 0,51% „H“).

1) Bei der Diskussion seiner Tabelle ist *Lennartz* ein Irrtum unterlaufen. Er bezeichnet seine beiden Alkohole A II und A IV (die Nummern und Buchstaben in der Aufstellung von *Lennartz* haben nichts mit denjenigen unseres Schemas zu tun) als regelmässig, obschon sie nach dem Prinzip Schwanz-Kopf — Kopf-Schwanz aufgebaut sind. Vielleicht hat ihn die Symmetrie oder der gleiche Verzweigungsgrad wie beim Geraniol zu der unrichtigen Bezeichnung bewogen. Es muss betont werden, dass man unter dem Ausdruck „regelmässig“ in der Terpenchemie ausschliesslich die Isoprenverknüpfung nach dem Prinzip Kopf-Schwanz — Kopf-Schwanz versteht.

2) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3) Dargestellt unter Mitwirkung von Hrn. cand. chem. *A. Oetiker* nach der Methode von *L. Ruzicka* und *M. Liguori*, *Helv.* **15**, 5 (1932) aus Pentenol-(1)-on-(4).

4) Dargestellt unter Mitwirkung von Hrn. cand. chem. *A. Gál*, analog der für  $\beta$ -Methyl-crotonaldehyd angegebenen Methode von *F. G. Fischer*, *A.* **494**, 272 (1932). Das Semicarbazon unseres Präparates zeigte Smp. 187°. C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 47,23 H 7,14% Gef. C 47,09 H 7,26%.

5) Für die Ausführung dieser Reaktion und für die Aufarbeitung wurden die von *Bouis*, *Ann. chim.* [10] **9**, 402 (1928) für *Grignard*-Reaktionen mit Acrolein angegebenen Bedingungen innegehalten.

Primärer Alkohol 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) (IV).

Bromierung des sekundären Alkohols (III). Eine Lösung von 1,4 g des Carbinols (III) und 0,2 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin in 3 cm<sup>3</sup> Petroläther wird bei -15° tropfenweise und unter Schütteln in eine Lösung von 0,91 g Phosphortribromid in 4 cm<sup>3</sup> Petroläther eingetragen. Man lässt noch eine Stunde in der Kältemischung und hierauf 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und arbeitet hierauf das Reaktionsgemisch mit Eiswasser und Äther auf. Nach Auswaschen der Äther-Petroläther-Schicht mit 2-n. Sodalösung, verdünnter Salzsäure und schliesslich mit Natriumhydrogencarbonatlösung wird das Rohbromid vom Sdp. 60—70° (0,4 mm) erhalten.

Darstellung des primären Alkohols aus dem Bromid. Das Bromid wird zur Überführung ins Acetat in 15 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton gelöst und mit 3 g frisch getrocknetem Kaliumacetat 50 Stunden geschüttelt. Nach dem Abnutzen des gebildeten Kaliumbromids und des überschüssigen Kaliumacetats wird das Aceton unter Verwendung eines Aufsatzes abdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther versetzt und die Reste von Aceton und Salzen durch Ausschütteln mit Wasser entfernt. Das so erhaltene Rohacetat wird ohne vorherige Destillation durch Erhitzen mit 7 cm<sup>3</sup> 20-proz. methylalkoholischer Kalilauge während 10 Minuten am kochenden Wasserbad verseift. Dann wird die Hauptmenge des Methylalkohols abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das abgeschiedene Öl wird in Petroläther aufgenommen und die Reste von Methylalkohol mit Wasser ausgeschüttelt. Man erhält auf diese Weise 1,0 g Öl vom Sdp. 80—110° (11 mm).

Reinigung des primären Alkohols. Da der rohe Alkohol noch Bromid, Kohlenwasserstoff und sekundäres Carbinol enthält, wird die erhaltene Rohfraktion mit 1,2 g Phthalsäure-anhydrid in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin so lange geschüttelt, bis das Anhydrid gelöst ist, und hierauf noch 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Verdünnen mit viel Äther und Entfernen des Pyridins mit 10-proz. Salzsäure unter energischem Kühlen wird der Phthalsäure-halbester durch Ausschütteln mit 2-n. Sodalösung und Wasser ausgezogen. Etwa  $\frac{3}{4}$  der angewandten Substanz werden aus dem Äther als Neutralteile unverändert zurückgewonnen. Die beim Ansäuern der alkalischen Lösungen gewonnene Phthalestersäure, welche stark mit Phthalsäure verunreinigt ist, liefert nach der Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge den annähernd reinen primären Alkohol vom Sdp. 106—108° (12 mm), der im Geruch nur wenig von Geraniol abweicht und gleichzeitig etwas an Lavandulol erinnert.

Allophanat. Die Gesamtmenge des vorhandenen Alkohols wird mit konzentrierter ätherischer Cyansäurelösung in den Allophanester verwandelt. Nach Abtrennen der Polymeren der Cyansäure erhält man 180 mg des krystallisierten Derivates. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methylalkohol wird der noch nicht ganz konstante Smp. 122—123° erreicht.

2,418 mg Subst. gaben 5,299 mg CO<sub>2</sub> und 1,774 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (aus C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O) Ber. C 59,98 H 8,37%  
Gef. „ 59,81 „ 8,21%

Primärer Alkohol 2,7-Dimethyl-octen-(6)-ol-(8) (V).

Isohexylalkohol. Der aus Isobutylmagnesiumbromid und Äthylenoxyd dargestellte Alkohol wird durch das bisher unbekannte Allophanat vom Smp. 155—156° charakterisiert.

3,334 mg Subst. gaben 6,247 mg CO<sub>2</sub> und 2,555 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (aus C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O) Ber. C 51,04 H 8,57%  
Gef. „ 51,13 „ 8,58%

2,7-Dimethyl-octen-(7)-ol-(6). Eine aus 6 g Isohexylbromid (letzteres aus Isohexylalkohol und Phosphortribromid dargestellt) bereitete Grignard-Lösung gibt bei der Umsetzung mit 2,1 g  $\alpha$ -Methyl-acrolein<sup>1)</sup> 1,05 g einer aus Kohlenwasserstoff und wenig

<sup>1)</sup> Ausführung wie oben nach Bouis, l. c.

unverändertem Bromid bestehenden Fraktion vom Sdp. 58—62° (11 mm) und 1,15 g vom Sdp. 85—87°, die nach der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs zu 86% aus Carbinol besteht. 0,5 g der letztern Fraktion werden ins Allophanat verwandelt. Das leicht lösliche Derivat zeigt nach Umkrystallisieren aus ca. 70-proz. Methylalkohol den Smp. 87—88°.

3,772 mg Subst. gaben 8,210 mg CO<sub>2</sub> und 3,062 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (aus C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O) Ber. C 59,48 H 9,15%  
 Gef. „ 59,40 „ 9,08%

Allylumlagerung zu 2,7-Dimethyl-octen-(6)-ol-(8). Aus 2,0 g 86-proz. sekundärem Carbinol vom Sdp. 85—87° (11 mm) (von 2 Darstellungen herrührend) werden bei der Allylumlagerung über das Bromid und Acetat 1,20 g roher und nach der Trennung über die Phthalestersäure (Pyridinmethode) 550 mg reiner primärer Alkohol vom Sdp. 103—104° (11 mm) gewonnen.

d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,8482 n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4500 M<sub>D</sub> Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O  $\bar{\Gamma}$  49,44 Gef. 49,49

Das Allophanat zeigt nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther-Gemisch den konstanten Smp. 124—125°.

3,781 mg Subst. gaben 8,223 mg CO<sub>2</sub> und 3,044 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (aus C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O) Ber. C 59,48 H 9,15%  
 Gef. „ 59,35 „ 9,01%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organ. Chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

### Nachtrag

zum Protokoll der Generalversammlung der S.C.G. am 25. 2. 45. im Chemischen Institut der Universität Bern.

Auf Wunsch einiger Mitglieder der S.C.G. wird Punkt 5 des Protokolls wie folgt ergänzt: Der 2. Rapport der «Réactifs pour l'analyse qualitative minérale»<sup>1)</sup>, recommandé par la Commission Internationale des Réactions et Réactifs analytiques nouveaux de l'Union Internationale de Chimie, wurde abgefasst von Prof. Dr. *P. Wenger* und Dr. *R. Duckert*, Laboratoire de chimie analytique de l'Université de Genève, im Auftrag des Bureau de l'Union Internationale de Chimie.

<sup>1)</sup> Helv. 28, 639 (1945).

## 101. Über m-Dis-azobenzol

(29. Mitteilung über Azoverbindungen und ihre Zwischenprodukte<sup>1)</sup>)

von Paul Ruggli und Walter Wüst.

(12. V. 45.)

Nachdem in früheren Untersuchungen<sup>2)</sup> das o- und p-Dis-azobenzol behandelt worden waren, haben wir in der vorliegenden Arbeit das m-Dis-azobenzol (VIII) und einige seiner Derivate dargestellt<sup>3)</sup>. Auch hier führte die bewährte Methode der Umsetzung von Nitrosobenzol mit einem geeigneten aromatischen Amin zum Ziel: es entsteht aus m-Amino-azobenzol (VI) und Nitrosobenzol in kalter Eisessig-Alkohol-Lösung.

Das erforderliche m-Amino-azobenzol (VI) ist bekannt. Es lässt sich am einfachsten nach *G. Charrier* und *A. Beretta*<sup>4)</sup> durch Kondensation von m-Nitranilin mit Nitrosobenzol zu m-Nitro-azobenzol (III) und Reduktion des letzteren mit Natriumsulfid bereiten. Daneben haben wir auch die katalytische Hydrierung von Acetyl-nitranilin (II), Kondensation des m-Amino-acetanilids (IV) mit Nitrosobenzol zu m-Acetamino-azobenzol (VII) und dessen alkalische Verseifung<sup>5)</sup> mit einigen Abänderungen benutzt. Eine weitere mögliche Variante, nämlich die Oxydation des m-Amino-acetanilids (IV) mit Peroxymonoschwefelsäure<sup>6)</sup> zu m-Nitroso-acetanilid (V) und dessen Umsetzung mit Anilin gelang ebenfalls, hat aber keine praktische Bedeutung<sup>7)</sup>.

Von den Zwischenprodukten musste das m-Amino-azobenzol (VI) näher untersucht werden, da sein Schmelzpunkt in der Literatur sehr verschieden, zwischen 54° und 68°, angegeben ist. In der Tat ist die Reinigung nicht einfach. Für das Umkrystallisieren des niedrig schmelzenden Rohproduktes kommen nur reichliche Mengen des zur Zeit schwer erhältlichen Petroläthers in Frage; auch dann fällt die Substanz immer ölig aus und erstarrt erst nachträglich. Wir haben

<sup>1)</sup> Letzte Mitteilung, Helv. **28**, 445 (1945).

<sup>2)</sup> *P. Ruggli* und *J. Rohner*, Helv. **25**, 1533 (1942); *P. Ruggli* und *Ch. Petitjean*, Helv. **21**, 711 (1938); *P. Ruggli* und *M. Stäubli*, Helv. **24**, 1080 (1941); *P. Ruggli* und *E. Iselin*, Helv. **27**, 1711 (1944); vgl. auch *P. Ruggli* und *K. Hölzle*, Helv. **26**, 814 (1943) sowie *P. Ruggli* und *G. Bartusch*, Helv. **27**, 1371 (1944).

<sup>3)</sup> Derivate mit Hydroxyl-auxochrom sind bereits durch Kupplung von 2 Mol Diazoverbindung mit Phenol dargestellt worden. Vgl. *G. Heller*, J. pr. [2] **81**, 184 (1910); *L. Vignon*, Bl. [4] **3**, 1030 (1908); *W. R. Brode* und *L. E. Herdle*, J. Org. Chem. **6**, 713 (1941).

<sup>4)</sup> G. **54**, 980, 981 (1942).

<sup>5)</sup> Nach *Ch. Mills*, Soc. **67**, 927 (1885).

<sup>6)</sup> Vgl. *Y. C. Cain*, Soc. **93**, 683 (1908). Ursprünglich stammt die Methode bekanntlich von *E. Bamberger*.

<sup>7)</sup> Versuch von *A. Businger*.

deshalb die Reinigung über das schön krystallisierte und aus Wasser gut umkrystallisierbare Sulfat vorgenommen. Wenn man dieses mit Bariumhydroxyd zerlegt, so kann man das freie m-Amino-azobenzol nunmehr aus warmem Petroläther direkt in schönen Kryställchen, und zwar unter Umständen in zwei Formen von verschiedenem Schmelzpunkt erhalten. Normalerweise erhält man grosse Drusen langer gelber bis orangegelber Nadeln, deren Smp. 68—69° dem höchsten bisher beobachteten Schmelzpunkt entspricht. Bisweilen findet man daneben auch lange kantige braunrote Spiesse, die den noch höheren, gleichfalls scharfen Smp. 90—91° haben. Letztere werden, wenn sie überhaupt auftreten, aus der Mutterlauge erhalten und geben beim Umkrystallisieren manchmal beide Formen, manchmal ausschliesslich die gelben Nadeln vom Smp. 68° zurück. Die Mischprobe gibt eine Schmelzpunktserniedrigung, doch führt die Acetylierung beider Formen zu demselben Acetylderivat (VII) vom Smp. 131°. Für eine Prüfung, ob die seltener erhaltenen braunroten Spiesse etwa eine cis-Form sein könnten, war ihre Menge noch nicht ausreichend. Alle weiteren Umsetzungen wurden daher mit der „normalen Form“ vom Smp. 68° ausgeführt.

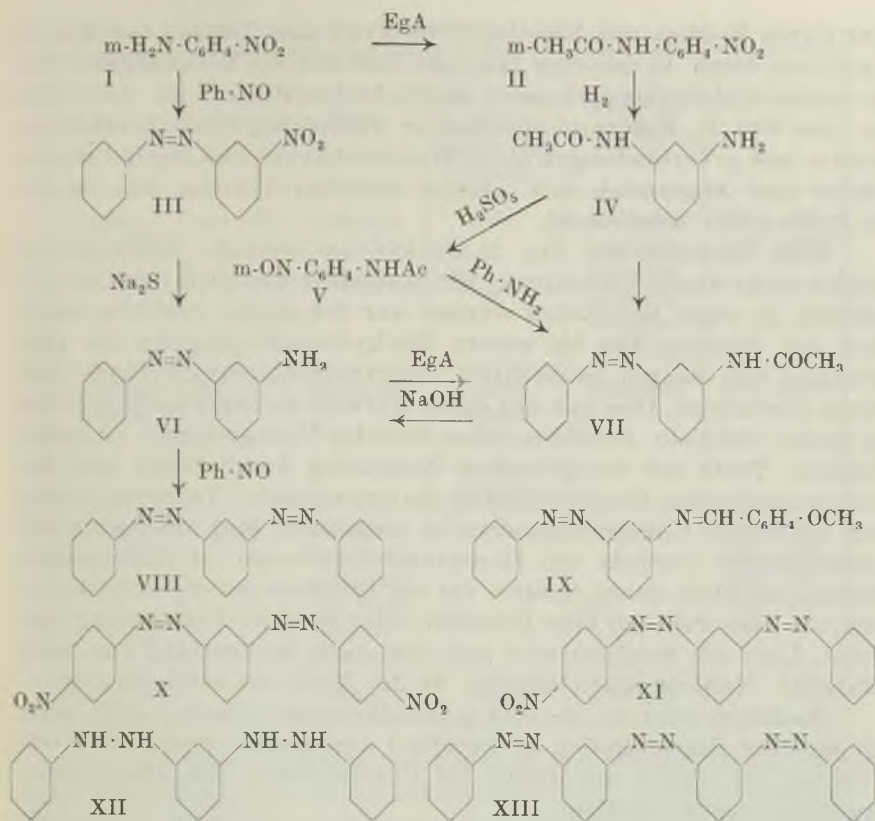
Das Benzal- und Anisal-m-amino-azobenzol (IX), von denen namentlich letzteres schön in gelbbraunen Blättchen krystallisiert, sind wohl zur Charakterisierung, aber nicht zur Reinigung geeignet, da sie durch Säuren sehr schwer zerlegt werden. Die beschriebene Reinigung über das Sulfat ist also vorzuziehen.

Das reine m-Amino-azobenzol (VI) gibt mit Nitrosobenzol in 80-proz. Ausbeute die bräunlich-gelben Krystalle des noch unbekanntes m-Dis-azobenzols (VIII, Smp. 78°). Da dieses leicht zu reinigen ist, haben wir einen Teil der Präparate auch aus der Lösung des rohen m-Amino-azobenzols durch direkte Kondensation mit Nitrosobenzol dargestellt.

Die Nitrierung des m-Disazo-benzols mit Nitriersäure bei 25° ergibt das sehr schwerlösliche gelbrote bis rote p,p'-Dinitro-m-disazo-benzol (X); seine Struktur geht aus der hydrierenden Spaltung hervor, bei der 1,7 Mol p-Phenylen-diamin und etwas m-Phenylendiamin gefunden wurden. Bei etwas milderer Nitrierung entsteht ein gelbes p-Mononitro-m-disazo-benzol (XI), das gleichfalls durch Hydrierung aufgeklärt wurde.

Die milde Hydrierung des m-Disazo-benzols (VIII) erfolgt am besten auf chemischem Wege mit Zinkstaub und Ammoniak in kalter Pyridinlösung. Wird die Lösung sofort nach eingetretener Entfärbung aufgearbeitet, so erhält man das m-Dis-hydrazo-benzol (XII) in farblosen Kryställchen vom Smp. 137—139°. Entsprechend seiner Formel verbraucht es bei der hydrierenden Aufspaltung zu Anilin und m-Phenylen-diamin 2 Mol Wasserstoff.





Während andere von uns untersuchte Hydrazoverbindungen (auch o- und p-Dis-hydrazo-benzol) an der Luft recht empfindlich sind und sich rasch zum Disazkörper oxydieren, ist die *m*-Dis-hydrazo-verbindung (XII) aussergewöhnlich beständig. Die farblosen Krystalle beginnen sich erst nach einer Woche gelblich zu färben und der Schmelzpunkt sinkt nur sehr langsam. Eine raschere Oxydation erwarteten wir in Pyridinlösung an der Luft, doch tritt hierbei nur Zersetzung und Harzbildung ein. Wohl aber gelingt die Dehydrierung durch kurzes Kochen der methylalkoholischen Lösung mit Bleidioxid.

Diese auffallende Beständigkeit von Hydrazo-verbindungen der *m*-Reihe (im Gegensatz zur o- und p-Reihe) haben wir auch in andern Fällen bereits beobachten können. So ist von den kürzlich in unserem Laboratorium dargestellten<sup>1)</sup> drei isomeren Amino-hydrazo-benzolen nur die *m*-Verbindung einige Tage an der Luft beständig, während o- und p-Amino-hydrazo-benzol nicht haltbar sind. Das *m,m'*-Diamino-hydrazo-benzol<sup>2)</sup> ist sogar derart beständig, dass man es

<sup>1)</sup> P. Ruggli und K. Hölzle, Helv. 26, 1191, 1192 (1943).

<sup>2)</sup> P. Ruggli und M. Hinovker, Helv. 17, 407 (1934); dort frühere Literatur.

nur durch Kochen mit Bleidioxid in Xylol zum Diamino-azokörper oxydieren kann. In mancher Hinsicht lässt sich die Beständigkeit von m-Amino-hydrazokörpern oder m-Dis-hydrazobenzol im Anschluss an eine von *R. Robinson*<sup>1)</sup> geäußerte Auffassung dadurch erklären, dass o- und p-Verbindungen unter Wasserstoffverschiebung in Chinonimine und Ammoniak bzw. Amine zerfallen können, was in der m-Reihe nicht möglich ist.

Eine Acetylierung des m-Dis-hydrazo-benzols (XII) gelingt jedoch nicht wegen Verharzung. Mit Essigsäure-anhydrid oder Acetylchlorid, ja sogar mit Keten wurden nur Schmierer erhalten, ebenfalls mit Eisessig. Die bei andern Dis-hydrazokörpern bei der Einwirkung von Säuren beobachtete Disproportionierung<sup>2)</sup> wurde hier nicht beobachtet. Dies gab uns einen Hinweis darauf, dass hier in der m-Reihe vielleicht Benzidin- oder Semidin-Umlagerungen eintreten können. Trotz der weitgehenden Zersetzung durch Säure und der vorauszusehenden Empfindlichkeit des entstehenden Tetramins haben wir zahlreiche Umlagerungsversuche ausgeführt und aus dem rasch verharzenden Produkt ein Di-acetylderivat sowie ein Tri-benzoylderivat erhalten, deren Analyse auf ein Isomeres des m-Dis-hydrazo-benzols, also wohl auf eine Benzidin- oder Semidin-Umlagerung hinweist. Über die Struktur wird man erst nach Beschaffung von mehr Material Näheres sagen können, da die Ausbeute bescheiden ist.

Nachdem jetzt o-, m- und p-Disazo-benzol bekannt sind, seien einige ihrer Eigenschaften in Tabelle I zusammengestellt. Die Feststellung der Farbe soll durch die Untersuchung der Absorptionsspektren ergänzt werden.

Bei unseren Arbeiten über Disazokörper haben wir uns erneut die Frage vorgelegt, ob man die Synthese nicht vereinfachen könnte, indem man die Nitrosobenzol-Reaktion auf Diamine ausdehnt. Versuche mit den Phenylendiaminen sind fehlgeschlagen<sup>3)</sup>, was von *Mills* auf ihre starke Basizität zurückgeführt wurde. Da man auch die leichte Oxydierbarkeit dieser Diamine verantwortlich machen könnte, wurden einige Versuche mit einem o, p-substituierten Diamin, nämlich 4,6-Diamino-m-xylol und Nitrosobenzol ausgeführt, doch erfolgte auch unter milden Bedingungen vollständige Verharzung. Nur wenn beide Aminogruppen in verschiedenen Kernen stehen (Benzidin-Typus), ist die doppelseitige Reaktion in einer Stufe ausführbar<sup>4)</sup>. Ferner gelingt sie einseitig bei Mono-acetyl-diaminen.

<sup>1)</sup> *R. Robinson*, J. Manchester Coll. Techn. **7**, 105 (1913); zitiert nach *E. Knecht* und *F. P. Thompson*, Soc. **125**, 223 (1924) sowie *Fr. Weygand*, B. **73**, 1287 (1940). Dort ist allerdings speziell die Frage der reduzierenden Spaltung behandelt.

<sup>2)</sup> *P. Ruggli* und *J. Rohner*, Helv. **25**, 1535 (1942); *P. Ruggli* und *K. Hölzle*, Helv. **26**, 816 ff. (1934); dort frühere Literatur. *P. Ruggli* und *E. Iselin*, Helv. **27**, 1713, 1714 (1944).

<sup>3)</sup> *Ch. Mills*, Soc. **67**, 925 (1896).

<sup>4)</sup> *E. Bamberger*, B. **29**, 103 (1896); *Büsdorf*, Diss. Basel 1896, S. 54; *P. Ruggli* und *K. Hölzle*, Helv. **26**, 815 (1943).

Tabelle I.

Substanz	Smp.	Farbe	Farbe der 4-proz. Lösung in Benzol, Pyridin oder Dioxan	Farbe in konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Lit.
o-Disazobenzol	106–108°	violettrot	rot <sup>1)</sup>	tief blutrot, beim Stehen nach schwach olivgrün verfärbt	Helv. <b>25</b> , 1533 (1942)
m-Disazobenzol	78–79°	braungelb	dunkel orange, etwas tiefer als Azobenzol	braungelb	diese Arbeit
p-Disazobenzol	167°	orange, ähnlich wie Azobenzol, aber mehr kupferglänzend	rot <sup>2)</sup>	tiefrot	Helv. <b>21</b> , 720 (1938) und frühere Lit.
Azobenzol	68°	orange	orange	rein gelb	

Ein rascherer Aufstieg zu höheren Azo-Verbindungen erfolgt durch Behandlung von m-Amino-azobenzol mit Wasserstoffperoxyd. Der entstehende Disazo-azoxy-Körper leitet sich von m, m'-Tris-azobenzol (XIII) ab, da er durch Reduktion in dieses übergeführt werden konnte. Das Reduktionsprodukt erwies sich mit einem aus m, m'-Diamino-azobenzol und zwei Mol Nitrosobenzol früher in unserem Laboratorium erhaltenen Trisazobenzol als identisch.

Dem Kuratorium der *Ciba-Stiftung* und der *J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung* sprechen wir für die Gewährung von Mitteln unseren verbindlichsten Dank aus.

### Experimenteller Teil.

#### m-Nitro-azobenzol (III).

Die Darstellung erfolgt nach *G. Charrier* und *A. Beretta*<sup>3)</sup>, indem man 27,6 g m-Nitranilin in 240 cm<sup>3</sup> Eisessig von 40° löst und nach Zusatz von 23,4 g Nitrosobenzol bis zur Lösung umschwenkt. Nach zweitägigem Stehen im Dunkeln lassen sich 31 g m-Nitro-azobenzol vom Smp. 94° (rein 96°) absaugen. Die Mutterlauge gibt nach Zusatz von 80 cm<sup>3</sup> Wasser weitere 5 g vom Smp. 90°. Stärkeres Verdünnen gibt nur harzige Produkte. Nur die zweite Krystallisation wird aus der dreifachen Menge Alkohol umkrystallisiert.

<sup>1)</sup> Ähnlich wie p-Disazobenzol-Lösung.

<sup>2)</sup> Ähnlich wie o-Disazobenzol. Eine 0,125-proz. benzolische Lösung von p-Disazobenzol gleicht einer 4-proz. Azobenzol-Lösung.

<sup>3)</sup> G. **54**, 980 (1924).

m-Amino-azobenzol (VI).

Die Substanz wurde gleichfalls nach Charrier und Beretta<sup>1)</sup> durch Reduktion von 11 g m-Nitro-azobenzol (Smp. 94<sup>0</sup>) mit alkoholisch-wässrigem Natriumsulfid am Rückflusskühler dargestellt. Die Mischung haben wir nach dem Abklingen der spontanen Reaktion noch eine halbe Stunde auf lebhaft siedendem Wasserbad zum Kochen erhitzt und heiss mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, worauf man nach Stehen über Nacht die schwefelhaltige Krystallmasse absaugte. Wegen Mangel an Ligroin haben wir sie mit 50 cm<sup>3</sup> Alkohol ausgekocht und über Nacht stehen gelassen, worauf sich der Schwefel leicht absaugen liess. Am einfachsten fällt man nun in der Wärme mit 15 cm<sup>3</sup> heissem Wasser, lässt 48 Stunden stehen und saugt den Krystallbrei ab. Lässt man ihn unter gelegentlichem Verreiben mehrere Tage an der Luft trocknen, so erhält man 6,5 g oder 69% d. Th. vom Smp. 66—67<sup>0</sup>.

Reinigung über das Sulfat. Zur Reinigung haben wir die Base nicht isoliert, sondern im Laufe der obigen Vorschrift nach Abfiltrieren des Schwefels und Nachspülen mit 10 cm<sup>3</sup> Alkohol die gesamte alkoholische Lösung der Base (Volum 60 cm<sup>3</sup>) direkt mit 60 cm<sup>3</sup> 50-proz. Schwefelsäure versetzt und den entstehenden Niederschlag von Sulfat durch Erwärmen auf dem Wasserbad wieder in Lösung gebracht. Beim Stehen über Nacht scheiden sich schöne braunrote Krystalle ab, die abgesaugt und getrocknet 10—11 g wiegen (60—67% d. Th.).

1 Liter 1-proz. Schwefelsäure wird auf 90<sup>0</sup> erwärmt und mit 10 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt, worauf man 10 g fein gepulvertes m-Amino-azobenzol-sulfat unter Rühren hinzugebt. Nach erfolgter Lösung wird heiss von einer geringen Menge Harz abfiltriert. Beim Erkalten krystallisiert das reine Amino-azobenzol-sulfat in braungelben Nadelchen aus; Ausbeute nach Trocknen auf Ton 4,5—5 g vom Zersetzungspunkt 190—192<sup>0</sup>. (Die Mutterlauge gibt mit weitem Mengen Schwefelsäure keine Fällung, wohl aber mit Natronlauge gelbe Flocken, die aus ziemlich reinem m-Amino-azobenzol bestehen und aus Petroläther umkrystallisiert werden.)

Das Sulfat wird auch durch mehrmalige Behandlung mit Natronlauge nur schwer zerlegt; bei der Base erkennt man jede Sulfat-Beimischung an der Unvollständigkeit des Schmelzens. Man verfährt daher besser in folgender Weise. 6 g umkrystallisiertes Sulfat werden gepulvert, in einer Schale mit etwa 30 cm<sup>3</sup> Wasser angeteigt und mit 3,6 g gepulvertem Bariumhydroxyd oder der entsprechenden Menge Lösung unter öfterem Verreiben eine Stunde auf 50<sup>0</sup> erwärmt. Man saugt den Niederschlag von Bariumsulfat und m-Amino-azobenzol ab und wäscht ihn mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach Trocknen auf Ton kocht man mit Petroläther aus und erhält grosse gelbe bis orange gelbe Nadelbüschel vom Smp. 69—70<sup>0</sup>.

Sehr rein ist auch das beim Umkrystallisieren des Sulfates aus der Mutterlauge mit Natronlauge gefällte Produkt; es hat nach einmaligem Umlösen den Smp. 68<sup>0</sup> <sup>2)</sup>. Bisweilen krystallisieren daneben lange kantige braunrote Spiesse vom Smp. 90—91<sup>0</sup>, die mechanisch abgetrennt wurden. Die Acetylierung aller reinen Präparate ergab ein m-Acetaminobenzol vom Smp. 131<sup>0</sup> <sup>3)</sup>.

Das Benzalderivat entsteht, wenn man 1 g m-Amino-azobenzol mit 0,7 g Benzaldehyd (1,2 Mol) im Ölbad eine Stunde auf 140—150<sup>0</sup> erhitzt. Nach Erkalten wird die Masse in einigen Stunden fest und durch Anreiben mit wenig Petroläther hell und spröde. Nach wiederholtem Umlösen aus wenig Alkohol gelborange Nadelchen vom Smp. 73—74<sup>0</sup>.

4,630 mg Subst. gaben 13,618 mg CO<sub>2</sub> und 2,214 mg H<sub>2</sub>O

3,350 mg Subst. gaben 0,443 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24<sup>0</sup>, 742 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 80,00 H 5,26 N 14,74%

Gef. „ 80,22 „ 5,34 „ 14,84%

Schöner ist das Anisalderivat (IX), das man analog durch einstündiges Erhitzen von 1 g m-Amino-azobenzol mit 0,8 g Anisaldehyd auf 150—160<sup>0</sup> erhält. Die Substanz

<sup>1)</sup> G. 54, 981 (1924).

<sup>2)</sup> Charrier und Beretta: 62<sup>0</sup>; Hantzsch und Burawoy: 67<sup>0</sup>, vgl. B. 63, 1762 (1930).

<sup>3)</sup> Ch. Mills: 130—131<sup>0</sup>, Soc. 67, 927 (1885).

krystallisiert beim Erkalten sofort und wird aus 15 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol umgelöst. Gelbbraune Blättchen vom Smp. 112°.

3,944 mg Subst. gaben 11,030 mg CO<sub>2</sub> und 1,951 mg H<sub>2</sub>O

3,330 mg Subst. gaben 0,392 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 744 mm)

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 76,19 H 5,40 N 13,33%

Gef. „ 76,27 „ 5,53 „ 13,25%

#### m-Nitro-acetanilid (II).

Die Substanz wurde nach *A. Kaufmann*<sup>1)</sup> dargestellt, indem zu einer unter Rückfluss kochenden Lösung von 138 g m-Nitranilin in 500 cm<sup>3</sup> Benzol langsam durch den Rückflusskühler 105 g Essigsäure-anhydrid zugetropft wurden. Die Reaktionswärme erhält das Benzol ohne weitere Wärmezufuhr im Sieden. Nach beendetem Zutropfen krystallisieren bis 180 g m-Nitro-acetanilid vom Smp. 150—151° (Lit. 152°). Das Umkrystallisieren aus Methyl- oder Äthylalkohol ist für die weitere Verarbeitung unnötig.

#### m-Amino-acetanilid (Acetyl-m-phenylendiamin) (IV).

Diese Substanz wurde von *Wallach* und *Schulze*<sup>2)</sup> durch Halbacetylierung von m-Phenylendiamin mit Eisessig erhalten. Nach *Ch. Mills*<sup>3)</sup> wird m-Nitro-acetanilid mit Eisenpulver und verdünnter Essigsäure reduziert. Wir haben die Reaktion katalytisch durchgeführt, am glattesten unter Hochdruck, doch gelingt sie auch unter den gewöhnlichen Hydrierungsbedingungen.

140 g m-Nitro-acetanilid werden in 500 cm<sup>3</sup> Essigester unter Zusatz von einigen Tropfen Wasser aufgeschlämmt und nach Zugabe eines Löffels *Raney-Nickel* (etwa 8 g trocken) bei 100 Atm. Wasserstoffdruck geschüttelt. Manchmal kommt die Reaktion bei Zimmertemperatur von selbst in Gang, andernfalls erwärmt man auf etwa 50°, bis der Druck abzunehmen beginnt. Nach Abstellen der Heizung erwärmt sich die Masse meist von selbst, so dass nach einstündigem Schütteln der Druck konstant ist. Man schüttelt noch eine weitere Stunde und destilliert darauf von dem filtrierten Bombeninhalte 400 cm<sup>3</sup> ab. Beim Erkalten bildet sich ein Krystallbrei, der nach Absaugen und Trocknen im Vakuumexsikkator 105 g m-Amino-acetanilid hinterlässt.

Das Rohprodukt zeigt den Smp. 80—81° (Lit. 86,5 oder 89°), ist also recht rein und wird direkt weiter verwendet. Das Umkrystallisieren durch Lösen in der gleichen Menge Aceton und Zusatz von Benzol gelingt nicht sehr gut.

#### m-Acetamino-azobenzol (VII).

Die Kondensation von m-Amino-acetanilid mit Nitrosobenzol wurde nach *Ch. Mills*<sup>4)</sup> ausgeführt. Da wir aus 8 g Aminoverbindung und 6 g Nitrosobenzol statt 5 g nur 3 g einmal umkrystallisiertes Produkt erhielten, wurde die Darstellung ein wenig abgeändert, so dass sie wenigstens 3,7 g reines Produkt ergab. Da sich bei 5° immer Nitrosobenzol ausscheidet, wurde öfter geschüttelt und die Reaktionszeit auf 2½ Stunden verlängert. Nach Aufgiessen auf Eis wurde neutralisiert und die schwarze Fällung über Nacht stehen gelassen, worauf sie besser filtrierbar war. Der rohe Niederschlag wurde direkt aus 50 cm<sup>3</sup> 35-proz. Essigsäure umkrystallisiert und ergab 3,7 g m-Acetamino-azobenzol vom Smp. 125—126° (*Mills*: 130—131°).

Das m-Acetamino-azobenzol wurde in unserm Laboratorium von *A. Businger* auch durch Kondensation von m-Nitroso-acetanilid mit Anilin erhalten. 0,6 g m-Nitroso-acetanilid<sup>5)</sup> wurden mit 2 cm<sup>3</sup> Anilin, 2 cm<sup>3</sup> Alkohol und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig verrührt. Die Temperatur stieg von selbst auf 31°, worauf man zunächst im Wasserbad von 50° und dann eine Stunde im Bad von 70° erwärmte. Da bei 12-stündigem Stehen nichts krystallisierte, verdünnte man mit 100 cm<sup>3</sup> Äther und schüttelte mit 5-proz. Salzsäure, 5-proz. Soda-lösung und Wasser aus. Beim Abdestillieren hinterblieb ein gelbrotes Öl, das sofort krystallisierte und bei 125—128° schmolz.

<sup>1)</sup> B. 42, 3482 (1909).      <sup>3)</sup> Soc. 67, 927 (1885).

<sup>2)</sup> B. 15, 3020 (1882).      <sup>4)</sup> Soc. 67, 927 (1885).

<sup>5)</sup> Y. C. Cain, Soc. 93, 683 (1908).

Die Verseifung zu m-Amino-azobenzol wurde von *Ch. Mills* mit konz. Natronlauge, von *A. Hantzsch* und *A. Burawoy*<sup>1)</sup> mit Natrium-äthylat ausgeführt. Wir kochten 2,5 g Substanz mit 2 cm<sup>3</sup> Alkohol und 15 cm<sup>3</sup> 45-proz. Natronlauge 2½ Stunden auf dem *Babo*-Trichter unter Rückfluss. Nach Erkalten wurde die Substanz über Glaswolle abfiltriert und gewaschen. Nach Umkrystallisieren erhielten wir 2,1 g gelbe Nadelchen vom Smp. 57°, übereinstimmend mit *Mills*. Der Unterschied gegenüber den oben erwähnten Schmelzpunkten (68° bzw. 90°) des durch Reduktion von m-Nitro-azobenzol erhaltenen Präparates ist noch aufzuklären.

#### m-Dis-azobenzol (VIII).

a) Aus reinem m-Amino-azobenzol. 1,5 g reinstes Produkt (Smp. 68°) werden unter gelindem Erwärmen in 8 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und nach Erkalten mit einer gleichfalls erkalteten Lösung von 0,82 g Nitrosobenzol (1,02 Mol) in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 7 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt. Sollte die Temperatur über 25° steigen, so kann man gelinde kühlen. Die Farbe wird fast sofort bräunlich und nach einer Stunde beginnt die Abscheidung von Krystallen, die am andern Tag abgesaugt und durch Verreiben mit eiskaltem Methanol gewaschen werden. Das Rohprodukt (1,55 g) schmilzt bei 72—74°. Aus der Mutterlauge erhält man beim Eindunsten noch weitere Anteile von gleichem oder etwas niedrigerem Schmelzpunkt, die ebenfalls mit Methanol gewaschen werden, Gesamtausbeute 80% d. Th. Zum Umkrystallisieren eignet sich am besten die 40-fache Menge heissen Methylalkohols, die 10-fache Menge Äthylalkohol oder die 8-fache Menge Eisessig von 60°. Braungelbe, in grösseren Drusen hellbraune Nadelbüschel vom Smp. 78—79°. Die heisse methanolische Lösung ist orange, ähnlich einer Bichromatlösung.

4,412 mg Subst. gaben 12,264 mg CO<sub>2</sub> und 1,998 mg H<sub>2</sub>O

2,015 mg Subst. gaben 0,340 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 745 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 75,52 H 4,89 N 19,58%

Gef. „ 75,81 „ 5,07 „ 19,34%

Leicht löslich in kaltem Benzol und Dioxan, weniger in Methanol, Petroläther und Eisessig.

b) Aus roher m-Amino-azobenzollösung. Für grössere Ansätze ist es bequem, direkt die vom Schwefel abfiltrierte alkoholische Lösung (vgl. die Reduktion des Nitro-azobenzols mit Natriumsulfid) zu verwenden, natürlich ohne Fällung mit Wasser. 120 cm<sup>3</sup> rohe alkoholische Lösung aus 2 Ansätzen von 11 g Nitro-azokörper werden mit 30 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Nach Zugabe von 10,3 g Nitrosobenzol wird unter Umschwenken auf 35° erwärmt und die klare dunkelbraune Lösung 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die braunen Krystalle von m-Dis-azobenzol werden abgesaugt, Ausbeute 16,7 g vom Rohsmp. 64—70°. Aus der Alkohol-Eisessig-Mutterlauge sind weitere 2,5 g von niederem Schmelzpunkt erhältlich, so dass die gesamte Rohausbeute bis 70% beträgt, wobei zu bedenken ist, dass diese Ausbeute zwei Reaktionen (Reduktion und Kondensation) umfasst. Das Produkt wird wiederholt aus Äthylalkohol in Gegenwart von Tierkohle umkrystallisiert.

Sollte das rohe m-Dis-azobenzol schwarzbraun aussehen, so wird es zweckmässig vorgereinigt, indem man es in der dreifachen Menge Benzol kalt oder unter gelindem Anwärmen löst, ohne Filtration die gleiche Menge Petroläther zusetzt und eine Stunde stehen lässt. Hierdurch werden dunkle Schmierer gefällt. Die nun filtrierte Lösung ist wesentlich heller und wird zur Trockne eingedunstet oder abdestilliert, worauf der Rückstand aus Methanol, Äthylalkohol oder wenig Eisessig umkrystallisiert werden kann.

#### p, p'-Dinitro-m-disazo-benzol (X).

2 g m-Disazo-benzol werden portionsweise in eine Mischung von 5 cm<sup>3</sup> rauchender Salpetersäure und 5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei man durch Kühlung dafür sorgt, dass die Innentemperatur nicht über 25° steigt. Nach einigen Stunden Stehen bei

<sup>1)</sup> B. 63, 1762 (1930).

Zimmertemperatur beginnt die Krystallisation. Nach Steben über Nacht saugt man den braunroten Krystallbrei durch ein Glasfilter ab, verreibt ihn mit 10 cm<sup>3</sup> Methylalkohol und erhält bei erneutem Absaugen 2,4 g vom Smp. 150—160°. Offenbar ist die Substanz nicht ganz einheitlich, da der Schmelzpunkt durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Essigsäure-anhydrid und schliesslich aus der 40-fachen Menge Eisessig auf 213—215° steigt.

3,998 mg Subst. gaben 8,391 mg CO<sub>2</sub> und 1,293 mg H<sub>2</sub>O  
 1,820 mg Subst. gaben 0,354 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 734 mm)  
 C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 57,45 H 3,57 N 22,34%  
 Gef. „ 57,24 „ 3,62 „ 22,18%

Die Substanz löst sich in heissem Essigsäure-anhydrid, Eisessig, hoch siedenden Estern und Nitrobenzol. Aus Essigsäure-anhydrid erhält man mikroskopische rotgelbe Nadelchen, durch Verdunsten einer Eisessiglösung schöne rote Platten.

Die Hydrierung von 0,5 g reiner Substanz erfolgte in alkoholischer Suspension mit *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur. In 3 Stunden wurden 312 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (18°, 742 mm) aufgenommen, während sich für 20 Wasserstoffatome 315 cm<sup>3</sup> berechnen. Das Filtrat wurde bis auf 5 cm<sup>3</sup> eingedampft und mit 15 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt. Über Nacht krystallisierten 0,29 g Diacetyl-p-phenylen-diamin (ber. 0,35 g), das nach Umlösen aus Eisessig bei 302° schmolz und durch die Mischprobe identifiziert wurde. Die Mutterlauge hinterliess einen Rückstand, der mit Wasser und Tierkohle gekocht und filtriert beim Eindampfen Diacetyl-m-phenylen-diamin vom Smp. 192° ergab.

#### p-Nitro-m-disazo-benzol (XI).

2 g m-Disazo-benzol werden in 5 cm<sup>3</sup> einer Mischung von einem Teil rauchender Salpetersäure und 4 Teilen gewöhnlicher konz. Salpetersäure eingetragen, wobei sich an der Oberfläche ein schwarzbraunes Öl abscheidet, das nach 24 Stunden fest wird. Der zerdrückte Krystallkuchen wird auf einem Glasfilter abgepresst und gibt nach Verreiben mit 5 cm<sup>3</sup> Methylalkohol 2,4 g eines gelben krystallinen Pulvers vom Smp. 110—115°, das nach Umkrystallisieren aus 10 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid und anschliessend aus Eisessig bei 153—155° schmilzt. Bei langsamem Erkalten erhält man mikroskopische orange-gelbe Nadelbüschel, löslich in heissem Chloroform oder Benzol, schwerlöslich in Alkohol.

1,995 mg Subst. gaben 0,370 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 738 mm)  
 C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> Ber. N 21,15 Gef. N 21,20%

Die Hydrierung ergab eine Aufnahme von 14 Wasserstoffatomen, wobei p- und m-Phenylen-diamin in Form ihrer Diacetyl-derivate isoliert wurden.

#### m-Dis-hydrazo-benzol (XII).

2 g reines m-Disazo-benzol werden in 20 cm<sup>3</sup> kaltem Pyridin gelöst und mit 6 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniak und 6 g Zinkstaub versetzt. Bei gutem Rühren mit dem Thermometer steigt die Temperatur in 10 Minuten auf etwa 26°, wobei das inzwischen ausgefallene Disazo-benzol wieder in Lösung geht und die Farbe sich aufhellt. Wenn die Selbsterwärmung abklingt, erwärmt man im Wasserbad noch 15 Minuten auf 35—40°, bis die Lösung farblos ist und filtriert rasch in eine Mischung von 120 g Eis und 30 cm<sup>3</sup> gesättigter Kochsalzlösung. Der Zinkschlamm kann mit etwas Pyridin nachgewaschen werden. Das Dis-hydrazobenzol fällt zunächst als hellgelbes Öl aus, wird aber in 1—2 Stunden krystallin. Nach 5 Stunden wird abgesaugt und mit Wasser bis zum Verschwinden des Pyridingeruchs gewaschen. Die auf Ton abgepresste Substanz ergibt nach mehrstündigem Trocknen im Vakuumexsikkator 1,7 g Rohprodukt.

Zur Reinigung nimmt man es in 15 cm<sup>3</sup> Chloroform auf, entfernt etwas Feuchtigkeit durch kurzes Erwärmen mit Natriumsulfat und versetzt nach Filtration die siedende Lösung auf dem Wasserbad mit 30 cm<sup>3</sup> heissem Ligroin. Beim Erkalten krystallisieren 1,3—1,4 g durchsichtige Prismen von m-Dis-hydrazobenzol, die meist schwach gelblich

sind. Aus der 100-fachen Menge Ligroin erhält man die Substanz in farblosen wasserklaren kleinen Prismen vom Smp. 137—139°.

3,146 mg Subst. gaben 8,570 mg CO<sub>2</sub> und 1,789 mg H<sub>2</sub>O  
 2,250 mg Subst. gaben 0,373 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 746 mm)  
 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 74,44 H 6,25 N 19,31%  
 Gef. „ 74,29 „ 6,36 „ 19,22%

Die Hydrierung von 0,4 g in 15 cm<sup>3</sup> Alkohol (*Raney-Nickel*, Zimmertemperatur) verbrauchte 78 cm<sup>3</sup> (20°, 739 mm); für die Aufnahme von 4 Atomen berechnen sich 70,2 cm<sup>3</sup>. Das durch vorsichtige Destillation von Alkohol befreite Filtrat ergab bei 15 Minuten langer Destillation mit Wasserdampf Anilin, das in Form von 0,30 g Anilinhydrochlorid (ber. 0,34 g) isoliert wurde. Aus der Mutterlauge wurden durch Eindampfen mit Salzsäure 0,20 g m-Phenylendiaminhydrochlorid (ber. 0,25 g) isoliert, das als Dibenzoylderivat vom Smp. 237—239° (Lit. 240°) identifiziert wurde.

Dehydrierung des m-Dis-hydrazobenzols. Bei trockenem Liegen an der Luft fiel der Smp. 137° nach zwei Wochen auf 133—135°, nach einer weiteren Woche auf 129—132°. Lange Zeit blieb er bei etwa 105—115° (sintern bei etwa 80°) und erreichte erst nach 7 Monaten den ungefähren Smp. 73—76° des m-Disazobenzols (VIII), mit dem die Substanz durch die Mischprobe identifiziert wurde. Ähnliche Versuche in Lösung gaben vorwiegend Harz.

Zur praktischen Dehydrierung wurden 0,2 g reines Dis-hydrazobenzol unter gelindem Erwärmen in 4 cm<sup>3</sup> Methylalkohol gelöst und mit 0,3 g Bleidioxid eine halbe Minute gekocht. Aus dem Rückstand des Filtrats erhielt man nach Umkrystallisieren 0,15 g m-Disazobenzol.

Acetyl-derivat des Umlagerungsprodukts. 1 g m-Dis-hydrazobenzol, das einmal aus Chloroform-Petroläther umkrystallisiert war, wurde mit 4 cm<sup>3</sup> 15-proz. Salzsäure versetzt, wobei die Temperatur in wenigen Sekunden auf 40° stieg; stärkere Erwärmung wurde durch Eiskühlung vermieden. Während 3 Minuten wurde die Substanz mit dem Thermometer verrieben, wobei sie sich dunkel färbte und teilweise löste. Darauf fiel die Temperatur und der gelöste Anteil schied sich als dunkelbraunes Krystallpulver wieder aus, worauf man die ganze Masse in eine Lösung von 3 g Natriumacetat (Trihydrat) in 30 cm<sup>3</sup> Eiswasser goss. Die rotbraune Masse wurde rasch abfiltriert, wenige Sekunden auf Ton gepresst, wobei sie verharzte, und sofort mit 4 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid verrieben. Unter geringer Selbsterwärmung zerfiel die Masse in ein dunkelbraunes Pulver. Nach einigen Stunden wurde abgesaugt, auf Ton gepresst und mit 2 cm<sup>3</sup> Methylalkohol verrieben, wobei man 0,1 g gelbes Krystallpulver (etwa 8% d. Th.) vom Smp. 264—267° erhielt. Zur Analyse löste man die Substanz in der 50-fachen Menge kochendem Methylalkohol und liess möglichst langsam verdunsten, wobei man nach einer Woche prächtige rubinrote Rhomben vom Smp. 273° erhielt, die auf ein Diacetyl-derivat des Dis-hydrazobenzols oder richtiger eines isomeren Umlagerungsproduktes stimmen. Versetzt man die heisse Methylalkohol-Lösung bis zur Trübung mit heissem Wasser, so erhält man beim Erkalten gelbe verfilzte mikroskopische Nadelchen vom gleichen Schmelzpunkt. Zur Analyse diente die rote Form.

3,607 mg Subst. gaben 9,336 mg CO<sub>2</sub> und 1,930 mg H<sub>2</sub>O  
 2,750 mg Subst. gaben 0,355 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 739 mm)  
 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 70,59 H 5,88 N 14,97%  
 Gef. „ 70,59 „ 5,99 „ 14,88%

Die Substanz ist schwerlöslich in den meisten Lösungsmitteln, auch in Chloroform und Benzol, leichter in Eisessig, Alkohol, Methylalkohol und Amylalkohol. Nur die oben geschilderte Methode gibt brauchbare Krystalle. Ein Versuch zur Einführung weiterer Acetylgruppen durch 15 Minuten langes Kochen mit Essigsäureanhydrid ergab die Substanz unverändert zurück.

Benzoyl-derivat des Umlagerungsproduktes. 1 g reines m-Dis-hydrazobenzol wurde fein gepulvert in 5 cm<sup>3</sup> auf 3° abgekühlte 12,5-proz. Salzsäure eingetragen. Unter Rühren mit dem Thermometer liess man die Temperatur langsam auf 25° steigen



und kühlte, falls sie höher stieg. Das Pulver nahm hierauf eine matte goldgelbe Farbe an. Als nach einer halben Stunde die Temperatur nicht mehr von selbst stieg, erwärmte man kurz auf 30°, liess 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und setzte darauf unter Kühlung und Rühren 3 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid zu. Die Masse wurde in einer Reibschale zuerst tropfenweise, dann in grösseren Portionen mit 15-proz. Natronlauge bis zur bleibenden alkalischen Reaktion versetzt. Die entstehende Schmiere wurde bei anhaltendem Verreiben etwas fester. Nun wurde die Lauge abgegossen und durch neue ersetzt, zu der man Alkohol zugegeben hatte. Nach gutem Rühren und Stehenlassen über Nacht wurde abgesaugt, eine Stunde lang mit 30 cm<sup>3</sup> Alkohol ausgekocht und das hellgelbe Pulver abgesaugt. Ausbeute 0,8 g vom Smp. 260—270°; durch Umlösen aus der 50-fachen Menge Oxalester erhielt man 0,6 g mikroskopische gelbe Nadelchen vom Smp. 275—280°, die auf ein Tribenzoyl-derivat stimmen.

3,740 mg Subst. gaben 10,644 mg CO<sub>2</sub> und 1,677 mg H<sub>2</sub>O

3,532 mg Subst. gaben 0,290 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 753 mm)

C<sub>39</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 77,74 H 4,98 N 9,30%

Gef. „ 77,62 „ 5,02 „ 9,61%

m-Amino-azobenzol und Wasserstoffperoxyd; Derivat des m, m'-Tris-azobenzols.

2,5 g m-Amino-azobenzol (VI) wurden in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig unter gelindem Erwärmen gelöst und nach Erkalten auf einmal mit 1,7 g 30-proz. Perhydrol versetzt. Man rührte bei Zimmertemperatur zwei Stunden und liess über Nacht stehen. Die teilweise harzige Krystallmasse wurde abgesaugt; nach Abpressen auf Ton 0,7 g. Nach zweimaligem Umlösen aus je 2 cm<sup>3</sup> heissem Benzol erhielt man 0,18 g braungelbe spiessige Krystalle vom Smp. 134—137°, die auf einen Disazo-azoxykörper stimmen.

3,412 mg Subst. gaben 8,915 mg CO<sub>2</sub> und 1,497 mg H<sub>2</sub>O

2,055 mg Subst. gaben 0,370 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 754 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>6</sub> Ber. C 70,94 H 4,43 N 20,69%

Gef. „ 71,26 „ 4,91 „ 20,88%

Reduktion zu m, m'-Trisazo-benzol (XIII). 0,2 g wurden in 4 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 1 g Zinkstaub versetzt. Die Temperatur stieg in wenigen Minuten auf 60°; als sie fiel, wurde noch eine Minute zum schwachen Sieden erhitzt und die etwas heller gewordene Lösung heiss filtriert. Nach Verdunsten des Lösungsmittels wurde der orangebraune Rückstand aus 40 cm<sup>3</sup> Alkohol umkrystallisiert, wodurch 0,15 g braungelbes Krystallpulver vom Smp. 164—165° erhalten wurden, die mit einem Präparat von P. Ruggli und M. Hinovker<sup>1)</sup> vom Smp. 165° keine Schmelzpunktserniedrigung gaben und auch in der Farbe übereinstimmten. Das neue Produkt wurde analysiert.

4,281 mg Subst. gaben 11,550 mg CO<sub>2</sub> und 1,879 mg H<sub>2</sub>O

2,175 mg Subst. gaben 0,406 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 736 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 73,85 H 4,62 N 21,54%

Gef. „ 73,58 „ 4,91 „ 21,39%

Auch die Synthese nach Ruggli-Hinovker wurde etwas abgeändert wiederholt, wobei man von 1 g m, m'-Diamino-azobenzol ausging. Die Temperatur bei der Kondensation mit Nitrosobenzol wurde auf 50—60° ermässigt, wofür die Zeit auf eine Stunde verlängert wurde. So erhielten wir eine bessere Rohausbeute, nämlich 1,7 g. Die Substanz wurde wegen ihrer Empfindlichkeit nicht aus Eisessig, sondern aus 350 cm<sup>3</sup> Alkohol umkrystallisiert und ergab 1,35 g gelbbraunes Krystallpulver vom Smp. 165°.

3,377 mg Subst. gaben 9,173 mg CO<sub>2</sub> und 1,413 mg H<sub>2</sub>O

1,780 mg Subst. gaben 0,337 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 736 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 73,85 H 4,62 N 21,54%

Gef. „ 74,08 „ 4,68 „ 21,73%

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

<sup>1)</sup> Helv. 17, 981, 982, 991, 992 (1934).

### Verleihung der Werdermedaille im Jahr 1945.

Der Stiftungsrat der im letzten Jahr gegründeten Prof. J. Werder-Stiftung hat neulich in Bern unter dem Vorsitz seines Präsidenten, Herrn Fürsprech Armin Hodler, die Bedingungen für die zukünftige Verleihung der Werdermedaille festgelegt. Die in Frage stehende Auszeichnung kann verliehen werden an Personen schweizerischer Nationalität, die sich auf dem Gebiete der Lebensmittelchemie ausgezeichnet oder in anderer Weise grosse Verdienste um die Kontrolle, Gesetzgebung oder Technologie der Lebensmittel erworben haben. Ausnahmsweise kann die Medaille auch ausländischen Forschern zuerkannt werden.

Bewerber um die Werdermedaille haben ihre Gesuche mit schriftlicher Begründung bis spätestens zum 15. Juli 1945 an den Stiftungsrat der Prof. J. Werder-Stiftung, Bern, Laupenstrasse 19, einzureichen.

---

### Remise de la médaille Werder en 1945.

Le Conseil de la Fondation du professeur J. Werder, instituée l'année dernière, s'est réuni récemment à Berne sous la présidence de M. Armin Hodler pour fixer les conditions auxquelles la médaille Werder sera désormais décernée. Elle pourra l'être aux personnes de nationalité suisse qui se sont distinguées dans le domaine de la chimie alimentaire ou qui, de toute autre manière, se sont acquis de grands mérites dans le contrôle, la législation ou la technologie des denrées alimentaires. La médaille peut être, exceptionnellement, aussi décernée à des savants étrangers.

Les candidats à la médaille Werder doivent présenter par écrit une requête dûment fondée au Conseil de la Fondation du professeur J. Werder, Laupenstrasse 19, Berne, pour le 15 juillet 1945 au plus tard.

---

### Conferimento della medaglia Werder nell'anno 1945.

Il Consiglio della fondazione del Prof. J. Werder, creata l'anno scorso, s'è riunito ultimamente a Berna sotto la presidenza del signor avvocato Armin Hodler per fissare le condizioni alle quali, in avvenire, avrà luogo il conferimento della medaglia Werder. Questa onorificenza può essere attribuita a persone di nazionalità svizzera, che si sono distinte nel campo della chimica alimentare o hanno acquistato, in altro modo, grandi meriti nel controllo, nella legislazione e tecnologia delle derrate alimentari. In via eccezionale, la medaglia può essere conferita anche a scienziati stranieri.

I candidati alla medaglia Werder dovranno presentare le loro domande, con motivazione scritta, al Consiglio della Fondazione del Prof. J. Werder, a Berna, Laupenstrasse 19, entro il 15 luglio 1945.